

## 肝脏局灶性结节性增生 3 例报道

薛凤麟<sup>1)</sup>, 金 树<sup>2)</sup>, 张 林<sup>1)</sup>, 付红梅<sup>1)</sup>, 王春艳<sup>1)</sup>, 边 莉<sup>1)</sup>

(1) 昆明医科大学第一附属医院病理科, 云南昆明 650032; 2) 昆明医科大学团委, 云南昆明, 650031)

**[摘要]** **目的** 探讨局灶性结节性增生的临床病理特点及鉴别诊断。 **方法** 采用 HE 染色并结合特染及免疫组化技术对 3 例肝局灶性结节性增生行病理组织学观察。 **结果** 3 例局灶性结节性增生, 女性 2 例, 男性 1 例, 平均年龄 26.3 岁。镜下所有肿块均呈 FNH 典型形态: 纤维间隔围绕无明显异形的肝细胞形成硬化样结节, 中央见星形疤痕, 结节周围见大量增生的小胆管及不规则的扭曲厚壁血管。纤维间隔内见淋巴细胞散在浸润。Ag+ 染色显示结节内肝细胞 1~2 层排列, Masson 染色显示纤维组织增生并包绕形成肝细胞结节。免疫组化标记显示: 肝炎病原学标记阴性; CD34 未见肝窦内皮细胞血管化; CEA 阴性; Ki-67 < 2%。 **结论** 局灶性结节性增生是一种少见的良性肝脏瘤样增生, 预后好, 组织学上应与高分化肝细胞肝癌、肝细胞腺瘤、肝硬化和肝腺瘤样增生结节进行鉴别。

**[关键词]** 局灶性结节性增生; 临床病理特点; 鉴别诊断

**[中图分类号]** R657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 01 - 0120 - 04

## Focal Nodular Hyperplasia of the Liver: Report of 3 Cases

XUE Feng - lin<sup>1)</sup>, JIN Shu<sup>2)</sup>, ZHANG Lin<sup>1)</sup>, FU Hong - mei<sup>1)</sup>, WANG Chun - yan<sup>1)</sup>, BIAN Li<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Pathology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032;  
2) Youth League Committee of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the clinicopathologic characteristics and differential diagnosis of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver with review of literature. **Method** The histopathological characteristics of three cases of FNH in the liver were studied with HE staining, special and immunohistochemical staining. **Results** Among the 3 patients, 2 were female and 1 was male, the average age was 26.3 years. All cases showed typical microscopic morphology: there were a lot of nodules composed by normal hepatocytes, simulating the pattern of cirrhosis. A nodular hyperplastic parenchyma had a typical central fibrous scar, containing a proliferation of small bile ducts, irregular tortuous arteries with thickened walls, veins and capillaries in fibrous tissue. Some lymphocytes infiltrated in fibrous tissue, too. Ag+ staining showed 1~2 laminae of hepatocytes, and Masson staining showed fibrous tissue proliferation. Markers of hepatitis etiology were negative. CD34-negative demonstrated that endothelial cells in hepatic sinusoid had not vascularized, yet. CEA-negative demonstrated that there wasn't carcinoembryonic antigen in cells. Ki-67 < 2% demonstrated that increasing index was low. **Conclusion** FNH is a rare and benign tumor-like lesion of the liver with good prognosis, which should be differentiated from hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenoma, hepatocirrhosis and hepatic adenomatous hyperplasia nodule.

**[Key words]** Focal nodular hyperplasia; Clinicopathologic characteristics; Differential diagnosis

1956 年 Edmondson 首先描述并报道了局灶性结节性增生 (focal nodular hyperplasia, FNH)<sup>[1]</sup>,

这是一种发生于肝脏的良性瘤样增生, 可以发生于任何年龄段人群。目前 FNH 病因尚不明确, 部分

**[作者简介]** 薛凤麟 (1980~), 女, 河北张北县人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事组织学病理诊断工作。

**[通讯作者]** 边莉. E-mail: bianli1976@yahoo.com.cn

女性患者有避孕药服用史, 男性患者有慢性酗酒史. 大约 80% 的病例无明显症状, 少数病例表现为腹痛和腹部肿块<sup>[2]</sup>. 由于临床症状与体征不典型, 易被误诊为高分化肝细胞肝癌、肝细胞腺瘤、肝硬化、肝腺瘤样增生结节<sup>[3,4]</sup>. 笔者采用 HE 染色、特殊染色及免疫组织化学标记, 结合临床资料, 对 3 例 FNH 进行分析, 探讨其临床病理形态学特点, 为诊断和鉴别诊断提供依据.

