

原发于盆腔淋巴结的淋巴管肌瘤病临床病理特征探讨

翟翠静, 张红凯, 罗 静, 邵汇琳, 陈伟东

(首都医科大学附属复兴医院病理科, 北京 100038)

摘要:目的 探讨淋巴管肌瘤病的临床病理特点、诊断及治疗方法。方法 报道1例原发于盆腔淋巴结的淋巴管肌瘤的临床资料、光镜及免疫组织化学结果,并结合文献讨论。结果 组织学显示右髂内和左腹股沟淋巴结内平滑肌样细胞增生并呈束状排列,伴脂肪化生。增生的细胞形态善良,某些具有上皮样细胞特点,含丰富的嗜酸性胞浆,分裂象罕见。免疫组织化学:增生的细胞SMA(弥漫+),HMB-45(灶性+),CK(AE1/AE3)(-);内衬淋巴管内皮细胞D2-40(+),CD34(-)。结论 原发盆腔淋巴结的肺外淋巴管肌瘤比较罕见,免疫组织化学对诊断有重要意义。手术切除后一般预后良好。

关键词:淋巴管肌瘤病;盆腔淋巴结;诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)18-2616-03

Clinicopathological features of primary lymphangiomyomatosis in pelvic lymph nodes

ZHAI Cuijing, ZHANG Hongkai, LUO Jing, SHAO Huilin, CHEN Weidong

(Department of Pathology, Affiliated Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical pathologic characteristics, diagnosis and treatment methods of lymphangiomyomatosis(LAM). **Methods** The clinical data, light microscopic and immunohistochemical results in 1 case of LAM originated from pelvic lymph nodes were reported and discussed by combining with the related literatures. **Results** The histology revealed that the right internal iliac and left inguinal lymph nodes had hyperplasia of smooth muscle-like cells and which arranged in bundles accompanied by fat metaplasia. The hyperplastic cells had good morphology, some cells had the epithelioid cell feature and contained abundant acidophilic cytoplasm. The karyokinesis figure was rare. The immunohistochemical results showed that the hyperplastic cells were positive for SMA and HMB45, but negative for CK(AE1/AE3); inner lining lymphatic endothelial cells D2-40 were positive, but CD34 was negative. **Conclusion** Primary pelvic lymph node LAM is relatively rare. Immunohistochemistry has an important significance for its diagnosis. The general prognosis is good after surgical excision.

Key words: lymphangiomyomatosis; pelvic lymph node; diagnosis

淋巴管平滑肌瘤病(LAM)是一种罕见的平滑肌错构瘤样增生;原因不明,呈侵袭性进展。可累及肺、淋巴系统、肾脏、肝脏,子宫和胰腺等。该病多发生于肺部。首发于肺外器官,无肺部病变的LAM比较罕见。本文报告一例原发于盆腔淋巴结的LAM,并结合文献对该肿瘤的临床病理特征及诊断进行分析和讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者女性,55岁,绝经已2年余,无明显诱因阴道流血20多天来本院就诊。妇科检查:外阴、阴道、宫颈、双附件(-)。B超结果:子宫萎缩欠佳,宫腔不均质回声待查,盆腔积液。MRI诊疗报告:子宫内膜异常信号,考虑子宫内肌瘤。宫腔镜B超联合检查:宫颈管无异常,宫腔形态失常,内可见占位病变,充满宫腔,质地糟脆,可见新生血管,内膜厚,轻度点状出血。双侧输卵管开口未见。诊刮内膜质量为0.2g送病理活检,联合诊断:子宫内肌瘤病变。细胞学检查:良性反应性改变,轻度炎症。病理检查:(宫内膜)子宫内肌瘤样腺癌。遂住院治疗。患者既往体健,否认家族中有遗传病史,否认用药史。查体:心、肺、腹部无阳性体征。胸部X线平片结果未见异常。心电图示大致正常心电图。在静脉麻醉下行腹腔镜下全子宫切除术+双附件切除术+盆腔粘连松解术+淋巴结清扫术,术后抗感染治疗,好转出院。

