

Carney三联征临床病理分析1例

王蔚, 赖日权, 陈晓东, 王卓才, 崔华娟, 陈敬文

■背景资料

Carney三联征好发于年轻女性, 包括胃肠道间质瘤、肺软骨瘤和肾上腺外副神经节瘤, 由于临床及病理医师对这一疾病认识不足, 常导致漏诊、误诊, 本文报道1例Carney三联征的诊疗经过并复习相关文献, 以提高对本病的认识。

王蔚, 赖日权, 陈晓东, 王卓才, 崔华娟, 陈敬文, 中国人民解放军广州军区广州总医院病理科 广东省广州市 510010

作者贡献分布: 论文写作由王蔚完成; 多次病理诊断由王蔚、王卓才及崔华娟共同完成; 赖日权与陈晓东进行修改指导, 石蜡切片及免疫组织化学检查由陈敬文完成。

通讯作者: 王蔚, 主治医师, 510010, 广东省广州市, 中国人民解放军广州军区广州总医院病理科. ricewang79@126.com

电话: 020-36223284 传真: 020-36654177

收稿日期: 2011-08-01 修回日期: 2011-08-25

接受日期: 2011-09-09 在线出版日期: 2011-09-18

Carney triad: a clinicopathological analysis of one case and review of the literature

Wei Wang, Ri-Quan Lai, Xiao-Dong Chen, Zhuo-Cai Wang, Hua-Juan Cui, Jing-Wen Chen

Wei Wang, Ri-Quan Lai, Xiao-Dong Chen, Zhuo-Cai Wang, Hua-Juan Cui, Jing-Wen Chen, Department of Pathology, General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei Wang, Department of Pathology, General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China. ricewang79@126.com

Received: 2011-08-01 Revised: 2011-08-25

Accepted: 2011-09-09 Published online: 2011-09-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical and pathological features, biological behavior and prognosis of Carney triad

METHODS: The clinical data for a patient with Carney triad was analyzed retrospectively and reviewed histologically and immunohistochemically. A literature review was performed to give a detailed description of the disease.

RESULTS: The patient was a young woman who presented with multifocal pulmonary chondroma and gastric stromal sarcoma subsequently. Microscopically, pulmonary chondroma was composed of well-circumscribed cartilage lobules that were separated by fibrovascular stroma. The gastric stromal sarcoma presented as submucosal nodes. Tumor cells were ar-

ranged in sheets or clusters and infiltrated into the stomach wall. The eosinophilic tumor cells were moderately heterogeneous and variable, polygonal or round in shape. Mitotic figures were visible. The tumor cells were immunohistochemically positive for CD34, CD117, vimentin and PDGFRA.

CONCLUSION: Carney triad is a rare syndrome which affects mostly young women and is characterized by having at least two out of three following neoplasms: pulmonary chondroma, gastrointestinal stromal tumor and extra-adrenal paraganglioma.

Key Words: Carney triad; Multifocal pulmonary chondroma; Gastric stromal sarcoma

Wang W, Lai RQ, Chen XD, Wang ZC, Cui HJ, Chen JW. Carney triad: a clinicopathological analysis of one case and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(26): 2794-2797

摘要

目的: 探讨Carney三联征的临床病理特征、生物学行为及预后。

方法: 收集1例Carney三联征临床资料, 光镜下观察其组织形态学特征并行免疫组织化学分析, 对相关文献资料进行回顾分析与总结。

结果: 患者年轻女性, 先后出现肺多发性软骨瘤及胃肠道间质瘤。镜下肺软骨瘤由境界清楚的软骨小叶构成, 小叶间被纤维血管分隔; 胃肠道间质瘤表现为胃黏膜下多发结节, 镜下肿瘤细胞呈巢团状在肌壁间浸润性生长, 瘤细胞呈上皮样, 圆形或多角形, 胞质丰富红染, 显中度异型性, 核分裂像易见; 免疫组织化学染色肿瘤细胞CD34、CD117、Vimentin和PDGFRA阳性。

