

# 卵巢滤泡囊肿:30例常见良性病变的不常见临床病理特征报道

Jaclyn C. Watkins, M.D., M.S. and Robert H. Young, M.D.

**摘要:** 常见的滤泡囊肿从临床和病理角度来看, 诊断都是典型而直接的, 但在不同年龄阶段这两个方面也可能会出现各种不同寻常的特征。如果对这些特征不熟悉则可能会导致诊断上产生困惑, 其中最常见的是鉴别滤泡囊肿和囊性的成人型或幼年型粒层细胞瘤。我们回顾了 30 例滤泡囊肿, 都是会诊病例, 以强调这类常见病变中不寻常的方面。患者的年龄从 3 天到 47 岁不等。临床表现包括性早熟、盆腔疼痛或偶然发现的盆腔肿块, 其中包括发生于新生儿和 2 例成人的垂体腺瘤, 其中一例在诊断卵巢囊肿 3 年后才发现。病变大小从 0.5 cm (除去内容物) 至 18.5 cm 不等, 7 例的最大径超过 8 cm。12 例的囊肿壁内还有小的卫星囊性滤泡。粒层细胞层的厚度不等, 有丝分裂活性不同 (1-36 个/10HPF), 但均为无核沟的圆形核。在所有病例中, 粒层细胞层和/或卵泡膜层均可伴黄素化, 无黄素化的囊肿在性早熟患者中最常见。这组病例显示, 虽然滤泡囊肿通常较小, 但有一个亚群与囊性粒层细胞瘤的大小相同, 这两种病变可能从大体上无法区分。诊断滤泡囊肿的有用线索是细胞缺乏核沟 (与成人型粒层细胞瘤相比), 且囊壁内无内陷的粒层细胞 (与两型粒层细胞瘤相比)。由于滤泡囊肿可能表现出活跃的有丝分裂活性, 因此粒层细胞中出现核分裂象对与两种亚型的粒层细胞瘤的鉴别没有帮助。我们的研究强调了一些不寻常的临床方面, 其中一个方面相对熟悉——就是与同性早熟相关, 但另一方面并不那么广为人知, 就是发生在新生儿

和垂体腺瘤的, 后者有时直到出现滤泡囊肿几年后才被发现。

**关键词:** 卵巢; 滤泡囊肿; 青春期内早熟; 新生儿卵巢囊肿; 垂体腺瘤

(*IJGP.2021 Jul.;40(4):359-368*)

**滤**泡囊肿是一种常见的卵巢非肿瘤性病变, 在育龄期两端最常见。多年前, 著名的妇产科医生 Howard C.Taylor, Jr 博士在英文文献中首次对这些囊肿给予了详细的关注, 他指出从临床的角度来看, 这些囊肿通常是相对平常的<sup>[1]</sup>。它们也给病理学家带来了一定的鉴别诊断问题。然而, 从这两个方面来看, 依然可能出现各种不寻常的问题。在儿童中, 有两种特定的情况可能导致临床情况变得十分迷惑: (1) 在子宫内时, 卵巢受到母体激素的刺激, 可能会诱导发生滤泡囊肿, 直到新生儿期才在临床上出现症状, 有时会以一种戏剧性的方式出现; (2) 雌激素的大量分泌可能会导致同性早熟, 有时与 McCune-Albright 综合征或甲状腺功能减退有关 (见下文)。绝经后患者中, 散发病例可发生在绝经后, 囊肿产生的雌激素可能导致绝经后出血。在育龄期, 两种特殊形式的滤泡囊肿可能与妊娠有关, (1) 妊娠期和产褥期所谓的大孤立性黄素化滤泡囊肿和 (2) 多发滤泡囊肿, 所谓的高反应性黄素化。罕见病例可能是垂体腺瘤、甲状腺功能减退、医源性卵巢刺激的并发症, 或作为所谓的卵巢残余综合征的一个组成部分。

从病理诊断的角度来看, 临床上最重要的是区分滤泡囊肿和囊性粒层细胞瘤, 包括成人型或幼年型。一般认为, 除妊娠期外, 单纯病变的大小对于区分滤泡囊肿和囊性粒层细胞瘤就是至关重要的, 滤泡囊肿被认为很少 >8cm, 8cm 也是我们研究小组使用的阈值, 尽管我们注意到 10cm 的标准也在文献中出现过<sup>[2,3]</sup>。在我们最近的经历中发现, 非妊娠期的, 偶发的滤泡囊肿病例大于该诊断标准。我们也选择了一些其他遇到的有趣病例, 从会诊资料中回顾了一系列滤泡囊肿, 重点讨

From the Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Jaclyn C. Watkins, MD, MS, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Warren 333, Boston, MA 02114. E-mail: jcwatkins@partners.org.

论此类常见病变中的一些不同方面。我们的病例分析中排除了妊娠相关病变和卵巢残余病例，但它们将在讨论中进行说明。

## 材料和方法

这30个病例来自于已故的 Robert E. Scully 博士或我们中的一位 (R.H.Y.) 的会诊病例。其中一例以前曾被纳入病例报道<sup>[4]</sup>。1到17张 H&E 染色的病变切片可用于复查。临床信息 (如年龄、症状) 和大体 (如大小、侧别、切面外观) 所见来自于会诊报告。评估的组织病理学特征包括 (1) 细胞的层数, (2) 黄素化程度和 (3) 细胞学特征 (细胞大小和形状、核仁明显、细胞凋亡、非典型性和有丝分裂活性)。

## 结果

患者基本情况汇总见表1。患者的平均年龄为16.9岁, 年龄范围从3天到47岁不等。7例患者年龄小于4个月, 表现为腹部肿块, 其中一些患者在产前被诊断为卵巢囊肿。9例患者



图1. 滤泡囊肿壁光滑, 囊壁内见较小的卫星囊肿。此例可见囊肿直径10cm (第12例)。

(1-7岁) 表现为性早熟。8例患者 (年龄在13-47岁) 表现为盆腔疼痛或急腹症。其余患者是因为盆腔炎或性交困难进行检查时发现盆腔肿块, 1例继发于克罗米芬用药。一些病例没

