

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.013>

心脏乳头状纤维弹力瘤的临床病理分析

刘坦坦, 王映梅, 王哲, 李擒龙

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院病理科, 西安 710032)

[摘要] **目的:** 探讨心脏乳头状纤维弹力瘤(papillary fibroelastoma, PFE)的临床病理特征、免疫表型、诊断与鉴别诊断、治疗及预后特点, 以提高对其临床及病理改变的认识。**方法:** 对中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的5例心脏PFE患者的临床资料及病理学特征进行回顾性分析与讨论; 对石蜡包埋组织切片进行HE染色、免疫组织化学染色和特殊染色。**结果:** 在镜下观察到肿瘤形成具有分支的复杂乳头状结构, 表面衬覆单层扁平或立方上皮, 乳头结构中央为致密的纤维结缔组织, 中央外围含有不等量的黏液样物质; 乳头表面上皮表达CD31, CD34及ERG, 乳头轴心局灶表达S-100; 乳头轴心弹力纤维染色(+), 黏液样区域PAS(+), D-PAS(+), AB(+). **结论:** 尽管心脏PFE具备特征性的形态学特征, 但由于缺乏特异性临床症状和体征, 故临床诊断困难。因此, 该肿瘤的诊断依赖于组织病理学特点、免疫组织化学标志及特殊染色。

[关键词] 心脏乳头状纤维弹力瘤; 诊断; 鉴别诊断

Clinicopathologic analysis of papillary fibroelastoma

LIU Tantan, WANG Yingmei, WANG Zhe, LI Qinlong

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract **Objective:** To analyze and summarize the clinicopathological features, immunophenotyping, diagnosis, differential diagnosis, therapy and prognosis of papillary fibroelastoma and enhance the knowledge level about this disease by clinicians. **Methods:** Five cases in our hospital were analyzed retrospectively, in combined with the patients' clinicopathological data and literature review. Paraffin-embedded tissue sections were stained by HE, immunohistochemistry and special histochemical staining. **Results:** Microscopically, papillary fibroelastoma consists of fine papillary branches. The tumor surface is covered by cubic and flat epithelium, and dense connective tissue is the main composition of papillary axis with variable mucus existing the periphery. Immunohistochemical studies revealed that the superficial tumor cells were positive for CD31, CD34 and ERG, and the central zone of papilla was focally positive for S-100. Methods of special staining showed that the stroma of the tumor expressed elastic fiber, PAS, D-PAS and AB. **Conclusion:** Papillary fibroelastoma is a rare primary cardiac benign tumor arising from endocardium. Although PFE has typical morphological features, it is hard for clinicians to diagnose it in lack

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-16

通信作者 (Corresponding author): 李擒龙, Email: qinlongli@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81472299)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81472299).

of special clinical manifestations and symptoms. Therefore, the definite diagnosis of PFE depend on pathological examination with aid of immunohistochemistry and special histochemical staining.

