

脾脏窦岸细胞血管瘤的诊断治疗现状

王医博 全小剛 梁 阔

摘 要 脾脏窦岸细胞血管瘤是一种少见的脾脏血管源性肿瘤,无明显特异性临床表现,常伴恶性肿瘤及免疫性疾病。多因偶然原因发现,其主要依靠影像学检查和病理学检查确定诊断。该肿瘤性质大多数呈良性发展,极少数存在恶性倾向。目前治疗主要为手术切除,可获得治愈,但也有肿瘤复发转移的报道。该疾病在临床上较为罕见,临床医生往往缺乏认识,容易漏诊、误诊。现就该疾病的诊断治疗现状进行综述,旨在为临床诊治提供参考。

关键词 脾脏窦岸细胞血管瘤 发病机制 诊断 治疗

中图分类号 R733.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.034

脾脏窦岸细胞血管瘤(littoral cell angioma, LCA)是一种罕见的血管性肿瘤,因源自于脾脏红髓窦岸细胞而命名,也被称为海岸细胞血管瘤、腔隙细胞血管瘤或衬细胞血管瘤。该疾病于1991年由Falk等^[1]首次提出并命名,属于中间型肿瘤,大多数为良性表现。其临床表现无特异性,常伴恶性肿瘤及免疫性疾病。多因偶然原因发现,主要依靠影像学检查和病理学检查确定诊断。目前对此疾病的报道较少,多为个案报告。由于临床医生普遍对该疾病认识不足,常常出现误诊或漏诊,导致不必要的检查和错误的治疗。

一、临床表现

Falk等^[1]于1991年报道了17例新型脾脏血管瘤患者,发病年龄最小3岁,最大77岁,中位年龄为49岁。该疾病无明显性别倾向,可以发生在任何年龄段,平均发病年龄约50岁,目前已有报道中患病年龄最小的1例为26天的男婴^[2]。LCA缺乏特异性的临床症状和体征,大多数患者为影像学检查或者手术时偶然发现。部分患者就诊原因为脾脏大、脾功能亢进症造成的贫血、血小板减少,少数患者伴有左上腹胀痛、低热、乏力等,可有脾破裂出血。笔者曾收治两例LCA患者均为体检时B超或CT发现脾脏多发占位,无明显的腹部症状和体征,也无脾功能亢进导致的贫血和血小板减少。

基金项目:国家人口与健康科学数据共享服务平台基金资助项目(NCMI-ABD02-2018, NCMI-ABD02-201806);北京市自然科学基金资助项目(面上项目)(7182063);北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目(2014-3-058)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院普通外科、首都医科大学普外学系

通讯作者:梁阔,医学博士,主任医师,副教授,硕士生导师,电子邮箱:liangkuo611@163.com

LCA患者中约有30%伴有各种类型的恶性肿瘤,以内脏恶性肿瘤多见,如结直肠癌、胰腺癌、肝细胞癌等,也有泌尿生殖系统肿瘤,如肾癌、睾丸癌、卵巢癌等,合并淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血等也较常见^[3]。部分LCA病例伴有先天性或后天性免疫系统疾病,包括慢性感染、淋巴细胞性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、慢性肾小球肾炎和肺结节病,这种免疫系统失调可能在LCA的发病机制中起重要作用。LCA的发生率目前尚不清楚,一项尸检研究的结果显示,脾脏血管瘤的发生率为0.003%~14.000%^[3]。

二、发病机制

目前关于脾窦岸细胞血管瘤的研究较少,发病机制尚不明确,主要认为与恶性肿瘤及免疫因素相关。毕成峰等^[5]研究认为LCA的形成机制可能是某种原因使得脾脏局部血流状态发生改变,导致窦岸细胞增生,脾窦扩张吻合形成局部血管瘤样改变,并伴组织细胞反应。Truong等^[6]研究认为LCA是由循环肿瘤细胞/免疫复合物引起的反应性疾病。当这些在脾脏中过滤时,所造成的肉芽组织反应导致血管的反应应答(类似于淋巴结中血窦的血管转化)。Fotis等^[7]报道了1例结肠癌患者术后4年出现门静脉高压和LCA,作者认为癌细胞分泌的某种或者多种生长因子改变了脾脏的微环境,促使LCA的发生。曹钟等^[8]回顾性分析了13例LCA患者资料,3例伴发腹腔脏器肿瘤(1例良性,2例恶性),1例伴发脾周围脓肿,2例伴发胆囊炎,所以推测部分LCA的发生可能与免疫因素、慢性感染及恶性肿瘤存在一定的关联。Selove等^[9]研究发现LCA与淋巴细胞均可表达CD207和cyclin D1,而正常的脾脏细胞并不表达,提示LCA