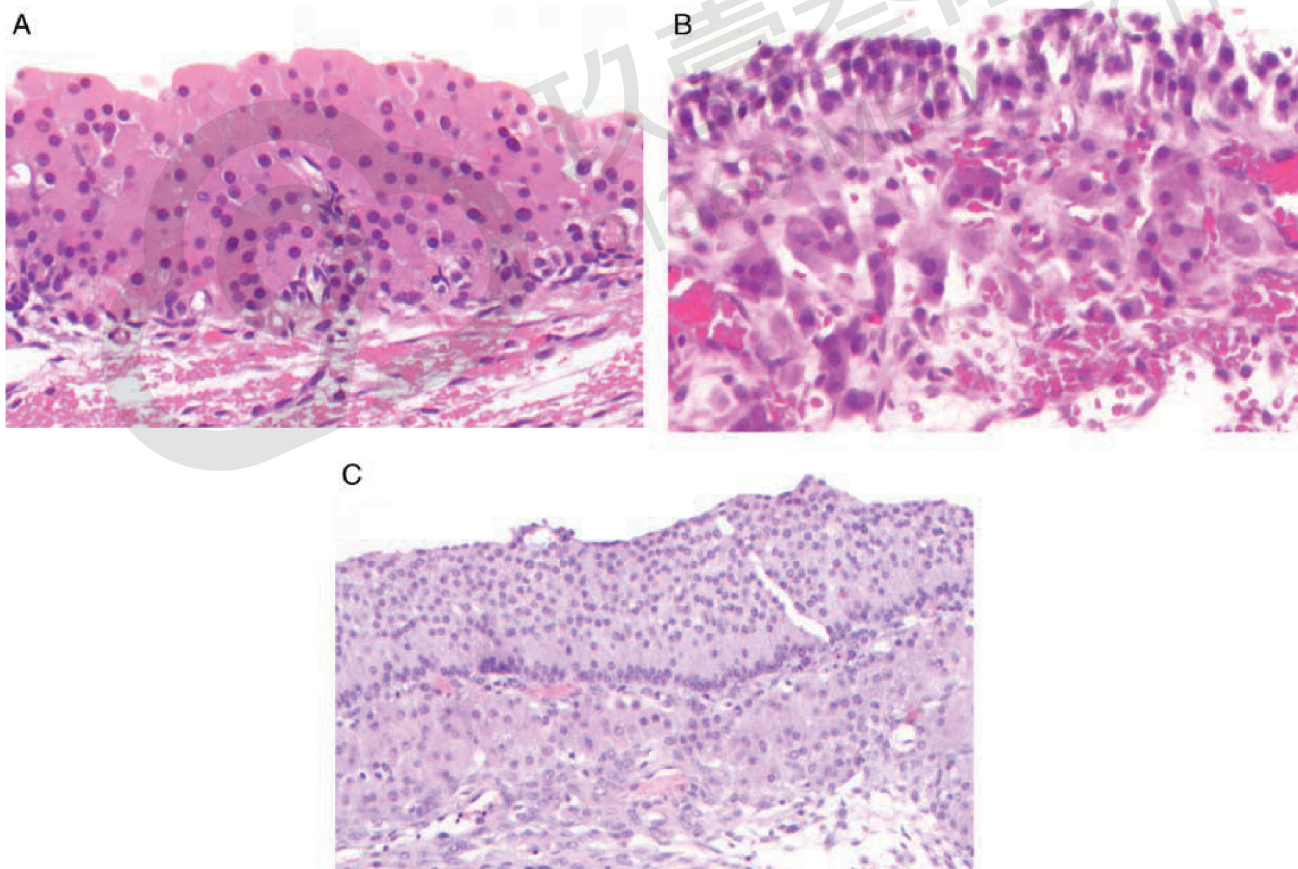


图2. 滤泡囊肿中细胞质的表现谱系。明显的黄素化可出现在粒层细胞层 (A), 内卵泡膜层 (B) 或二者同时出现 (C)。注意 (B) 中粒层细胞胞质稀少。

表1. 病例的临床及组织形态学特征

病例	年龄 (岁)	临床表现	主囊大小 (cm)	粒层细胞层数	粒层细胞黄素化	内卵泡膜层黄素化	囊肿类型	周边囊性滤泡
1	5周	新生儿, 单侧囊肿	5	无剥脱区4层	无	无	非黄素化	无
2	3天	新生儿, 双侧囊肿	7	2-4	无	有	退变	无
3	3个月	新生儿, 双侧囊肿	5	2-6	无	有	退变	有
4	4天	新生儿, 单侧囊肿	9	无剥脱区3层	有	无	退变	无
5	3天	新生儿, 单侧囊肿	5	1-6	无	有	卵泡膜黄素化	无
6	3个月	新生儿, 双侧囊肿, 单侧扭转	3	完全剥脱	无	无	退变	无
7	4天	新生儿, 单侧囊肿	10	无剥脱区5层	有	有	退变	无
8	5	性早熟, 双侧囊肿	1	完全剥脱	有	有	退变	无
9	5	性早熟, 单侧囊肿, 雌激素升高, LH及FSH抑制	0.5	无剥脱区1-3层	无	有	非黄素化	有
10	3	性早熟, 单侧囊肿, 雌激素升高	2.5	2-5	无	无	非黄素化	无
11	1	性早熟, 单侧囊肿, 雌激素升高	4.7	2-5	有	无	粒层黄素化	有
12	6	性早熟, 双侧囊肿, 雌激素升高	10	3-5	有	无	粒层黄素化	有
13	2	性早熟, 单侧囊肿	5	无剥脱区5层	有	有	两种成分均明显黄素化	有
14	7	性早熟, 双侧囊肿	10.5	2-10	无	有	卵泡膜黄素化	无
15	7	性早熟, 双侧囊肿	6.2	0-6	无	无	非黄素化	无
16	5	性早熟, 单侧囊肿, 雌激素升高, LH及FSH抑制	5	无剥脱区4层	无	无	非黄素化	有
17	45	盆腔痛, 单侧囊肿	0.8	2-10	有	有	卵泡膜黄素化	无
18	33	盆腔痛, 双侧囊肿	18.5	2-6	有	有	卵泡膜黄素化	无
19	18	盆腔痛, 对侧扭转病史	8	2-8	无	无	非黄素化	无
20	47	异常子宫出血, 盆腔痛, 双侧囊肿	1.3	2-9	有	有	卵泡膜黄素化	有
21	29	盆腔痛, 双侧囊肿	7	2-9	有	有	粒层黄素化	有
