论著

文章编号:1000-5404(2011)12-1246-04

牙源性腺样瘤的临床病理及免疫组化特点分析

王 鹏[1,2],孟 刚[1],时 雨[1],于冬梅[1],柳凤轩[1],阎晓初[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院病理学研究所[1];030001 太原,解放军第264医院病理科[2])

【摘要】 **目的** 探讨牙源性腺样瘤的临床表现、病理形态特点和鉴别诊断要点。**方法** 收集本院口腔科2000年1月至2010年6月牙源性腺样瘤住院患者8例,对其临床、影像学、病理形态及免疫组织化学资料进行分析及文献复习。**结果** 本组病例女性5例,男性3例,年龄14~27岁,平均20岁。发生上颌骨5例,下颌骨3例。临床主要表现为局部无痛性膨隆肿胀及其引起的面部不对称畸形,X射线表现病变呈单房性透明阴影且常见不透光的钙化颗粒,有似牙形态的密度增高团块。主要病理学改变:肿瘤平均直径4.0 cm,包膜完整,以囊性病变为主,囊壁上有砂粒状小结,囊内含胶冻样的液体和未萌出的牙齿;肿瘤主要由上皮细胞和少量间质成分组成,增生瘤细胞可形成实性细胞巢、腺管状结构、梁状或筛状结构,细胞间有多少不等、形状不规则的嗜伊红均质物伴灶性钙化。免疫组织化学染色上皮性瘤细胞CK、p63阳性,间质成分Vimentin阳性。**结论** 牙源性腺样瘤为一种特殊类型牙源性良性肿瘤,好发于上颌骨,临床易误诊为造釉细胞瘤或含牙囊肿,术前活检和术中冰冻可明确诊断,有助于临床手术方案选择。

【关键词】 牙源性肿瘤;病理学,临床;免疫组织化学;诊断,鉴别
【中图法分类号】 R739.82;R730.2 【文献标志码】 A

Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of odontogenic adenoid tumor

Wang Peng[1,2], Meng Gang[1], Shi Yu[1], Yu Dongmei[1], Liu Fengxuan[1], Yan Xiaochu[1] ([1]Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Pathology, No. 264 Hospital of PLA, Taiyuan, Shanxi Province, 030001, China)

【**Abstract**】 **Objective** To study the clinical manifestations, pathologic features, and differential diagnosis of odontogenic adenoid tumor (OAT). **Methods** Eight OAT patients admitted to Department of Stomatology in our hospital from January 2000 to June 2010 were enrolled in this study. Their clinical, imaging, and immunohistochemical data were analyzed and its related literature was reviewed. **Results** Of the 8 OAT patients (3 males and 5 females) at the age of 14 – 27 years (mean 20 years), 3 were diagnosed with OAT in upper maxilla and 5 with OAT in lower maxilla. Their main clinical manifestations were local painless swelling and facial asymmetric malformation. The radiographic features included monolocular radiolucent shadow, opaque calcified particles, and tooth-like mass with an increased density. The main pathological lesion was OAT with a diameter of 4.0 cm and an intact capsule, characterized by cystic lesion, grit-like nodules on the cystic wall, tremelloid liquid, and non-growth out teeth in the cyst. The tumor was mainly composed of epithelial cells and a small amount of interstitial tissue. Solid parenchyma cell nest, tubular structure, ethmoid or cribriform structure, homogeneous substances and feosin-addicted calcified foci in different sizes and irregular shapes were formed in proliferated tumor cells. Immunohistochemical staining was positive for CK, vimentin and PAS. **Conclusion** OAT is a special kind of odontogenic benign tumors occurring mainly in upper maxilla and can be misdiagnosed as adamantinoma or dentigerous cyst. Its diagnosis can be established by biopsy before operation and freezing during operation, which benefits the selection of its surgical procedure.

