

肝脏炎性假瘤样滤泡树突细胞肿瘤 1 例报道及文献复习

Hepatic Inflammatory Pseudotumor-Like Follicular Dendritic Cell Tumor: A Case Report and Literature Review // TAN Yang, ZHANG Xin-hua, HUANG Rong, et al.

谭 洋¹, 张新华¹, 黄 蓉², 马 娇², 郑小平²

(1. 泰康仙林鼓楼医院, 江苏 南京 210046; 2. 树兰(杭州)医院, 浙江 杭州 310004)

关键词: 肝脏; 滤泡树突细胞肿瘤; 炎性假瘤样; EBV; 鉴别诊断
中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2018)02-0177-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B021

滤泡树突状细胞肉瘤 (follicular dendritic cell sarcoma, FDCS) 是一种相对少见的低度恶性肿瘤, 主要发生在淋巴结 (尤其颈部及腋下), 但 1/3 至 1/2 发生在结外^[1-5], 可累及扁桃体、甲状腺、腮腺、咽部、肝脏、胰腺、腹膜、乳腺及肺等处, 其中腹腔内 FDCS 一般体积较大, 预后相对较差。发生在肝脏的滤泡树突状细胞肉瘤与其他传统型 FDCS 不同, 其形态学类似炎性假瘤, 主要表现为大量梭形肿瘤细胞混有不同程度的淋巴浆细胞浸润, 所以被命名为炎性假瘤样滤泡树突细胞肿瘤 (inflammatory pseudotumor-like FDC tumor)^[4]。2001 年炎性假瘤样 FDC 肿瘤被认为是 FDC 肿瘤的一种独特亚型^[4], 其与 Epstein-Barr virus (EBV) 感染有关^[6]。肝脏炎性假瘤样 FDC 肿瘤较少见, 且初步诊断易被误诊为其他肿瘤 (本例肝穿刺首次诊断误诊为炎性肌纤维母细胞肿瘤)。现报道 1 例发生在肝脏的炎性假瘤样 FDC 肿瘤, 并进行文献复习, 以提高对该病的认识。

1 一般资料

本例为 2016 年 4 月树兰(杭州)医院手术病例, 诊断经免疫组织化学标记及 EBER 原位杂交检测确诊。标本经 10% 中性福尔马林固定及石蜡包埋, 组

织连续切片 (切出厚 4 μ m), 分别进行 HE 染色及免疫组化染色。免疫组织化学染色用 EnVision 二步法。一抗 Viment、CD21、CD23、EBV、CD68、CD163、SMA、P53、CD35、ALK、CD30、CKpan、EMA、P63 均购自 Dako 公司。免疫组化染色过程中均设阳性及阴性对照。EBER 原位杂交使用的是 RNA 标记的探针, 试剂购自 Novocastra 公司 (型号 PB0589), 步骤按说明进行。

患者, 女性, 39 岁, 因“间断性发热、寒战 24d”就诊于其他医院, 增强 CT 示: 肝脓肿, 予“抗感染、对症治疗”未见明显好转。为进一步治疗 2016 年 4 月转入树兰(杭州)医院, CT 上腹部平扫+增强示: 肝左右叶交界区可见大片状稍低密度影, 界欠清, 增强扫描可见持续性花环状强化。肝胆平扫弥散+增强 (1.5T) 示: 肝左右交界区可见大片状不规则信号影, T1WI 呈稍低信号并等信号, T2WI 呈高信号内散在斑片状低信号, 界欠清, DWI 呈不规则片状高信号并中央不规则斑片状低信号; 增强扫描可见持续性花环状强化。临床诊断: 肝脏占位。予穿刺活检, 病理示: 梭形细胞肿瘤, 倾向于炎性肌纤维母细胞肿瘤。予行肝部分切除术, 术后恢复良好。随访 6 个月, 无肿瘤复发或转移。

