

· 影像医学研究 ·

肺微小脑膜上皮样结节CT表现与病理对照

浦学慧¹,徐海¹,刘冲²,李海²,吴艳玲¹,俞同福^{1*}¹南京医科大学第一附属医院放射科,²病理科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨肺微小脑膜上皮样结节(minute pulmonary meningothelial-like nodule,MPMN)的影像及病理表现,以提高对该病的认识和诊断水平。方法:回顾性分析2016—2017年经手术病理证实的37例MPMN影像学及病理学资料。结果:MPMN平均直径(1.7 ± 1.1)mm(范围0.5~5.0 mm)。16例MPMN是显微镜下病灶,CT图像上无明确显示。21例CT显示MPMN中,13例为多发病灶。21例MPMN均位于肺外周,19例为磨玻璃结节,17例病灶边界模糊,19例与肺小静脉相连。MPMN病理上表现为圆形、卵圆形或梭形脑膜上皮样细胞呈巢状散在分布,细胞含嗜酸性胞浆,染色质细腻,偶尔可见核内包涵体;病变沿胸膜下或肺小静脉分布,部分呈涡旋状排列。37例行免疫组化检查,波形蛋白(vimentin)表达均为阳性,30例孕激素受体(progesterone receptor,PR)表达阳性,32例上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)表达阳性。结论:熟悉MPMN影像及病理学特点有助于提高诊断准确率,制定科学合理的治疗计划。

[关键词] 肺;脑膜上皮样结节;计算机断层;体层摄影术

[中图分类号] R814.42

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)04-600-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190427

肺微小脑膜上皮样结节(minute pulmonary meningothelial-like nodule,MPMN),是一种罕见的生长缓慢的良性病变。临床上常无症状,多因肺部其他病变而偶然发现,国内外文献罕见该病影像学相关报道。由于该病罕见且对其认识不够,术前准确诊断十分困难。

本文收集近年来经手术病理证实的37例MPMN,结合国内外文献回顾性分析其临床、病理及CT特点,旨在提高对本病的认识及诊断准确率。

1 对象和方法

1.1 对象

对本院2009年1月—2017年11月共6 958例肺手术患者病理进行检索,发现其中有37例病理确诊MPMN。23例患者行平扫检查,14例行增强检查。37例患者中20例行肺叶切除术,13例行楔形切除术,4例行肺段切除术。25例胸腔镜术前行CT引导下穿刺定位,定位采用Hookwire带钩钢丝联合亚甲蓝注射的方法。

1.2 方法

1.2.1 CT图像分析

37例患者均采用Siemens Definition 64排螺旋CT扫描。扫描体位:仰卧位;扫描范围:胸廓入口至膈下2 cm螺旋扫描;扫描参数及图像后处理:准直器宽度1.2 mm,Pitch值0.9;肺窗采用5 mm和1.5 mm层厚骨算法重建;纵隔窗采用5 mm层厚软组织算法重建(肺窗窗宽1 200 HU,窗位-600 HU;纵隔窗窗宽350 HU,窗位50 HU)。14例行增强扫描,造影剂为碘海醇注射液(300 mgI/mL,1.5 mL/kg),速度3.0 mL/s。所有CT扫描图像由2名高年资胸部影像诊断医师讨论并达成一致意见,CT图像评估内容包括:①部位;②数目(单发,多发);③直径;④密度(磨玻璃结节、实性结节);⑤边缘(模糊,清晰);⑥有无与小静脉相连。

1.2.2 病理分析

手术切除的标本均经10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋切片,HE染色,光镜下观察病变组织学特征。免疫组化染色采用EnVision两步法,DAB显色。所采用抗体包括上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)抗体、S-100蛋白抗体、波形蛋白(vimentin)抗体、孕激素受体(progesterone receptor,PR)抗体、CK7抗体、甲状腺转录因子(thyroid tran-