结论: Carney三联征好发于年轻女性, 包括肺多发性软骨瘤、胃肠道间质瘤和肾上腺外副神经节瘤, 可同时出现, 也可仅存在二联征。

关键词: Carney三联征; 多发性软骨瘤; 胃肠道间质瘤

■同行评议者

刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

王蔚, 赖日权, 陈晓东, 王卓才, 崔华娟, 陈敬文. Carney三联征临床病理分析1例. 世界华人消化杂志 2011; 19(26): 2794-2797

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2794.asp>

0 引言

Carney三联征包括胃肠道间质瘤、肺软骨瘤和肾上腺外副神经节瘤, 由Carney^[1]于1977年首次报道. 可三种肿瘤同时出现, 也可仅存在二联征, 以后者居多(称不完全Carney三联征). 至2009年底全球共收集到133例, 国内报道3例^[2,3]. 现本文报道1例不完全性Carney三联征的诊疗经过并复习相关文献, 以提高对本病的认识, 对类似疾病能够正确诊断、正确治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 患者, 女性, 18岁, 因反复左侧胸痛3年余, 加重1 mo入院. 疼痛呈持续性, 放射于剑突下和后背部, 约1-2 mo发作1次, 发作间期无异常. CT示: 左肺上叶舌段、下叶基底段可见多个大小不一的类圆形结节, 边界清晰, 病灶内部密度不均匀, 边缘见钙化, 考虑为多发硬化性血管瘤. 遂行左肺肿瘤剔除术. 术后病理诊断为多发性软骨瘤. 为排除Carney综合征, 行胃镜及腹部CT检查. 胃镜示食管距门齿28 cm和胃体分别见直径约0.9 cm和大小5 cm×5 cm的息肉样隆起, 表面黏膜光滑, 考虑为胃肠道间质瘤. 腹部CT: 肝左外叶及胃小弯之间、肝胃韧带处不规则软组织肿块影, 考虑为间质瘤.

1.2 方法 标本经40 g/L中性甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, 行HE染色及免疫组织化学标记. 免疫组织化学采用EnVision两步法, 所用抗体包括: 血管内皮细胞标记(CD34)、CD117(C-kit)、波形蛋白(Vimentin)、血小板源性生长因子受体α(Platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)、细胞角蛋白(Cytokeratins, CK)、平滑肌动蛋白(Smooth muscle antigen, SMA)、结蛋白(desmin)、S-100蛋白、增殖核抗原Ki67等, 均购自丹麦Dako公司和泉晖公司. 用已知阳性切片作为阳性对照, 用PBS代替一抗作为阴性对照. 免疫组化标记阳性结果为棕黄色, 无背景染色.

2 结果

2.1 大体观察 肺切除标本: 灰白灰褐色结节4枚, 大小2.5 cm×2.0 cm×1.0 cm-7.5 cm×7.0 cm×7.0 cm, 切面灰白色有光泽, 实性质中到质硬; 胃