病理学检查: (1) 巨检: 肿块及部分肝组织, 大小 12cm×8cm×7cm, 切开剖面见一肿块, 大小 8cm×6cm×6cm, 切面灰黄灰红, 质嫩, 中心见坏死, 边界欠清, 其余肝组织灰黄质中, 未见明显异常。(2) 镜检: 低倍镜下肿瘤与周边肝脏界限欠清, 中心呈地图样不规则坏死。高倍镜下大部分区域由梭形细胞组成, 交错排列, 呈席纹或漩涡状, 胞质苍白淡染或弱嗜酸, 胞界不清, 核卵圆形, 核质空泡样, 可见小核仁,

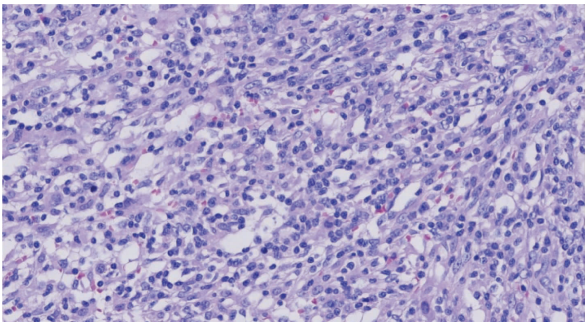
通讯作者: 郑小平, 副主任, 副主任医师, 本科; 树兰(杭州)医院病理科, 杭州市下城区东新路 848 号 (310004); E-mail: 86031136@qq.com
收稿日期: 2017-02-14; **修回日期:** 2017-05-01

核膜薄、光滑(Figure 1A)。偶见双核及多核细胞,核分裂罕见。背景中见大量淋巴细胞、浆细胞,散在少量嗜酸性粒细胞(Figure 1B)。肿瘤血管较少,局部可见厚壁血管,管腔扩张,管壁有纤维素样物质沉积。肿瘤中心可见大片不规则地图状坏死。(3)免疫组织化学:梭形肿瘤细胞 Vinment、CD21、CD23 阳性(图 Figure 1C、D),CD68、CD163、SMA 局灶阳性,p53 约 40%阳性,EBV 阳性(Figure 1E),CD35、ALK、CD30、CKpan、EMA、P63 阴性。(4)原位杂交:梭形肿瘤细胞 EBER 阳性(Figure 1F)。病理诊断:炎性假瘤样滤

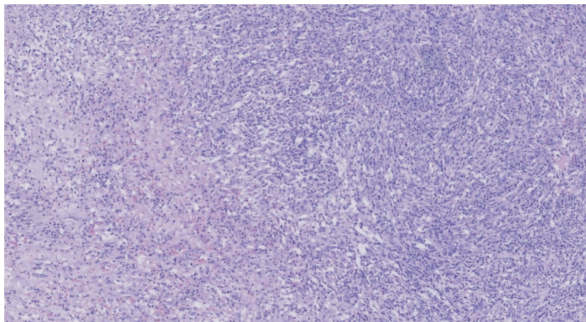
泡树突细胞肿瘤。

2 讨 论

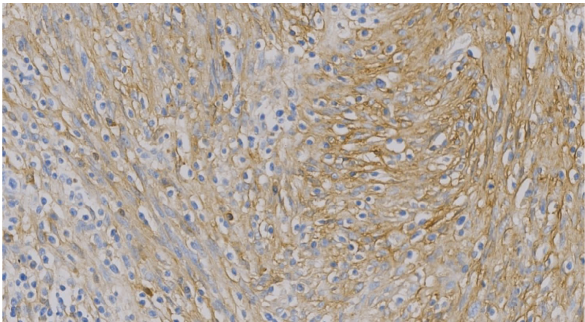
1986 年,Monda 等^[7]学者首次提出滤泡树突状细胞肉瘤是一种非常少见的滤泡树突状细胞肿瘤。滤泡树突状细胞是淋巴结滤泡生发中心或淋巴结外淋巴组织中的间质细胞,为 B 细胞提呈抗原及 T 细胞帮助下促进 B 细胞增殖及分化。滤泡树突状细胞来自间充质细胞,这些细胞表达 FDC 分化的标志