病因可能与免疫失调有关。另外,CD31 阳性细胞在免疫反应中参与介导白细胞渗出,而 LCA 肿瘤细胞免疫组化 CD31 呈强阳性,这也证明了 LCA 的发生与机体免疫可能有关。有文献报道出生 26 天的男婴同时患有 LCA 和淋巴畸形,似乎表明这两种罕见的血管系统疾病可能与遗传因素相关^[1]。鉴于目前报道的 LCA 数量较少,难以获得大量有力的证据来明确发病机制,对发病机制的探索仍然需要进一步的病例积累和深入研究。

三、病理学特征

大体标本可见脾脏体积正常或呈不同程度的增大,脾脏表面或者切面可见多发或单发的结节,结节间为正常脾组织,结节切面呈海绵状或囊状,颜色呈灰白色、暗红色或者黑褐色,极少数为白色,多数与周围脾组织界限尚清晰。结节大小不等约 0.1 ~ 11.0cm。有研究者报道 LCA 患者脾脏体积达到 35cm × 18cm,最大结节达到 11.3cm × 9.2cm^[10]。亦有研究报道腹部 CT 发现 LCA 结节呈 21cm 的脾脏囊性肿块^[6]。光镜下可见脾脏被膜增厚,红髓区扩张,白髓区萎缩。瘤体组织位于红髓区,由大小不一的窦样腔隙构成。腔隙之间相互吻合,小腔隙稍大于正常的脾脏窦腔,大腔隙则扩张成囊状,部分区域有乳头状结构向内突入腔隙中。腔隙及乳头表面内衬两种内皮细胞,均为单层,其中一种数量少,与脾窦的正常内皮细胞相类似,核小,呈圆形或锯齿形,嗜碱性,染色深,免疫组化 CD31 和 VIII 因子相关抗原阳性,CD34 和 CD68 阴性。另一类内皮细胞数量相对较多,为柱状细胞,呈鞋钉状,核大,呈圆形或者卵圆形,染色质呈空泡状、嗜酸性。胞质内可见含铁血黄素形成的颗粒状物质,也可见大小不一的玻璃样小体,PAS 染色为阳性,部分脱落游离于腔隙内。免疫组化 CD68、CD163 和溶菌酶呈阳性,少数细胞 CD31 阳性,而 CD34 阴性。由此可见肿瘤表达血管内皮和组织细胞双重标志物,呈内皮与组织细胞的双向分化。大细胞的免疫表型提示其为组织细胞,小细胞的免疫表型提示其为窦岸细胞^[5]。O'Malley 等^[11]研究发现正常窦岸细胞中,ERG 和 WT-1 核染色均呈强阳性,而 LCA 和海绵状血管瘤仅 ERG 染色阳性,但 WT-1 染色则均为阴性,认为 LCA 与海绵状血管瘤存在一定的关联,并非来源于正常的窦岸细胞。免疫组化表型为 VIII 因子、ERG、CD68、CD31、CD21 阳性,而 CD34、CD8 和 WT-1 阴性。Peckova 等^[3]对 25 例患者进行了免疫组化分析,其中 LYVE-1、VIII 因子、FLI-1、VEG-

FR-2、VEGFR-3、claudin-5、ERG、LMO2、CD31、CD163、溶菌酶和 CD4 阳性,但 D2-40、CD8 和 XIIIa 因子阴性。曹钟等^[8]分析发现,LCA 的窦岸细胞与正常窦岸细胞存在显著差异,前者窦岸细胞免疫组化染色为 CD8⁻/CD21⁺,而后者脾红髓血窦内皮细胞 CD8⁺/CD21⁻,但仍需要开展深入研究。目前研究认为这些免疫组化的结果具有诊断参考价值。

四、影像学检查

1. 超声检查:LCA 超声检查影像多种多样,可表现为低回声、中回声、高回声或不弥散的斑驳回声。超声造影后,病灶边界较前清晰,数量可有所增多,在动脉期瘤体呈结节样增强,实质期则呈现低增强,较周围正常脾实质信号低。二维超声显示的高回声,造影后内部呈低增强,可能与病灶内肿瘤血管的类型及数量有关。薛红红等^[12]研究认为回声的不同与病灶的组织成分相关,反映了病灶的物理性质。李瑞曦等^[13]研究认为,彩色多普勒显像显示中枢和外周血管声像同时存在,是 LCA 不同于海绵状血管瘤的影像学特征。

