

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.035>

· 临床病例讨论 ·

2例伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤临床病理观察

赵丽娜, 袁静萍, 曾智, 余鑫鑫, 刘琳

(武汉大学人民医院病理科, 武汉 430060)

[摘要] 收集2例伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤(myxoid adrenocortical adenomas, MACA)的病理组织学特征及免疫表型。1例男性, 1例女性, 年龄分别为53岁和56岁, 分别位于左、右侧肾上腺。肿瘤大体表现为实性包块, 包膜完整, 切面灰白局部半透明, 未见明显出血坏死。组织学表现为肿瘤被完整的纤维膜包绕, 周围可见残存的萎缩的肾上腺组织, 肿瘤细胞排列呈梁状、条索状或形成假腺管样特征, 松散的漂浮在丰富的黏液中; 中等大小的肿瘤细胞呈多角形, 细胞边界清楚, 具有丰富的嗜酸性或透明胞质, 核圆形或椭圆形, 核仁可见; 肿瘤局部可出现一定程度的细胞多形性, 但核分裂罕见, 且无出血坏死或血管侵犯。免疫组织化学显示2例病例均阳性表达Vimentin, Melan-A, CD56, NSE, 其中1例SYN, α -inhibin弱阳性, 另1例CK灶状表达, 2例均不表达EMA, HMB45, S-100, CgA, P53, EGFR, 特殊染色AB-PAS示腺腔及间质内丰富的酸性黏液物质。伴有假腺样结构的MACA是一种非常罕见的肾上腺皮质肿瘤, 准确的诊断要综合临床特征, 影像学及病理特征, 同时要与转移性腺癌及其他腹膜后肿瘤黏液变性相鉴别。

[关键词] 伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤; 病理特征; 免疫组织化学

Clinicopathological characteristics of myxoid adrenocortical adenoma with a pseudoglandular pattern: An analysis of 2 cases

ZHAO Lina, YUAN Jingping, ZENG Zhi, YU Xinxin, LIU Lin

(Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract The clinical data of 2 cases of myxoid adrenocortical adenoma (MACA) with a pseudoglandular pattern were collected and followed up. One of them is male, the other is female. Aged 53–56 years old. Separated occurred on left and right adrenal. Grossly, the mass was mostly solid, roundish and with clear boundaries, cutting indicates greyish white to local translucence, no obvious hemorrhage and necrosis. At light microscopy, tumor was demarcated by a fibrous capsule, atrophic adrenal gland tissue was found at the periphery of the tumor.

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-29

通信作者 (Corresponding author): 刘琳, Email: 185082159@qq.com

基金项目 (Foundation item): 武汉市科技计划项目 (2017060201010172); 武汉大学人民医院引导基金 (RMYD2018M27)。This work was supported by the Science and Technology Planning Project of Wuhan (2017060201010172) and Guidance Fundation of Renmin Hospital of Wuhan University (RMYD2018M27), China.

Tumor cells arranged in compact cords and tubules, while other cells formed pseudoglandular patterns, floating loosely in the myxoid background. The neoplastic cells were small to medium size, polygonals with well-defined cellular borders, the cytoplasm was abundant eosinophilic or clear, the nuclei was round or oval, nucleoli was clear. The tumor showed limited dysplasia or cell pleomorphism, rare mitoses and no evidence of necrosis or vascular invasion. Immunohistochemistry showed that tumor of 2 cases were positive for Vimentin, Melan-A, CD56, NSE, one of them was positive for synaptophysin and alpha-inhibin; the other one show CK foci positive; While both were negative for EMA, HMB45, S-100, chromogranin-A, P53, EGFR, Ki-67 index were 1%. Special histochemical staining for Alcian-blue PAS highlighted the abundant eosinophilic myxoid material in the glandular cavity and interstitial. MACA with a pseudoglandular pattern was a extremely rare tumor of adrenal neoplasm, accurate diagnosis should combine clinical characteristics, CT, MR imaging with pathological features. Meanwhile, MACA should be distinguished from metastasis adenocarcinoma and other retroperitoneal myxoid degeneration of tumors.

