

癫痫相关低级别中枢神经系统肿瘤的病理学诊断

刘庚勋 综述 李正贤 审校

【关键词】癫痫;中枢神经系统;低级别肿瘤;病理学;诊断
【文章编号】1009-153X(2015)03-0183-04 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 446.8

癫痫是多种原因引起脑部神经元群阵发性异常放电所致的发作性运动、感觉、意识、精神、植物神经功能异常的一种疾病。随着手术治疗癫痫的逐年增多,癫痫病例中低级别中枢神经系统肿瘤的发病率达 10%~56%。尽管这些肿瘤在组织学上各有自身的特征,但临床上易与其他类似肿瘤混淆造成漏诊或误诊。现结合文献介绍几种罕见的癫痫相关低级别中枢神经系统肿瘤的病理学诊断与鉴别诊断,以提高临床和病理学医师对此类肿瘤的认识,避免过度诊断和治疗。

1 神经上皮组织肿瘤

1.1 多形性黄色星形细胞瘤 (pleomorphic xantho-astrocytoma, PXA) 1990 年列入星形细胞肿瘤类型, WHO II 级^[1]。瘤体多位于额、顶叶表浅部位,可侵及脑膜、小脑和脊髓,肿瘤起源于软脑膜下的星形细胞或多潜能分化的神经干细胞^[2]。多见于儿童和青年,癫痫发作常常是最重要甚至是唯一的临床表现,当肿瘤较大时可出现头痛、头晕等。CT 和 MRI 表现为“瘤在囊内”的囊状变性,占位效应较轻。

病理学:瘤组织富于细胞成分,出现怪异型单核或多核瘤巨细胞,而且含有类脂的泡沫状瘤细胞(图 1A)。瘤组织内促纤维增生,坏死和核分裂少见,血管周围淋巴细胞或散在或形成血管套。瘤周的神经组织内可见到瘤细胞浸润。有的病例瘤组织内有大量毛细血管,出现纤维瘤样增生,被称为血管瘤型 PXA。

免疫组化:瘤细胞胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白 (vimentin, Vim)、S-100 和 CD68 (+);突触素 (synaptophysin,

SY)、神经纤维细丝蛋白 (neurofilament, NF) 和 β -微管蛋白不同程度表达;Ki-67<3%。CD34(+)可作为辅助诊断和鉴别诊断的指标之一^[3]。

1.2 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (subependymomal giant cell astrocytoma, SEGA) WHO I 级。SEGA 是一种良性且罕见的特殊型星形细胞肿瘤,是否单独存在尚有争议^[4]。常伴发于结节硬化病例中,这是一组常染色体显性遗传的疾病,常见于儿童和青年人。临床表现出频繁癫痫发作,由于肿瘤侵及 Monro 孔和第三脑室常引起颅内压增高,CT 和 MRI 示侧脑室上相当局限,而且有对比增强的占位影像。

病理学表现:由瘤巨细胞和梭形细胞组成。瘤巨细胞呈多角形,核偏位,单核或是多核,似神经节细胞,细胞核内细颗粒状染色质,有鲜明的核仁,有的瘤细胞围绕血管呈假菊团结构(图 1B)。瘤组织内血管反应轻,少见坏死。肥大细胞和 T 细胞浸润是其常见的特点^[5]。

免疫组化:大多数瘤细胞 GFAP 和 S-100(+);也有一些瘤细胞还表达 NF、 β -微管蛋白和一些神经肽类;增殖指数<1%。

1.3 血管中心性胶质瘤 (angiocentric glioma, AG) WHO I 级。AG 是新近描述的一种与其它室管膜分化肿瘤无明确关系的胶质瘤^[6]。癫痫发作常见,特别是慢性难治性部分性癫痫,发病年龄 2.3~70 岁,男女均可发病。绝大多数发生于大脑皮质浅表部位,可累及皮质、白质和脑室。MRI FLAIR 像显示血管中心性胶质瘤呈实性,界限清楚,高信号,无增强的皮质区病变常延伸至皮质下白质中。受累的脑回常显示局灶性增强,也有显示海马和海马周围萎缩的病例报道^[7]。

