

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.05.020

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.05.020

成人肠道淋巴样息肉病临床病理分析及文献复习

张静, 孙健, 李星奇, 张煜涵, 罗玉凤, 钟定荣

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院病理科, 北京 100730)

[摘要] 目的: 探讨成人肠道淋巴样息肉病的临床及病理学特征。方法: 应用光镜及免疫组织化学方法观察4例成人肠道淋巴样息肉病的组织学特点及免疫学表型, 并复习相关文献。结果: 4例中3例为男性, 1例为女性, 年龄分别为75、75、46及70岁。4例病例均因其他疾病切除末端回肠及回盲部时, 偶然发现末端回肠多发息肉样隆起, 直径0.1~0.5 cm。镜下见回肠粘膜淋巴组织显著增生, 淋巴滤泡增生并形成息肉样小结节, 淋巴滤泡的生发中心明显增大, 围绕生发中心的套区境界清楚。免疫组织化学显示大部分呈滤泡样增生的淋巴细胞CD20强阳性表达, 不表达Cyclin D1, 生发中心细胞不表达Bcl-2。结论: 成人淋巴样息肉病是一种罕见的良性病变, 具有独特的临床病理特点, 临床上易于同部分恶性肿瘤相混淆, 诊断依靠病理组织学及部分辅助方法。

[关键词] 肠道; 淋巴样息肉病; 临床病理

Clinicopathological characteristics of intestinal lymphoid polyposis in adults and review of the literature

ZHANG Jing, SUN Jian, LI Xingqi, ZHANG Yuhan, LUO Yufeng, ZHONG Dingrong

(Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract **Objective:** To explore the clinicopathological characteristics of intestinal lymphoid polyposis in adults. **Methods:** The histopathological features and immunophenotype of four cases of adult intestinal lymphoid polyposis were studied, relevant literatures were reviewed. **Results:** A total of 3 males and 1 female were studied, aged 75, 75, 46 and 70, respectively. In all four cases, identification of the polyposis was incidental during the examination of resected of terminal ileum and ileocecal region due to other diseases. Gross findings were multiple polyps in the terminal ileum, measuring 0.1~0.5 cm in diameter. Microscopically, hyperplasia of mucosa-associated lymphoid tissue was noticed. The polyps were composed of closely aggregated lymphoid follicles. The follicles contained prominent germinal centers surrounded by a mantle of small lymphocytes. Immunohistochemical staining showed the follicles to be composed of CD20 (+) and Cyclin D1 (-) lymphocytes. Cells in germinal center did not express Bcl-2. **Conclusion:** Lymphoid polyposis is a rare benign tumor featuring unique clinicopathological characteristics. And the diagnosis relies on histopathological analysis and some ancillary markers.

Keywords intestinal; lymphoid polyposis; clinicopathological

收稿日期 (Date of reception): 2015-03-01

通信作者 (Corresponding author): 钟定荣, Email: zhongdingrong@sina.com

淋巴样息肉病(lymphoid polyposis)是一种罕见的以多发性淋巴样息肉为特征的良性病变, 迄今为止国内外文献报道均较少^[1-10]。1966年Collins^[5]首先报道。研究显示它是一种以淋巴组织反应性增生为主的良性病变, 可见于胃肠道的各个部位, 主要累及小肠及直肠, 具有较为特殊的临床病理学特征, 术前诊断非常困难。本文报道4例成人肠道淋巴样息肉病, 结合文献复习对其临床病理特征、免疫表型、鉴别诊断及预后进行总结, 旨在提高临床病理医师对此罕见病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例 1

男, 75岁。主诉体重下降, 记忆力减退伴性格改变8月, 发现升结肠占位1月。行电子肠镜检查发现升结肠肿物, 直径5 cm, 分叶状, 表面呈小结节状。遂行腹腔镜辅助右半结肠扩大切除术。术后病理诊断回盲部及回肠淋巴样息肉病。术后5月恢复良好。

1.1.2 病例 2

女, 75岁, 因间断腹痛伴呕吐1月余就诊, 腹部B超提示: 腹腔积液, 伴回盲部水肿, 行电子肠镜检查发现回盲部环腔生长肿物, 表面充血糜烂, 肠腔狭窄, 于我院行右半结肠切除术。术后病理诊断回盲部中分化腺癌; 回肠淋巴样息肉病。术后2月余恢复良好。