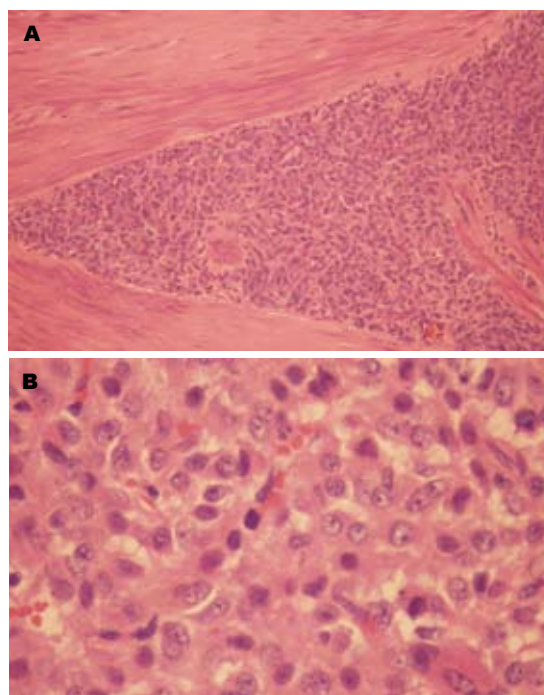


图1 胃肿瘤标本HE染色观察. A: 肿瘤细胞呈巢团状在肌壁间浸润生长(×100); B: 肿瘤细胞呈上皮样, 胞质丰富红染, 核分裂像可见(×200).

标本: 次全切除胃标本, 于胃小弯侧黏膜下见一结节型肿物, 大小6.0 cm×3.5 cm×3.0 cm, 表面黏膜光滑, 肿物切面灰黄灰红、质地中等. 浆膜面亦见多个隆起结节, 直径0.5-1.0 cm.

2.2 镜下观察 肺肿瘤标本: 病变由境界清楚的软骨小叶构成, 小叶间由纤维血管组织分隔, 小叶内见黏液变、钙化及骨化; 胃肿瘤标本: 肿瘤以上皮样细胞为主, 呈巢团状在肌壁间浸润性生长, 细胞圆形或多角形, 胞质丰富红染, 部分胞质空亮, 核分裂像易见(>5个/50 HPF), 肿瘤细胞自胃壁浆膜面侵犯至黏膜下层, 黏膜面未受侵犯(图1); 浆膜面直径0.5-1 cm的隆起结节亦为肿瘤成分. 淋巴结17枚, 均未见肿瘤转移.

2.3 免疫表型 肺肿瘤细胞S-100阳性; 胃肿瘤细胞CD34(图2A)、CD117(图2B)、Vimentin、PDGFRA(图2C)阳性, CK、SMA、desmin、S-100等阴性, Ki67阳性率>10%.

2.4 病理诊断 (肺)多发性软骨瘤; (胃)胃肠道间质瘤, 依据Miettinen & Lasota标准, 高危险程度. 综合分析, 符合不完全性Carney三联征.

3 讨论

Carney三联征包括胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)、肺软骨瘤和肾上腺外副神经节瘤, 为一种原因不明, 主要侵害年轻女性

■研究前沿

Carney等报道Carney三联征以二联征多见, 其中又以胃GIST和肺软骨瘤相伴者最多, 其临床症状、组织学形态及免疫表型与散发病例相似, 但病程进展较散发病例缓慢, 预后较好.

■应用要点

Carney三联征临床罕见,国内少有报道.通过对1例Carney三联征的诊疗经过及病理特点进行总结,并探讨其治疗及预后,以加深临床及病理医师对该疾病的认识,做到正确诊断、正确治疗.