【**Key words**】 odontogenic tumor; clinical pathology; immunohistochemistry; differential diagnosis

Corresponding author: Yan Xiaochu, Tel: 86-23-68754432, E-mail: yxcwq@163.com

牙源性腺样瘤(adenomatoid odontogenic tumor, AOT)又称腺造釉细胞瘤,是一种少见的牙源性肿瘤,曾被认为属于造釉细胞瘤的一种,但目前认为它有别于造釉细胞瘤,已从造釉细胞瘤中分出。1968年Abrams等[1]最先提出它是一种独立性肿瘤并命名。

【通信作者】 阎晓初,电话:(023)68754432,E-mail:yxcwq@163.com

2005 年 WHO 定义为一种由形态结构多样的牙性上皮及成熟的结缔组织间质构成的生长缓慢的良性肿瘤[2]。关于其起源尚存在争议，目前有学者认为它属于牙源性错构瘤。此瘤在临床、病理形态有其典型的特点，与造釉细胞瘤不同。为正确认识 AOT 的临床病理特点，我们对 8 例 AOT 的临床表现、影像学特点、病理形态学及免疫组织化学进行了分析。

1　材料与方法

1.1　标本来源

研究对象为第三军医大学西南医院口腔科 2000 年 1 月至 2010 年 6 月住院患者手术切除，病理证实的牙源性腺样瘤石蜡包埋标本 8 例，切除标本均经 10% 中性福尔马林固定，常规石蜡包埋，切片 HE 染色。所有病例再经 2 名副高以上医师按 2005 年 WHO 头颈部肿瘤分类[2]的标准重新阅片确诊。并收集整理 8 例牙源性腺样瘤的临床表现、影像学资料。

1.2　实验试剂

所选一抗分别为鼠抗人单克隆抗体 Cytokeratin（CK）、Vimentin、EMA、p63，均购自美国 Maxim 公司，EnVision 试剂盒购自丹麦 Dako 公司，二氨基联苯胺（DAB）显色试剂购自丹麦 Dako 公司。

1.3　实验方法

石蜡包埋组织连续切片，厚度 4 μm，采用 EnVision 二步法免疫组织化学染色。染色过程按试剂盒操作说明进行，其中 CK 和 Vimentin 单克隆抗体按 1∶200 浓度稀释，EMA 和 p63 单克隆抗体按 1∶100 稀释。染色过程中以 PBS 代替一抗设立空白对照，采用已知阳性组织同时染色设立阳性对照。

1.4　结果判定

肿瘤细胞 CK 和 Vimentin 呈棕黄色胞浆染色视为阳性，EMA 呈棕黄色胞膜着色为阳性，p63 显示特征性胞核呈棕黄色染色为阳性。

2　结果

2.1　临床特征

本组 8 例牙源性腺样瘤，门诊诊断为造釉细胞瘤 4 例，含牙囊肿 4 例。其中女性 5 例，男性 3 例，平均年龄 20（14～27）岁。发生部位包括上颌骨 5 例、下颌骨 3 例。临床表现与影像学改变及肉眼形态见表 1。临床主要表现为局部渐大性无痛性包块或膨隆肿胀，扪诊有骨样硬度，乒乓球感，X 线片或 CT 检查示呈单囊性、边界清楚的透明阴影，无周围骨质破坏，其内可见不规则钙化（图 1）。

2.2　大体及组织学特点

本组 8 例 AOT 肿瘤直径为 1.5～7.0 cm，平均 4.0 cm，均有完整包膜，其中 6 例呈单囊性，2 例剖面呈囊实性，囊内有黄色透明液体或血性胶冻物，囊壁较厚、质韧，外表光滑，囊内壁不光滑，可见颗粒状钙化，触之沙粒感，囊内均可见埋没牙。组织学观察囊壁外层为纤维结缔组织，肿瘤细胞由上皮和间质细胞构成，上皮细胞呈片状或巢状排列，其间仅有少量的间质。上皮巢内柱状或梭形细胞呈花瓣样或放射状排列，细胞之间或花瓣样结构中心可见嗜酸性无结构红染物质（图 2A）；部分单层高柱状上皮围成大的漩涡样结构，核呈极性排列，远离腔面，腔内面衬有嗜酸性红染物质或细胞碎屑；也可见单层柱状上皮细胞围绕成管样腺腔结构（图 2B）；肿瘤实性细胞团间可见少量双层立方上皮或梭形细胞小梁状排列，互相交叉吻合呈筛网状，部分区域可见钙化灶。