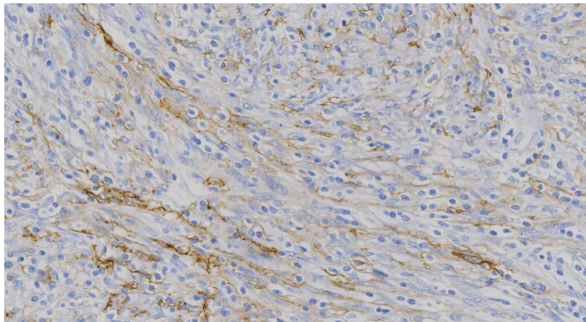
A:The nuclei of tumor cells are oval,polygonal or rod-shaped,partly vacuolated,with small nucleoli in the center(HE ×400)



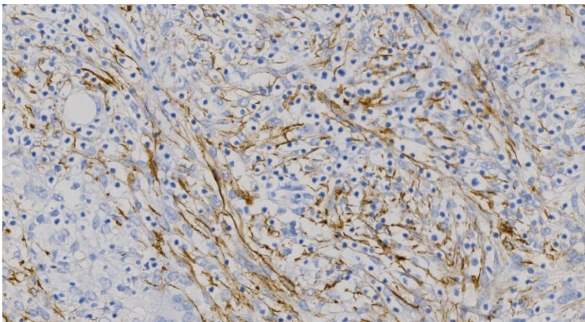
B:The spindle tumor cells distribute diffusely under the background of the lymph and plasma cell,the cytoplasm is pale and cytoplasmic border is unclear(HE ×100)



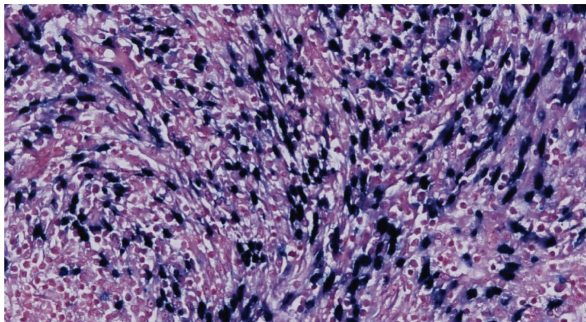
C:The tumor cells express CD21 in the cytoplasm and membrane(IHC ×400)



D:The tumor cells express CD23 in the cytoplasm and membrane(IHC ×400)



E:The tumor cells show EBV positive in the cytoplasm and membrane(IHC ×400)



F:The tumor cells show EBER positive in the nuclei (Hybridization in situ ×400)

Figure 1 The pathological pictures of the patient with hepatic inflammtory pseudotumor-like FDC tumor

物,包括 CD21、CD23 及 CD35^[8-10]。

滤泡树突状细胞肉瘤组织学改变呈炎性假瘤样少见,绝大部分病例发生在肝脏或脾脏。迄今为止,加上本文报道的 1 例,共报道肝脏炎性假瘤样滤泡树突细胞肿瘤共 48 例,发病年龄 19~82 岁(平均 48.2 岁),男女比例为 5:7,主要临床表现为上腹疼痛、乏力、消瘦、贫血,少数患者无明显不适,肿物最大径 1.3cm~23.3cm,86%(29/34)EBV 检测呈阳性,治疗主要行肿物切除,少数病例辅以化疗,随访 1 个月至 10 年,5 例复发,9 例死亡。