22	13	急性腹痛, 双侧囊肿	4	无剥脱区10层	有	有	粒层黄素化	有
23	43	盆腔痛, 单侧囊肿	1.6	2-6	有	有	粒层黄素化	无
24	30	分泌FSH垂体腺瘤, 双侧卵巢囊肿, 血清雌激素明显升高	14	3-7	有	有	卵泡膜层黄素化	有
25	36	垂体腺瘤, 双侧卵巢囊肿, 雌激素及 ( $\alpha$ 和 $\beta$ ) 抑制素升高	15	1-6	有	有	粒层黄素化	有
26	42	单侧囊肿, 临床倾向子宫内膜异位	5	无剥脱区2层	有	有	退变	无
27	23	单层囊肿	2	2-8	有	有	卵泡膜层黄素化	无
28	45	盆腔炎症性病行子宫切除, 单侧囊肿	1.5	5-6	无	有	卵泡膜层黄素化	无
29	20	克罗米芬治疗无排卵周期		无剥脱区3层	无	有	卵泡膜层黄素化	有
30	44	选择性子宫切除术治疗性交困难, 单侧囊肿	2.2	3-10	有	有	卵泡膜层黄素化	无

FSH 指促卵泡激素; LH 促黄体激素; N 无; Y 有

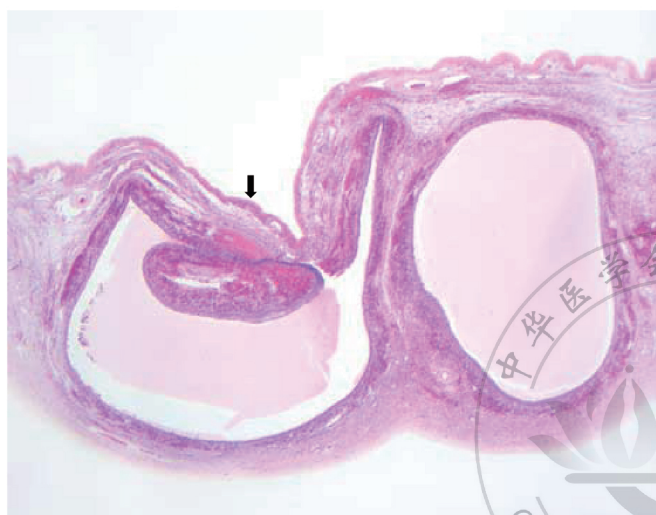


图3. 邻近滤泡囊肿 (箭头示) 处偶见卫星囊性滤泡。

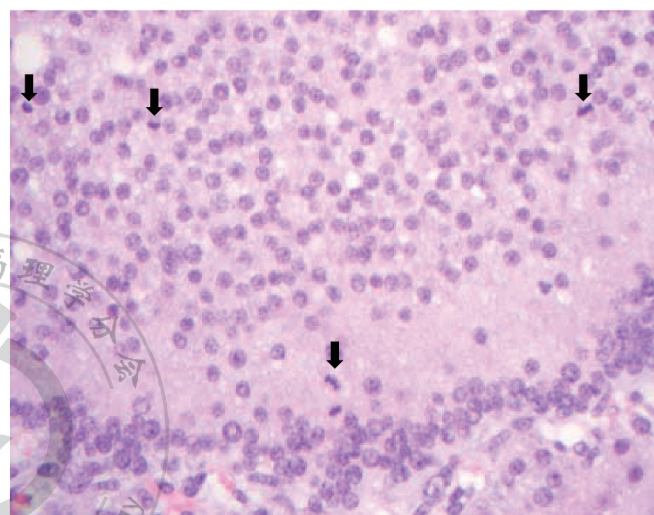


图4. 粒层细胞层中核分裂象 (箭头示) 常见。

有详细的临床背景。1 名患者有不完全垂体腺瘤切除史，诊断时发现肿瘤残留。第二例患者在最初发现双侧滤泡囊肿 3 年后被诊断患有促卵泡激素 (FSH) 分泌的垂体腺瘤。

手术范围从楔形切除到囊肿切除术到卵巢切除术不一。其中 13 例患者有双侧囊肿的临床或病理证据。其他详细信息见表 1。会诊病理医师提出的鉴别诊断包括幼年型粒层细胞瘤 (n=3)、囊性成人型粒层细胞瘤 (n=10) 和类固醇细胞肿瘤 (n=1)。

### 大体特征

29 例有大体外观信息 (图 1)。囊肿的最大径 (需注意的是大部分囊肿无内容物) 平均为 5.9cm (范围为 0.5-18.5cm)，7 例 > 8cm。有提供囊壁的大体描述者 (10 例)，所有囊壁都是光滑的。有记录者显示囊壁的外侧也是光滑的。它们基本都是单房囊性，但有 12 例在囊壁内见小的“继发性”囊肿。囊肿内容物从浆液性 (n=6) 到血性浆液 (n=3) 到出血性 (n=2) 不一。