Keywords myxoid adrenocortical adenoma with a pseudoglandular pattern; pathological features; immunohistochemistry

伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤(myxoid adrenocortical adenomas, MACA)是肾上腺皮质腺瘤的特殊亚型,一般为良性,临床少见。由于其特殊的组织形态,需要与转移性腺癌及腹膜后肿瘤黏液变性相鉴别,现报道2例我院收集的伴有假腺样结构的MACA,并总结回顾文献报道的30余例MACA(表1),分析MACA的临床病理及免疫组织化学特征。

1 临床资料

收集武汉大学人民医院2014年6月至2017年12月病理科存档的有完整资料的2例伴有假腺样结构的MACA。男1例,女1例,年龄分别为53岁和56岁,其中男性患者体检无意中发现右侧肾上腺占位,不伴明显头晕、尿频、尿急、尿痛、发热等不适,测最高血压160/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),口服降压药物控制可,CT示右侧肾上腺结合部见直径1.7 cm结节影,增强后呈轻中度不均匀强化。术中见右侧肾上腺结节状增生结节,约2 cm × 2.2 cm × 1.8 cm大小;女性患者,高血压8年,CT示左侧肾上腺异常,MRI示左侧肾上腺结节影,冠状面切面大小约为3.9 cm × 3.3 cm,患者查血游离甲状腺素(FT 312.42 pg/mL)升高伴高血压;二者双肾区均无叩击痛,输尿管走行区及膀胱区无压痛。

标本均经10%中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,4 μm厚切片,行HE染色,光镜观察。免疫组织化学染色采用Envision法。Vimentin, Melan-A, CD56, NSE, CK, SYN, α-inhibin, EMA,

HMB45, S-100, CgA, P53及EGFR抗体、染色试剂均购自丹麦DAKO公司。操作步骤和抗原修复严格按照试剂盒说明书进行。特殊染色采用AB-PAS染色法。

肉眼观:2例标本均为单个实性肿块,椭圆形,边界清晰,包膜完整,肿瘤最大直径分别为0.8 cm和3.5 cm,切面灰白局部半透明,质中,无明显出血坏死及囊性变区域。

镜下观:2例镜下形态一致,低倍镜下,肿瘤包膜完整,分界清楚(图1A);间质内见大量蓝染黏液样物质,占整个肿瘤的80%~90%,肿瘤细胞形态一致,为小到中等大小细胞,排列呈互相交联的梁状或不规则的细胞簇漂浮在黏液池内,局灶单层细胞排列呈环形或C型,故称假腺样,黏液同样充满在假腺样结构的“腺腔”内;高倍镜下,中等大小的细胞排列呈假腺样(图1B)、条索状、巢状(图1C),肿瘤细胞呈多角形,细胞边界清楚,细胞质丰富,嗜酸性至透明,细胞核圆形或椭圆形,核仁可见;肿瘤局部可出现一定程度的细胞多形性,但核分裂罕见,且无出血坏死或血管侵犯,其中较大的肿瘤可见局灶被膜侵犯。

肿瘤细胞均阳性表达Vimentin, Melan-A(图2A), CD56, NSE, 其中1例SYN, α-inhibin现弱阳性,另1例CK灶状阳性,2例均不表达EMA, HMB45, S-100, CgA, P53, EGFR, Ki-67增殖指数1%。

