

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.037>

弥漫性肺脑膜上皮瘤病临床病理学观察

段亚伟¹, 方媛², 王劲松², 王国庆¹, 李俐², 张丽华¹

[1. 东南大学附属中大医院病理科, 南京 210009; 2. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)病理科, 南京 210006]

[摘要] 收集2例弥漫性肺脑膜上皮瘤病(diffuse pulmonary meningotheliomatosis, DPM)的临床与病理资料, 并复习相关文献。此类疾病老年女性好发, 胸部CT表现为两肺弥漫性结节, 组织学上表现为多灶弥漫小结节, 由脑膜上皮样细胞组成, 与周围肺实质境界清楚、呈结节状生长。细胞形态温和, 肺泡上皮细胞无异形。免疫组织化学显示上皮样细胞PR(+), EMA(+), vimentin(+)和CD56(+). DPM是一种罕见的、以肺内微型脑膜上皮样结节为主要特征的良性病变。病理组织学结合免疫组织化学可有助于该病的正确诊断。

[关键词] 肺肿瘤; 脑膜上皮瘤病; 病理诊断; 鉴别

Clinicopathologic observation of diffuse pulmonary meningotheliomatosis

DUAN Yawei¹, FANG Yuan², WANG Jinsong², WANG Guoqing¹, LI Li², ZHANG Lihua¹

(1. Department of Pathology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009; 2. Department of Pathology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

Abstract The clinicopathologic features of 2 cases of diffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM) were retrospectively analysed, and relevant literatures were reviewed. DPM was seen more common in older women. CT scanning of chest showed diffuse pulmonary nodules within both lungs. Histopathologically, DPM showed diffuse small multiple nodules composed of meningothelial-like cells, well-circumscribed margin, and nodular pattern. The neoplastic cells were bland, alveolar cells had no atypia. Immunohistochemically, epithelioid cells were all positive for PR, EMA, vimentin, CD56. DPM is a rare benign lesion characterized by pulmonary micromeningoepithelioid nodules. The combination of histopathology and immunohistochemistry may be helpful for the correct diagnosis of DPM.

Keywords lung neoplasm; meningotheliomatosis; pathological diagnosis; differentiation

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-12

通信作者 (Corresponding author): 方媛, Email: fangyuan19850303@126.com

基金项目 (Foundation item): 南京市卫生青年人才项目 (QRX17154). This work was supported by the Nanjing Medical Science and Technique Development Foundation, China (QRX17154).

微小肺脑膜瘤样结节(minute pulmonary meningotheial-like nodules, MPMN)是一类以肺内微型脑膜上皮样细胞团形成结节为主要特征的病变。这类结节常为单发, 偶尔多发, 通常仅限于一侧肺叶, 罕见情况下可累及一侧肺的多个肺叶。如果MPMN弥漫性累及双肺则称为弥漫性肺脑膜上皮瘤病(diffuse pulmonary meningotheliomatosis, DPM), 非常罕见, 临床表现和影像学检查与肺间质性病变或其他肺原发性肿瘤较难鉴别。本文报道2例弥漫性肺脑膜上皮瘤病, 并结合文献探讨该病的临床特点, 组织学形态特征、免疫组织化学表型、诊断及鉴别诊断等, 旨在提高对其认识水平。

到目前为止, 国外英文文献报道的DPM病数为10例, 而国内尚未见大宗文献报道(表1)。在这10例报道中, 9例女性, 1例男性; 年龄51~75(中位63)岁, 多数无吸烟史(6例), 临床表现为进行性咳嗽、呼吸急促(2例); 呼吸困难、呼吸急促、疲乏(2例); 体检偶发小结节(2例); 自发性气胸、呼吸困难(1例); 非刺激性咳嗽(1例); 慢性腹泻(1例); 左膝关节置换术后发生肺栓塞(1例)。临床症状多不明显, 胸部X线和CT扫描多显示弥漫性双肺网状结节状浸润或双肺实质内弥漫性、多发、随机分布的、大小不等的结节, 结节大小1~9 mm, 最大者1.5 cm。