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集昆明医科大学第一附属医院病理科 2010 年 6 月手术切除肝脏标本, 病理诊断 FNH 共 3 例. 其中女性 2 例, 男性 1 例, 年龄分别为 16、26 及 37 岁, 平均年龄 26.3 岁. 3 例患者均因上腹部反复疼痛入院, 病程 1 周~8 月余. 2 例女性患者发生在肝右叶, 1 例男性患者发生在肝左叶. 其中 1 例女性有长期口服避孕药史. 影像学检查提示肝脏肿瘤性质待定.

### 1.2 方法

3 例患者均行肿块所在肝叶切除术, 并送快速

冰冻及常规石蜡行病理检查. 所有标本经 10% 中性福尔马林固定, 常规梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 3  $\mu\text{m}$  切片, HE 染色. 采用 SP 二步法进行免疫组织化学染色法, 设立自身对照, PBS 代替一抗作为阴性对照, 阳性对照为试剂公司提供的阳性对照片. 所有抗体及特染试剂 (CEA, CD34, Ki-67, HbcAg, HbsAg, HCV, Ag<sup>+</sup> 和 Masson 染色) 均购自福州迈新公司.

### 1.3 结果判读 Ag<sup>+</sup> 染色

网状纤维染成棕黄色, Masson 染色: 纤维组织染成蓝色. 免疫组化染色: 细胞对应部位出现棕黄色颗粒为阳性着色. 根据自身对照、阴性对照和阳性对照判定结果.

## 2 结果

### 2.1 大体观察

肿块位于肝脏边缘, 为无包膜的实性结节, 周界欠清, 肿块大小分别为 6.0 cm  $\times$  5.5 cm  $\times$  5.0 cm, 6.0 cm  $\times$  2.7 cm  $\times$  1.0 cm 和 7.5 cm  $\times$  7.5 cm  $\times$  5.0 cm. 切面实性, 分叶状, 灰黄色, 质地韧, 中央见白色放射条索状组织, 未见出血及坏死 (见图 1).