Keywords papillary fibroelastoma; diagnosis; differential diagnosis

乳头状纤维弹力瘤(papillary fibroelastoma, PFE)是一种罕见的发生于心内膜上的心脏原发性良性肿瘤,其发病率不到心脏原发性肿瘤的10%^[1]。因其较为罕见,故国内文献多以个案报道为主,且临床上易将其初步诊断为“黏液瘤”。本文回顾性分析中国人民解放军空军军医大学第一附属医院诊治的5例心脏PFE患者,综合讨论其临床病理特点、诊断与鉴别诊断及其临床治疗与预后,以提高病理医师和临床医师对其临床及病理改变的认识。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2011年1月至2016年6月经中国人民解放军空军军医大学第一附属医院病理科诊断为PFE的5例患者的临床资料,具体如下:1)病例1,男,58岁,因“劳累后胸闷、气短2月”收治入院。听诊于胸骨左缘3,4肋间处可闻及扑落音。超声心动图显示:三尖瓣前瓣右房面一中等偏强回声附着,大小11 mm×14 mm,边界清,形态规则,随三尖瓣前瓣活动。2)病例2,男,47岁,因“1周前无明显诱因查体发现心脏杂音”收治入院。听诊可闻及心尖部扑落音。超声显示二尖瓣前瓣瓣尖一7 mm×7 mm强回声区,附着于二尖瓣房侧,带蒂,宽约3 mm。3)病例3,女,66岁,因“间歇性心悸、气短、胸闷3月”收治入院。各瓣膜区未闻及病理性杂音。超声显示右心室中部一范围约16 mm×25 mm低回声区,其基底附着于右心室前侧壁中部,随心动周期略有摆动;冠状动脉平扫显示右心腔内一类圆形低密度软组织块影,大小约2.36 mm×2.16 mm,基底部紧贴于右心室右侧壁,可见一条索状蒂样结构。4)病例4,男,57岁,因“间歇性心悸、气短、胸闷2月”收治入院。各瓣膜区未闻及病理性杂音。超声显示左心室尖部一大小约12 mm×12 mm中等偏强回声区,基底部附着于室间隔近心尖部,带蒂,内径约5 mm。5)病例5,女,60岁,因“心悸乏力1年”收治入院。听诊于心尖部可闻及扑落音。超声显示二尖瓣前叶左房面一大小约11 mm×7 mm中等偏强回声附着,带蒂,宽约3 mm。5位患者均行体外循环胸腔镜下心脏占位切除术。

1.2 方法

标本经10%中性甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm厚连续切片,常规HE染色。免疫组织化学染色利用Ventana BenchMark XT全自动免疫组织化学机(上海罗氏公司,VENTANA)进行,具体步骤按照试剂盒和抗体说明书进行。实验中设立PBS代替一抗作为空白对照。所用抗体CD31(克隆号JC70/A),CD34(克隆号QBEND10),D2-40(克隆号D2-40),Vimentin(克隆号V9)及Ki-67(克隆号MIB-1)购自福州迈新公司。ERG(克隆号EPR3864)购自美国Epitomics公司。所用二抗及DAB试剂盒购自上海罗氏公司。使用弹力纤维凡尔霍夫氏(Verhoeff)染色法,糖原PAS染色法(Periodic Acid-Schiff stain, PAS),阿尔辛蓝(Alcian Blue, AB)染色法、糖原D-PAS淀粉酶消化法对标本进行特殊染色。

2 结果

2.1 病理检查

2.1.1 大体观察

5例送检标本大小依次为:10 mm×10 mm×5 mm,7 mm×5 mm×5 mm,20 mm×15 mm×8 mm,15 mm×10 mm×5 mm,13 mm×7 mm×5 mm。肿物表面呈细乳头状或菜花状、置于水中呈“海葵样”,切面灰白色、半透明,质软。除病例1外,其余4例均带蒂。

2.1.2 显微镜检查

镜下可见肿瘤形成具有分支的复杂乳头状结构,乳头结构中央为均质红染的致密的纤维结缔组织,轴心外围含有含量不等的淡蓝色的黏液样物质。乳头表面衬覆单层扁平或立方上皮,上皮形态温和,胞浆淡伊红染色,核小,圆形或卵圆形,未见异型性及核分裂象(图1,2)。

2.2 免疫组织化学及特殊染色

肿瘤的乳头表面衬覆的单层扁平或立方上皮表达CD31(图3),CD34和ERG,不表达D2-40,Ki67增殖指数约1%。乳头状轴心红染无细胞区域弹力纤维染色呈棕黑色(图4),轴心周边黏液样区域PAS(+),D-PAS(+),AB(+)

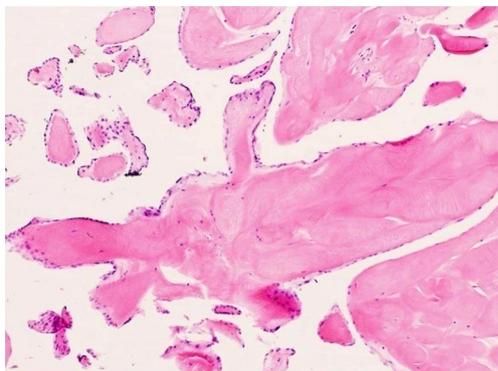


图1 心内膜PFE由大量乳头状结构构成(HE, × 100)
Figure 1 PFE is composed of many papillary branches (HE, × 100)