2例肿瘤AB-PAS染色示腺腔及间质内丰富的酸性黏液阳性染色(图2B)。

病理诊断:伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤。

表1 黏液样肾上腺皮质腺瘤文献复习

Table 1 MAMC literature review

文献信息	年份	年龄/岁	性别	临床表现			病理特征	
				大小/cm ³	部位	症状	黏液区域	假腺样结构
Brown等	2000	21	女	7.5		轻度皮质醇升高	95%	4/6+
		35	女	3.5			40%	
		31	女	6.0		未发现异常	70%	
		73	男	4.0			50%	
		16	女	7.0		Conn's 综合征	80%	
		62	女	6.0		未发现异常	40%	
Honda等	2001	56	男	3.2 × 2.0 × 3.0	右侧	轻度皮质醇及醛固酮升高	2/3	+
Dundr等	2003	45	男	5.0	右侧	高血压	90%	+
Bollito等	2004	58	男	5.0 × 4.0	右侧	高血压	>75%	+
Fine等	2005	64	男	8.8 × 7.0 × 4.0	左侧	无	多灶	+
Du等	2005	41	男	3.3 × 2.8 × 2.7	右侧	高血压	可见	+
Zhang等	2006	45	男	3.3 × 2.8 × 2.7	右侧	中度高血压	几乎所有	+
Wang等	2007	66	男	6.0 × 4.5 × 4.0	右侧	未发现异常	90%	+
Lu等	2008	32	女	5.0 × 4.5 × 2.0	左侧	高血压	大部分	+
Zhang等	2011	43	女	5.5		醛固酮升高	90%	+
		37	男	3.0		高血压	30%	-
		45	男	6.5		高血压	30%	+
		53	男	3.5		高血压	70%	+
		45	女	3.0		醛固酮升高	90%	+
		51	男	4.0		高血压	70%	+
De Padua等	2014	67	女	8.0 × 7.0 × 5.5	左侧	高血压	20%	+
Kim等	2014	74	女	6.0 × 4.7 × 1.6	右侧	高血压	>90%	-
王彩霞等	2014	34	女	3.0 × 3.0 × 2.5	左侧	未发现异常	可见	+
杜强等	2005	41	男	2.6 × 2.3	右侧	高血压	可见	+
戴桂红等	2016	34	女	3.0	左侧	未发现异常	70%	+
		31	男	3.5	右侧	高血压	100	+
		64	男	6.5	右侧	高血压	90	+
		32	女	11	右侧	未发现异常	80	+
		47	女	2	不清	高血压	70	+
		64	女	2.6	左侧	高血压	30	+
武鸿美等	2018	45	男	3	右侧	血糖升高	90%	+
		31	女	4.5	左侧	胆囊炎	90%	+
		26	男	4.5	左侧	高血压	10%	+
		37	男	2	右侧	高血压	70%	+
当前病例		56	女	3.5 × 3.3 × 3.0	左侧	Conn's 综合征	可见	+
		53	男	2 × 2.2 × 1.8	右侧	高血压	80%	+

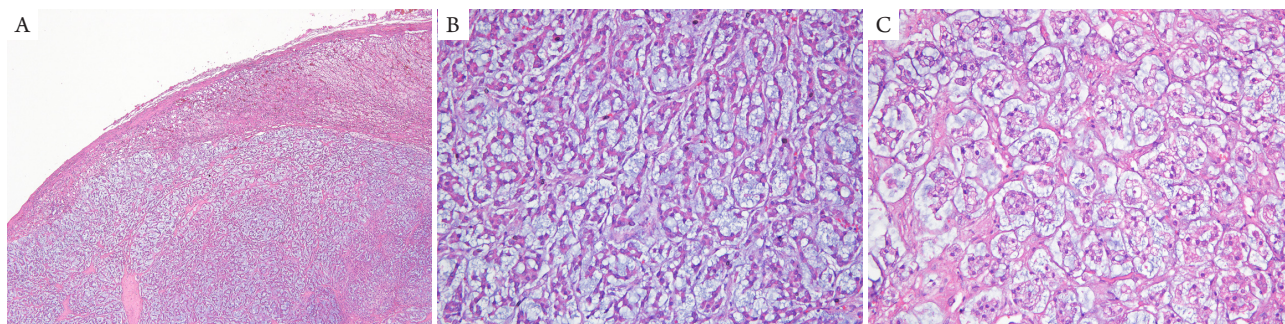


图1 伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤HE染色

Figure 1 HE staining of myxoid adrenocortical adenoma with pseudoglandular pattern