本例患者首次诊断误诊为炎性肌纤维母细胞肿瘤,本病需与炎性肌纤维母细胞肿瘤鉴别,后者形态主要表现为显著炎症背景下肿瘤细胞稀疏散在,肿瘤细胞 SMA 阳性,约有 50%病例 ALK 阳性,而 ALK 在炎性假瘤样 FDC 肿瘤中呈阴性;同时 FDC 标志物及 EBER 在炎性假瘤样 FDC 肿瘤呈阳性,而炎性肌纤维母细胞肿瘤呈阴性。偶尔炎性假瘤样 FDC 肿瘤出现 R-S 样细胞,加上大量炎症细胞的背景,易误诊为霍奇金淋巴瘤,尤其霍奇金淋巴瘤伴 EBV 感染或出现梭形细胞肉瘤样形态。霍奇金淋巴瘤一般发生在淋巴结,且标志物 CD30、CD15 及 PAX5 阳性。指状树突细胞肉瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma, IDCS)与 FDC 肿瘤形态也有相似之处,前者的电镜呈长指状突起、无桥粒连接,后者可见桥粒连接;S-100 在 IDCS 中一般呈阳性,有一定鉴别意义。与腹腔胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)也应鉴别,GIST 肿瘤细胞 CD34、CD117、DOG-1 呈阳性,而 FDC 标志物呈阴性。需要鉴别的还有传统型 FDC 肉瘤,腹腔内两者预后不同,炎性假瘤样 FDC 肿瘤比腹腔内传统型滤泡树突细胞肉瘤预后好^[11],炎性假瘤样 FDC 肿瘤一般发生在脾脏或肝脏,而传统型滤泡树突细胞肉瘤可发生在淋巴结及其他一系列解剖位置^[12];炎性假瘤样 FDC 肿瘤显示女性优势发病,传统型 FDC 肉瘤发病没有性别优势;炎性假瘤样 FDC 肿瘤可有大量淋巴、浆细胞浸润,与炎性假瘤形态相似,而传统型 FDC 肉瘤少量炎细胞浸润;与传统型 FDC 肉瘤相比,炎性假瘤样 FDC 肉瘤与 EBV 有显著相关性。

肝脏出现相对比较温和梭形细胞伴大量慢性炎细胞浸润,并怀疑炎性假瘤样 FDC 肿瘤可能,需结合 EBER 原位杂交、免疫组织化学检测 FDC 标记物

及其他需要鉴别的免疫标记帮助诊断。FDC 标记最常用的是 CD21、CD23、CD35,Clusterin 也是高度敏感及特异 FDC 标志物。本例 CD21、CD23 呈阳性,但 CD35 阴性,在福尔马林固定及石蜡包埋的组织中,CD35 着色是不稳定的,尤其是微波炉预处理的标本^[2,6]。背景中小淋巴细胞是大部分 CD8+/CD3+的 T 淋巴细胞,浆细胞 Kappa 及 Lambda 呈现多克隆表达^[5,6,13]。

Li 等^[14]学者收集了 97 例病例,根据组织学结构、细胞非典型、核分裂活性、Ki67 指数、坏死及淋巴细胞浸润情况,将 FDC 肉瘤分为低级别及高级别^[14]。同时将肿瘤的大小及分级相关因素结合,提出一个复发风险评估的模式,FDC 肉瘤被分为低级别、中高级别及高级别。这些分级标准是否适合于肝脏炎性假瘤样 FDC 肿瘤有待于进一步商榷,因为炎性假瘤样 FDC 肉瘤与传统型 FDC 肉瘤均表现惰性或无痛性临床行为,后者比前者表现更多侵袭性(复发或转移,甚至死亡)^[10-12]。Chan 等^[10]提出腹腔内发生的 FDC 肉瘤存在高复发率。Li 等^[14]提出淋巴结外传统型 FDC 肉瘤中,腹腔内比其他部位复发率高,而肝脏 FDC 肿瘤与腹腔/盆腔内其他脏器的 FDC 肉瘤(复发率约 60%)相比,有较低复发率(25%)及较好的临床预后。

EBV 被认为在炎性假瘤样 FDC 肿瘤发生中起到关键作用。绝大部分炎性假瘤样 FDC 肿瘤示 EBV 原位杂交呈阳性,而常规 FDC 肉瘤偶见个别病例 EBV 阳性。EBV 在 FDC 肿瘤发病机制中具体作用尚未明确,可能与 CD21 是 EBV 的受体有关^[2]。研究报道炎性假瘤样 FDC 肿瘤中含有大量 IgG4+浆细胞^[15],高倍镜下 IgG4+浆细胞量及 IgG4/IgG 比例可符合 IgG4 相关疾病的标准^[16],但是缺乏更多支持 IgG4 相关硬化性疾病的病理特点。研究表明 IgG4+细胞可能与炎性假瘤样 FDC 肿瘤密切相关或促进其的发展。1 例脾脏炎性假瘤样 FDC 肿瘤细胞发现细胞遗传学异常,显示多克隆不平衡染色体易位(Xp 缺失),所以提出 Xp 在肿瘤发展早期存在一定作用^[17]。少数情况发现 Castleman's 病与 FDC 肉瘤存在相关性,提示 Castleman's 病可能是 FDC 肉瘤的早期病变。Castleman's 病中可见到 FDC 增殖及异型增生,在此背景上以增殖-异型增生-肿瘤形成模式形成 FDC 肉瘤,但两者之间具体的相关性还需更