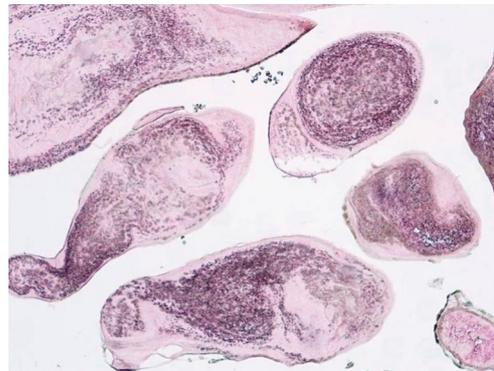


图4 弹力纤维染色显示乳头轴心呈棕黑色(HE, × 200)
Figure 4 The central zone of papilla is brown black shown by the elastic fiber staining (HE, × 200)

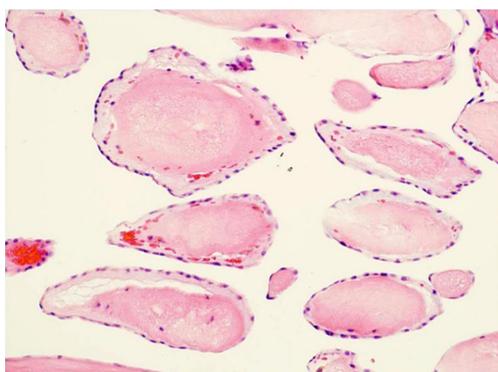


图2 乳头表面衬覆形态温和的单层扁平或立方上皮, 中央为均质红染致密的纤维结缔组织, 轴心外围含有含量不等的淡蓝色的黏液样物质(HE, × 200)

Figure 2 The papillary surface is covered by cubic and flat epithelium, and the papillary axis is composed by dense connective tissue with variable mucus existing in the periphery (HE, × 200)

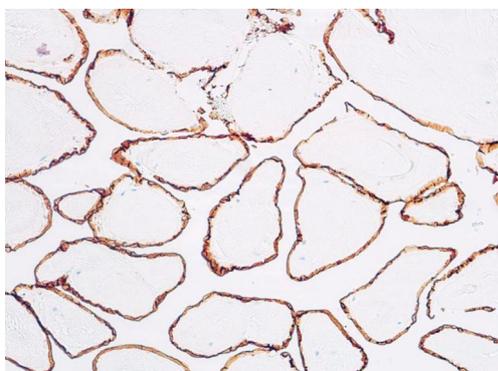


图3 乳头表面细胞表达CD31(HE, × 200)
Figure 3 Papilla surface cell express CD31 (HE, × 200)

3 讨论

心脏的原发性肿瘤较为罕见, 仅占心脏肿瘤的5%, 而发生于心脏部位的肿瘤大多数为转移性肿瘤^[2]。PFE是一种罕见的原发于心内膜表面的良性肿瘤, 其发病率不到心脏原发性肿瘤的10%^[1], 但该肿瘤却是心瓣膜上最常见的原发性肿瘤, 约占瓣膜原发性肿瘤的90%^[3]。PFEs好发于瓣膜表面, 以主动脉瓣最为常见, 也可发生于房室内膜、乳头肌及腱索^[4]。PFEs可发生于任何年龄, 多见于40~80岁的中老年人或慢性心血管病患者, 无明显性别差异^[5-6]。本文5例患者年龄47~66(平均57.6)岁, 男性患者居多(60%)。肿瘤发生部位分别为: 三尖瓣前瓣1例、二尖瓣前瓣2例、右心室前侧壁中部1例、室间隔近心尖部1例, 其中以二尖瓣前瓣为好发部位, 发生率为40%。