1 临床资料

2例病例分别来自南京市第一医院和东南大学附属中大医院。例1, 女, 73岁, 因“体检发现两肺弥漫性病变1年余”入院。患者1年余前行PCI置入术, 术前胸部CT示: 两肺弥漫性结节灶, 伴纵隔部分淋巴结增大, 但未予进一步诊治。最近复查胸部CT示双肺多灶弥漫小结节, 呈网状浸润或毛玻璃样结节, 与上次CT相比下肺病灶似稍有增多(图1)。

例2, 女, 58岁, 因“体检发现左下肺结节3个月余”入院, 2018年9月胸部CT示“左肺下叶

少许渗出灶; 两肺多发毛玻璃样结节; 两肺胸膜局部增厚”。较同年6月CT片比较, 左下叶小片影稍大, 余未见明显进展(图2)。例1行腹腔镜下肺叶楔形切除术, 例2行腹腔镜下左下肺叶切除术。

1.1 标本处理方法

手术切除标本经4%中性甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片、HE染色、光镜观察。免疫组织化学采用EnVision两步法, 所用一抗PR, EMA, vimentin, CD56, AR, TTF-1, SMA, Desmin, HMB45, CK, S-100, CD34, Syn, CgA, Ki-67均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 标本观察与病理诊断

大体观察2例病例肺组织切面肺实质呈暗红色, 可见大小不等的散在粟粒样灰白色小结节, 结节直径0.05~0.4 cm, 质韧, 界限较清, 位于胸膜下或实质深层, 结节周围未见出血及坏死。

组织学上, 低倍镜下肺实质内可见多个小的间质结节, 直径0.05~0.4 cm, 与周围肺实质境界清楚(图3)。中倍镜下, 病变主要分布于静脉周围、肺泡间隔或围绕扩张的血管腔, 有些结节围绕血管周围形成同心圆结构(图4), 可突入脉管腔内形成类似血管球样的结构。间质胶原变性, 瘤细胞与支气管平滑肌无移行。高倍镜下, 结节内的细胞形态温和, 呈卵圆形到梭形, 漩涡状、编织状排列, 细胞边界不清, 细胞核杆状, 部分核纤细, 核仁不明显, 胞质丰富淡嗜酸性, 呈细颗粒状, 染色质均匀, 未见核分裂象(图5, 6)。病变周围的肺组织轻度肺气肿改变, 但肺间质无纤维化及炎细胞浸润。2例病例中结节内的瘤细胞均呈PR(+, 图7), EMA(+), vimentin(+), CD56(+, 图8), 而AR, TTF-1, SMA, Desmin, HMB45, CK, S-100, CD34, Syn, CgA表达阴性。Ki-67增殖指数约2%。病理诊断: 例1诊断为“右肺下叶”弥漫性肺脑膜上皮瘤病; 例2诊断为“左肺下叶”弥漫性肺脑膜上皮瘤病。

表1 文献报道的DPM的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of DPM reported in literature

病理号	性别	年龄/岁	吸烟史	临床表现	影像学检查
1	女	75	无	呼吸困难、呼吸急促、疲乏	胸部X线和CT扫描显示弥漫性双肺网状结节状浸润
2	女	54	无	自发性气胸、呼吸困难	胸部X线和CT扫描显示弥漫性双肺网状结节状浸润, 右中肺一个明确的1.5 cm结节
3	男	51	无	进行性咳嗽、呼吸急促	胸部X线和CT扫描显示弥漫性双肺网状结节状浸润
4	女	63	无	进行性咳嗽, 呼吸急促	胸部X线和CT扫描显示弥漫性双肺网状结节状浸润
5	女	71	无	呼吸困难、呼吸急促、疲乏	胸部X线和CT扫描显示弥漫性双肺网状结节状浸润
6	女	59	有	慢性腹泻	胸部CT检查显示双肺随机分布着多个播散性粟粒大结节
7	女	66	有	非刺激性咳嗽	胸部CT检查显示双肺实质内弥漫性、多发、随机分布的、大小1~4 mm的结节
8	女	57	不详	左膝关节置换术后发生肺栓塞	CT检查偶然发现双肺结节/致密影, 3个月后重复CT检查, 发现双肺弥漫性肺结节/致密影, 且数量增加, 大小为2~9 mm
9	女	63	有	体检偶然发现肺结节	胸部增强CT示双肺无数弥漫性分布的粟粒大结节, 最大直径约4 mm
10	女	74	无	偶然发现肺部小结节	胸部CT检查发现整个肺内有无数小的实性和毛玻璃结节不透亮影, 最大直径不足5 mm, 主要分布于小叶中央