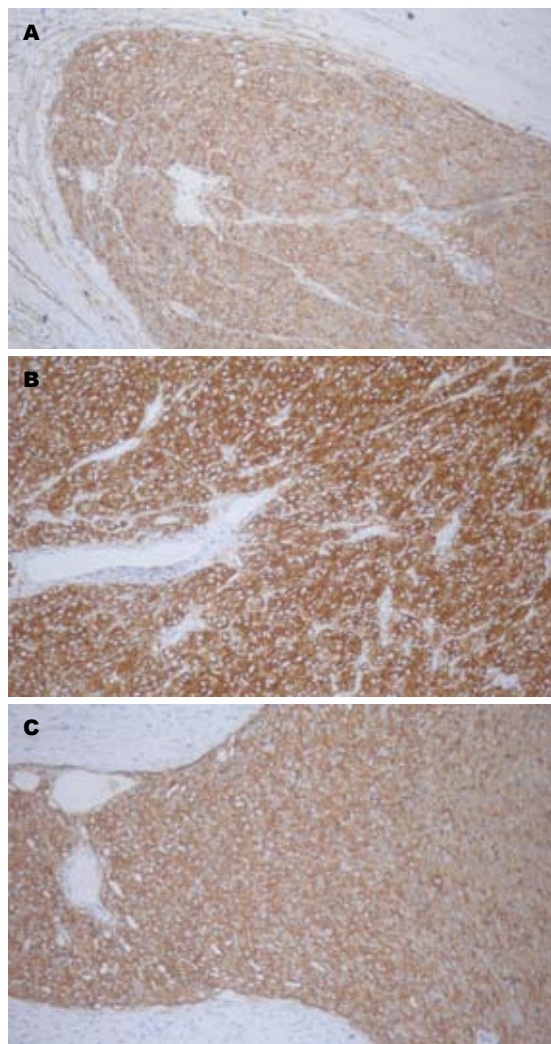


图2 胃肿瘤细胞CD34, CD117和PDGFRA的表达. A: 肿瘤细胞CD34阳性(SP × 100); B: 肿瘤细胞CD117弥漫强阳性(SP × 200); C: 肿瘤细胞PDGFRA弥漫阳性(SP × 200).

的罕见综合征. 1999年Carney^[4]收集全球79例中, 女性67例(85%), 男性12例(15%); 发病年龄7-48岁, 多30岁以前发病(85%); 以二联征多见(78%), 其中又以胃GIST和肺软骨瘤相伴者最多(占53%), 79例中只有17例三种肿瘤均出现, 且病变多是先后出现.

临床症状上Carney三联征表现为胃肠道间质瘤引起的胃部出血症状, 包括贫血、黑便、呕血及上腹痛等, 病灶往往多发, 常伴淋巴结和(或)肝转移及腹腔播散, 病程进展较普通散发GIST患者缓慢^[5]. 肺软骨瘤表现为反复胸痛或无症状肺部肿块, 生物学行为良性, 常多发并累及双肺, 手术可切除, 但易复发^[6]; 肾上腺外副神经节瘤累及主动脉肺动脉体、喉、甲状腺甚至肝脏等部位, 往往多灶性, 通常为良性, 半数出现高血压等儿茶酚胺增高的症状^[7]. χ 线、血管造影、CT等检查可发现病灶. 此外, Carney还指出,

虽然被习惯称为Carney三联征, 但患者还可伴有嗜铬细胞瘤、食管平滑肌瘤及肾上腺皮质腺瘤等^[4,5,8].

组织学形态上发生于Carney三联征的胃肠道间质瘤、肺软骨瘤及肾上腺外副神经节瘤同普通散发病例相似. 胃肠道间质瘤包括梭形细胞型、上皮细胞型及混合梭形/上皮型三种, 但以上皮型为主. 肿瘤细胞圆形、多角形或梭形, 形成巢团状或器官样结构在肌壁间浸润性生长, 瘤细胞胞质嗜酸或空亮, 细胞界限不清, 核梭形、圆形或卵圆形, 泡状核, 核仁小或不明显, 双核、多核巨细胞以及核分裂像可见. 免疫组化肿瘤细胞表达CD34和CD117, 也可表达平滑肌动蛋白Smooth Muscle Actin(SMA)、S-100蛋白及PDGFRA等^[9]. DOG1是新近发现的GIST诊断标志之一, 其敏感性及特异性甚至优于CD117^[10]. 虽然形态学和免疫表型Carney三联征与散发的胃肠道间质瘤相似, 但与后者不同的是, Carney三联征GIST几乎未发现C-kit和PDGFRA基因突变, 且琥珀酸脱氢酶B(SDHB)免疫组化表达阴性, 而散发病例不但C-kit和PDGFRA基因有较高的突变率, SDHB阳性率也高达97%^[11,12]. 肺软骨瘤由肿瘤性软骨组织形成界限清楚的软骨小叶, 小叶内可发生黏液变、钙化及骨化等; 肾上腺外副神经节瘤瘤细胞被纤维血管间质分隔呈巢团状或器官样结构, 细胞多角形, 胞质富含嗜酸性颗粒状胞质, 细胞边界不清, 细胞核卵圆形, 可出现程度不一的多形性. 形态上肺软骨瘤和肾上腺外副神经节瘤均比较单一, 且没有复杂的免疫表型及分子遗传学标记.

