

- 故障分析与排除[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(1): 61-62.
- [6] 杨富强, 羊芳玲. Sysmex XT-1800i 血细胞分析仪 WBC 计数偏低故障 3 例[J]. 医疗卫生装备, 2009, 30(1): 116.
- [7] 罗晓璐. XT-1800i 全自动血细胞分析仪常见故障及处理[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(3): 127.
- 个案与短篇 •
- [8] 柳欣琦. Sysmex XE12100 自动血液分析仪原理与维修[J]. 中国医疗设备, 2008, 23(1): 105-107.
- (收稿日期: 2015-02-10)

肝脏单形性血管平滑肌脂肪瘤 2 例

杨达荣, 杨 柳, 徐红梅, 李昌秀, 刘俊玲, 吴时军, 张 黎
(重庆市合川区人民医院病理科, 重庆 401520)

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 14. 082 文献标识码: C 文章编号: 1673-4130(2015)14-2127-02

血管平滑肌脂肪瘤(AML)是一种较少见的疾病, 多见于肾脏, 经典型的 AML 由厚壁血管、平滑肌、脂肪 3 种成分组成。而发生于肝脏, 由其中一种成分为主构成的单形性血管平滑肌脂肪瘤(MA)罕见报道。因认识不足加之其临床表现的不典型, 临床、影像学均容易误诊。现将本院收治的 2 例(MA)进行回顾性分析并复习文献, 以提高认识。

1 临床资料

例 1, 女, 57 岁, 因“反复右上腹隐痛 8 年, 再发并加重 4 天”入院。余无特殊。实验室检查: 血常规、肝功能、肾功能正常; 乙型肝炎两对半阴性; 肿瘤标志物: 甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 1523(CA1523)、糖类抗原 1929(CA1929)均为阴性。肝脏彩超见右肝前叶大小约 16×29 mm 的稍强回声团, 界清规则。提示右肝实性占位, 血管瘤可能; 上腹部 CT 平扫, 见肝右后叶 4.1 cm×2.4 cm 大小混杂密度影, 边界清楚, 提示右肝占位, 血管平滑肌脂肪瘤可能性大。行右肝后叶包块切除术, 术中见右肝后叶包块, 约 6 cm×5 cm, 质中, 与右侧膈肌轻度粘连, 左肝无明显异常。术后临床诊断: 右肝脏后叶血管瘤。

例 2, 女, 42 岁, 因“左上腹持续疼痛伴四肢乏力 4 日”入院。无恶心呕吐, 无皮肤巩膜发黄, 无发热消瘦。入院查体: 左上腹可扪及包块, 大小约 6 cm×5 cm, 质硬, 肝浊音界正常。实验室检查: 血常规、肝功能、肾功能正常; 乙型肝炎两对半阴性; 肿瘤标志物: AFP、CEA、CA125、CA1523、CA1929 均为阴性。腹部彩超: 左肝内探及大小 8.2 cm×6.7 cm 不均质稍强回声团, 边界不清, 形态欠规则; 彩色多普勒血流显像(CDFI): 团块内部及周边见较丰富血流信号, 肝内胆管不扩张, 门静脉内径 1.1 cm。提示左肝实质占位, 肝癌可能性较大。上腹部 CT 平扫示左肝巨大肿块, 考虑肝脏巨块型肝癌可能。行左肝外叶切除, 术中所见: 左肝外叶可见大小约 10 cm×9 cm 肿块, 表面光滑, 与周围组织界限清晰, 无粘连, 余肝组织、胆囊、胃及十二指肠未见异常。术后临床诊断: 肝脏血管瘤。

2 病理学资料

2.1 方法 切除肝脏标本经 10% 中性甲醛液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片厚 4 μm, 苏木精-伊红(HE)染色, 光镜观察。采用 Envision 法进行免疫组织化学标记, 操作按说明书执行。所有抗体抗黑色素瘤特异性单抗(HMB45)、Melan-A、CD34、平滑肌肌动蛋白(SMA)、CD68、Vimentin、结蛋白(desmin)、Hepa、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(Glypican-3)、AFP、S-100、P53、细胞角蛋白(CKpan)、CK8、CK18、CK19、肌内膜抗体(EmA)、bcl-2、CD56、嗜铬蛋白 A(CgA)、神经性烯醇化酶(NSE)、突触核蛋白(syn)、CD10、CD117、雌激素受体(ER)、PR、Ki-67, 均购自福州迈新生物有限公司。