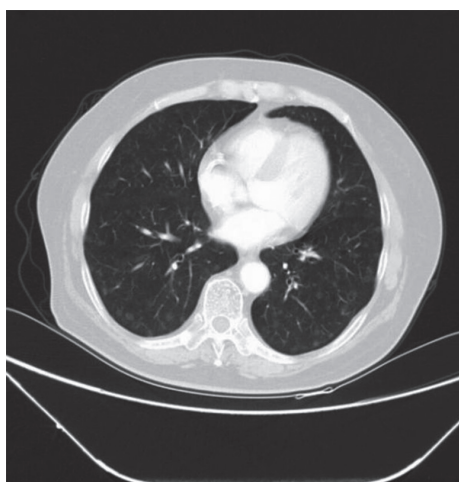


图1 CT显示病变呈网状浸润或毛玻璃样结节
Figure 1 CT display reticular infiltrating or ground-glass nodules

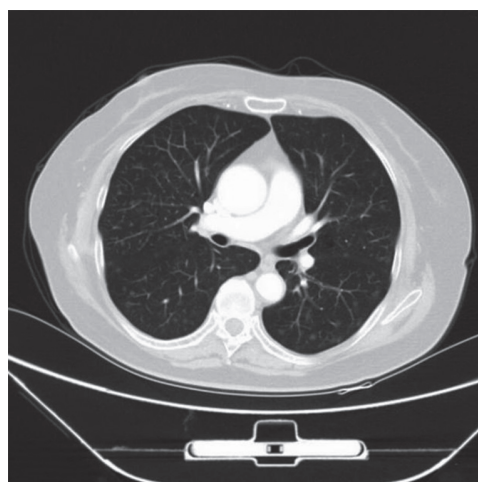


图2 两肺多发磨玻璃密度小结节
Figure 2 Imaging display multiple ground-glass nodules

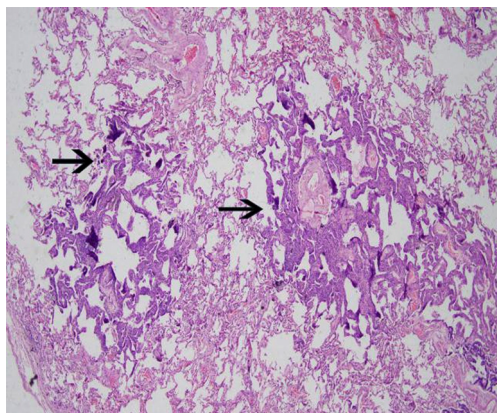


图3 病变呈多发小结节状(箭头), 与周围肺组织境界清楚(HE, × 40)

Figure 3 Lesion is multiple nodules (arrows) with clear borders with the surrounding lung tissue (HE, × 40)

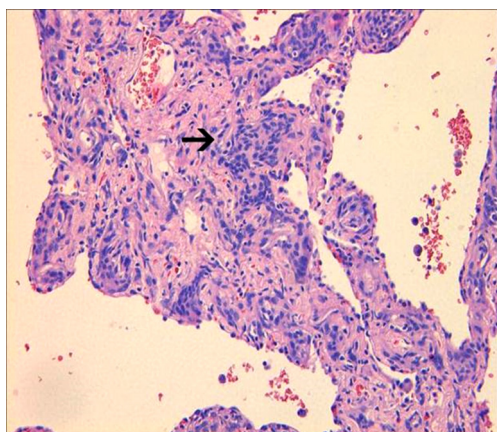


图4 肿瘤细胞主要位于肺间质内(箭头), 围绕血管呈漩涡状排列(HE, × 200)

Figure 4 Tumor cells are mainly located in the interstitium (arrows), arranged in a vortex around the blood vessels (HE, × 200)