1.2 方法 手术切除全子宫双附件和所有送检淋巴结标本均经100 mL/L甲醛溶液固定,常规石蜡包埋切片,HE染色,光学显微镜下进行形态学观察。对其中两枚淋巴结病变组织行

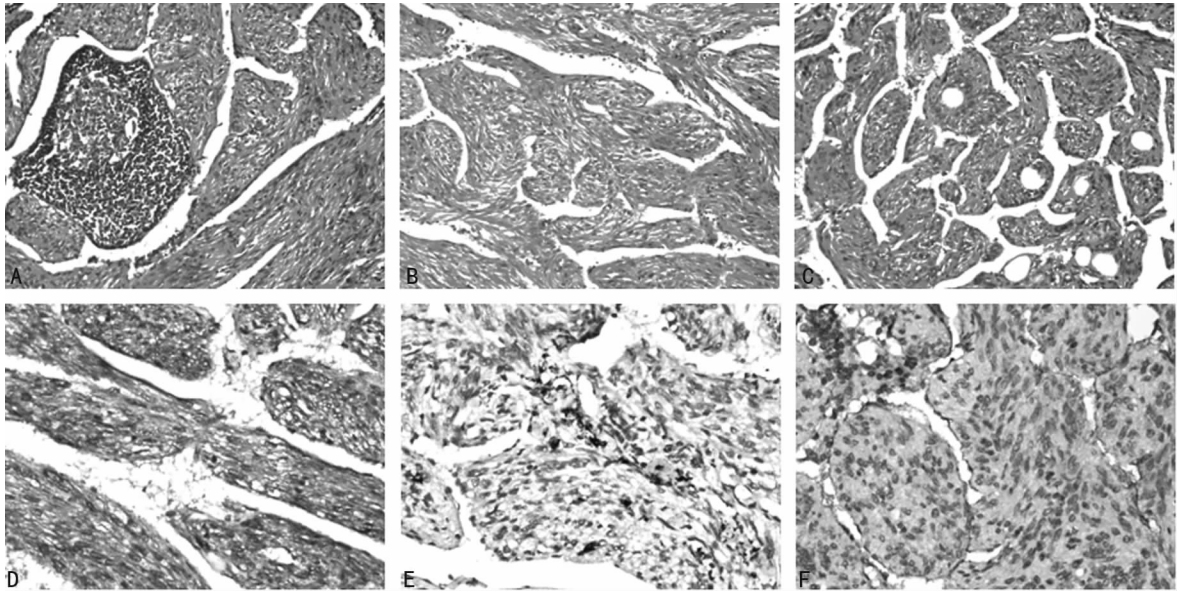
SMA、HMB-45、CK(AE1/AE3)、D2-40、CD34染色标记。采用SP法免疫组织化学染色,所用抗体均由北京中杉公司提供。

2 结 果

2.1 大体观察 带双侧附件全切子宫,7 cm×6 cm×3 cm,颈管长3.5 cm,颈口直径2 cm,中度糜烂,内膜厚0.3~0.5 cm,肌壁厚1.8 cm,右宫角见一息肉样隆起,1.2 cm×0.5 cm×0.5 cm;肌壁间见肌瘤结节2枚,直径0.2~1 cm。左侧输卵管长5.5 cm,直径1 cm,伞端开放,卵巢2 cm×2 cm×1.5 cm,切面见一囊腔,内含少许凝血块物;右侧输卵管长7 cm,直径1 cm,伞端开放,卵巢2.5 cm×1.5 cm×1 cm。送检右(髂内,腹股沟,髂外,闭孔)淋巴结10枚,直径0.2~2.5 cm;左(腹股沟,髂外,闭孔)淋巴结5枚,直径0.3~1.8 cm。送检淋巴结表面均光滑,切面质地细腻,未见出血及坏死。