(A)低倍镜下, 肿瘤包膜完整, 分界清楚(HE, $\times 40$); (B, C)高倍镜下中等大小的细胞排列呈假腺样(B)、条索状、巢状(C), 细胞呈多角形, 细胞边界清楚, 细胞质丰富, 嗜酸性至透明, 细胞核圆形或椭圆形, 核仁可见(HE, $\times 200$)。

(A) At low magnification, the tumors are surrounded by a complete and well-defined fibrous membrane. (HE, $\times 40$); (B,C) At high magnification, the medium-sized cells arranged in pseudoglandular (B), cords or irregular clusters (C). Cells are polygonal, with clear cell boundaries, abundant cytoplasm, eosinophilic to clear vacuolated, round or oval nuclei and visible nucleoli (HE, $\times 200$).

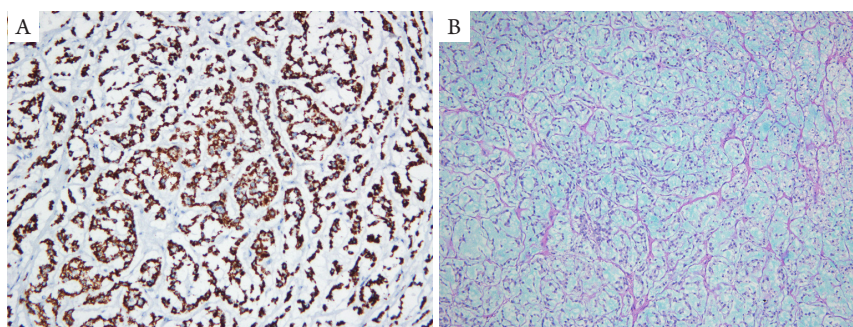


图2 伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤免疫组织化学染色及特殊染色

Figure 2 Immunohistochemical staining and special staining of myxoid adrenocortical adenoma with pseudoglandular pattern

(A)免疫组织化学显示肿瘤细胞表达阳性MelanA(EnVision, $\times 100$); (B)特殊染色示细胞外黏液阳性染色(AB-PAS, $\times 100$)。

(A) Immunohistochemical staining showed positive staining of MelanA (EnVision, $\times 100$); (B) Special staining showed positive extracellular mucus (AB-PAS, $\times 100$).

2 讨论

黏液样肾上腺皮质腺瘤非常罕见, 最初描述皮质腺癌可伴发黏液变性。2000年Brown等^[1]首次报道了MACA。MACA患者年龄16~74(平均41.7)岁, 男女比例基本相当, 男性稍高于女性。肿瘤最大直径3~11 cm。皮质腺瘤可表现无功能性和有功能性, 临床表现多样, 如高血压、低血钾、皮质激素水平升高, Cushing综合征等。本研究中1例表现为高血压, 另1例为Cushing综合征, Brown等^[1]认为无功能性肿瘤的黏液成分比例多于功能性肿瘤。黏液样肾上腺皮质肿瘤(myxoid adrenocortical tumor, MACT)大多数是恶性的或交界性的, 且多伴发Cushing综合征^[2], 包含两种细胞类型,

一种是经典的肾上腺皮质腺瘤, 另一种是小到中等大小的细胞排列呈假腺样、梁状、微囊状, 缺乏核非典型性, 黏液变区域可多达90%^[2], 免疫表型与经典的肾上腺皮质腺瘤重合, 且临床行为非常形似, 而且良性的腺瘤有时也会很大(14例>5 cm), 具有可疑的包膜侵犯及活跃的核分裂(超过5/50 HPF)^[2]。

具有假腺样排列的黏液样肾上腺皮质腺瘤最典型的特征就是丰富的细胞外黏液, 富于黏液的区域肉眼观通常也很明显, 占整个肿瘤的40%~90%, 而完全由黏液组成的肿瘤仅有1例报道^[3]。低倍镜下肿瘤由完整的纤维膜包绕, 与周围正常的肾上腺组织界限清晰, 表1总结的34例黏液样肿瘤中, 30例排列成假腺样, 说明黏液变性与假腺样排列