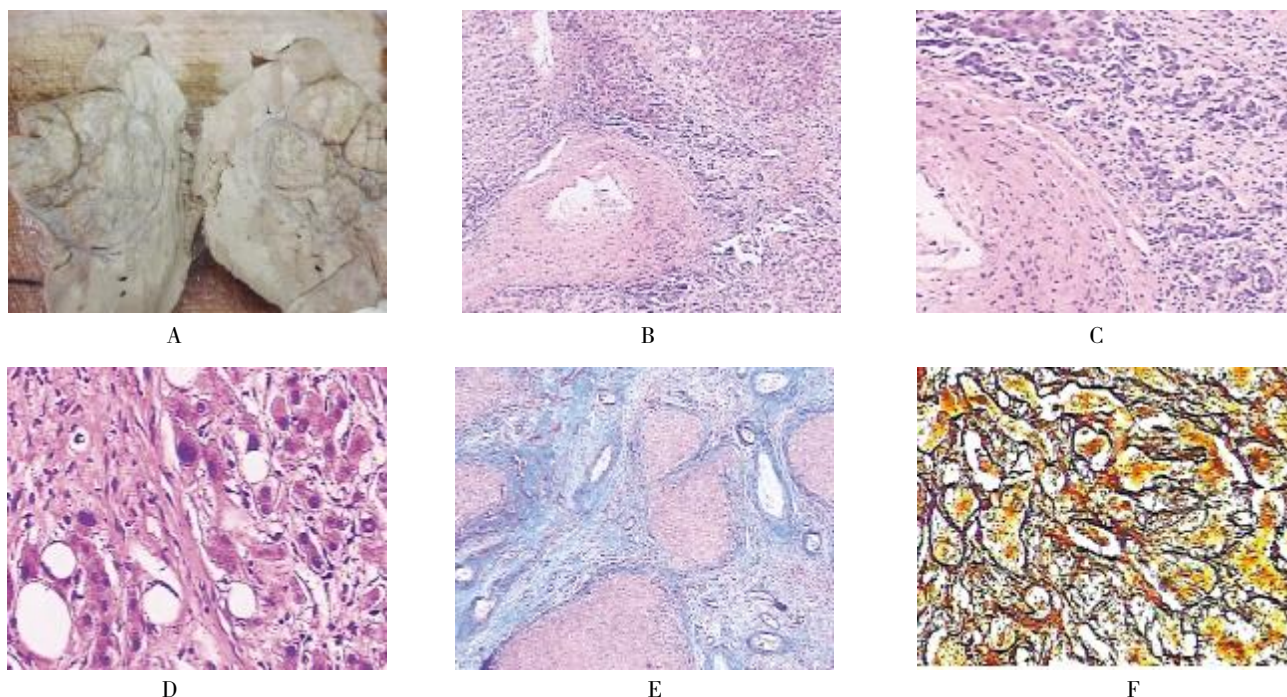


图 1 FNH 大体及显微镜下观察

Fig. 1 Gross morphology and microscopic morphology of FNH

A: 肿块邻近被膜, 呈界限清楚的纤维性球状包块, 肝组织切面内见纤维间隔的多发性灰黄结节; B: 纤维间隔内见大而扭曲的动脉有不同程度的肌层肥厚 (HE  $\times$  100); C: 纤维间隔内见其间较多淋巴细胞、浆细胞浸润, 结节周围见大量增生的小胆管 (HE  $\times$  200); D: 肝细胞体积增大伴轻度异型性, 未见核分裂, 肝细胞间为血窦结构 (HE  $\times$  400); E: 肿块内肝细胞被增生的纤维分割形成多个大小不等的结节 (Masson 染色  $\times$  100); F: Ag<sup>+</sup> 染色显示结节内肝细胞形成 1~2 层厚的板状结构 (Ag<sup>+</sup> 染色  $\times$  400).

## 2.2 显微镜下观察

肿块内肝细胞被增生的纤维分割形成多个大小不等的结节, 结节内缺乏中央静脉和汇管区, 纤维间隙内含有增生的小胆管及畸形厚壁动脉血管, 其间可见急慢性炎细胞浸润, 病灶中央疤痕灶内见致密胶原纤维生长. 结节由肝细胞形成 1~2 层厚的板状结构组成, 无腺泡状结构, 肝细胞体积增大伴轻度异型性, 未见核分裂, 肝细胞间为血窦结构 (见图 1).

## 2.3 特殊染色及免疫组化

Ag+ 染色显示肝细胞索呈 1~2 层排列, Mas-son 染色显示胶原纤维增生; CD34 阴性提示肝窦内皮细胞未见血管化; Ki-67 < 2% 提示细胞增殖活性低; HbcAg (-)、HbsAg (-)、HCV (-) 提示肝炎病原学检测阴性; CEA (-) 提示细胞无癌胚抗原表达 (见图 1).