2.2 镜下观察 (1)送检子宫及双附件,因癌组织在门诊活检时已被刮出,子宫内肌瘤未见癌,双侧附件未见异常。(2)送检所有淋巴结均未见子宫内肌瘤样腺癌转移。但其中4枚(右髂内和左腹股沟)淋巴结,仅残存灶性淋巴组织(图1A),大部分被不规则排列的网状平滑肌束替代(图1B),束之间为中空的淋巴样腔隙,被覆扁平的内皮细胞,腔隙内含有嗜伊红物质,并伴有脂肪组织化生(图1C)。增生的梭形平滑肌样细胞,呈束状排列,与周围淋巴组织界限清楚。增生细胞比完全分化的平滑肌细胞短、胞浆少,无核分裂及非典型细胞。部分细胞具有上皮样特点,胞浆丰富,嗜酸性,分裂象罕见。无炎症、坏死及血栓。**2.3 免疫组织化学** 右髂内及左腹股沟淋巴结中,增生平滑

肌样细胞 SMA(弥漫+) (图 1D), HMB-45(灶+) (图 1E), CK CD34(-)。 (AE1/AE3)(-); 内衬淋巴管内皮细胞 D2-40(+)(图 1F),



注: A 为残存的淋巴组织(HE 染色); B 为增生的梭形细胞(HE 染色); C 为梭形细胞增生伴脂肪细胞化生(HE 染色); D 为梭形细胞弥漫表达 SMA(+); E 为梭形细胞灶性表达 HMB-45(+); F 为内衬的内皮细胞表达 D2-40(+)

图 1 镜下 HE 染色及免疫组织化学切片观察

2.4 病理诊断 子宫平滑肌瘤, 增生期子宫内膜(结合原来活检, 癌组织已被刮出), 宫颈组织慢性炎。颈体交界及双宫旁未见癌, 双侧输卵管及卵巢未见癌。(右髂内, 腹股沟, 髂外, 闭孔淋巴结)未见癌转移(0/10)。(左髂外, 腹股沟, 闭孔淋巴结)未见癌转移(0/5)。其中右髂内(1 枚)及左腹股沟(3 枚)共 4 枚淋巴结, 结合常规形态及免疫组织化学结果, 诊断为淋巴管肌瘤。

3 讨论

LAM 是一种罕见的持续发展的弥漫性肺间质疾病, 还可累及淋巴管、肾脏及全身其他器官。1937 年由 VonStosse 首先报道, 1966 年 Cormog 和 Enterline 将本病命名为 LAM。1993 年我国报道了首例 LAM。它可以分为散发的非遗传性 LAM(S-LAM)和与常染色体显性遗传病结节性硬化症相关的 LAM(TSC-LAM)。成年女性 S-LAM 发病率为 1/400 000, TSC-LAM 发病率为 30%~40%^[1], 偶见男性和儿童发病^[2]。

3.1 发病机制 研究发现, TSC 的相关基因为 TSC1 和 TSC2, 由 TSC2 突变导致的 TSC-LAM 远多于由 TSC1 突变所致者。而 S-LAM 与 TSC2 的突变有关^[3]。正常情况下^[4], TSC1 编码的蛋白(hamartin)与 TSC2 编码的蛋白(tuberin)结合形成功能性复合物, 通过感受上游信号如代谢应激、氧分压、ATP 水平以及生长因子等来调节下游哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)的活动。LAM 患者发生 TSC1 或 TSC2 的基因突变, 即杂合子丢失(LOH), 导致所编码的相关蛋白失功能, 不能结合形成同源二聚体, 从而异常促进了 Rheb 的活性, 并释放出 eIF4B, 最终促使细胞增殖和分化。

本病大多发生于育龄期女性, 在月经期、妊娠、外源性雌激素应用时病情加重^[5], 而绝经后疾病得到缓解。患者有子宫肌瘤和口服避孕药史, 而绝经后妇女多有雌激素治疗史, 这些均提示雌激素可能在该病发生和发展过程中起着重要作用。目前研究表明, 雌激素以雌激素受体(ER)(主要是 ER α)依赖的方式直接进入核激活基因转录或者激活 MAPK 等信号通路发挥其效应。可能的机制有: 基因效应; 雌激素与 tuberin 和 mTOR