2. CT 检查:CT 平扫表现为多发或单发的类圆形低密度影,增强扫描动脉期病灶周围呈轻度强化特征,与正常脾脏组织形成对比,病灶较平扫时轮廓清晰,数量可有所增加。门脉期肿瘤呈向心性强化,延迟期肿瘤呈造影剂均匀填充,与周围脾脏组织呈等密度。有研究认为这与 LCA 的迷路样血管间隙导致造影剂进入慢,出来也慢有关^[14]。但 LCA 与脾血管瘤的强化 CT 影像学表现类似,无特异性,二者诊断易出现混淆。

3. MRI 检查:有关 LCA 的 MRI 影像学特点文献描述较少,而且报道的差异较大。多数研究认为 LCA 的 MRI 成像为在 T₁WI 呈低或中等信号,而在 T₂WI 中则可呈低、中等或高信号,其中以高信号为主,主要是因为病灶由吻合血管腔构成。LCA 肿瘤内皮细胞因吞噬红细胞造成较多含铁血黄素沉积,由于铁质具有顺磁性效应,肿瘤病灶在 T₁WI 像和 T₂WI 像均表现为低信号,形成具有特征性的“雀斑征”,且含铁血黄素沉积量越多,T₂WI 低信号越明显,对 LCA 的诊断有一定特异性^[14]。但如果病灶组织中含铁血黄素沉积量较少,则不会出现上述特征性 MRI 表现。

五、诊断及鉴别诊断

LCA 目前无标准的诊断指南,临床体征及影像学检查均缺乏特异性,确定诊断主要依靠病理学检验。患者出现不明原因的发热,腹痛,脾脏大、脾功能

亢进伴随或不伴随贫血及血小板降低症状,恶性肿瘤以及免疫系统疾病时,进行排查。影像学普遍认为具有提示意义,不能作为确定诊断。目前诊断主要依靠内皮与组织细胞的双向分化的特点进行免疫组化分析确诊。有研究者建议将血管内皮标志物如 VEGFR-2、claudin-5 和 F VIII Ag 与组织标志物 CD163、CD4 和 CD11c 相结合,对 LCA 诊断有高度特异性。WT-1 为阴性可进一步提高特异性^[3]。但是需要注意的是穿刺活检可以获得组织标本,但对组织结构的完整性造成一定程度的破坏,有出血或造成恶性肿瘤扩散的风险,因此并不推荐,标本的获得有赖于手术。

1. 脾血管瘤:主要分为海绵状血管瘤和毛细血管瘤,是最常见的一种脾脏良性肿瘤。瘤体内血管腔的扩张与 LCA 窦样腔隙囊性扩张结构类似。血管腔隙内衬有扁平内皮细胞,部分可见微血栓。只表达内皮细胞特征,如 CD31、CD34、Ⅷ因子相关抗原阳性,而不表达组织细胞抗原。CT 征象与肝血管瘤类似。

2. 脾血管肉瘤:在临床中不常见。多发生在 50 岁以上的中老年人,病情进展快,恶性程度高,常伴肝脏、肺等脏器转移和区域淋巴结的转移。脾脏血管肉瘤由吻合的海绵状血管网构成,瘤细胞成巢状或乳头状沿血管壁浸润生长,免疫组化特征与 LCA 相似,重要鉴别要点在于肉瘤内皮细胞呈明显异型性,核分裂像和坏死较常见。

3. 错构瘤:常为单发,临床无特殊症状。镜下构成与正常脾脏相似,主要为红髓,与 LCA 相似。其窦样腔隙内血丰富流,淋巴细胞呈灶状聚集,可见伴有纤维增生的脾索成分。免疫组化表型 CD8 阳性,CD21、CD68 阴性。

4. 窦岸细胞血管肉瘤:恶性程度高,病情进展迅速,常浸润周围组织器官,术后很快复发转移,预后差。病理切片可见血管相互吻合,内皮细胞呈巢状或片状增生,常伴出血坏死。窦岸细胞血管肉瘤与 LCA 同源,免疫组化表达内皮细胞和组织细胞双重标志物,二者极易混淆,与 LCA 的区别是该肉瘤 CD8 和 CD34 阳性,而 CD21 和Ⅷ因子抗原阴性,ki-67 增殖指数高。