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX1023 1801)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yu.tongfu@163.com

scription factor, TTF-1)抗体、Napsin A抗体、突触素(synaptophysin)抗体、CgA抗体、CD56抗体、Ki-67抗体均购自福州迈新公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.2.3 病理病灶与CT图像匹配分析

影像科与病理科医生联合阅读术后的病理与影像图片,依据病灶大小以及CT定位图像,确定病理上提示的病灶在CT图像上的具体位置;若CT图像上无法确定病灶的具体位置,则认为是显微镜下病灶。

2 结果

2.1 临床特点

37例患者中,男6例,女31例,年龄38~80岁,平均年龄57.2岁。31例无明显临床表现,于影像学检查时发现肺部异常病变,后续治疗中病理确诊患者合并MPMN;余6例因有临床症状而行胸部CT检查,其中主要表现为咳嗽咳痰4例,胸闷1例,右小腿纤维肉瘤切除术后复查1例,后续治疗中病理确诊患者合并MPMN。

2.2 CT表现与影像诊断

37例MPMN患者中,16例是显微镜下病灶,CT图像上未明确显示病灶,21例对照术前定位CT图像和病理图片可确定病灶在CT图像上的具体位置(图1)。21例MPMN大小(3.4 ± 0.9)mm(范围2.5~5.0 mm),均位于肺外周胸膜下(图2);单发结节8例(21.6%),多发结节13例(图3);19例(90.5%)MPMN呈磨玻璃密度,伴结节内空泡2例(图4);17例(81.0%)病灶边界模糊(图3);19例(90.5%)病灶与肺小静脉相连(图2,表1)。本组病例中4例MPMN随访6~13个月,病灶均无明显变化。21例在CT图像上可见的病灶,术前无1例诊断正确,15例误诊为肺泡上皮不典型腺瘤样增生(AAH),6例误诊为原位腺癌(AIS)。

2.3 病理结果

37例MPMN平均直径(1.7 ± 1.1)mm。37例MPMN患者中,合并浸润性腺癌15例(40.6%),微小浸润性腺癌3例(8.1%),原位腺癌6例(16.2%),不典型腺瘤样增生3例(8.1%),慢性炎症8例

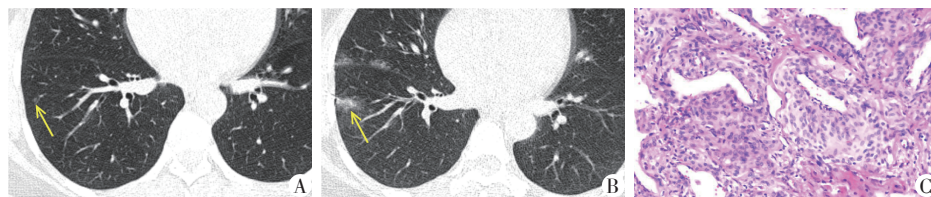


图1 右肺下叶MPMN
A:女,41岁,右肺下叶1枚磨玻璃结节(箭头),结节边界模糊,结节边缘见血管影;B:术前Hookwire联合亚甲蓝定位,CT示Hookwire钢丝位于结节附近,亚甲蓝染色后结节周围呈高密度影;C:肺间质内弥漫分布脑膜上皮样细胞聚集(HE染色,×200)。

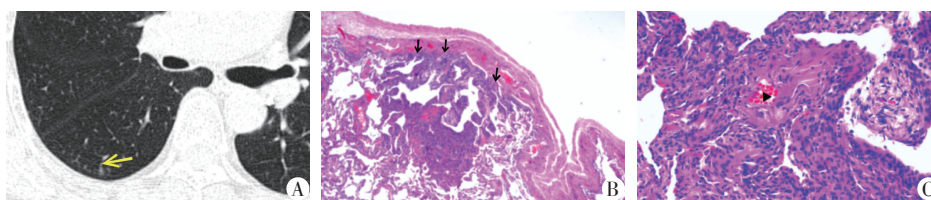


图2 右肺下叶背段MPMN
A:女,59岁,右肺下叶背段MPMN,CT肺窗示:右肺下叶背段胸膜下单发磨玻璃结节影,与肺小静脉相连(黄色箭头);B:病变位于胸膜下,与胸膜紧贴(箭头),肺间质增厚(HE染色,×40);C:卵圆形脑膜上皮样细胞巢环绕小静脉周围(HE染色,×200)。▲处示肺小静脉。