## 3 讨论

### 3.1 临床组织学特征

肝局灶性结节性增生 FNH 是一种比较少见的良性瘤样病变, 又称良性肝细胞瘤或错构瘤. 其可以发生于任何年龄段, 包括儿童, 多见于 20~50 岁. 女性与男性的比例在成人及儿童中为 2:1~8:1. 大约 80% 的病例无明显症状, 部分病例临床上表现为腹痛和腹部肿块, 极少出现腹腔积血. 病变多为单发, 20% 的成人病例以及更多的儿童病例呈多中心性. 部分女性患者有服用避孕药史, 男性患者与慢性酗酒有关. 大体特征为被膜下灰白或灰黄实性肿块, 有时有蒂. 肿瘤常在 5 cm 以下, 少数结节可达 15 cm, 无包膜, 切面病变中心常可见到白色受压的纤维化区域, 纤维化的宽带由此向外呈放射状分布, 呈星状表现, 分割肝脏组织形成小结节, 少见出血、坏死或梗死. 显微镜下, 正常肝组织的所有成分均可见到. 增生的纤维组织分割包绕肝细胞形成多个大小不等的结节, 结节内缺乏中央静脉和汇管区, 结节周围可见大量增生的小胆管及小血管, 其向外呈放射状分布, 并向表现正常的肝细胞周围伸展. 病灶中央疤痕灶内有致密胶原纤维和多量的厚壁血管生长, 纤维间隔或纤维疤痕内的厚壁畸形血管是本病突出特点, 纤维间隔内常见急慢性炎细胞散在浸润. 结节内肝细胞呈不规则排列, 可见 1~2 层的肝细胞形成的板状结构, 肝细胞体积增大但无明显异型性, 罕见核分裂, 肝细胞间为血窦结构, 有时可见慢性淤胆, 胆色素沉着<sup>[5]</sup>. 目前依组织形态可分为经典型 FNH 及非经典型

FNH, 后者又包括毛细管扩张型 FNH、混合增生和腺瘤样型 FNH 及伴有细胞异形的 FNH. 昆明医科大学第一附属医院病理科 3 例病例分别为经典型 FNH、毛细管扩张型 FNH 及伴有细胞异形的 FNH.

### 3.2 鉴别诊断

临床上 FNH 易与高分化肝细胞肝癌、肝细胞腺瘤、肝硬化及肝腺瘤样增生结节等混淆, 诊断时应注意鉴别: (1) 高分化肝细胞肝癌 (HCC): HCC 常有肝炎病史, 部分病人血中 AFP 以及其他酶谱检查异常, 肉眼观察一般没有星状纤维疤痕. 癌细胞普遍具有异型性, 胞浆嗜碱性, 易见核分裂象, 细胞排列多在 3 行以上, 呈浸润性生长. 根据文献报道, FNH 有时也可出现类似的 CD34 “HCC 型染色”<sup>[6]</sup>, 但依据生长方式、肝细胞无异型、包膜无侵犯、无肝炎/肝硬化背景、病灶内有纤维疤痕和扩张的畸形厚壁血管等现象, 不难做出鉴别诊断; (2) 肝细胞腺瘤 (HA): 肝细胞腺瘤是一种少见的肝脏良性肿瘤, 肿瘤较大, 有包膜, 切面常有出血坏死, 一般没有明显的星状疤痕和结节性改变, 且血管分布均匀. HA 多有明显的临床症状, 包括腹痛和肿瘤自发性出血及口服避孕药或合成类固醇的病史. 以上特征可与 FNH 鉴别; (3) 肝硬化: 肝硬化是各种原因所致的肝终末性病变, 其特点为弥漫性全肝性的小叶结构的破坏, 弥漫性纤维组织增生, 以及肝细胞再生形成不具有正常结构的假小叶. 假小叶内肝细胞索排列紊乱, 细胞较大, 核大深染, 常出现双核肝细胞. 小叶中央静脉缺如、偏位或有两个以上, 假小叶内有时有汇管区. 本病呈弥漫性, 不会出现中央纤维疤痕, 可与 FNH 鉴别; (4) 肝腺瘤样增生结节是一种肝瘤样病变, 患者常有慢性肝病病史, 硬化的肝组织中相对不正常的细胞系再生、增生, 逐渐形成腺瘤样结节. 结节大小不等, 直径为 0.5~1 cm, 亦有病灶直径达 10 cm 的报道. 结节内保留肝细胞板层结构, 作网染可见典型网状支架, 肝细胞形态可有轻到中度不典型性, 常伴有汇管区炎症及桥接坏死, 但不会出现中央纤维疤痕及畸形厚壁血管的缺乏, 可与 FNH 鉴别<sup>[7]</sup>.