### 镜下特征

11 例镜下可见多发囊肿，但都为主囊壁伴周围卫星囊泡形成 (图 2-6)。仅 3 例囊肿腔内见嗜酸性分泌物。8 例囊肿的囊腔内见血性内容物。2 例囊肿壁内见钙化，且均为新生儿。吞噬含铁血黄素的巨噬细胞也很罕见，仅见于 2 例 (1 例新生儿，1 例为 13 岁的急腹症患者)。

衬覆于囊壁内的粒层细胞厚度在同一病例和不同病例之间

均不相同。两个病例显示粒层细胞完全剥脱，1 例为新生儿，另 1 例为性早熟的儿童。其余 28 例的平均细胞层数为 6 层，病例中局灶最厚处在 3 到 10 个细胞不等。粒层细胞核呈圆形，都缺乏核沟，偶见小核仁。粒层细胞层中凋亡的发生频率较高 (18 例)。14 例无核分裂象，但其余 14 例具有完整粒层细胞层的核分裂象从 1 个/10HPF 到 36 个/10HPF 不等。5 例罕见轻度核非典型性。16 例粒层细胞具有中度至丰富的嗜酸性胞质 (即黄素化)。

21 例卵泡膜内层出现明显的黄素化，其中 13 例粒层细胞层也伴有黄素化。22 例卵泡膜内层无有丝分裂活性，其余 8 例核分裂象从 1 个/10HPF 到 18 个/10HPF 不等。

在各种临床情景中均可见一层或两层黄素化 (表 1)。当

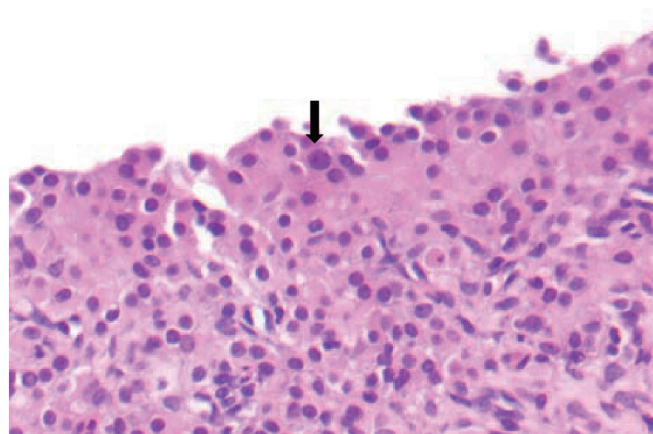
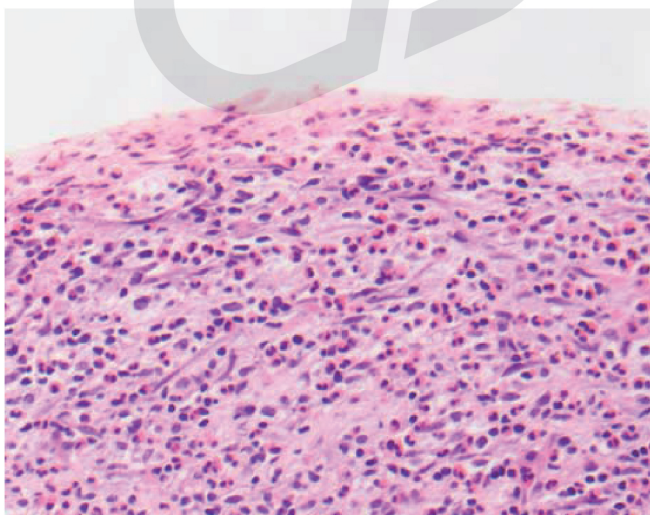


图5. 罕见情况下核出现轻度非典型性，表现为可见轻度增大的细胞核 (箭头示)。

根据黄素化程度和黄素化最明显的细胞层来对病变进行分类时（使用文献中有时使用的术语-参见讨论部分），6例为未黄素化的滤泡囊肿，6例为粒层黄素化囊肿，10例为卵泡膜黄素化囊肿，1例为两种成分黄素化程度相等的囊肿。其余7例，5例为新生儿囊肿，很难分类，因为囊肿显示退变的迹象（即没有足以诊断的粒层细胞层和卵泡膜细胞层）。未黄素化囊肿在性早熟患者中最为常见（4/6）。2例性早熟和4例成人患者为粒层黄素化囊肿，其中3例表现为盆腔疼痛，1例有垂体腺瘤病史伴盆腔肿块和inhibin升高。1例新生儿、1例性早熟儿童和8例成人为卵泡膜黄素化囊肿，其中1例成人伴有FSH分泌的垂体腺瘤。1例见剥脱明显的粒层细胞与大量嗜酸性粒细胞衬覆在囊壁内。