1.1.3 病例 3

男性, 46岁, 因稀糊样便伴右上腹痛3月就诊, 外院结肠镜: 结肠肝曲菜花样肿物, 活检病理为腺癌。我院CT: 结肠肝曲占位, 与周围组织界尚清, 于我院行右半结肠切除术。术后病理诊断回盲部高分化腺癌; 回肠淋巴样息肉病。术后2年余恢复良好。

1.1.4 病例 4

男性, 70岁, 因贫血、黑便6月余就诊, 我院结肠镜示回盲部血管畸形, 于我院行末端回肠及回盲部切除术。术后病理诊断回盲部血管畸形; 回肠淋巴样息肉病。术后10年余死于其他疾病。

1.2 方法

对4例患者临床病史及病理资料进行复习。所有标本经10%中性福尔马林固定、常规脱水、石蜡包埋、切片, HE染色镜下观察。选取代表性的蜡块切4 μm 涂胶切片行免疫组织化学标记。应用

Ventana(Arizona, USA)全自动Benchmark XT染色仪器对BCL-2、BCL-6、CD68、CD79a、Cyclin D1、Ki-67(Dako), CD3、CD5、CD10、CD20、CD21、CD30、CD56 (Novocastra)13种抗体进行染色。

2 结果

2.1 大体检查

4例均为右半结肠切除标本。例1: 切除右半结肠标本, 沿肠系膜对侧打开肠管, 小肠末端粘膜表面布满息肉样隆起, 直径0.1~0.5 cm, 另紧邻回盲瓣开口处可见一隆起型息肉样物, 大小3.8 cm \times 2.3 cm \times 1.7 cm, 切面灰白、实性、质中。例2: 切除右半结肠标本, 沿肠系膜对侧打开肠管, 回盲瓣处可见一溃疡隆起型肿物, 面积5 cm \times 4 cm, 深1 cm, 高出周围0.5 cm, 切面灰白、实性、质硬, 肉眼累及全层达外周脂肪组织, 未累及浆膜; 另小肠黏膜表面分布粟粒样息肉数十枚, 直径0.1~0.4 cm。例3: 切除右半结肠标本, 沿肠系膜对侧打开肠管, 回盲部结肠侧可见一隆起型肿物, 面积6 cm \times 4 cm, 高出周围4.5 cm, 切面灰白、实性、质硬, 肉眼累及肌层; 小肠粘膜呈细颗粒状, 直径0.2~0.4 cm(图1)。例4: 切除末端回肠及回盲部, 回盲部肠粘膜略呈暗褐色, 面积2 cm \times 3 cm, 回肠末端粘膜表面布满息肉样隆起, 直径0.1~0.5 cm。

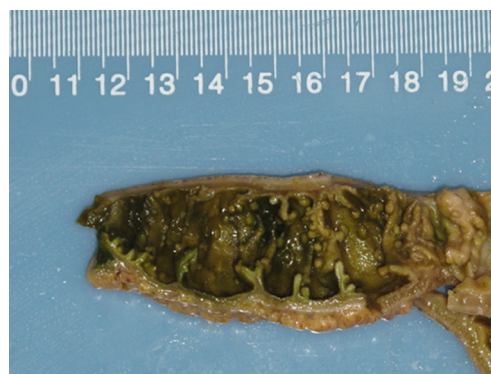


图1 淋巴样息肉病的大体表现。末端回肠及回盲瓣回肠侧粘膜表面布满息肉样隆起, 直径0.2~0.4 cm

Figure 1 Numerous sessile polyps, ranging from 0.2 to 0.4 cm in greatest dimension, were found closely clustered together in the terminal ileum and the ileal side of the ileocecal valve