### 3.3 病因、治疗与预后

目前本病病因仍不清楚, 有人认为该病的发生是由于血管错构伴动静脉交通致使局部肝细胞增生所致, 也有人提出该病发生与口服避孕药有关<sup>[8]</sup>, 国内已报病例多与口服避孕药无关<sup>[9]</sup>且提示

(下转第 130 页)

先天缺陷<sup>[1]</sup>。因其解剖特点和所处的位置,临床上折裂率较高,尤以第一恒磨牙居多。本文65颗患牙中有42颗为第一恒磨牙。因其萌出时间最早,承受殆力最大,磨损较为严重,殆面上有多而复杂的沟裂,结构薄弱,故殆力过大时易产生纵裂<sup>[2]</sup>。在询问病史时有27名患者叙述有咬硬物后出现咀嚼病史,说明突然外力损伤是形成磨牙折裂的主要原因之一。随着年龄增长,牙齿中有机质含量减少,无机质含量增加,从而牙齿脆性逐渐增大,其抗折能力下降,加之殆面不均匀磨损,导致创伤殆力存在<sup>[3]</sup>。老年人牙齿也易发生折裂,本文55岁以上患者22例。磨牙折裂后即刻就诊,可以提高修复保存患牙的成功率,折裂时间太长有牙龈组织增生,并进入牙裂隙内,会影响裂隙的复位关闭<sup>[4]</sup>。细菌还可通过折裂线侵入根分叉,引起根分叉感染,最终导致治疗失败。

总之,磨牙折裂,早期准确复位,结扎固定,降低咬合,再经完善的根管治疗和全冠修复,让折裂处牙骨质沉积并愈合,保留了患牙,保持了牙列的完整,对行使正常的咀嚼功能具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] 徐君武主编. 口腔修复学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2000:91.
- [2] 郑麟蕃,张振康. 实用口腔科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:41.
- [3] 朱建中. 55例磨牙纵裂中保存治疗及分析[J]. 临床口腔医学杂志,2005,21(1):52-55.
- [4] 黄伟安,郭冰后. 牙纵折的临床研究[J]. 中山大学学报(医学科学版),2005,26(35):185-186.

(2012-10-12 收稿)

(上接第122页)

部分病例患有乙肝病史<sup>[10]</sup>,本研究所报3例肝炎病原学检测均为阴性,1例具有长期口服避孕药史,其相互关系有待积累更多病例综合分析。目前文献提示FNH可伴发肝细胞肝癌,故本病一旦确诊,应予手术切除<sup>[11]</sup>。本文3例患者,除1例死于手术并发症,余2例术后随访至今恢复良好。

#### [参考文献]

- [1] PIERO FARRUGIA, RITA ALAGGIO, FRANCESCA CARDELLA, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: an unusual association with diabetes mellitus in a child and review of literature[J]. Ital J Pediatr, 2010, 36: 41.
- [2] CHANG S K, CHUNG Y F, THNG C H, et al. Focal nodular hyperplasia presenting as acute abdomen[J]. Singapore Med J, 2005, 46(2): 90-92.
- [3] 纪元,朱雄增,谭云山. 肝局灶性结节性增生的临床病理学研究[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(5): 334-338.
- [4] HEIKEN J P. Distinguishing benign from malignant liver

tumours[J]. Cancer Imaging, 2007, 7: 1-14.

- [5] 回允中. 外科病理学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2006:992-995.
- [6] 吴秉铨,刘彦衍. 免疫组织化学病理诊断[M]. 北京:北京科学技术出版社,2007:272-280.
- [7] 巩丽,苏勤. 肝局灶性结节性增生病变性质的探讨[D]. 西安:第四军医大学基础医学院,2006
- [8] CHERQUI D, RAHMOUNI A, CHARLOTTE F, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlation[J]. Hepatology, 1995, 22: 1674-1681.
- [9] 管小琴,米黎,李圆圆. 5例肝局灶性结节性增生的临床病理学观察[J]. 诊断病理学杂志, 2000, 7(4): 252-254.
- [10] 印洪林,田晓军,张泰和,等. 肝实质瘤样病变3例[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26: 61-62.
- [11] 许鹏君,许乙凯,陈大朝. 肝脏局灶性结节增生螺旋表现[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(10): 1500-1502.

(2012-09-13 收稿)