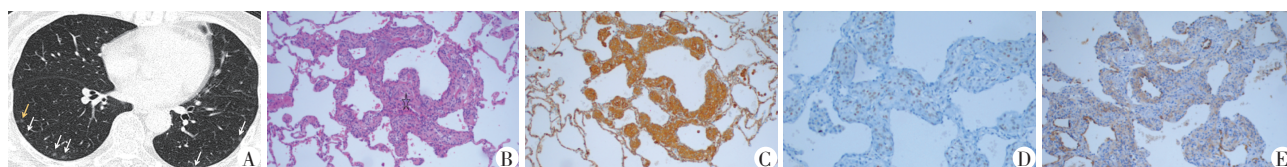
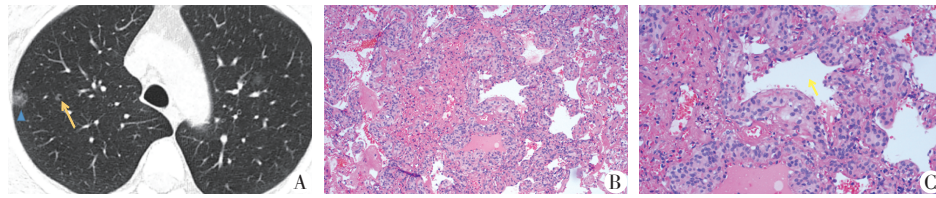


图3 两肺下叶多发MPMN
A:女,79岁,两肺下叶多发MPMN,CT肺窗示:两肺胸膜下多发磨玻璃小结节,边界模糊(白色箭头);B:图A黄色箭头所指结节病理:脑膜上皮样细胞增殖,部分呈涡旋状排列(☆)(HE染色,×100);C~E:免疫组化显示病变细胞vimentin(C,×100)、PR(D,×200)、EMA(E,×100)表达阳性。

图3 两肺下叶多发MPMN



A:女,43岁,右肺上叶MPMN,CT肺窗示:右肺上叶两枚磨玻璃结节,较小一枚结节内见空泡(箭头);B:图A黄色箭头所指结节病理:肺间质增厚,内见多发卵圆形脑膜上皮样细胞异常增殖(HE染色,×100);C:图A黄色箭头所指结节病理:肺泡腔异常扩张(箭头)(HE染色,×200)。

图4 右肺上叶MPMN

表1 21例微小肺脑膜瘤结节患者CT特点

CT特点(n=21)	数值
部位	胸膜下
密度[n(%)]	
实性	2(9.5)
磨玻璃	19(90.5)
边缘[n(%)]	
清晰	4(19.0)
模糊	17(81.0)
结节数目[n(%)]	
单发	8(38.1)
多发	13(61.9)
小静脉相连[n(%)]	
无	2(9.5)
有	19(90.5)

(21.6%),软骨性错构瘤1例(2.7%),转移性纤维肉瘤1例(2.7%)。MPMN病理上表现为肺间质内的圆形、卵圆形或梭形细胞巢,细胞含嗜酸性胞浆,染色质细腻,偶尔可见核内包涵体;病变沿胸膜下分布34例(91.9%,图2),与肺小静脉相连3例(8.1%,图2),呈涡旋状排列35例(94.6%,图3B)。16例显微镜下MPMN中,11例紧邻其他肺部病灶(4例浸润性腺癌,1例微小浸润性腺癌,2例原位腺癌,4例慢性炎症),5例为独立病灶。37例行免疫组化检查,37例vimentin表达阳性(100%,图3C),30例PR表达阳性(81.1%,图3D);32例EMA表达阳性(86.5%,图3E)。