表 1　8 例牙源性腺样瘤临床及部分病理资料

序号	性别	年龄（岁）	部位	临床与影像学表现	肿瘤肉眼形态
1	女	18	右上颌	右上颌包块 1 周余，明显乒乓球感，CT 示包块内结节状斑片状高密度影	2.5 cm×1.5 cm×1.5 cm，囊实性，含牙
2	男	23	右下颌	右下颌无痛性渐大性包块 1 年余，X 线示中密度减低影，边缘规则，含牙	6 cm×3.5 cm×2.5 cm，囊实性，含牙
3	女	19	左下颌	左腮腺区包块半年，乒乓球感 X 线示左下颌骨升支膨胀性改变	7 cm×5 cm×5 cm，囊性内有淡黄色液体，含牙
4	女	17	左下颌	左下颌隆起无痛性包块 2 个月	4.0 cm×3.0 cm×3.0 cm，囊性包块，含牙
5	女	16	左上颌	左下颌部膨隆 3 个月，X 线示左下颌骨一透亮区，含牙	3.5 cm×2.5 cm×2.0 cm，囊性包块，含牙
6	男	27	左上颌	左上前牙区肿胀 10 年，乒乓球感	3.0 cm×2.5 cm×2.5 cm，囊性，有黏稠液体，含牙
7	男	14	右上颌	右上颌肿胀 5 年，X 线示右上颌界清透亮阴影，散在钙化点，含牙 1 枚	2.5 cm×2.5 cm×2.0 cm，囊性，壁厚，沙粒感，含牙
8	女	25	左上颌	左上颌肿大 1 年，左侧面部畸形，X 线示左上颌单囊界清阴影，内有牙影	3 cm×3 cm×3cm，囊性，壁厚，质韧，含牙

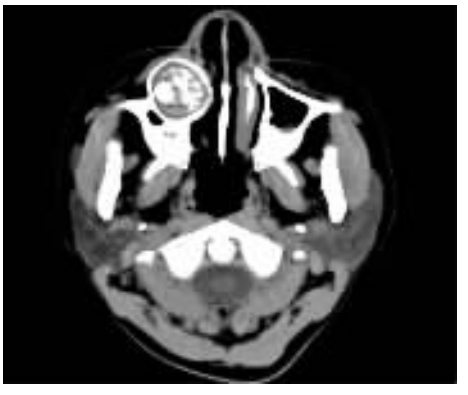
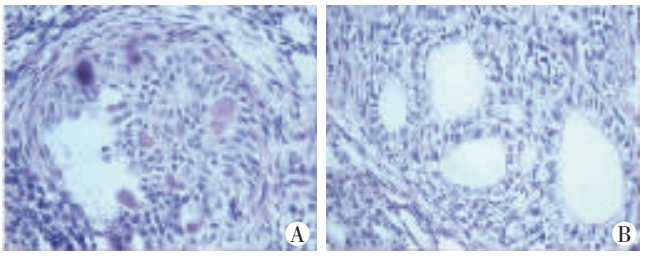


图 1　牙源性腺样瘤 CT 表现



A：瘤细胞呈柱状或梭形，花瓣样排列，细胞间见嗜酸性红染物质；B：瘤细胞单层高柱状上皮围绕管样腺腔结构

图 2　牙源性腺样瘤组织学形态变化　（HE ×200）

2.3 免疫组化染色

8例肿瘤中,上皮样肿瘤细胞均显示CK弥漫性胞浆阳性(图3A),瘤组织中网状结构区瘤细胞显示Vimentin阳性(图3B),实性排列区瘤细胞呈EMA团片状阳性,8例肿瘤瘤细胞均显示p63弥漫性胞核阳性(图3C)。