2.2 大体检查 例 1, 肝叶组织一块, 7 cm×5 cm×3 cm, 切面灰黄色, 其中见一黄色实性区, 大小 4 cm×3 cm, 边界清楚,

质软。例 2, 肝叶组织一块, 大小 14 cm×9.5 cm×6 cm, 表面光滑, 一侧见一灰褐色囊性包块, 大小 9 cm×8 cm×6 cm, 内为暗褐色液体, 囊壁厚 2.1 cm, 囊壁上附有暗褐色淤泥状物, 其余切面未见明显结节。

2.3 光镜检查 例 1, 肿瘤组织与邻近正常肝组织分界清楚, 无包膜; 瘤细胞主要由形态单一的成熟脂肪细胞构成, 少数壁偏厚的血管, 其周围及脂肪间隙见单个核稍增大的细胞, 呈卵圆形或不规则形。经多取材切片观察, 可见灶性上皮样细胞, 胞浆丰富, 嗜伊红颗粒状, 周围残留肝组织无明显异常。例 2, 肿瘤组织与邻近正常肝组织大部分界清楚, 小部分边缘不齐, 呈舌状与肝组织交错, 无包膜; 瘤细胞主要由多边形或蜘蛛网样上皮样细胞构成, 排列呈片状及不规则梁索状; 可见薄壁、大小不一的窦隙状血管网; 瘤细胞胞浆丰富、透明, 或呈嗜伊红颗粒状; 可见胞质空泡状及向中央浓集现象, 细胞核圆形或卵圆形, 染色质细腻, 无明显异型性, 核仁可见, 核分裂相罕见; 可见多核巨细胞及含铁血黄素沉积。间质可见含铁血黄素沉积, 散在淋巴细胞、浆细胞浸润。广泛取材, 瘤组织中未见脂肪细胞、梭形平滑肌样细胞, 偶见厚壁血管。肿瘤中央液化坏死及出血, 周围残留肝组织无明显异常。

2.4 免疫组化 例 1, 瘤细胞 HMB45(++)、S-100(+)、SMA 单个细胞(+), Ki-67 阳性率小于 1%。例 2, 瘤细胞 HMB45(+++)、Melan-A(++)、SMA 单个(+), Vimentin(++)、CD68(+), S-100(-), Desmin(-), AFP(-), Hepa(-) Glypican-3(-), CD34 显示血管网及血管内皮、P53(-), CK-pan(-), CK8(-), CK18(-), CK19(-), EMA(-), bcl-2(-), CD56(-), CgA(-), NSE(-), syn(-), CD10(-), CD117(-), ER(-), PR(-), Ki-67 阳性率约 2%。病理诊断: 例 1, (右肝后叶)mA(脂肪瘤样型); 例 2, (左肝脏)mA(上皮样型)。

2.5 随访 2 例均通过电话随访患者。例 1, 术后未做特殊治疗, 随访 27 个月, 健康。例 2, 术后未做化疗等特殊治疗, 随访 15 个月, 无任何异常。

3 讨论

3.1 概述 MA 是 AML 的罕见亚型。免疫组化和分子生物学研究表明 AML 是一种真性肿瘤, 表达 c-kit 基因产物 CD117, 故 AML 属于 PEComas 家族^[1]。常见于肾脏, 肾外可见于肝脏、后腹膜、淋巴结、胰腺、脾脏等^[2-4]。经典型的 AML 由扭曲厚壁血管、平滑肌细胞、成熟脂肪三种成分组成。Tsui 等^[5]总结 30 例, 将 AML 病理分型为: (1)经典型; (2)肌瘤样型(脂肪成分≤10%), 包括上皮样型、梭形细胞型、中间细胞型、嗜酸细胞型、多形细胞型; (3)脂肪瘤样型(脂肪成分≥70%); (4)血管瘤样型。以其中一种成分为主, 则称之为 MA。肝脏原发的 MA 甚是罕见。因此, 不仅临床容易误诊, 病理也易误诊^[6]。本组 2 例临床均误诊为血管瘤。例 1 病理初诊为