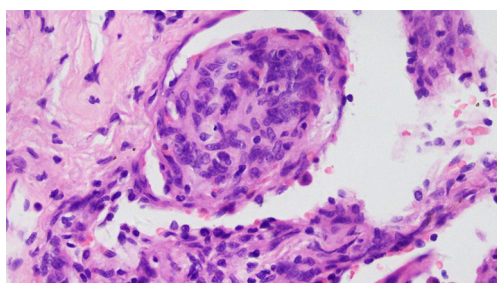


图5 细胞形态温和, 呈卵圆形到梭形, 漩涡状排列(HE, × 400)

Figure 5 Cells are mild, oval to fusiform, and arranged in a spiral pattern (HE, × 400)

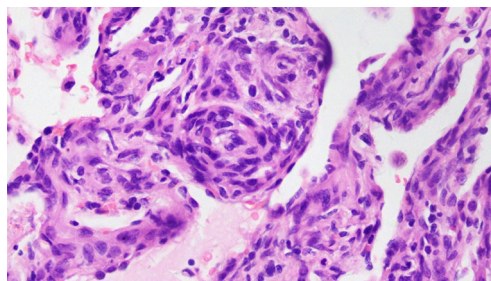


图6 细胞胞质丰富嗜酸性, 未见核分裂象(HE, × 400)

Figure 6 Cytoplasm is abundant in eosinophilic and no mitotic figure is observed (HE, × 400)

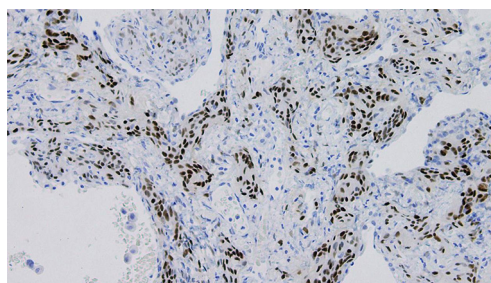


图7 上皮样细胞PR阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 7 Epithelioid cells are positive for PR (EnVision, × 200)

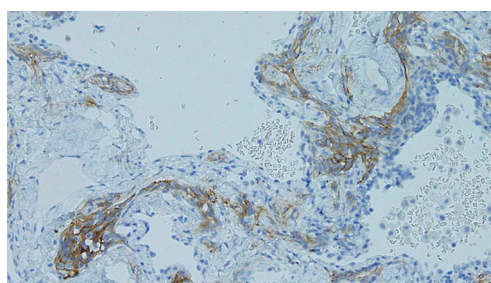


图8 上皮样细胞CD56阳性表达(EnVision, × 200)

Figure 8 Epithelioid cells are positive for CD56 (EnVision, × 200)

2 讨论

MPMN是1960年由Korn等^[1]首次报道, 最初被认为是肺内小静脉周化学感受器细胞增生而称为微小肺化学感受器瘤, 多见于60~70岁老年人^[2-3], 女性多见, 男女比例1:2.3。通常表现为孤立性结节, 但有时也可表现为单侧肺的多个结节。当影像学检查结果提示双肺多发毛玻璃样小

结节, 且组织学证实这些小结节为MPMN时, 则称之为DPM。

影像学对于DPM的诊断有限, 胸部CT显示双侧肺实质内见多发性大小不等的散在灰白色小结节, 最大径0.1~1.5 cm。放射平片显示通常为双肺弥漫多灶的小结节, 直径0.1~3 mm^[4-11]。它们呈微结节^[8], 网状浸润^[5]或毛玻璃样结节^[9-10], 在一些病例中可看到结节空泡化^[6,11]。需要注意的是, 该肿瘤在影像学上可与肺癌、肺转移性肉瘤及肺血管畸形等并存。