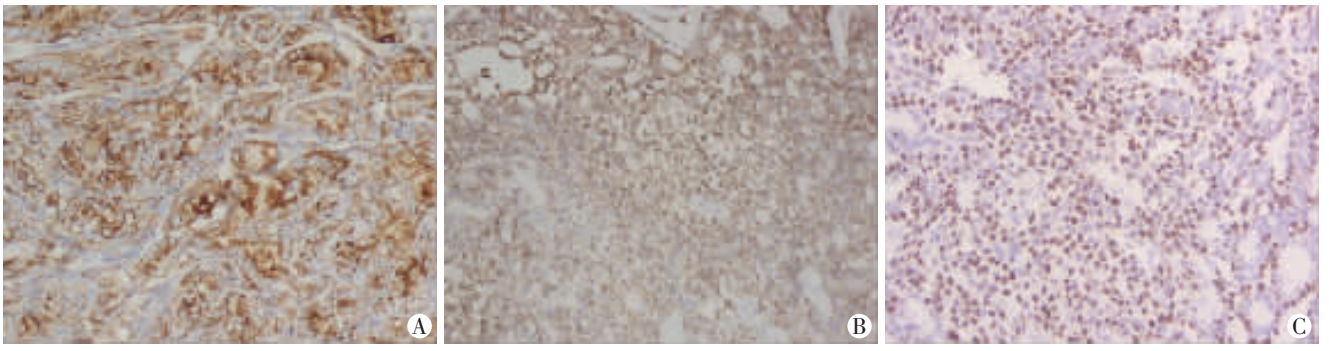
3 讨论

AOT是一种少见的牙源性肿瘤,曾被认为是造釉细胞瘤的一种特殊类型,目前认为AOT是一种独立的肿瘤。文献[3-5]报道AOT好发年龄多为10~20岁青少年,70%病例系20岁以下,女性多见,男女之比约1:2。肿瘤多发生于上颌骨前部,特别是尖牙区,上下颌骨之比为2.1:1。临床上多数病例表现为局部缓慢性生长的无痛性肿块,随肿瘤长大可引起面部畸形。大多数患者X线表现为界限清楚的单房性透射区,常有不透光的钙化颗粒,可内含埋没牙。本组病例位于上颌骨5例,下颌骨3例,均表现为局部无痛性渐大包块,X线表现为界限清楚的囊性透影区,内含钙化似牙影,与文献[4]报道的AOT的临床和影像学特点相一致。

本组8例AOT的瘤体直径平均4.0 cm,均有完整的包膜,切面灰白灰褐色,囊内可见淡黄色或黏稠液体,常伴有不同程度颗粒状钙化和含有埋没牙。镜下观察囊壁外层为纤维结缔组织,肿瘤性上皮细胞部分呈花瓣样或放射状排列,细胞团间或花瓣样结构中心可见嗜酸性红染物质;瘤细胞也可形成单层高柱状上皮围绕的漩涡样结构,核呈极性排列,远离腔面,腔内面衬有嗜酸性红染物质或细胞碎屑;部分区域瘤细胞呈单层柱状上皮围绕的导管样腺腔结构;在实性细胞团间可见少量双层立方或梭形上皮排列成的小梁状,互相交叉吻合呈筛网状;肿瘤间质成分较少,可见钙化灶。根据本组8例组织结构多样的特点,复习文献[5-8]归纳出AOT的病理形态结构特点如下:①玫瑰花瓣样的结构,瘤细胞形成实性团块,由梭形或柱状上皮细胞呈花瓣样或放射状排列,其细胞之间或中心部分可见嗜酸性均质样物沉积。②环状腺管样结构,瘤细胞呈柱状,胞核远离腔面,有的管腔内壁衬一层嗜酸性均质样物,含少量细胞碎屑。③小梁状或筛状结构,由单层或双层圆形或梭形细胞构成,见于肿瘤周边部或实性瘤细胞团之间。④牙源性钙化上皮瘤样小结节,为鳞状细胞形成的小结节,胞核呈轻度多形性,有细胞间桥和钙化物沉积。