2.2 镜下形态

4例病例的多发小息肉样隆起镜下形态基本一致。低倍镜下, 肠壁小息肉样隆起处小肠绒毛结

构消失, 可见肠黏膜及黏膜下层的淋巴组织显著增生, 淋巴滤泡增生并形成息肉样小结节(图2)。增生的淋巴滤泡大小不一, 大部分淋巴滤泡的生发中心明显扩大, 围绕生发中心的套区境界清楚, 高倍镜下见构成套区的淋巴细胞大小、形态相似, 无异常核分裂象和明显异型性(图3)。淋巴滤泡可见小淋巴细胞、浆细胞及散在嗜酸性粒细胞浸润。例1大体所见紧邻回盲瓣开口处可见隆起型息肉样物(大小3.8 cm × 2.3 cm × 1.7 cm)表现为粘膜及粘膜下层脱垂性改变, 其表面表现为颗粒样隆起(直径0.1~0.4 cm), 镜下形态同前述多发小息肉样隆起。例2及例3肿物为典型的结肠中分化腺癌。例4可见粘膜下血管畸形。



图2 回肠末端切片低倍镜显示回肠末端的多发息肉由位于粘膜固有层的紧密聚集的淋巴滤泡组成。淋巴滤泡表现为由小细胞构成的套区围绕显著的生发中心(HE, × 8)

Figure 2 Low power view of sections from the ileum showed the polyps to be composed of multiple closely aggregated lymphoid follicles in the lamina propria of the ileal mucosa. The follicles contained prominent germinal centers surrounded by a mantle of small lymphocytes (HE, × 8)

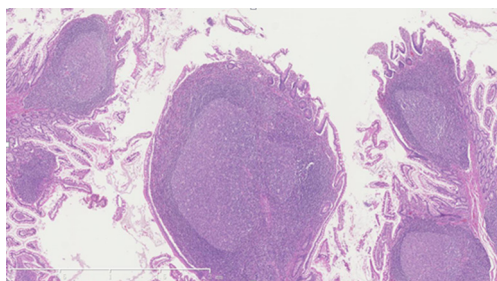


图3 为图2高倍镜显示。所见为淋巴滤泡, 生发中心反应性扩大, 围以正常的套区, 未见明确弥漫性改变及异型细胞(HE, × 40)

Figure 3 High power view. A mature lymphoid follicle with highly reactive germinal centre and surrounding normal appearing mantle zone is seen. Diffuse areas and cytologically atypical cells were not present (HE, × 40)

2.3 免疫组织化学

免疫组织化学结果显示大部分呈滤泡样增生的淋巴组织CD20强阳性表达, 周边可见少许散在CD3阳性的T淋巴细胞, 生发中心细胞表达Bcl-6及CD10, 不表达Bcl-2(图4-5), CD21滤泡间树突细胞阳性表达, 不表达Cyclin D1(图6), Ki-67增殖指数生发中心约90%。



图4 免疫组化显示, 生发中心细胞不表达Bcl-2(× 8)

Figure 4 Immunohistochemical stains showed germinal center B cells were negative for Bcl-2 (× 8)

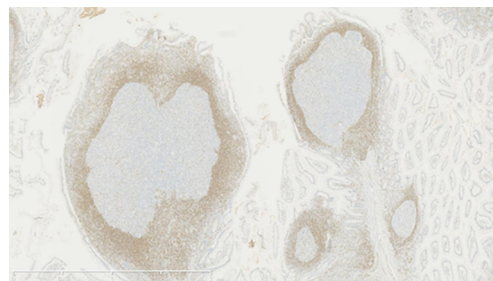


图5 为图4高倍所见, 免疫组化 Bcl-2 染色(× 40)

Figure 5 High power view of Figure 4 (× 40)

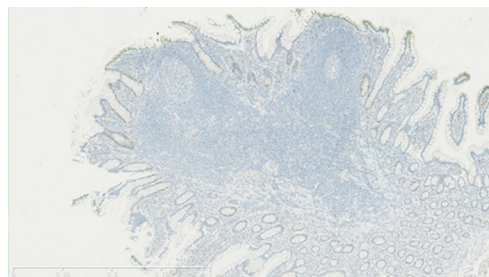


图6 免疫组化显示, 淋巴细胞不表达 Cyclin D1(× 40)

Figure 6 Immunohistochemical stains showed lymphocytes were negative for Cyclin D1 (× 40)