3 讨论

MPMN是一种罕见的良性病变,国内文献仅见个案报道^[1]。当MPMN表现为弥漫性多发微小结节^[2-8],又称为弥漫性肺微小脑膜上皮瘤病(diffuse pulmonary meningotheiomatosis, DPM)。

3.1 病理特点

Korn等^[9]于1960年首次报道该病,阐述其是发生于肺间质的多发病变,与肺小静脉密切相关。关于MPMN细胞起源仍然不明确^[10],该病变曾被认为

是化学感受器细胞前体的良性增殖,故被误称为微小肺化学感受器瘤。随后电子显微镜超微结构分析显示,这种病变缺乏神经内分泌颗粒,与脑膜上皮细胞具有很强的相似之处,且免疫组化提示vimentin和EMA染色阳性,进一步验证了其于脑膜瘤的相似性^[11-12]。基于以上发现,Gaffey等^[10]于1988年将其命名为“肺微小脑膜上皮样结节”,这一命名被广泛接受,一直沿用至今。在中枢神经系统外的脑膜上皮细胞增殖被认为与蛛网膜细胞的异位有关,Pelosi等^[13]认为MPMN与异位肺脑膜瘤均起源于肺内异位的蛛网膜颗粒细胞,但此观点仍存在争议^[10,14-17]。本研究中,EMA阳性者32例(86.5%),vimentin阳性者37例(100%),与脑膜瘤细胞有很强的相似性,与先前研究结果一致^[15]。

Mukhopadhyay等^[3]提出该病变不存在于小儿肺标本中,排除先天性疾病。Niho等^[18]和Ionescu等^[2]提出孤立性MPMN是一种反应性病变,而多发性MPMN属于反应性增生和肿瘤增殖之间的过渡阶段。很多学者发现MPMN细胞对PR表达呈阳性反应^[13,18-19],提示了性激素在其发病机制中的作用。本研究81.1%患者PR表达阳性,结合先前研究结果,笔者认为孕激素与MPMN有一定相关性,孕酮刺激可能为MPMN细胞生长提供帮助,这在一定程度上也可解释女性患者MPMN发病率高的原因。此外,有学者认为MPMN与肺腺癌、肺栓塞、吸烟相关性肺间质性疾病等肺部疾病有关^[3-4,18]。本研究中27例MPMN合并存在肺腺癌或癌前病变,8例合并慢性炎症,提示包括肺部肿瘤、炎症在内的慢性疾病可能与MPMN的发生存在一定相关性,但仍需今后大样本数据进一步证实。此外,当MPMN合并肺腺癌时,可能会混淆肿瘤分期,误导患者后续治疗。

3.2 临床与流行病学特点

大多数MPMN患者无临床症状,在肺切除手术标本或尸检中偶然发现^[4,9,12-13,18,20]。本组病例中,患者平均年龄57.2岁,女性患者为主(84%),且大部分为无症状体检者(84%)。本研究中,6例因有临床

症状行胸部CT检查的患者,其临床表现可能与肺内伴发的慢性炎症或原发肿瘤有关。先前文献表明尸检对MPMN的检出率为0.07%~4.90%^[9-10,12,20],但当病理科医生特地寻找此类病灶时,检出率增加10倍以上^[12];相比之下,手术切除标本的检出率为7.0%~13.8%^[3-4,18],远高于尸检中检出率。本研究中,37例MPMN的病理诊断均在2016年后,2016年1月至2017年11月该病检出率统计达2.7%,低于国外文献报道,笔者认为本病的实际发病率应高于本报道,随着病理及影像科医生对该病认识的提高,检出率会进一步提高。