## 讨论

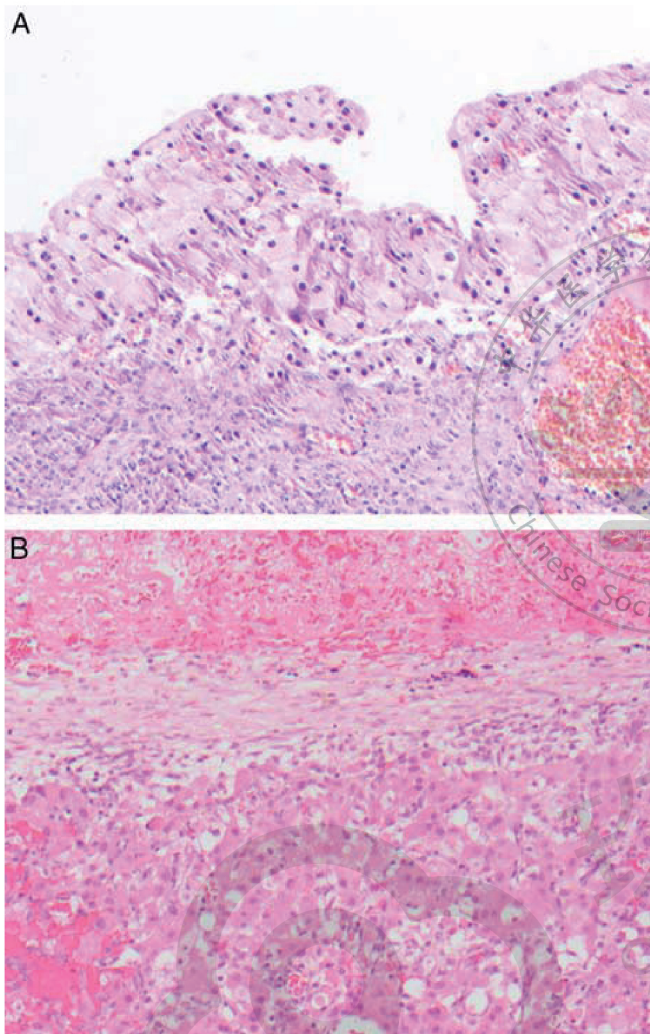
虽然滤泡囊肿的诊断通常很简单，但我们带来了一系列经常会带来诊断挑战的病例。在许多病例中，病理特征，包括大小、核分裂活性和散在的继发性囊肿，会使人们考虑到恶性肿瘤，通常是成人型或幼年型粒层细胞瘤。另一些则因为对滤泡囊肿可能出现的不常见临床表现经验有限，而将病例送出会诊以证实其诊断。本文的目的是回顾我们在滤泡囊肿诊断中的一些不寻常方面的经验，重点是与其他良性病变鉴别的特征，如黄体囊肿，最重要的则是与来自于粒层细胞的肿瘤鉴别。此外，基于我们在这里展示的病例诊断经验和相关文献介绍，我们还强调了许多可能发生滤泡囊肿的临床情况。



**图6.** 退变的滤泡囊肿中见散在的卵泡膜细胞和大量的嗜酸性粒细胞浸润。该发现提示可能为自身免疫性卵巢炎。

鉴别滤泡囊肿与单房囊性粒层细胞瘤（无论成人型还是幼年型）是一项特别具有挑战性的工作，因为二者在病理和临床特征上都有重叠。当滤泡囊肿较大（>8cm）或患者出现同性性早熟或男性化时，尤其需要与粒层细胞瘤进行鉴别，因为这些都可能发生于粒层囊肿、薄壁的囊性成人型粒层细胞瘤和幼年型粒层细胞瘤<sup>[5-8]</sup>。滤泡囊肿和两型粒层细胞瘤一般都是单侧的。我们通常认为，且我们已经将它作为一个广泛采用的标准，就是滤泡囊肿不超过8cm<sup>[2,3]</sup>，除非它们属于独特的妊娠相关性囊肿，即妊娠期和产褥期巨大孤立性滤泡囊肿<sup>[9]</sup>。在大多数病例中，非妊娠相关的病变都是如此，但也有例外，我们报道的系列病例中23%的囊肿>8cm。然而，尽管最终是用显微镜评估才能区分，并且在二者外观上存在明显重叠，但在许多情况下，有一些更典型的粒层细胞瘤的大体特征在诊断中会发挥作用。后者的囊壁有时会比滤泡囊肿的薄壁更厚，且往往或至少在一部分病例中有更明显的出血。滤泡囊肿的内壁通常也更光滑。成人型粒层细胞瘤通常表现为粒层细胞层明显增厚，并伴有异质性生长模式，主要为囊壁内出现小梁状、条索状和微滤泡结构。广泛取材非常重要，可以帮助识别这些生长模式，从而区分成人型粒层细胞瘤和滤泡囊肿。在我们的病例中，并没有出现特别活跃的有丝分裂活性，因为粒层细胞瘤的核分裂象也较少，所以这对鉴别没有帮助。出现核沟是成人型粒层细胞瘤的一个可靠诊断特征，而滤泡囊肿普遍缺乏这一特征。值得注意的是，在黄素化粒层细胞瘤中，核沟可能变得不明显，通过广泛取材通常能找到非黄素化的粒层细胞<sup>[5,10]</sup>。非典型性在两型粒层细胞瘤中都较罕见，但如果存在时，细胞可以是非常怪异的<sup>[11,12]</sup>，这样奇异核的细胞在我们的滤泡囊肿中并没有发现。令人费解的是，散在非典型奇异核是妊娠相关巨大滤泡囊肿的典型特征<sup>[9,13,14]</sup>。最后，幼年型和成人型粒层细胞瘤都可见囊壁内细胞内陷，而滤泡囊肿虽然边缘处可能有一些小的波浪状，但并没有看到真正的细胞内陷。

相比与成人型粒层细胞瘤的鉴别，滤泡囊肿与幼年型粒层细胞瘤的鉴别更具挑战性，原因很简单，因为幼年型的病变细胞有丰富的嗜酸性胞质，这同样也是许多滤泡囊肿的特征。然而，幼年型粒层细胞瘤中，往往有些细胞胞质淡染或空泡状，这在滤泡囊肿中是看不到的。事实上更困难的是，与成人型粒层细胞瘤相比，幼年型中没有核沟。有丝分裂活性对此二者的鉴别没有帮助，因为许多幼年型粒层细胞瘤也会表现出活跃的有丝分裂活性。严格的大体检查有助于鉴别，因为虽然一些幼年型的肿瘤确实有很大的囊，但即使在这样的情况下，囊壁较



**图7.** 黄体囊肿常表现为多角形细胞，较滤泡囊肿有更丰富的胞质（A.与图 4A 对比）。见到继发于组织血肿形成的纤维性内壁是诊断黄体囊肿的线索（B）。

厚的区域内仍能见少许小灶的病变，镜下检查时，在这些区域内经常能看到大多数幼年型粒层细胞瘤的特征性结构，即滤泡分化，有时存在于实性生长的背景中。

黄体囊肿也可列入鉴别的范畴，因为它们同样显示内粒层细胞层和外卵泡膜层。但根据我们的经验，黄体囊肿中黄素化的程度导致细胞具有非常丰富的嗜酸性胞质，细胞呈多边形（图 7）。相比之下，我们的研究中发现，黄素化的滤泡囊肿往往保持较高的核浆比。此外，黄体囊肿显示为波浪状边界和纤维性内层，继发于组织出血，有小血管区域，可见退变（图 7）<sup>[15]</sup>。