模式紧密关联^[4], 而假腺样排列在经典的肾上腺皮质腺瘤中却很少见, 提示可能是由于黏液变性导致细胞的假腺样排列模式^[5]。局灶排列呈互相交联的梁状或不规则的细胞簇漂浮在黏液池内, 黏液同样充满在假腺样结构的“腺腔”内^[3], 富于黏液的肿瘤区域由中等量的嗜酸性细胞质或轻度嗜碱性的细胞质组成, 偶然可见个别细胞质透亮的细胞; 高倍镜下, 肿瘤细胞中等大小的肿瘤细胞呈多角形, 细胞边界清楚, 细胞质丰富, 可嗜酸性、轻度嗜碱性或偶有透明细胞质, 透明细胞质内含有可被油红O染色阳性的脂滴^[3]; 细胞核圆形或椭圆形, 染色质松散, 核仁可见; 肿瘤局部可出现一定程度的细胞多形性, 但核分裂罕见, 且无出血坏死或血管侵犯。丰富的黏液样物质的来源不明, 可能是肿瘤退变的过程, 或由间质纤维母细胞或肿瘤细胞分泌^[6]。然而肿瘤细胞质黏液染色阴性, 所以由肿瘤自身产生黏液并分泌至间质内可能性很小。

肿瘤细胞与普通型的肾上腺皮质腺瘤表型一致, 均弥漫表达Vimentin, melan-A, CD56, NSE, Cam5.2细胞质点状阳性^[3], 一些病例SYN, α -inhibin弱阳性, 均不表达EMA, HMB45, S-100, CgA, P53, EGFR, Ki-67增殖指数1%, 间质内的黏液AB-PAS染色阳性, 黏液卡红及PAS染色呈弱阳性^[1]。

黏液样肾上腺皮质腺瘤的鉴别诊断包括转移性腺癌及腹膜后原发肿瘤的黏液变性, 如乳腺癌、肺癌、肠癌、嗜铬细胞瘤、脊索瘤、软骨肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌瘤、良性和恶性的神经鞘膜瘤、多形性未分化肉瘤等^[3]。免疫组织化学

Vimentin弥漫阳性, 而EMA阴性, panCK局灶阳性或阴性, 这几个指标可以排除上皮原性的恶性肿瘤及转移性腺癌; MelanA阳性, CgA阴性, 说明肿瘤起源于肾上腺皮质, 副节瘤除外^[7]。MelanA阳性, 而S-100, HMB45阴性, 除外恶性黑色素瘤、PEComa、软骨肉瘤、脂肪肉瘤、良性和恶性的神经鞘膜瘤等; EMA阴性, panCK局灶阳性, 排除了脊索瘤的可能(鉴别诊断见表2); AB-PAS染色示细胞外嗜酸性物质, 本研究观察到黏液样物质存在细胞外, 而不是细胞内, 揭示这种黏液变性可能是一种退行性改变, 而不是由肿瘤细胞产生^[8]。此外黏液变区域透明或嗜酸性细胞质内不等量的脂滴及肿瘤局灶出现典型的肾上腺皮质腺瘤区域, 这些特征都有助于与其他肿瘤鉴别诊断^[3], 联合免疫组织化学就可以做出准确诊断。

Weiss评分系统是鉴别良、恶性肾上腺皮质肿瘤最常用的标准。对于经典的肾上腺皮质瘤, Weiss评分标准除了暗细胞、核分裂指数、坏死外, 并不适用于评估MACT黏液样区域。其他评分标准如微血管、血窦侵犯、弥漫的生长方式, 因其丰富的黏液样背景, 微血管侵犯就非常不明显, 况且黏液样肿瘤几乎不会排列呈实体状, 细胞非典型常常轻度或缺失, 因此Weiss评分标准并不适用于肾上腺黏液样皮质肿瘤良恶性的评估^[2]。除了以上评分标准, 免疫组织化学Ki-67也很有用, 腺瘤的Ki-67增殖指数<5%, 而腺癌>5%。网状纤维染色示巢状结构缺失具有诊断价值, 可联合应用其他诊断标准, 如坏死、核分裂指数和血管侵犯用于鉴别良、恶性皮质腺瘤^[9]。