治疗均以手术切除为主. 胃肠道间质瘤局部切除者复发率占86%, 而全胃切除者复发率不到10%, 对于转移复发或不可切除的GIST可行甲磺酸伊马替尼(又称格列卫)靶向治疗^[4]. 而肺软骨瘤也因单纯肿瘤剔除术或肺叶切除术等手术方式不同而复发率有显著不同. 肾上腺外副神经节瘤手术治疗效果较好, 手术切除后不易复发. 本例患者行胃次全切除术及单纯肺肿瘤剔除术, 1年后肺软骨瘤复发, 胃部肿瘤未见复发. Carney三联征病程进展缓慢, 预后较一般恶性肿瘤稍好, 主要取决于胃GIST的生物学行为, 而胃肠道间质瘤的预后及危险度评价需要结合肿瘤部位、大小、核分裂计数以及肿瘤有无破裂等多个因素综合分析评价, 依据的标准有Miettinen & Lasota或NIH(美国国立卫生研究院)等制定的标准^[13-15]. 1999年Carney随访全球79例1-49年,

结果64例存活, 其中位生存时间为20年. Zhang等^[5]对104例Carney三联征患者的随访结果也表明患者术后10年和40年生存率分别为100%和73%. 因此, 我们在实际工作中遇到肺、胃等多处病变, 千万不要主观认定恶性肿瘤广泛转移而放弃手术机会, 而对于发生于年轻女性的胃肠道间质瘤或多发性肺软骨瘤, 也应进行全身排查. 因为Carney三联征的正确诊断可为患者提供正确的治疗及良好的预后.

4 参考文献

- 1 Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med* 1977; 296: 1517-1518
- 2 徐采朴. Carney三联征1例31年随访报告及文献复习. 现代消化及介入诊疗2009; 14: 132-135
- 3 徐晨, 侯英勇, 戚伟栋, 卢韶华, 侯君, 谭云山, 秦净, 孙益红. 不完全性Carney三联征临床病理特征. 中华病理学杂志2010, 38: 626-627
- 4 Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-552
- 5 Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 53-64
- 6 Rodriguez FJ, Aubry MC, Tazelaar HD, Slezak J, Carney JA. Pulmonary chondroma: a tumor associated with Carney triad and different from pulmonary hamartoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1844-1853
- 7 Valverde K, Henderson M, Smith CR, Tallett S, Chan HS. Typical and atypical Carney's triad presenting with malignant hypertension and papilledema. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 519-524
- 8 Scopsi L, Collini P, Muscolino G. A new observation of the Carney's triad with long follow-Up period and additional tumors. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 435-443
- 9 Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266: 43-52
- 10 Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 437-446
- 11 Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, Levy I, Xekouki P, van Nederveen FH, den Bakker MA, O'Sullivan M, Dinjens WN, de Krijger RR. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24: 147-151
- 12 Gill AJ, Chou A, Vilain R, Clarkson A, Lui M, Jin R, Tobias V, Samra J, Goldstein D, Smith C, Sioson L, Parker N, Smith RC, Sywak M, Sidhu SB, Wyatt JM, Robinson BG, Eckstein RP, Benn DE, Clifton-Bligh RJ. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 636-644
- 13 梁建芳, 郑绘霞, 肖虹, 武丽娜, 王宏坤. 胃肠道间质瘤病理诊断新进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 58-64
- 14 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478
- 15 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419

■同行评价

本文的选题较好, 有一定的临床意义和应用价值.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)