另外两种囊肿可能很少进行鉴别，特别是当滤泡囊肿发生退变并失去粒层细胞层时。第一种是上皮剥脱的子宫内膜异位囊

肿；但是其他地方的子宫内膜异位症和吞噬含铁血黄素的巨噬细胞/假黄瘤细胞应该有助于诊断。第二种是单纯性囊肿，它包涵了所有没有可识别衬覆细胞的囊肿。在退变的后期，滤泡囊肿的内衬也可能完全脱落，卵泡膜细胞在纤维间质中被过度压缩而不易识别。在这种情况下，病变通常被模糊地归类为单纯性囊肿<sup>[15]</sup>。

滤泡囊肿通常起源于异常的卵巢刺激。一般来说，存在 3 种病因类别：（1）垂体-卵巢轴功能异常（即 FSH 过量），（2）医源性原因（如促排卵）和（3）特发性。根据囊肿形成的特定病因，可以看到不同程度的黄素化，一些文献根据黄素化模式将滤泡囊肿分为三种主要亚群：（1）未黄素化囊肿，（2）粒层黄素化囊肿（即粒层细胞有显著黄素化）和（3）卵泡膜黄素化囊肿（即卵泡膜层内发生显著的黄素化）<sup>[15]</sup>。未黄素化囊肿通常分泌雌二醇，可在多种临床情况下发生，包括促排卵，垂体功能异常，以及特异性的。相反，粒层黄素化囊肿更有可能分泌孕酮，可能是排卵时卵泡破裂失败的结果（即黄素化未破裂滤泡综合征）<sup>[16]</sup>。卵泡膜黄素化囊肿分泌雄烯二酮，并在促黄体生成素（LH）长期暴露下（如多囊卵巢综合征）或暴露于  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素（例如怀孕）下形成<sup>[15]</sup>。在我们的研究中，卵泡囊肿的粒层细胞和卵泡膜细胞层都显示了不同程度的黄素化。虽然我们没有发现黄素化的主要模式与临床情况完全相关，但在许多囊肿中，黄素化确实反映了其病因，所有这些都将在下文中依次讨论（表 2）。

胎儿/新生儿滤泡囊肿，包括我们的 7 例，在胎儿和新生儿中相对常见，在高达 34% 的女性胎儿中被检测到<sup>[17]</sup>。据估计，每 2500 例女性新生儿中有 1 例是具有临床意义的囊肿<sup>[18]</sup>。虽然病因尚不完全清楚，但囊肿被认为是继发于母体雌激素和胎盘绒毛膜促性腺激素的刺激，与母体糖尿病、子痫前期和 Rh 因子同种免疫接种相关的风险增加<sup>[17]</sup>。产前超声检查可以发现囊肿，治疗可能需要手术切除，尤其是在出现扭转的情况下，或囊肿减压后临床密切随访<sup>[19]</sup>。由于导致囊肿形成的刺激对新生儿来说是外源性的，所以在我们的研究中，7 例新生儿囊肿中有 5 例在产后由于激素刺激撤离而出现了退变的征象，这也就不足为奇了。另一个提示这种退行性过程的特征是在我们的 7 例病例中有 2 例出现了营养不良性钙化。

在我们的研究对象中，有 9 例青春期前儿童，他们可能在以下几种情况下出现滤泡囊肿，包括（1）同性假性早熟，（2）McCune Albright 综合征，（3）原发性甲状腺功能减退，和（4）特发性中枢性性早熟。前 3 种是假性性早熟，原因是它

们与促性腺激素无关。相反，中枢性性早熟意味着下丘脑-垂体-性腺轴（促性腺依赖的）的真正激活<sup>[20]</sup>。我们所有的患者都怀疑是同性假性早熟，这是由于有产生雌激素的卵巢肿瘤或具有自主功能的卵巢囊肿<sup>[21,22]</sup>，尤其是滤泡囊肿<sup>[20,23]</sup>。据我们所知，没有患者 McCune Albright 综合征的表现，包括外周

性早熟、咖啡牛奶斑、骨纤维发育不良或甲状腺功能减退三联征，这在青少年中可能会导致 Van Wyk 和 Grumbach 综合征<sup>[24]</sup>。然而，值得注意的是，在假性性早熟发育患者中发现滤泡囊肿可能比 McCune Albright 综合征的患者要早 40 个月<sup>[23]</sup>。虽然区分这些病变在很大程度上是一个临床问题，

**表2. 非妊娠患者滤泡囊肿相关的临床情况，包括病理特征**

	临床表现	病因学	典型病理特征
胎儿/新生儿滤泡囊肿	产前超声检查可能诊断为新生儿腹部肿块	继发于母体雌激素和/或胎盘β-HCG	大至10.0cm，粒层细胞常脱失，营养不良性钙化，单侧发生
同性假性性早熟	性早熟 雌二醇升高，LH和FSH降低	产生雌激素的卵巢肿瘤/自发性功能性卵巢囊肿	单侧囊肿
中枢性性早熟	性早熟	下丘脑-垂体-性腺轴的特发性激活	双侧受累和/或广泛的黄素化可与同性假性早熟区分开来
McCune-Albright综合征	性早熟，咖啡牛奶斑，骨纤维发育不良	GNAS 突变	可能双侧或单侧
原发性甲状腺功能减退（包括 Van Wyk-Grumbach综合征）	Van Wyk-Grumbach综合征——幼年性甲状腺功能减退，性早熟伴骨龄延迟，卵巢囊肿 儿童/成人——疲劳，便秘，皮肤干燥，头发易断，对寒冷敏感，抑郁，子宫异常出血，体重增加	不完全明确 原发性甲状腺功能减退继发垂体腺刺激可导致包括卵泡刺激素在内的多种垂体激素的非特异性上调，包括FSH TSH可以直接作用于FSH受体，因为它们有一个共同的β亚基	FSH升高导致多发和/或双侧囊肿
功能性促性腺激素垂体腺瘤	月经不规律与卵巢过度刺激综合征	生物活性卵泡刺激素的产生	双侧卵巢肿大，多发囊肿，常大于5cm
卵巢残余综合征	假定双侧卵巢切除术后盆腔疼痛/肿块	卵巢组织不完全切除	可能是大而多间隔的囊肿
自身免疫性卵巢炎	卵巢早衰包括闭经和/或月经少、潮热、阴道干涩；由于存在抗肾上腺抗体导致的肾上腺功能不全	免疫介导的卵泡破坏导致由于雌二醇分泌降低而失去FSH抑制	可能表现为大而多囊的卵巢