关于AOT的组织起源,以往认为肿瘤中出现发育不良的牙本质、釉基质和牙骨质样物质是一种诱导分化现象;现认为其可能是一种化生的结果,因为肿瘤中未见牙源性外间充质;也有研究认为AOT系牙源性上皮性起源。本组8例免疫组化染色结果除CK弥漫强阳性,Vimentin网状结构区阳性外,牙源性上皮标志物p63呈弥漫性阳性,EMA也显示实性细胞团片状阳性,进一步支持AOT系牙源性上皮起源肿瘤。此外免疫组化和组织化学染色对AOT的诊断有一定帮助,文献[5]报道AOT免疫组织化学阳性标记主要有CK、Vimentin,腺管样结构或花瓣样结构周围的细胞CK、Vimentin呈强阳性,组织化学染色PAS染色间质中嗜酸性均质物为阳性。并PAS瘤细胞间嗜伊红均质物呈阳性,提示间质中含酸性粘多糖,可能是牙本质基质。

AOT的发病率极低,临床症状和X线表现虽然具有一定特征,但与其他牙源性肿瘤存在交叉,如含牙囊肿、造釉细胞瘤等,容易造成漏诊、误诊,对AOT的准确诊断主要还是依靠病理检查。虽然本瘤曾被认为是造釉细胞瘤的一种特殊类型,但目前认为系两种不同性质的肿瘤,两者鉴别诊断具有必要性,因为AOT为良性,采取局部单纯手术切除,预后很好。近些年国内外陆续有相关的个案报道,这些病例术后随访1~6年,均无复发[9];本组8例中均行局部切除,随访1~10年均健在,未发现肿瘤复发。而造釉细胞瘤具有低度恶性潜能,局部可向周围组织浸润生长,是一种交界性肿瘤[10],手术切除不彻底容易复发,临床应实施广泛切除。两者应通过术前活检和术中冰冻切片进行鉴别诊断,以减少临床误诊及不必要的过度治疗[11]。



A:柱状腺样结构CK弥漫性阳性;B:网状结构区Vimentin阳性;C:瘤细胞p63弥漫性核阳性

图3 牙源性腺样瘤组织免疫组化染色结果 (EnVision ×100)

根据本组 8 例病理特点并结合文献归纳两者鉴别诊断要点如下：AOT 呈膨胀性生长，具有完整的包膜，与周围正常组织分界清楚，AOT 内的实性细胞团周围细胞为柱状上皮，呈花瓣样结构，无中心星网状细胞。造釉细胞瘤主要由纤维间质中的牙源性上皮岛构成，边缘的基底细胞呈高柱状，中央细胞呈星网状疏松排列；造釉细胞瘤内无腺管结构，也无嗜伊红均质样物。

参考文献：

[1] Abrams A M, Melrose R J, Howell F V. Adenoameloblastoma. A clinical pathologic study of ten new cases[J]. Cancer, 1968, 22(1): 175 - 185.
[2] Barnes L, Eveson J W, Reichart P, *et al*. 世界卫生组织肿瘤分类：头颈部肿瘤病理学和遗传学[M]//刘红刚，高岩，译. 北京：人民卫生出版社，2006：354 - 356.
[3] Philipsen H P, Reichart P A, Siar C H, *et al*. An updated clinical and epidemiological profile of the adenomatoid odontogenic tumour: a collaborative retrospective study[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(7): 383 - 393.
[4] 郑亚鸽，赵业，吴兰雁. 牙源性腺样瘤的临床病理及其分子表达研究[J]. 国际口腔医学杂志，2007，34(5)：355 - 357.
[5] Philipsen H P, Reichart P A. Adenomatoid odontogenic tumour: facts and figures[J]. Oral Oncol, 1998, 35(2): 125 - 131.
[6] 韩红梅. 牙源性腺样瘤 10 例临床病理分析[J]. 实用医院临床杂志，2007，4(4)：83.
[7] 吴俊培，余杨. 牙源性腺样造釉细胞瘤 25 例[J]. 江苏医药，2000，26(3)：225.
[8] Gadewar D R, Srikant N. Adenomatoid odontogenic tumour: tumour or a cyst, a histopathological support for the controversy[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(4): 333 - 337.
[9] Dayi E, Gurbuz G, Bilge O M, *et al*. Adenomatoid odontogenic tumour (adenoameloblastoma). Case report and review of the literature[J]. Aust Dent J, 1997, 42(5): 315 - 318.
[10] Juan Rosai. 阿克曼外科病理学[M]//回允中，译. 北京：北京大学医学出版社，2006：288.
[11] Kallel R, Ayadi L, Gouiaa N, *et al*. Extrafollicular adenomatoid odontogenic tumour: report of two cases[J]. Rev Med Brux, 2009, 30(5): 511 - 514.