3 讨论

淋巴样息肉病, 又称结节性淋巴样增生(nodular lymphoid hyperplasia), 其特点为多发淋巴样息肉。是罕见的良性病变, 多见儿童和青少

年, 亦可见于成人。男性略多于女性。病变好发于主要发生在回肠末端、直肠下1/3处及肛管黏膜与皮肤交界处, 系黏膜正常存在的淋巴滤泡的局限性过度增生, 并非真正肿瘤^[6]。本病病因尚不清楚。儿童患者常与病毒感染或食物过敏相关, 趋向于良性病程, 通常自愈。成人患者较罕见, 既往报道较少^[7-8]。部分具有不同程度免疫缺陷的成人易发生此病。部分病人IgA及IgM水平较低或缺失, IgG降低, 较易发生感染、小肠菌群失调、伴有或不伴有腹泻的菌群失调。

目前认为有三种类型的淋巴样息肉病即: 特发性、反应性以及低丙球蛋白血症相关性淋巴样息肉病^[9]。特发性淋巴样息肉病最常见, 病变累及小肠或结肠。此型常见于儿童, 多为偶然发现。偶见成人患者因患有炎症性肠病、阑尾炎及家族性息肉病进行手术切除时发现。某些与低丙球蛋白血症相关性淋巴样息肉病患者常并发贾第虫病。部分淋巴样息肉病患者可以出现相关症状, 表现为腹泻、腹痛等。甚至可以出现肠梗阻、肠套叠等危及生命的情况。

大体上淋巴样息肉病表现为圆形、灰白色小结节。其数目多少不等, 可以为单个也可多达百余枚。息肉通常大小不一(一般直径0.3~0.5 cm), 无蒂, 基底宽, 少数为悬垂状, 其蒂短而粗。息肉表面黏膜光滑。少数可呈分叶状, 表面可有浅表溃疡形成。其可发生于肠道任何部位, 最常见于回肠。

淋巴样息肉病具有特征性的病理学改变: 息肉由相对正常的有生发中心的淋巴组织构成, 其表面被覆薄层黏膜。黏膜与黏膜下层之间见数量不等的界限较清楚的淋巴滤泡, 其生发中心明显扩大, 固有肌层很少被累及。围绕生发中心的淋巴套境界清楚, 高倍镜下见构成淋巴套的淋巴细胞大小、形态相似, 无异常核分裂象和明显异型性。在滤泡之间可见淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等细胞浸润。可伴有溃疡形成和纤维化, 也可伴发其他病变。局部切除可以治愈, 偶尔, 这些病变可以自发性消退。

鉴别诊断上, 本病主要需与发生在肠道的淋巴瘤及其他息肉病相鉴别^[11-13]。淋巴样息肉病首先要与淋巴瘤样息肉病(lymphomatous polyposis)相鉴别。淋巴样息肉病不但在病名上与淋巴瘤样息肉病容易混淆, 而且鉴别诊断非常重要。其二者最主要的区别为淋巴样息肉病为良性病变, 而淋巴瘤样息肉病为恶性。淋巴瘤样息肉病大体病理及影像表现常与淋巴样息肉病难于区分, 鉴别要依病理及免疫组织化学分析。淋巴样息肉病由较多

成熟的淋巴滤泡构成, 有反应性生发中心, 有一定吞噬现象, 血管丰富。免疫组织化学及基因重排结果显示淋巴细胞为多克隆性。淋巴瘤样息肉病, 病变广布于胃肠道, 且息肉体积一般比淋巴样息肉大。病程早期常发生扩散, 可累及肝、脾、骨髓和周同淋巴结。免疫组织化学检查显示B细胞性标志物(CD20和CD19)呈阳性表达。组织学形态可表现为套细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤, 黏膜相关组织淋巴瘤也可偶见表现为淋巴瘤样息肉病^[14]。形态学、免疫组织化学、基因重排及荧光原位杂交可助于鉴别诊断。家族性息肉病是显性基因遗传性疾病, 好发年龄为青春期及青少年期, 主要累及结肠, 亦可累及小肠及胃。镜检为非淋巴组织的腺上皮增生, 常伴有异型性, 表现为幼年性息肉、管状腺瘤或绒毛状腺瘤。家族性息肉病大体表现与淋巴样息肉病相似, 镜下形态较易区分。