FSH 指促卵泡激素；LH 促黄体激素。

**表3. 妊娠相关的黄素化滤泡囊肿**

	病因学	临床表现	大体发现	镜下特征
多发滤泡囊肿（高反应性黄素化）	被认为是由β-HCG刺激引起的与葡萄胎妊娠、绒毛膜癌、Rh同种免疫接种、慢性肾衰竭、多胎妊娠和非免疫性水肿相关	无症状的急腹症/休克在分娩后自然消退	双侧卵巢肿大，可达15cm多发囊肿，大小1-4cm，间质水肿	内卵泡膜层明显的黄素化粒层细胞层也可能黄素化
妊娠期和产褥期大的孤立性黄素化卵泡囊肿	尚不完全清楚可能与β-HCG有关	妊娠或产后诊断为单侧附件肿块	大（可达25cm）的单房薄壁囊肿	单个到多个黄素化细胞层（粒层细胞和卵泡膜型细胞没有明显区别）可见大的、多形性的、深染的细胞核

但我们假设在某些病例中，如果注意到滤泡囊肿中的黄素化，有可能指向某个诊断方向。我们的9例患者中有4例为未黄素化囊肿，这4例中有3例伴雌二醇升高，LH和FSH下降。这种表现在激素和形态学上都与自发囊肿非常吻合。另外2例推测有自发滤泡和雌二醇升高的患者证实为粒层黄素化囊肿；其中1例显示双侧卵巢受累，伴有多发卫星囊性滤泡，增加了中枢性刺激的可能。在这个病例中，尚不清楚有雌二醇水平升高。另一位患者出现了卵泡膜黄素化囊肿，有趣的是这个病例的囊肿很大而且是双侧的。这些发现促使已故的Scully博士指导临床医生去考虑中枢性性早熟，因为病变为双侧性，并有黄素化。从理论上讲，如果一个自发滤泡囊肿分泌雌激素，就可以预期进一步的卵泡形成会受到抑制。此外，过度的黄素化可能提示中枢信号有异常。因此，对病理学家来说，了解青少年滤泡囊肿的临床特征谱系，对于在可能的情况下进一步指导临床治疗是有益的。

在育龄期，滤泡囊肿通常是特发性的，也很少会分泌足够的激素来扰乱月经周期或导致男性化。一般来说，囊肿会自行消退，如果持续存在会使人怀疑是肿瘤性病变。然而，滤泡囊肿也可能发生在不寻常的情况下，如功能性促性腺激素垂体腺瘤时<sup>[4,25-28]</sup>，我们有两例患者就是这种情况。这个内容最近已经被详细地回顾了<sup>[4]</sup>。简单地说，患有促性腺激素垂体腺瘤的患者可能发展为卵巢过度刺激综合征，从而导致出现明显增大的多卵泡巢<sup>[4,27]</sup>。除垂体腺瘤外，卵巢过度刺激综合征也可能发生在医源性卵巢刺激<sup>[29]</sup>或甲状腺功能减退患者<sup>[30]</sup>。我们队列中的一个腺瘤患者（第24例）显示有双侧大的黄素化囊肿（14cm和7cm）。因为病变的多囊性状和大小，最初被诊断为囊性粒层细胞瘤。但该患者3年后被发现患有促卵泡激素分泌的垂体腺瘤。因此重新复习之前的卵巢病理，发现病变符合滤泡囊肿。

育龄期中另一种不寻常的情况是卵巢残余综合征患者发生滤泡囊肿（即假设为双侧卵巢切除术后残留的原位卵巢组织）。该卵巢组织，在绝经前患者中，仍可保持功能并变成囊性，约7%切除的残余物显示为滤泡囊肿<sup>[31]</sup>。此外，在育龄期，多发滤泡囊肿并伴随炎症反应，典型的是淋巴细胞性的炎症，可能提示为自身免疫性卵巢炎<sup>[32,33]</sup>。少见情况下，嗜酸性粒细胞可能为炎症浸润的主体（所谓的“嗜酸性粒细胞滤泡周围炎”）<sup>[34,35]</sup>，这在我们的病例中可以见到（图6、第26例）。因此，在多发滤泡囊肿的病例中，应仔细注意是否存在破坏性的炎症浸润。这样的发现应该能提醒临床医生注意到可能发生的自身免疫性卵巢炎。

通常滤泡囊肿在绝经后期罕见，但如果发生，可能会出现雌激素过多的表现，如绝经后出血<sup>[36]</sup>。这样的临床表现会引起人们对成人型粒层细胞瘤的关注，因为这种肿瘤可表现为高雌激素水平，且绝经后早期也是发病的高峰期。

最后，囊肿中一种重要的亚型是在怀孕的特定条件下自然发生的，包括大的孤立性黄素化滤泡囊肿和高反应性黄素化。虽然对此类病变的回顾不在本文的范围之内，但表3中也简要概述了这些病变。