相互抑制和协同效应; 雌激素-MAPK 通路^[6]; 基质金属蛋白酶(MMPs)的作用^[7]等。

本例患者为绝经后女性, 未有 TSC 症状, 未服用过外源性雌激素, 临床有子宫肌瘤和子宫内膜样腺癌表现, 可能与其体内雌激素水平过高有关。

3.2 病理学诊断

3.2.1 组织形态 肺外与肺内 LAM 的组织学特点基本一致。镜下可见增生的平滑肌样细胞包裹淋巴窦, 呈束状或交织状排列。其细胞形态学上多样, 主要以梭形平滑肌样和上皮样细胞为主。增生的梭形平滑肌样细胞比正常分化的平滑肌细胞短、胞浆少。而部分瘤细胞具有上皮样特点, 有丰富的嗜酸性胞浆, 核染色质呈泡状。部分细胞具非典型性, 偶见核分裂, 不见病理性核分裂。

3.2.2 免疫组化及超微结构 增生的梭形平滑肌样细胞阳性表达肌源性抗体 SMA、desmin、CABP、MSA、Caldes 及 vimentin。电镜下可见肌原纤维和致密斑。血管周上皮样细胞阳性表达黑色素瘤相关抗原 HMB-45、Melanoma(gp100)、MelanA、CD63 和 PNL2 及肌源性抗原 actin、SMA、vimentin。电镜下细胞内可见有锯齿状的圆形细胞核, 有成束的微丝、糖原、丰富的内质网, 大量线粒体, 不连续的基膜, 类似黑色素小体的结构及含有 GP-100 的致密颗粒。同时 LAM 细胞还阳性表达孕激素受体(PR)、ER、 β -catenin、E-cadherin 以及抗缩氨酸抗体 α PEP13h^[8-10]。

HMB-45 是诊断恶性黑色素瘤的单克隆抗体, 是黑色素瘤较为特异的指标之一。许多研究表示 HMB-45 阳性对本病有诊断意义, 因其仅在上皮样细胞中表达, 故有少数病例的 HMB-45 为阴性。此外研究发现, 在 LAM 中 PR 的表达(57%)高于 ER(21%), 而在其他女性肿瘤中 ER 的表达占绝对优势^[11]。但 ER 的表达在 LAM 晚期要高于早期, 推测 ER 可用于 LAM 的进展评估^[9]。在上皮样瘤细胞表面分布有一层内皮细胞, D2-40 阳性, 这是淋巴内皮细胞的特异性标记。

本例患者受累淋巴结内增生的梭形平滑肌样细胞呈束状

排列,细胞短小且胞浆少;而部分细胞具有上皮样特点,胞浆丰富,嗜酸性,分裂象罕见。免疫组化显示 SMA 弥漫阳性, HMB-45 灶性阳性,这些均符合肺外 LAM 的特征性病理学改变。

3.3 临床表现及诊断标准 临床表现分为肺内和肺外两种。肺内 LAM 主要表现为逐渐加重的呼吸困难及反复发作的气胸、咳嗽、乳糜胸及咯血。肺外 LAM 主要累及纵隔,颈部,腹膜后,肠系膜,盆腔淋巴结及子宫等,典型表现为明显的腹部包块、腹痛和乳糜腹。本例为散发的 LAM,患者无相关临床症状表现。2010 年欧洲呼吸病学学会发表了全球第一部 LAM 的诊治指南^[1]。新标准不再强调病理诊断是唯一确诊金标准。新标准为:(1)特征性 HRCT(薄层高分辨率 CT)表现,肺活检符合淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)病理标准;(2)特征性肺 HRCT 表现,且符合下面任何一项:肾血管肌脂瘤;胸腔或腹腔乳糜积液;淋巴管平滑肌瘤或淋巴结 LAM 受累;和确诊或拟诊的结节性硬化症(TSC)。HRCT 为本病最具诊断价值的影像学检查,表现为弥漫性分布的类圆形薄壁囊状阴影,囊腔直径以 2~5 mm 为主,可见 6~30 mm 的大囊腔,囊腔面积和形态与疾病的严重程度有关。血清 VEGF-D 作为辅助诊断的重要血清学指标已被广泛接受和认可。目前一般认为血清 VEGF-D>800 ng/L 有诊断意义。