目前PFEs的发病机制尚未明确。Bicer等^[7]认为: 机化血栓和心内膜对损伤作出的反应会促使PFEs的发生。另有相关研究^[5]显示: PFE的发病率与医源性因素(如胸部放射治疗和心脏手术治疗)相关, 且好发于长期患有慢性心脏病的老年患者, 推测该肿瘤可能为创伤后反应或退行性病变所致。由于部分PFEs形态学上主要由正常心内膜的成分构成, 与腱索组织类似, 故Mariscalco等^[8]认为该肿瘤的本质应为错构瘤, 且PFEs被证实含有巨细胞病毒和树突状细胞, 提示该肿瘤也许与慢性病毒性心内膜炎有关^[8]。

多数PFEs患者无临床症状, 少数会出现临床症状, 但临床表现不一, 最常见的症状为胸闷、

心慌、乏力、发热、劳力性喘气及栓子栓塞等。患者的临床症状一般取决于肿瘤的大小、活动度、发生部位及有无栓塞现象^[9]。本文中患者临床症状多以“心悸、胸闷、气短”为主，与相关的文献[1,6]报道的结论一致。随影像学技术的提高，二维超声检查或经胸和经食管二维彩色血流多普勒超声心动图能早期发现该肿瘤，但其在影像学上缺乏特异性，常被误诊为“黏液瘤”，因此该肿瘤的最终诊断依赖于病理学诊断。

PFE为心内膜表面发生形成的一串丝线状结构，肿瘤多呈灰白色，半透明，表面呈绒毛状或菜花样，将其置于生理盐水中，肿瘤会呈现特征性的“海葵样”外观。肿瘤一般为单发性，少数为多发性，常带蒂，也可呈无柄状^[10]。肿瘤直径为2~70 mm，大多数>10 mm。本文中肿瘤均为单发，3例带蒂，3例附着于瓣膜表面，2例附着于心室表面，直径为7~20 mm。镜下，肿瘤形成细乳头状的分枝结构。乳头表面衬覆着单层或复层增生的扁平或立方的内皮细胞，细胞形态温和，无异型性；乳头中心为致密的纤维结缔组织，主要由弹力纤维、蛋白多糖及少许纤维细胞构成；乳头外围为疏松网状结缔组织，含有黏多糖、平滑肌细胞、胶原纤维及弹力纤维。肿瘤表面细胞和深层细胞的免疫表型不一致，乳头表面细胞表达Vimentin, CD31, CD34, ERG和第VIII因子相关蛋白，不表达D2-40和S-100；乳头深层的梭形细胞局部表达S-100和Vimentin。另外，弹力纤维染色显示乳头中央含有大量的棕黑色平行排列弹力纤维，AB等黏液染色显示乳头周边间质内含有少许的黏多糖成分。本文中5例病例均具备上述特征。

PFE主要与下述几种心脏原发性肿瘤相鉴别。

1)巨大的Lamb1瓣膜小刺：该病变多发生在瓣膜的闭锁缘上，而PFE多发生于房室瓣的中部；Lamb1瓣膜小刺是由纤维素在各心脏瓣膜的接触缘沉积而形成的细丝状物，不含弹力纤维、黏多糖和平滑肌细胞，而PFE则含有以弹力纤维为主的各种心内膜成分^[11]。2)心脏黏液瘤：为心脏最常见的良性原发性肿瘤，多发生于左心房，常以房间隔为附着部位，极少附着于瓣膜表面。肿瘤体积较大，患者以心内阻塞或栓塞为主要症状。镜下特点为典型的长梭形、星芒状或多角形细胞围绕血管排列形成层状结构，间质内富含黏液，一般不含有弹力纤维^[12]。3)横纹肌瘤：多见于婴幼儿，约50%病例同时伴发脑结节性硬化症，常导致心脏传导阻滞和房性心律失常。肿瘤发生于心肌内，较多见于左心室和室间隔。镜下肿瘤由肥大的胞

浆透亮的心肌细胞构成，并可见特征性的“蜘蛛样”细胞^[13]。4)组织细胞样心肌病(又称Purkinje细胞错构瘤)：发病年龄常≤2岁，一般伴有心律失常。该病变主要见于心内膜下，镜下由体积大的胞质富含线粒体的多边形细胞构成，形成多灶性边界不清的岛状结构^[14]。5)纤维瘤、血管瘤和脂肪瘤：临床表现与肿块效应有关，镜下形态与PFE各不相同，分别以纤维组织、血管及成熟的脂肪组织为主要构成成分。