表2 伴有假腺样结构的肾上腺皮质腺瘤鉴别诊断

Table 2 Differential diagnosis of MACA with pseudoglandular

抗体	黏液样 皮质腺瘤	副节瘤	转移性腺 癌	恶性黑色素 瘤/PEComa	脊索瘤	软骨肉瘤	良性/恶性神 经鞘膜瘤	脂肪肉瘤
Vimentin	+	+	-	+	+	+	+	+
CK	(灶)+/-	-	+	-	+	-	-	-
EMA	-	-	+	-	+	-	-	-
MelanA	+	-	-	+	-	-	-	-
CgA	-	+	-	-	-	-	-	-
HMB45	-	-	-	+	-	-	-	-
S-100	-	-	-	+	+	+	+	+

黏液样皮质腺瘤临床罕见, 一般是良性的, 而MACT大多数是恶性的或交界性的, 且以功能性肿瘤为主。Papotti等^[2]观察一组肾上腺皮质腺瘤中黏液变性发生率, 其中皮质腺瘤中黏液变性发生率为2.7%(2/74), 皮质腺瘤中为9.8%(12/122), 其中1例黏液型皮质腺瘤于2年后进展为皮质腺瘤, 71%黏液型皮质腺瘤具有恶性行为, 提示黏液变性可提高恶性风险^[2], 这与Raparia等^[10]的观点一致, 黏液变性更多见于皮质腺瘤。本文病例肿瘤细胞排列相对多样, 小到中等大小的细胞缺乏非典型, 两例患者术后分别随访55及12个月, 血压药物控制均在正常范围内, Conn's综合征患者的血钾恢复正常, 甲状腺功能亢进药物控制良好。截止发稿前均未有任有肿瘤复发的征兆。

参考文献

1. Brown FM, Gaffey TA, Wold LE, et al. Myxoid neoplasms of the adrenal cortex: a rare histologic variant[J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(3): 396-401.
2. Papotti M, Volante M, Duregon E, et al. Adrenocortical tumors with myxoid features: a distinct morphologic and phenotypical variant exhibiting malignant behavior[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(7): 973-983.
3. Dunder P, Novak K. Pseudoglandular myxoid adenoma of the adrenal gland[J]. *Pathol Res Pract*, 2003, 199(7): 493-496.
4. Lu HS, Gan MF, Chen HS, et al. Adrenal myelolipoma within myxoid cortical adenoma associated with Conn's syndrome[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(6): 500-505.
5. Zeng Z, Gu LJ, Zhou ZY, et al. Myxoid adrenocortical adenoma with a pseudoglandular pattern: A case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(8): 8908-8915.
6. Forsthoefel KF. Myxoid adrenal cortical carcinoma. A case report with differential diagnostic considerations[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1994, 118(11): 1151-1153.
7. Zeng Z, Zhou Z, Zhan N, et al. USP10 expression in normal adrenal gland and various adrenal tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4): 302-308.
8. De Padua M, Rajagopal V. Myxoid adrenal adenoma with focal pseudoglandular pattern[J]. *Indian J Med Sci*, 2008, 62(5): 199-203.
9. Loyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.
10. Raparia K, Ayala AG, Sienko A, et al. Myxoid adrenal cortical neoplasms[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2008, 12(5): 344-348.

本文引用: 赵丽娜, 袁静萍, 曾智, 余鑫鑫, 刘琳. 2例伴有假腺样结构的黏液样肾上腺皮质腺瘤临床病理观察[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2554-2559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.035

Cite this article as: ZHAO Lina, YUAN Jingping, ZENG Zhi, YU Xinxin, LIU Lin. Clinicopathological characteristics of myxoid adrenocortical adenoma with a pseudoglandular pattern: An analysis of 2 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2554-2559. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.035