六、治 疗

目前 LCA 有效的治疗方案是行脾脏切除术。但因其为中间型肿瘤,多数呈良性表现,在有症状的前提下推荐尽早行全脾切除术,同时可以明确诊断。术中应注意保护病灶包膜的完整,防止肿瘤扩散。腹腔镜手术和开腹手术文献中均有报道,有研究者为保证

切除脾脏的完整性倾向开腹手术或者辅助腹腔镜手术^[15]。Cai 等^[16]回顾性分析了 27 例 LCA 患者行脾切除术的临床资料,其中腹腔镜手术组 13 例,开腹手术组 14 例,结果腹腔镜手术组的手术时间、术中出血量和住院时间均明显低于开腹手术组,笔者认为腹腔镜脾切除术治疗 LCA 安全可行,能够取得良好的治疗效果。闫治波等^[17]研究认为 LCA 治疗能否采用腹腔镜手术,应遵循个体化原则,既要考虑患者脾脏大小、肝功能 child 分级、心肺功能,又要考虑当合并门脉高压及巨脾时,脾脏周围血管扩张,腹腔镜操作空间狭小,手术难度高,术者腹腔镜手术技术能否胜任等问题。也有学者尝试采用腹腔镜部分脾切除术治疗 LCA 并取得良好疗效的报道^[18]。Du 等^[15]研究认为对于局部病灶可以采用脾脏部分切除术,这样可以保留患者的免疫功能。但 LCA 具有潜在的恶性可能且术前难以明确诊断,因此选择脾脏部分切除术存在较大风险。LCA 行脾脏切除术后有复发转移的可能,治疗方案包括再次手术及化疗。Takayoshi 等^[19]报告了 1 例 LCA 患者行脾脏切除术后 10 年发生肝转移,并通过化疗改善了患者情况的首例报告。其使用的化疗药物包括依托泊苷和紫杉醇,因此推荐使用针对组织肉瘤或者血管肉瘤的化疗方案,但也发现阿霉素对 LCA 术后肝转移治疗无效,这也为 LCA 的治疗提供了新的途径。Ridder 等^[20]报告了 1 例 LCA 伴持续血小板计数减少的患者,在脾脏切除术后 1 周,血小板计数迅速增加至 $1000 \times 10^9/L$,同时出现右肺中下叶节段动脉肺栓塞,经抗凝与抗血小板治疗 2 个月后恢复正常。由于与 LCA 治疗相关的经验不多,在行脾脏切除术后应密切关注患者的病情变化。

七、展 望

LCA 是一种罕见的脾脏内皮细胞肿瘤,临床症状和体征及影像学检查均缺乏特异性,极易误诊和漏诊,确诊主要依靠病理学检查特别是免疫组化分析,大多数预后良好。临床遇到不明原因的发热、腹痛、脾脏大、脾功能亢进伴随贫血及血小板计数减少、恶性肿瘤以及免疫系统疾病时,应考虑到本疾病的可能。而一旦确诊,则应该进行全身多器官系统的全面检查,排除其他合并肿瘤及疾病存在的可能,避免漏诊。穿刺活检因有出血或造成恶性肿瘤扩散的风险,因此并不推荐,获取组织标本仍然有赖于手术,由于极少数 LCA 病例具有潜在恶性倾向,因此在发现本疾病后尽早行脾脏切除术,现有的研究显示腹腔镜脾脏切除安全可行,能够取得良好的治疗效果。因术后

仍有复发转移的可能,故需要对 LCA 患者进行长期的随访。截至目前已报道的 LCA 病例数较少,临床医生对该疾病的认识仍然非常欠缺,但随着病例的积累和研究的不断深入,该疾病的发病机制、病理学特征、肿瘤特性将逐步被揭示。