通常认为淋巴样息肉病为自限性疾病, 局部切除可以治愈, 亦有报道其可自行消退。部分研究^[15]表明, 无论是否伴有免疫缺陷, 淋巴样息肉病是淋巴瘤发生的危险因素。本组4例病例均为其他原因切除结肠后, 偶然发现回肠末端及回盲部的淋巴样息肉病。通常情况下, 结肠镜较难观察到回肠末端病变, 故淋巴样息肉病多为偶然发现。本组4例中有2例伴有结肠癌, 系因发现结肠肿物切除末端回肠及回盲部, 大体标本检查时偶然发现有回肠末端的淋巴样息肉病。目前尚无淋巴样息肉病与结肠癌相关性的报道, 推测结肠癌如同其他右半结肠切除原因一样, 只是为发现淋巴样息肉病提供了客观条件。

成人肠道淋巴样息肉病病例较罕见, 目前国内仅有4例报道, 其中3例为手术切除标本(见表1)^[1-4]。与我们报道的4例病例均因其他原因切除肠道后偶然发现肠道淋巴样息肉病不同, 国内其他单位报道的4例病例中, 仅1例系行结肠癌切除后偶然发现淋巴样息肉病, 余3例病例均出现了腹痛、腹泻等症状, 推测可能是由于主要病变导致的症状掩饰了肠道淋巴样息肉病的症状。

在国外文献中, 与肠道淋巴样息肉病类似的病变亦部分被称为结节性淋巴样增生^[9]、息肉状结节性淋巴样增生(polyoid nodular lymphoid hyperplasia)^[10]、局限性淋巴组织增生(localized lymphoid hyperplasia)^[11-12]。报道的病例绝大多数为活检标本, 极少见到手术切除标本的报道。而肠道淋巴样息肉病多发生于回肠末端, 通常胃镜及结肠镜均不易到达, 而胶囊内镜虽能观察到却不易取到标本, 故确诊较困难。

表 1 国内文献报告成人肠道淋巴样息肉病临床病理特点

Table 1 Review of Chinese literature of adult intestinal lymphoid polyposis

编号	报道者	性别	年龄	主要症状	部位	伴发疾病	治疗	随访
1	李桂梅等 ^[1]	女	50	右下腹疼痛	回盲部	无	手术	NA
2	张有 ^[2]	男	35	腹泻	结肠	无	活检	NA
3	唐光健等 ^[3]	女	52	腹痛、腹泻	结肠	无	手术	NA
4	张群丽等 ^[4]	女	20	便血	末端回肠	家族性腺瘤性 息肉病	手术	NA
5	本组 1	男	75	结肠肿物	回盲部	无	手术	术后 7 月生存 良好
6	本组 2	女	75	腹痛、结肠 肿物	末端回肠	结肠腺癌	手术	术后 2 月生存 良好
7	本组 3	男	46	腹痛、结肠 肿物	末端回肠	结肠腺癌	手术	术后 2 年生存 良好
8	本组 4	男	70	黑便	末端回肠	回盲部血管 畸形	手术	术后 10 年 死于他病

研究^[16-18]表明约20%的成人普通变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency, CVID)患者会出现肠道淋巴样息肉病, 肠道淋巴样息肉病患者中约有50%有免疫缺陷^[8], 表明免疫因素在肠道淋巴样息肉病的发生过程中起到了重要作用。此外, 肠道淋巴样息肉病常与贾第鞭毛虫感染相关, 尽管这种现象在免疫缺陷患者中更常见, 但也可见于非免疫缺陷患者^[8]。同时患有肠道淋巴样息肉病、低丙球蛋白血症及贾第鞭毛虫感染被称为赫尔曼综合征^[19]。新近的研究^[20]表明, 幽门螺旋杆菌感染也与肠道淋巴样息肉病相关, 患者根除幽门螺旋杆菌后病变明显消退。因此, 肠道淋巴样息肉病患者需高度警惕免疫缺陷(如CVID、选择性IgA缺陷及HIV感染)、贾第鞭毛虫感染及幽门螺旋杆菌感染的可能性。我们这组4例病例中均未发现免疫缺陷、贾第鞭毛虫感染及幽门螺旋杆菌感染。

综上, 我们分析研究了4例成人肠道淋巴样息肉病病例的临床病理表现, 免疫组化表型。我们的研究结果显示, 淋巴样息肉病是一种罕见的良性病变, 具有独特的临床病理特点, 临床上易于同部分恶性肿瘤相混淆, 诊断依靠病理组织学及部分辅助方法。

参考文献

1. 李桂梅, 乐美兆. 回盲部良性淋巴样息肉病1例[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(1): 51.