脂肪瘤,例 2 病理初诊为肝细胞肝癌。

3.2 临床影像表现 肝脏 MA 非常少见,男女均可发生,平均年龄(42.0±7.5)岁,以女性为主,男女比约 1:5^[7]。病变较小时多无症状和体征,体检或偶然发现,实验室检查均阴性。部分患者出现上腹隐痛或胀痛,可能与肿瘤压迫周围肝组织有关。左右肝叶均可发病,以右叶多见。肿瘤常为单发,直径多在 4~17cm,边界清楚。肿瘤大者可出现出血、坏死及囊性变。主要表现为:(1)肿瘤一般小于 10 cm,平扫呈低密度,边缘较光整,与正常肝组织分界清楚。(2)动脉期呈明显不均匀强化,典型的中央可见迂曲强化的血管影,病理切片上可发现厚壁的畸形血管。(3)静脉期肿瘤强化特征有两种,一种快速消退,但仍然可以看见中央迂曲血管影;另一种是持续强化,此型病理切片上可以看见丰富的窦隙状薄壁分隔的微血管网。(4)延迟期强化程度均有所消退^[8]。但无特异度性,尤其是缺乏脂肪组织时,易误诊为癌或肉瘤。如例 2 影像就误诊为肝癌。

3.3 病理表现 肿瘤大体上边界清楚,无包膜,边缘与正常肝组织呈推挤状或假纤维性包膜。肿瘤体积大者,可继发出血、坏死、囊性变,切面可呈黄色、灰白、或暗褐色,质地软或中等。脂肪瘤样型 MA,切面黄色,质软,需仔细观察颜色偏白的区域并多取材,可能是细胞较丰富的地方,能看见血管的区域,也应多取材观察,血管周围可见单个卵圆形细胞,往往有提示诊断的价值。上皮细胞样型 MA,瘤细胞呈多边形或蜘蛛网样,排列呈片状及不规则梁索状;可见薄壁、大小不一的窦隙状血管网;胞质丰富、透明,或呈嗜伊红颗粒状;细胞核圆形或卵圆形,染色质细腻,无明显异型性,核仁可见,核分裂相罕见;可见多核巨细胞。还有的病变累及淋巴结,表现为淋巴结肿大。侵及血管和淋巴结易被误认为是转移的证据^[9]。周围肝组织常无异常发现。肿瘤细胞免疫组化染色特点,黑色素细胞标记 HMB45^[10]、Melan-A 胞质弥漫阳性,平滑肌细胞标记 SMA、MSA 阳性,而上皮性标记如 CK、EMA 等阴性。上皮样肿瘤细胞还可以表达 vimentin、S-100、NSE、CD68、CD117、CD10、ER、PR、bcl-2、PLAP 等。Bcl-2 和 ER、PR 在上皮样型 EM 中的表达率明显高于经典 AML。Ki-67 高表达是恶性 MA 的特征^[11]

3.4 诊断与鉴别诊断 MA 诊断要点是,中年女性,肝脏占位性病变,无症状或阳性体征,偶然发现,无肝炎、肝硬化病史,AFP 等肿瘤标志物阴性,影像学见到典型的中央迂曲强化的血管影,肿瘤细胞形态单一,无明显异型性,想到 MA,再结合免疫组化即可确诊。但由于 MA 罕见,病理初诊医师易于误诊。故应与以下肝脏疾病鉴别:(1)脂肪瘤,无厚壁扭曲血管成分,借助免疫组化 S-100(+),HMB45(-)、Melan-A(-),可与脂肪瘤样型 MA 鉴别。尤其肝穿刺活检时,勿将二者误诊。(2)脂肪肉瘤,由于肿瘤绝大部分是脂肪成分,将脂肪间隙单个卵圆形核细胞认为脂肪母细胞而误诊为脂肪肉瘤。此时应多取材,并仔细寻找平滑肌和厚壁血管成分,免疫组化标记 HMB45、 α -SMA 有帮助。(3)肝透明细胞癌,主要与上皮样型 MA 鉴别^[10],前者胞质透明或嗜酸性,核异性明显,核分裂多见,可见胆栓,排列成腺样,梁索状,周边肝组织可能有肝炎、肝硬化改变,免疫组化标记 Hepa(+),Glypican-3(+),CKpan(+),HMB45(-)、Melan-A(-),可确诊。(4)恶性黑色素瘤,上皮样细胞,核多形性改变,“肾形”、“八字核”,核仁明显,核分裂多见。侵袭性生长,常为转移灶,有原发病史。而上皮样型 MA 虽然细胞体积大,胞质丰富,但细胞异型性不明显,核分裂罕见,可见胞质空泡状及向中央浓集等改变。(5)副节瘤,瘤细胞上皮样,神经节样细胞,血供丰富,器官样排列,免疫组化 CgA(+),NSE(+),syn(+),CD56(+),而 HMB45(-)、Melan-A(-),可与上皮样型 MA 鉴别。此外 MA 还要与肝原发的平滑肌肉瘤、血管肉瘤、未分化肉瘤及转移性肾透明细胞癌鉴别。借助病史、HE 形态、免疫组化、电镜及分子检测等手段