组织学上, DPM具体表现为弥漫双侧肺间质或肺泡上皮中小的巢团状上皮样细胞^[8,12]。细胞形态温和, 呈梭形或短梭形, 漩涡状排列, 胞界不清, 细胞核圆形、卵圆形, 细胞质丰富嗜酸性, 呈细颗粒状, 围绕小静脉呈结节样生长。起初由于其与血管关系密切, 被认为是一种化学感受器肿瘤因此被命名为“类似于副神经节瘤的肺肿瘤”。随后的免疫组织化学和超微结构显示该类细胞与脑膜瘤细胞相似, 因此在1988年由Gaffey等^[12]称这种小结节为“肺微小脑膜瘤样结节”。免疫组织化学显示瘤细胞阳性表达vimentin和EMA, 而这两种标记都与颅内和颅外的脑膜瘤免疫表达相似, 同时阴性表达CK, S-100, NSE和actin, 因此作者^[2]认为该免疫组织化学表型支持这类结节为脑膜瘤细胞分化。在我们的病例中, 这种微小结节中的细胞免疫组织化学阳性表达vimentin, PR, EMA和CD56, 缺乏神经内分泌分化即Syn, CgA阴性, 这与文献^[2]报道一致。同时阴性表达AR, TTF-1, SMA, Desmin, HMB45, CK, actin, S-100, CD34。研究显示: 尽管CD56常在神经内分泌肿瘤中表达, 但它也可在脑膜瘤中表达。因此, CD56的阳性表达也支持脑膜上皮分化^[2]。Mukhopadhyay等^[2]研究表明: CD56在50%~100%的单发结节中表达阳性, 染色模式为细胞膜和细胞质的中等阳性。超微结构显示该结节中的细胞质复合体的内部连接是通过桥粒连接, 这也支持脑膜上皮起源^[13]。

DPM需与以下疾病相鉴别: 1)非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)。AAH目前被认为是一些非黏液型细支气管肺泡癌和混合型腺癌的癌前病变, 位于肺内的局灶性增生性病变, 受累肺泡及呼吸性细支气管内衬上皮呈轻-中度非典型性, 病灶直径一般<5 mm, 间质缺乏纤维化及炎症反应。免疫组织化学阳性表达SPA, CEA, MMPs, β -catenin和TTF-1。2)肺的“神经内分泌细胞增生伴微小瘤形成”(微小

瘤)^[14]。肺的“微小瘤”是境界清楚的神经内分泌细胞增生, 常发生于小气道周围或支气管壁内, 尤其是在瘢痕性或支气管扩张性气道。微小瘤缺乏核分裂和坏死, 看似小细胞癌, 实际上更类似梭形细胞类癌。它往往多发, 呈群岛状分布, 免疫组织化学细胞质弱表达CK, 神经内分泌标记如CgA, Syn和NSE等表达阳性。3)孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumour, SFT)。镜下可见肿瘤境界清楚, 由交替性分布的细胞丰富区及稀疏区组成, 细胞无明显异型性, 排列形态多样, 可成编织状、鱼骨状、不规则条索状, 免疫组织化学阳性表达STAT6, CD34, CD99和BCL2。4)硬化性肺泡细胞瘤(pulmonary sclerosing pneumocytoma, PSP)。又称为肺腺瘤或假乳头型及硬化性血管瘤型肺炎性假瘤, 大体表现为边界清楚的实性肿块, 有包膜, 有时可见出血区呈暗红色。PSP是良性肿瘤, 多数病例为孤立性肺结节, 有时也可多发, 组织学上由两种细胞形成多种结构, 免疫组织化学阳性表达TTF1, EMA, CK, NSE, CgA。5)淋巴管肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)。LAM是一种罕见且病因未明的, 不断进展的肺弥漫性肺部疾病, 该病通常发生在育龄期妇女, 不少患者有口服避孕药史, 临床常见症状为反复发作的气胸、进行性呼吸困难、乳糜胸等。HMB-45阳性可为本病的特征性标记, 具有诊断意义。LAM也可表达SMA和MSA, 少数表达Des。最具有诊断价值的检查为胸部高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)。其影像学典型改变为双肺弥漫性薄壁囊性改变, 直径在数毫米至数厘米。

目前对于DPM的起源仍有争议。一部分学者认为其病因是肺栓塞造成的局部缺血而引起的血管阻塞^[12]。在儿童肺穿刺中未见报道, 提示其为一类非先天性疾病^[2]。Mizutani等^[14]报道显示该类结节在恶性肿瘤中的发病率较良性肿瘤高(分别为7.3%和2.5%, $P=0.044$), 而腺癌较其他肺的原发性肿瘤比例稍高(9.4%vs4.5%, $P<0.01$)。Niho等^[15]通过免疫组织化学和克隆分析显示DPM是一种反应性的增生而不是真正的肿瘤性事件。部分学者^[16]认为这类结节因缺少突变风险建议将其归为介于反应性增生和肿瘤样增生之间的一种改变。也有学者^[2]认为: 因为它和脑膜瘤具有相同的细胞学和免疫组织化学特征而将其归为一类肿瘤性增生。分子生物学研究^[1]显示: DPM较单发病灶相比基因不稳定性增强同时伴有杂合性缺失, 同时认为17号染色体的缺失与此瘤的发生有关, 而后又通过研究^[6]表明: 弥漫多量的病灶较孤立性病