目前对于PFE的治疗仍存在诸多争议。对于有症状的PFE，一般以保留瓣膜单纯切除肿瘤的手术为主，若出现瓣叶损伤和粘连时，则提倡采取瓣膜成形术或瓣膜置换术。对于无临床症状的PFE患者是否需要手术目前尚无共识。Singh等^[15]认为：如果肿瘤直径≥1 cm且活动度大时，需行手术切除；若肿瘤直径<1 cm且活动度小时，则需要进行严密的超声心动图并随访。肿瘤常有蒂，手术易切除干净，复发率极低，术后长期效果较好。本文5位患者术后随访1~5年，均恢复良好，未见复发。

综上所述，PFE是一种罕见的原发于心内膜的良性肿瘤，具有特异性的组织形态学特征，镜下病理诊断并非困难，但其临床与影像学表现不具备特征性，且相当比例的患者无任何临床症状，导致该肿瘤的误诊率与漏诊率较高，因此PFE的精确诊断依赖于组织病理学检查、弹力纤维等特殊染色和免疫组织化学染色。除此之外，部分患者会出现心肌缺血、梗死等症状，罕见情况下，本肿瘤亦会发生脱落而引发栓塞现象^[9,16]，从而导致患者猝死，故本病应引起临床医生的重视。

参考文献

- Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(3): 404-410.
- Ryan PE Jr, Obeid AI, Parker FB Jr. Primary cardiac valve tumors[J]. *J Heart Valve Dis*, 1995, 4(3): 222-226.
- Gopaldas RR, Atluri PV, Blaustein AS, et al. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: operative approaches upon incidental discovery[J]. *Tex Heart Inst J*, 2009, 36(2): 160-163.
- Bajaj S, Nandigam H, Gupta N, et al. An unusual location of a papillary fibroelastoma[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(3): 681-682.
- Val-Bernal JF, Mayorga M, Garijo MF, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: retrospective clinicopathologic study of 17 tumors with resection at a single institution and literature review[J]. *Pathol Res*

- Pract, 2013, 209(4): 208-214.
6. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases[J]. Am Heart J, 2003, 146(3): 404-410.
 7. Bicer M, Cikirikcioglu M, Pektok E, et al. Papillary fibroelastoma of the left atrial wall: a case report[J]. J Cardiothorac Surg, 2009, 4: 28.
 8. Mariscalco G, Bruno VD, Borsani P, et al. Papillary fibroelastoma: insight to a primary cardiac valve tumor[J]. J Card Surg, 2010, 25(2): 198-205.
 9. Thomas-de-Montpréville V, Nottin R, Dulmet E, et al. Heart tumors in children and adults: clinicopathological study of 59 patients from a surgical center[J]. Cardiovasc Pathol, 2007, 16(1): 22-28.
 10. Darvishian F, Farmer P. Papillary fibroelastoma of the heart: report of two cases and review of the literature[J]. Ann Clin Lab Sci, 2001, 31(3): 291-296.
 11. 王泰龄. 心血管系统疾病[M]. //刘彤华. 诊断病理学, 北京: 人民卫生出版社, 1993, 12: 43-45.
 12. Jain D, Maleszewski JJ. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. //World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2015: 311-314.
 13. Basso C. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. //World Health Organization classification of tumours. Lyon, 2015: 305-306.
 14. Shehata BM. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. //World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2015: 307-308.
 15. Singh VA, Shariff MA, Michael R, et al. Papillary fibroelastomas and the conundrum of the benign intracardiac mass[J]. Eplasty, 2012, 12: e28.
 16. Georghiou GP, Shapira Y, Stamler A, et al. Surgical excision of papillary fibroelastoma for known or potential embolization[J]. J Heart Valve Dis, 2005, 14(6): 843-847.

本文引用: 刘坦坦, 王映梅, 王哲, 李擒龙. 心脏乳头状纤维弹力瘤的临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 307-311. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.013

Cite this article as: LIU Tantan, WANG Yingmei, WANG Zhe, LI Qinlong. Clinicopathologic analysis of papillary fibroelastoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 307-311. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.013