总之，滤泡囊肿可以出现在生命的整个过程，因患者年龄和激素环境不同而表现各异。对病理学家来说，重要的是要了解其临床表现的异质性，避免简单因为一些不太常见的情形就过诊断为粒层细胞瘤。此外，根据我们的经验，滤泡囊肿可能很大，甚至达18.5cm，因此虽然大小仍可能是诊断的初步线索，但仅根据大小的标准来进行鉴别是不可靠的。大多数滤泡囊肿的壁都很菲薄，但罕见于囊性粒层细胞瘤。细胞特征，包括缺乏核沟，核圆，无明显非典型性，含中等嗜酸性胞质，这些都是做出正确诊断最可靠的依据。

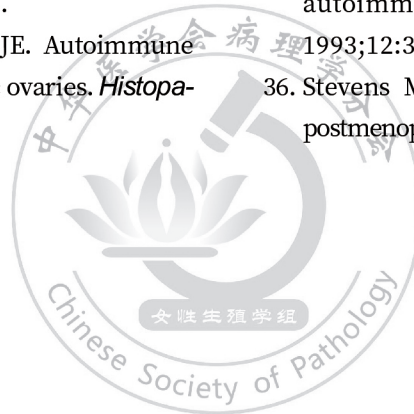
## 参考文献

1. Taylor HC. Symptoms and treatment of follicle cysts of ovary. *Am J Surg* 1936;33:558-65.
2. Clement PB. Tumorlike conditions of the ovary. In: Roth L, Czernobilsky B, eds. *Tumors and Tumor like Conditions of the Ovary*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1985:109-13.
3. Palladino VS, Duffy JL, Bures GJ. Probable true cystic granulosa cell tumor. Report of a case. *Obstet Gynecol* 1965;25:729-33.
4. Lebok P, Zuna RE, Holman LL, et al. Multiple luteinized follicle cysts of the ovary in a patient with a pituitary adenoma. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:562-7.
5. Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:786-91.
6. Norris HJ, Taylor HB. Virilization associated with cystic granulosa tumors. *Obstet Gynecol* 1969;34:629-35.
7. Zaloudek C, Norris HJ. Granulosa tumors of the ovary in children: a clinical and pathologic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 1982;6:503-12.



8. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575–96.
9. Clement PB, Scully RE. Large solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium: a clinicopathological analysis of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1980;4:431–8.
10. Ganesan R, Hirschowitz L, Baltrušaitytė I, et al. Luteinized adult granulosa cell tumor—a series of 9 cases: revisiting a rare variant of adult granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:452–9.
11. Young RH, Scully RE. Ovarian sex cord-stromal tumors with bizarre nuclei: a clinicopathologic analysis of 17 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1:325–35.
12. Gaffey MJ, Frierson HF, Iezzoni JC, et al. Ovarian granulosa cell tumors with bizarre nuclei: an immunohistochemical analysis with fluorescence in situ hybridization documenting trisomy 12 in the bizarre component [corrected]. *Mod Pathol* 1996;9:308–15.
13. Thomas S, Krishnaswami H, Seshadri L. Large solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:678–9.
14. Lomme M, Kostadinov S, Zhang C. Large solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium: report of two cases. *Diagn Pathol* 2011;6:3.
15. Veras E, Crow J, Robboy SJ. Pathology of the Female Reproductive Tract. In: Mutter GL, Prat J, eds. 3rd ed. New York: Elsevier Limited; 2014:536–43.
16. Hamilton CJCM, Wetzels LCG, Evers JLH, et al. Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril* 1985;43:541–8.
17. deSa DJ. Follicular ovarian cysts in stillbirths and neonates. *Arch Dis Child* 1975;50:45–50.
18. Sakala EP, Leon ZA, Rouse GA. Management of antenatally diagnosed fetal ovarian cysts. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:407–14.
19. Meizner I, Levy A, Katz M, et al. Fetal ovarian cysts: prenatal ultrasonographic detection and postnatal evaluation and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:874–8.
20. Chae HS, Rhee CH. Precocious pseudopuberty due to an autonomous ovarian follicular cyst: case report with a review of literatures. *BMC Res Notes* 2013;6:319.
21. Millar D, Blake J, Stringer D, et al. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. *Obstet Gynecol* 1993;81:434–8.
22. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones* 2008;7:170–4.
23. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, et al. Follow up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch Dis Child* 1999;81:53–56.
24. Wyk JJ Van, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr* 1960;57:416–35.
25. Kawaguchi T, Ogawa Y, Ito K, et al. Follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma manifesting as recurrent ovarian cysts in a young woman—latent risk of unidentified ovarian hyperstimulation: a case report. *BMC Res Notes* 2013; 6:408.
26. Sicilia V, Earle J, Mezitis SGE. Multiple ovarian cysts and oligomenorrhea as the initial manifestations of a gonadotropin-secreting pituitary macroadenoma. *Endocr Pract* 2006;12:417–21.
27. Ntali G, Capatina C, Grossman A, et al. Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 4423–33.
28. Shimon I, Rubinek T, Bar-Hava I, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3635–40.
29. Kumar P, Sharma A, Sait S, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2011;4:70–5.
30. Rotmensch S, Scommegna A. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1220–2.

31. Magtibay PM, Nyholm JL, Hernandez JL, et al. Ovarian remnant syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2062-6.
32. Biscotti CV, Hart WR, Lucas JG. Cystic ovarian enlargement resulting from autoimmune oophoritis. *Obstet Gynecol* 1989; 74(pt 2):492-5.
33. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991;19: 77-81.
34. Page K, Pagidas K, Derosa M, et al. Eosinophilic perifolliculitis presenting as a painful cystic ovarian mass in a woman with fibromyalgia: a case report. *J Reprod Med* 2006;51:141-4.
35. Lewis J. Eosinophilic perifolliculitis: a variant of autoimmune oophoritis? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:360-4.
36. Stevens M, Plotka E. Functional lutein cyst in a postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1977;50:27s-9s.



(王昀 翻译 明健 姜彦多 审校)



玖壹叁陆零  
91360 MED TECH