变相比,更易从炎症向肿瘤性过渡。但由于这一病例的研究有限,DPM与潜在肺肿瘤之间的关系仍有待研究^[2]。也有一种学说^[17-18]认为DPM与一种在软脑膜、大脑皮质中特定的脑膜血管瘤病是一类肿瘤,该类肿瘤被认为是一种毛细血管的错构性增生,其中的脑膜上皮型细胞和周围的纤维母细胞可与2型多发性神经纤维瘤伴发。

综上,在这2例病例中,结合影像学检查和对已报道病例的分析,该类疾病应诊断为“弥漫性肺脑膜上皮瘤病”。这类疾病是一种罕见的、生长缓慢的良性肿瘤或瘤样病变,大多数为偶然发现,无需特殊处理,当形成较大肿块有局部症状时,手术切除预后良好。了解DPM的特征,以期对该类疾病的诊断有更加深入的认识。

参考文献

- Korn D, Bensch K, Liebow A, et al. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas[J]. *Am J Pathol*, 1960, 37: 641-672.
- Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AA. Pulmonary meningeothelial-like nodules. New insights into a common but poorly understood entity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 487-495.
- Kraushaar G, Ajlan AM, English JC, et al. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules: a case of incidentally detected diffuse cystic micronodules on thin-section computed tomography[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2010, 34(5): 780-782.
- Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(2): 449-466.
- Suster S, Moran CA. Diffuse pulmonary meningioangiomatosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(4): 624-631.
- Ionescu DN, Sasatomi E, Aldeeb D, et al. Pulmonary meningeothelial-like nodules. A genotypic comparison with meningiomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(2): 207-214.
- Kuroki M, Nakata H, Masuda T, et al. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules: high resolution computed tomography and pathologic correlations[J]. *J Thorac Imaging*, 2002, 17(3): 227-229.
- Sellami D, Gotway MB, Hanks DK, et al. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules: thin-section CT appearance[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25(2): 311-313.
- Kfoury H, Arafah MA, Arafah MM, et al. Mimicry of minute pulmonary meningeothelial-like nodules to metastatic deposits in a patient with infiltrating lobular carcinoma: a case report and review of the literature[J]. *Korean J Pathol*, 2012, 46(1): 87-91.
- Kamiya K, Yoshizu A, Kashizaki F, et al. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules coexisting with pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(11): 659-662.
- Bernabeu Mora R, Nieto JMS, Hu C, et al. Diffuse pulmonary meningioangiomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy[J]. *Respiration*, 2013, 86(2): 145-148.
- Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12(3): 167-175.
- Torikata C, Mukai M. So-called minute chemodectoma of the lung: an electron microscopic and immunohistochemical study[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990, 417(2): 113-118.
- Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Minute pulmonary meningeothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(5): 678-682.
- Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, et al. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningeothelial-like nodules[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(4): 425-429.
- Suster S. Pulmonary metastases of extrapulmonary tumors[M]// Saldana MJ. *Pathology of pulmonary disease*. Philadelphia: Lippincott Co; 1994: 701-710.
- Omeis I, Hillard VH, Brown A, et al. Meningioangiomatosis associated with neurofibromatosis: report of 2 cases in a single family and review of the literature[J]. *Surg Neurol*, 2006, 65(6): 595-603.
- Savargaonkar P, Chen S, Bhuiya T, et al. Meningioangiomatosis: Report of 3 cases and review of the literature[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2003, 33(1): 115-118.

本文引用: 段亚伟, 方媛, 王劲松, 王国庆, 李俐, 张丽华. 弥漫性肺脑膜上皮瘤病临床病理学观察[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(11): 2565-2570. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.037

Cite this article as: DUAN Yawei, FANG Yuan, WANG Jinsong, WANG Guoqing, LI Li, ZHANG Lihua. Clinicopathologic observation of diffuse pulmonary meningioangiomatosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(11): 2565-2570. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.037