3.4 治疗与预后 目前本病尚无特异性治疗方法,主要包括支持治疗和特殊治疗。支持治疗包括:保持乐观心态和良好生活习惯,避免或终止妊娠,避免使用含雌激素的药物,同时积极治疗并发症,如低氧血症、气胸等,预防呼吸道感染等。特殊治疗包括:(1)抗雌激素治疗。补充孕激素、雌激素受体拮抗剂、促性腺激素释放激素激动剂、干扰素 α 、生长抑素及双侧卵巢切除术等治疗方法能部分有效地缓解疾病的进展^[12-13]。(2)其他药物治疗。研究发现新型免疫抑制剂西罗莫司和依维莫司对合并肺外 LAM 的患者效果显著,它能减轻严重的乳糜胸,显著减小肾血管肌脂瘤的体积,使腹部肿大淋巴结退化等,然而治疗的最佳剂量、持续时间以及长期的有害作用等仍需充分阐明^[14]。MMPs 抑制剂多西环素,可以降低 MMPs 的水平,抑制 LAM 细胞的代谢活性,可以达到一定的治疗作用^[15]。(3)肺移植。晚期 LAM 患者需要肺移植手术。文献报道肺移植术后患者的 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 76%、56%和 51%,但个别患者移植后肺部仍会出现新的 LAM 病变,这可能与 LAM 细胞转移至移植肺有关。有报道患者在第一次的肺移植失败后,尝试进行再次肺移植,并取得较好效果^[16]。

越来越多的资料提示 LAM 是系统性疾病,可同时或先后累及全身多个器官。LAM 预后较差,最终多死于进行性呼吸衰竭,自然病程一般不超过 8~10 年。但散发于肺外的淋巴管肌瘤,手术切除后一般预后良好。本例为散发性 LAM,无相关临床症状,只在术后盆腔淋巴结的病理学检查中偶然发现,且术后随访 2 年,患者无肺部及其他肺外 LAM 特征表现。

参考文献

[1] Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(1):14-26.

[2] Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(1):

105-111.

- [3] Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex[J]. J Med Genet, 2009, 46(7):465-468.
- [4] Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(1):119-126.
- [5] Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): progress and current challenges[J]. J Cell Biochem, 2008, 103(2):369-382.
- [6] Gu X, Yu JJ, Ilter D, et al. Integration of mTOR and estrogen-ERK2 signaling in lymphangioleiomyomatosis pathogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(37):14960-14965.
- [7] Lee PS, Tsang SW, Moses MA, et al. Rapamycin-Insensitive Up-Regulation of MMP2 and other genes in tuberous sclerosis complex 2-Deficient Lymphangioleiomyomatosis-Like cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(2):227-234.
- [8] 周婧,杨树东,陈文凯,等.肺淋巴管平滑肌瘤病中 β -catenin 的表达及鉴别诊断意义[J].诊断病理学杂志, 2015, 22(1):23-26.
- [9] Grzegorek I, Lenze D, Chabowski M, et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. Anticancer Res, 2015, 35(6):3353-3360.
- [10] Valencia JC, Steagall WK, Zhang Y, et al. Antibody α PEP13h reacts with lymphangioleiomyomatosis cells in lung nodules[J]. Chest, 2015, 147(3):771-777.
- [11] Gao L, Yue MM, Davis J, et al. In pulmonary lymphangioleiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor[J]. Virchows Arch, 2014, 464(4):495-503.
- [12] Bastu E, Akhan SE, Karamustafaoglu B, et al. A rare case of lymphangioleiomyomatosis treated with leuprolide acetate: five-years follow-up[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(3):278-279.
- [13] Li CG, Zhou XB, Sun Y, et al. Faslodex inhibits Estradiol-Induced extracellular matrix dynamics and lung metastasis in a model of lymphangioleiomyomatosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(1):135-142.
- [14] Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations[J]. J Bras Pneumol, 2015, 41(3):275-280.
- [15] Moir LM, Ng HY, Poniris MH, et al. Doxycycline inhibits matrix metalloproteinase-2 secretion from TSC2-null mouse embryonic fibroblasts and lymphangioleiomyomatosis cells[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(1):83-92.
- [16] Pozniak J, Kolarík J, Myšíková D, et al. The first lung retransplantation in the Czech Republic[J]. Rozhl Chir, 2015, 94(3):135-138.