3.3 CT表现与病理基础

分布特点:胸膜下为主,常多发。21例MPMN病灶均位于两肺叶外周胸膜下,随机分布,病理学检查也证实了该特点,病灶贴近胸膜但不会侵犯胸膜。与先前研究报道一致^[3,21-23]。MPMN以多发病灶为主(61.9%)。本组病例中有8例CT上虽然显示为单发结节,但由于该病灶通常直径较小,仅能在显微镜下发现,CT难以分辨所有病灶,故笔者推测实际上多发病灶的概率高于本研究报道。

密度:磨玻璃密度。本组大部分病灶(90.5%)呈磨玻璃密度,病理上可见圆形、卵圆形或梭形脑膜上皮样细胞呈巢状散在分布,病灶沿着肺泡隔生长,肺间质增生,但肺泡腔依然呈充气状态,因此CT扫描时呈现磨玻璃密度;2例病灶CT上呈实性密度是由于脑膜上皮细胞分布密集伴局部肺泡腔塌陷、正常肺泡结构消失。本组病例中2例磨玻璃结节内见空泡,先前有学者报道过几例类似空泡结节^[8,24],笔者推测病理基础可能是病变刺激肺间质增生明显,间质收缩牵拉邻近肺泡管或细支气管导致异常扩张,因此在CT上见磨玻璃结节内呈现中心低密度改变。

大小:37例MPMN平均直径(1.7±1.1)mm(范围0.5~5.0 mm)。21例CT可见病灶范围约2.5~5.0 mm,而16例显微镜下病灶直径范围0.5~2.0 mm。笔者认为病灶直径小于3 mm时,CT难以显示病灶的形态,特别是在MPMN紧邻其他肺部疾病时。国外文献报道MPMN直径最大可达8.8 mm^[7],本组病例中最大直径达5 mm。本研究中21例CT显示病灶术前随访时间中位数60 d(四分位距:38~96 d),结节无明显变化;术后随访时间中位数176 d(四分位距:48~295 d),未出现新发结节或原有结节增大。

瘤肺界面:模糊。本组81.0%病灶瘤肺界面模糊,病理基础脑膜上皮样细胞成簇分布在肺间质

内,因肿瘤细胞非集中分布在同一区域,CT扫描时病变区与邻近正常肺实质区密度缺乏对比,故病灶边缘相对模糊。

与肺小静脉相连:国外文献报道^[10,21,24],病理上可见脑膜上皮样细胞沿肺小静脉分布。本组病例CT图像上90.5%病灶可见肺小静脉与病灶相连,笔者认为该特点可作为MPMN重要的鉴别征象;但病理上仅见3例类似表现,笔者推测与病理取材时的剖面有关。

3.4 影像诊断与鉴别诊断

MPMN与肺腺癌癌前病变(AAH/AIS)在CT上均可表现为磨玻璃密度结节。本文21例在CT图像上可见的病例,术前均误诊为AAH或AIS。笔者认为单发的MPMN与AAH/AIS影像鉴别困难,但当肺内出现弥漫多发磨玻璃结节,且结节边缘模糊,大部分结节与肺静脉相连等CT征象时应该考虑到弥漫性肺微小脑膜上皮瘤病的可能性。

3.5 本研究存在的不足

①本研究为回顾性分析影像与病理图像,在确定病理所示病灶在CT图像上具体位置时,即使有术前CT引导下定位的图像也可能存在一定偏差,特别是对于多发MPMN患者;②由于MPMN直径小、密度淡,手工测量误差难以避免。

综上,MPMN是一种良性病变,女性多见,多偶然发现,无需治疗;单发的MPMN与AAH/AIS影像鉴别困难,但当影像学出现如下特点时需考虑本病可能性:①多发随机分布,胸膜下为主;②边界模糊、磨玻璃密度结节;③大小3~5 mm;④多与肺小静脉相连。了解MPMN的临床、病理及CT特点,有助于提高对本病的认识及诊断准确率,避免不必要的手术。