（收稿：2010-12-15 修回：2011-01-20）
（编辑 王 红）

文章编号：1000-5404(2011)12-1249-01

个案与短篇

Peutz-Jeghers 综合征 1 例及其基因诊断

于妍妍[1,3]，郭 洪[1]，石 彦[2]，刘 丹[1]，许雪青[1]，白 云[1]（第三军医大学：基础部医学遗传学教研室[1]，西南医院全军普通外科中心，微创胃肠外科中心[2]，学员旅 17 队[3]）

【关键词】 Peutz-Jeghers 综合征；STK11；基因诊断；突变
【中图法分类号】 R596.1 【文献标志码】 B

Peutz-Jeghers 综合征(PJS)是一种常染色体显性遗传病，现行的临床诊断条件为消化道 2 个或 2 个以上经组织学证实的错构瘤性息肉、皮肤或黏膜色素沉着以及家族史[1]。研究[2]发现 STK11 基因是 PJS 的致病基因，主要参与调控细胞周期、代谢和极性等。由于 PJS 患者的临床表现存在异质性，因此其确诊需借助于基因诊断。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者来自四川省某县，汉族，女性，16 岁，曾于 2005 年和 2008 年分别发现肛门以及直肠息肉，并在外院接受息肉切除治疗，病理检查均为错构瘤。2010 年 8 月因黑便、恶心、呕吐乏力、便后晕厥等症状赴西南医院再次就诊。家系调查未发现其他类似临床表现的患者。

1.2 基因诊断

取得家系成员知情同意并签署知情同意书之后，分别抽取患者及其父母和 10 名健康对照外周静脉血并提取基因组 DNA。采用 PCR 对 STK11 基因的 9 个外显子进行扩增，纯化测序，将测序结果与参考序列进行比对。

2 结果

2.1 患者临床表现

查体发现患者口唇、指(趾)端以及会阴部明显黑色素沉着，胃镜检查见胃体多发息肉及十二指肠巨大息肉，病理检查显示为腺瘤(图 1)。患者父母体健，未见黑色素沉着以及消化道症状。

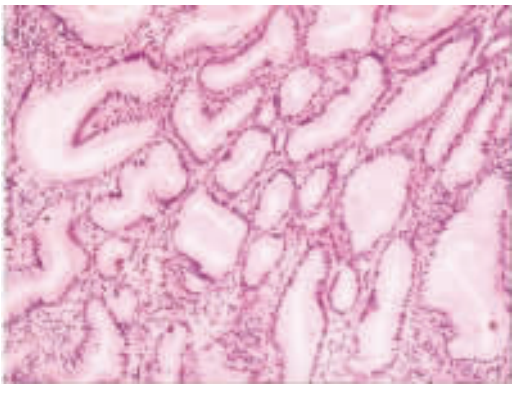


图 1 PJS 患者十二指肠球部腺瘤病理学观察 (HE ×400)

(下转 1257 页)

【通信作者】 白 云，电话：(023)68752258，E-mail：baiyungene@gmail.com