1. LI Jiamei, YUE Meizhao. A case of benign ileocecal lymphoid polyposis[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2005, 12(1): 51.
2. 张有. 结肠良性淋巴样息肉病1例[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(3): 166.
ZHANG You. A case of benign lymphoid polyposis of the colon[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2002, 22(3): 166.
3. 唐光健, 王中芎, 王仪生. 结肠淋巴样息肉病一例[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(4): 287-288.
TANG Guangjian, WANG Zhongge, WANG Yisheng. A case of lymphoid polyposis of the colon[J]. Chinese Journal of Radiology, 2000, 34(4): 287-288.
4. 张群丽, 周金良. 结肠腺瘤病合并回肠良性淋巴样息肉病一例[J]. 上海医学, 1998, 8: F003.
ZHANG Qunli, ZHOU Jinliang. A case of colon adenomatous polyposis and lymphoid polyposis of the ileum[J]. Shanghai Medical Journal, 1998, (8): F003.
5. Collins JO, Falk M, Guibone R. Benign lymphoid polyposis of the colon. A case report[J]. Pediatrics. 1966, 38(5): 897-899.
6. 刘复生, 刘彤华. 肿瘤病理学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 1573-1578.
LIU Fusheng, LIU Tonghua. Oncologic Pathology[M]. Beijing: Joint Publishing House of Peking Medical College and Peking Union Medical College. 1997: 827.
7. Albuquerque A. Nodular lymphoid hyperplasia in the gastrointestinal tract in adult patients: A review[J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(11): 534-540.
8. Rubio-Tapia A, Hernández-Calleros J, et al. Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(12): 1945-1948.

9. Noffsinger A, Fenoglio-Preiser C, Maru D, et al. Gastrointestinal Diseases (Atlas of Nontumor Pathology)[M]. 1st edition. Washington: American Registry of Pathology, 2008; 748-749.
10. Mukhopadhyay S, Harbol T, Floyd FD, et al. Polypoid nodular lymphoid hyperplasia of the terminal ileum[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(10): 1186-1187.
11. Kojima M, Itoh H, Motegi A, et al. Localized lymphoid hyperplasia of the rectum resembling polypoid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a report of three cases[J]. Pathol Res Pract, 2005, 201(11): 757-761.
12. Kojima M, Iijima M, Shimizu K, et al. Localized lymphoid hyperplasia of the rectum representing progressive transformation of the germinal center. A report of two cases[J]. APMIS, 2007, 115(12): 1432-1436.
13. Coulibaly B, Piercecchi-Marti MD, Bartoli C, et al. Benign lymphoid polyposis: two diffuse cases leading to fatal intestinal ischemia in children[J]. Pediatr Int, 2009, 51(3): 428-431.
14. Kodama T, Ohshima K, Nomura K, et al. Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Histopathology, 2005, 47(5): 467-478.
15. Chiaramonte C, Glick SN. Nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel complicated by jejunal lymphoma in a patient with common variable immune deficiency syndrome[J]. AJR Am J Roentgenol, 1994, 163(5): 1118-1119.
16. Luzi G, Zullo A, Iebba F, et al. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(1): 118-121.
17. Said-Criado I, Gil-Aguado A. Nodular lymphoid hyperplasia in common variable immunodeficiency[J]. Lancet, 2014, 383(9911): e2.
18. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11): 2977-2983.
19. Hermans PE, Huizenga KA, Hoffman HN, et al. Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine[J]. Am J Med, 1966, 40(1): 78-89.
20. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diffuse duodenal nodular lymphoid hyperplasia: a large cohort of patients etiologically related to Helicobacter pylori infection[J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11: 36.

本文引用: 张静, 孙健, 李星奇, 张煜涵, 罗玉凤, 钟定荣. 成人肠道淋巴样息肉病临床病理分析及文献复习 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(5): 794-799. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.05.020

Cite this article as: ZHANG Jing, SUN Jian, LI Xingqi, ZHANG Yuhuan, LUO Yufeng, ZHONG Dingrong. Clinicopathological characteristics of intestinal lymphoid polyposis in adults and review of the literature[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(5): 794-799. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.05.020