参考文献

- Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma – a novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation[J]. *Am J Surg-Pathol*, 1991, 15(11): 1023 – 1033
- Gakenheimer – Smith L, Mohlman J, VandenHeuvel K, *et al.* A novel presentation of littoral cell angioma and lymphatic malformations in a neonate[J]. *Pediatrics*, 2018, 141: S520 – S525
- Peckova K, Michal M, Hadravsky L, *et al.* Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies[J]. *Histopathology*, 2016, 69(5): 762 – 774
- Marzetti A, Messina F, Prando D, *et al.* Laparoscopic splenectomy for a littoral cell angioma of the spleen: case report[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(11): 951 – 955
- 毕成峰, 蒋莉莉, 李征, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤临床病理观察[J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(4): 239 – 243
- Truong V, Finch R, Martin B, *et al.* Littoral cell angioma of spleen[J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(4): E158 – E159
- Fotis K, Christina L, Ioannis P, *et al.* The sequence of the evil: a case report of idiopathic noncirrhotic portal hyper – tension associated with littoral cell angioma of the spleen, 4 years after the successful treatment of a colon cancer[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(2): 273 – 276
- 曹钟, 魏建国, 岑红兵, 等. 脾窦岸细胞血管瘤 13 例[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2017, 49(3): 495 – 500
- Selove W, Picarsic J, Swerdlow SH, *et al.* Langerin staining identifies most littoral cell angiomias but not most other splenic angiomatous lesions[J]. *Hum Pathol*, 2019, 83: 43 – 49

- Lyu S, He Q. Huge littoral cell angioma of the spleen; a case report[J]. *J Nippon Med School*, 2019, 86(3): 179 – 182
- O'Malley DP, Kim YS, Weiss LM. Distinctive immunohistochemical staining in littoral cell angioma using ERG and WT-1[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2015, 19(3): 143 – 145
- 薛红红, 沈娟, 白宝艳, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤的超声造影表现与病理对照分析[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(3): 489 – 491
- 李瑞曦, 曹明波, 徐见亮, 等. 脾窦岸细胞瘤一例[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(11): 974 – 975
- 张枢书, 张松, 颜小杭, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤 CT 及 MR 影像表现与病理结果的关系[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(12): 1380 – 1383
- Du J, Shen Q, Yin H, *et al.* Littoral cell angioma of the spleen: Report of three cases and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8516 – 8520
- Cai YQ, Wang X, Ran X, *et al.* Laparoscopic splenectomy for splenic littoral cell angioma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6660 – 6664
- 闫治波, 吴晓娟, 展翰翔, 等. 腹腔镜脾脏切除术治疗脾窦岸细胞血管瘤 3 例报道及文献复习[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2017, 22(8): 588 – 591
- Liu D, Chen Z, Wang T, *et al.* Littoral – cell angioma of the spleen: a case report[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(2): 194 – 195
- Takayoshi K, Doi G, Tsuruta N, *et al.* Successful chemotherapeutic treatment for metastatic littoral cell angioma: a case report[J]. *Medicine*, 2018, 97(15): e0378
- de Ridder GG, Galeotti J, Carney J, *et al.* Persistent thrombocytopaenia in a young man with splenomegaly, rebound thrombocytosis after splenectomy and subsequent pulmonary embolism: splenic littoral cell angioma and associated events[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2015212882

(收稿日期: 2020 – 07 – 29)

(修回日期: 2020 – 08 – 07)

(上接第 89 页)

- 王雅, 李传友, 王伟, 等. 巨噬细胞在抗结核感染中的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(2): 218 – 221
- 于佳佳, 唐神结. 巨噬细胞极化在结核病中的作用研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(3): 229 – 235
- Yin Z, Ma T, Lin Y, *et al.* IL – 6/STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9419 – 9432
- Martínez – Barricarte R, Markle JG, Ma CS, *et al.* Human IFN – γ immunity to mycobacteria is governed by both IL – 12 and IL – 23[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30): eaau6759
- 张晓玲, 官俏兵, 杨毅, 等. 白介素 12A 对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 增殖分化的促进作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5): 496 – 502
- Shapouri – Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425 – 6440

- 武丽, 张艳丽, 李福建, 等. 微小 RNA – 223 对肺结核大鼠的巨噬细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(17): 1865 – 1867
- Caccamo N, Dieli F. Inflammation and the coagulation system in tuberculosis; tissue factor leads the dance[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 303 – 306
- Holt MP, Punkosdy GA, Glass DD, *et al.* TCR signaling and CD28/CTLA – 4 signaling cooperatively modulate T regulatory cell homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1503 – 1511
- 陈松林, 罗军敏, 汤贤英, 等. 结核性胸膜炎患者胸腔积液和外周血 Treg 细胞及 DC 细胞亚群的检测[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(9): 965 – 968
- 武忠长. 抗结核治疗对结核患者 Th17/Treg 的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(11): 2101 – 2104
- Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2015, 78: 47 – 55

(收稿日期: 2020 – 08 – 20)

(修回日期: 2020 – 10 – 13)