[参考文献]

- [1] 张建强,周晓军,吴波,等.肺脑膜瘤样结节1例[J]. 诊断病理学杂志,2006,13(3):219
- [2] Ionescu DN, Sasatomi E, Aldeeb D, et al. Pulmonary meningothelial-like nodules: a genotypic comparison with meningiomas [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(2): 207-214
- [3] Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pulmonary meningothelial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(4): 487-495
- [4] Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients [J]. Hum Pathol, 2009, 40(5): 678-682
- [5] Park HY, Nishi Y, Tabe K, et al. Minute pulmonary me-

- ningothelial-like nodules: a case report [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2002, 40(6):499-502
- [6] Gleason JB, Schroeder JR, Ramirez J. Meningotheliomatosis: A rare cause of diffuse miliary pattern pulmonary opacities [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(8):OJ05
- [7] Huang EC, Zhang Y, Bishop JW, et al. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis: A diagnostically challenging entity on fine-needle aspiration cytology [J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(9):727-730
- [8] Jayaschandran V, Gjorgova-Gjeorgjievski S, Siddique H. An uncommon cause of miliary pattern of pulmonary nodules-diffuse pulmonary meningotheliomatosis [J]. *Respirol Case Rep*, 2017, 5(4):e00238
- [9] Korn D, Bensch K, Liebow AA, et al. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas [J]. *Am J Pathol*, 1960, 37:641-672
- [10] Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB. Minute pulmonary meningothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12(3):167-175
- [11] Kuhn C, 3rd, Askin FB. The fine structure of so-called minute pulmonary chemodectomas [J]. *Hum Pathol*, 1975, 6(6):681-691
- [12] Churg AM, Warnock ML. So-called "minute pulmonary chemodectoma": a tumor not related to paragangliomas [J]. *Cancer*, 1976, 37(4):1759-1769
- [13] Pelosi G, Maffini F, Decarli N, et al. Progesterone receptor immunoreactivity in minute meningothelioid nodules of the lung [J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(5):543-546
- [14] Chumas JC, Lorelle CA. Pulmonary meningioma. A light- and electron-microscopic study [J]. *Am J Surg Pathol*, 1982, 6(8):795-801
- [15] Spinelli M, Claren R, Colombi R, et al. Primary pulmonary meningioma may arise from meningothelial-like nodules [J]. *Adv Clin Path*, 2000, 4(1):35-39
- [16] Masago K, Hosada W, Sasaki E, et al. Is primary pulmonary meningioma a giant form of a meningothelial-like nodule? A case report and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(2):471-478
- [17] Asakawa A, Horio H, Hishima T, et al. Clinicopathologic features of minute pulmonary meningothelial-like nodules [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2017, 25(7-8):509-512
- [18] Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, et al. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningothelial-like nodules [J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(4):425-429
- [19] Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, et al. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer--a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14):6450-6458
- [20] Spain DM. Intrapulmonary chemodectomas in subjects with organizing pulmonary thromboemboli [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1967, 96(6):1158-1164
- [21] Suster S, Moran CA. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(4):624-631
- [22] Gruden JF, Webb WR, Naidich DP, et al. Multinodular disease: anatomic localization at thin-section CT-multi-reader evaluation of a simple algorithm [J]. *Radiology*, 1999, 210:711-720
- [23] Sellawi D, Gotway MB, Hawks DK, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: thin section CT appearance [J]. *J Comp Ass Tomogr*, 2001, 25(2):311-313
- [23] Kuroki M, Nakata H, Masuda T, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: high-resolution computed tomography and pathologic correlations [J]. *J Thorac Imaging*, 2002, 17(3):227-229
- [24] Kraushaar G, Ajlan AM, English JC, et al. Minute pulmonary meningothelial-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

[收稿日期] 2018-11-05