多研究证实^[18]。有学者认为 p53 在肿瘤形成中可能有一定的作用^[19], FDOS 中 p53 的高表达同时透明血管型 Castleman's 病中梭形细胞 p53 的弱表达。关于上述的细胞遗传学异常的 Xp 缺失、Castleman's 病及 p53 突变在肝炎性假瘤样 FDC 肿瘤是否存在相关性, 还需要收集更多的资料及研究进一步明确。

参考文献:

- [1] Chen TC, Kuo TT, Ng KF. Follicular dendritic cell tumor of the liver: a clinicopathologic and Epstein-Barr virus study of two cases[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(4): 354-360.
- [2] Perez-Ordóñez B, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: review of the entity [J]. *Semin Diagn Pathol*, 1998, 15(2): 144-154.
- [3] Schwarz RE, Chu P, Arber DA. Extranodal follicular dendritic cell tumor of the abdominal wall [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(7): 2290-2292.
- [4] Cheuk W, Chan JK, Shek TW, et al. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor: a distinctive low-grade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein-Barr virus association [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(6): 721-731.
- [5] Selves J, Meggetto F, Brousset P, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver. Evidence for follicular dendritic reticulum cell proliferation associated with clonal Epstein-Barr virus[J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(6): 747-753.
- [6] Shek TW, Ho FC, Ng IO, et al. Follicular dendritic cell tumor of the liver. Evidence for an Epstein-Barr virus-related clonal proliferation of follicular dendritic cells [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(3): 313-324.
- [7] Monda L, Warnke R, Rosai J. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A report of 4 cases [J]. *Am J Pathol*, 1986, 122(3): 562-572.
- [8] Lindhout E, de Groot C. Follicular dendritic cells and apoptosis: life and death in the germinal centre [J]. *Histochem J*, 1995, 27(3): 167-183.
- [9] Munoz-Fernandez R, Blanco FJ, Frecha C, et al. Follicular

dendritic cells are related to bone marrow stromal cell progenitors and to myofibroblasts[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 280-289.

- [10] Chan JK, Fletcher CD, Nayler SJ, et al. Follicular dendritic cell sarcoma. Clinicopathologic analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized[J]. *Cancer*, 1997, 79(2): 294-313.
- [11] Ge R, Liu C, Yin X, et al. Clinicopathologic characteristics of inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2421-2429.
- [12] Fonseca R, Yamakawa M, Nakamura S, et al. Follicular dendritic cell sarcoma and interdigitating reticulum cell sarcoma: a review[J]. *Am J Hematol*, 1998, 59(2): 161-167.
- [13] Shek TW, Liu CL, Peh WC, et al. Intra-abdominal follicular dendritic cell tumour: a rare tumour in need of recognition[J]. *Histopathology*, 1998, 33(5): 465-470.
- [14] Li L, Shi YH, Guo ZJ, et al. Clinicopathological features and prognosis assessment of extranodal follicular dendritic cell sarcoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20): 2504-2519.
- [15] Choe JY, Go H, Jeon YK, et al. Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell sarcoma of the spleen: a report of six cases with increased IgG4-positive plasma cells[J]. *Pathol Int*, 2013, 63(5): 245-251.
- [16] Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1812-1819.
- [17] Sander B, Middel P, Gunawan B, et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the spleen [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(4): 668-672.
- [18] Chan JK, Tsang WY, Ng CS. Follicular dendritic cell tumor and vascular neoplasm complicating hyaline-vascular Castleman's disease [J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18(5): 517-525.
- [19] Chan AC, Chan KW, Chan JK, et al. Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx: tracing its evolution by sequential biopsies[J]. *Histopathology*, 2001, 38(6): 510-518.