可明确诊断。

3.5 治疗与预后 由于术前尚未明确诊断,常是手术切除治疗。从研究报道病例及本组 2 例随访可知,肝脏 MA 大多数生物行为良好,预后佳,偶有恶性病例^[4,6],预后不佳。参照 Folpe 等^[12] 2005 年提出实用性 PEComas 诊断治疗分级标准:(1)良性:肿瘤直径<5 cm,非浸润性,非高核级及高细胞密度,有丝分裂率小于 1/50 高信视野(HPF),无坏死,无脉管浸润等;(2)交界性:核多型性或仅见多核巨细胞,仅肿瘤直径>5 cm;(3)恶性:有下述 2 个或 2 个以上指标(肿瘤直径>5 cm,高核级及高细胞密度,有丝分裂率小于 1/50 HPF,坏死,脉管浸润)时考虑为恶性。例 2 最大径 9 cm,可见多核巨细胞,肿瘤部分边缘不齐,呈舌状与肝组织交错,无核分裂及无脉管浸润,肿瘤中央出血坏死液化,Ki-67 阳性率低,按此标准,宜视为交界性的,应长期随访,已随访 15 个月,患者无异常。有医生对 AML 进行高位胸段硬膜外阻滞(TAE)、门静脉介入治疗术(PVE),肿瘤缩小不明显^[13]。对于恶性的 MA,除手术治疗之外,是否采取化疗等其他方法有待于病例积累观察。

总之,MA 是肝脏罕见的间叶性肿瘤,因组织形态多样,临床影像均易误诊,确诊依赖于病理组织学、免疫组织化学检查。手术切除肿瘤是主要的治疗方式,预后好。

(本文例 2 经第三军医大学西南医院病理研究所阎晓初教授会诊指导,特此致谢!)

参考文献

- [1] Martignoni G,Pea M,Reghellin D,et al. PEComas: the past, the present and the future[J]. Virchows Arch, 2008, 452(2): 119-132.
- [2] 徐新宇,周晓军,张彤,等. 肝脏单形性上皮样血管平滑肌脂肪瘤[J]. 临床与实验病理学杂志, 2001, 17(3): 198-200.
- [3] 刘争进,殷平,洪东旭,等. 肝脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤 1 例及文献复习[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(13): 775-776.
- [4] Lau SK, Marchevsky AM, McKenna RJ Jr, et al. Malignant Monotypic Epithelioid. Angiomyolipoma of the Retroperitoneum International[J]. Int Surg Pathol, 2003, 11(3): 223-228.
- [5] Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(1): 34-48.
- [6] 纪小龙. 常见病理误诊图谱[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2012: 45-53.
- [7] 丁光辉,吴孟超,杨广顺,等. 肝脏血管平滑肌脂肪瘤的诊断和治疗[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(6): 615-620.
- [8] 王索宇,阎岚,梅海英. 肝脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤影像及病理分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(7): 503-505.
- [9] Weinreb I, Howarth D, Latta E, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding[J]. Virchows Arch, 2007, 450(4): 463-470.
- [10] Chen P, Yuan T, Liu H. Hepatic Angiomyolipoma Mimicking Hepatic Clear Cell Carcinoma[J]. J Int Med Res, 2009, 37(1): 257-263.
- [11] Dimmler A, Seitz G, Hohenberger W, et al. Late pulmonary metastasis in uterine PEComa[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(8): 627-628.
- [12] Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(12): 1558-1575.
- [13] 张金卷,王毅军,杜智,等. 肝血管平滑肌脂肪瘤的临床诊治[J]. 天津医药, 2013, 41(10): 1019-1020.