病理学表现:组织学特点为以皮质血管为中心的单纯性单层或双层双极瘤细胞,沿血管轴排列形成室管膜样放射状假菊形团(图 1C)。这些细胞在

软脑膜-蛛网膜下呈平行流水状或垂直和栅栏状排列,瘤细胞核细长,染色质细颗粒状,核分裂象罕见,在复发病例中可见核分裂,但无血管增生和坏死。

免疫组化:GFAP、S-100、Calponin 和 Vim(+);O6 甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(灶+);SY 和核蛋白和嗜铬粒蛋白 A(-);室管膜瘤样瘤细胞和血管周和软膜下的上皮样细胞上皮膜抗原(+);有些病例 Podoplanin(+);P53 未见表达;1%<Ki-67<5%。

2 神经元和混合性神经元-胶质肿瘤

2.1 婴儿促纤维性星形细胞瘤/节细胞胶质瘤(desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma, DIA/DIG) WHO I 级。DIG 是神经元和混合性神经-胶质瘤中的一个新类型,和 DIA 临床特点类似,WHO 分类共同命名 DIA/GIG;是罕见的婴儿肿瘤,发病年龄<2 岁,男女比例为 1.5:1^[8]。肿瘤位于幕上,常累及一叶以上脑组织,临床表现为癫痫和颅内压增高,患儿出现颅围增大、凶门突出、嗜睡和强迫性落日症,肿瘤生长缓慢。CT 示肿瘤低密度囊性病灶,浅表部可呈实性等密度或高密度,囊性部分位置较深,实性部分位置表浅。MRI T₁WI 肿瘤呈低信号囊性病灶,表浅实质部分呈等信号,增强后明显强化。T₂WI 囊性部分呈高信号,实质部分信号不均,水肿通常较轻^[9]。

病理学表现:主要由纤维增生的软脑膜、低分化神经上皮成分以及皮质成分构成(图 1D、1E)。组织学上 DIG 可看成是在 DIA 基础上加不成熟的节细胞成分;也可看作在节细胞瘤的基础上加明显增生的胶原纤维构成。可出现肥胖型星形胶质细胞或多形性星形胶质细胞区域、散在或簇状双核或多核神经节细胞、排列成束状或索状的分化不成熟性神经元、瘤细胞沿 Virchow-Robin 间隙生长等组织像^[10]。

免疫组化:梭形细胞 GFAP、NF、S-100 及 Vim(+);神经元样细胞 SY、微管相关蛋白 2、NF 和 NeuN(+);0.5%<Ki-67<5%;网织纤维染色示丰富的网状纤维。

2.2 神经节细胞胶质瘤(ganglioglioma, GG) WHO I~II 级。GG 是较罕见的特殊类型肿瘤,额叶慢性癫痫患者中最常见的肿瘤^[11]。见于 2 个月~80 岁,男女比例为 1.1~1.9:1,约 70% 见于额叶,但也有报道称在第三脑室多见^[12]。首发症状为癫痫,临床过程较长。影像表现为边界清晰的实性团状肿块或带有附壁结节的囊性病灶,CT 呈等或低密度病灶,可伴有钙化,位置表浅时可见到肿瘤附近颅骨的贝壳样改变;

MRI 示 T₁ 低信号、T₂ 高信号改变,增强后密度不均,可有完全强化、边缘强化或结节状强化。

组织学特征:由神经节细胞和胶质细胞以不同比例混合构成(图 1F),分化成熟或发育不良神经元不规则散布于胶质细胞中,表现为巨大的多极神经元,胞浆内丰富的 Nissl 物质,伴有泡状核和明显的核仁,常出现双核或多核^[10]。异常的神经元常呈簇状聚集。胶质成分可以是类似于纤维型胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤或毛细胞星形细胞瘤的形态,有明显的胶质纤维的基质,并可出现微囊变和/或基质的黏液样变性,少数病例可见 Rosenthal 纤维或出现嗜酸性颗粒小体。

免疫组化:NeuN、NF 和 SY 等标记神经元成分均阳性;CD34 通常在 70%~80% GG 中基质和核周表达;星形细胞 GFAP(+),而 MAP2 低表达或不表达;Ki-67/MIB-1 仅见于胶质成分中,平均值为 1.1%~2.7%。

2.3 乳头状胶质神经元肿瘤(papillary glioneuronal tumor, PGNT) WHO I 级。PGNT 是一种新认识的与癫痫相关的混合性神经元-胶质瘤^[13]。发病年龄 4~75 岁,无性别差异,好发于额叶。表现为顽固性癫痫和头痛,也可出现视觉障碍、共济失调步态以及感觉、认知和情感受影响,也有报道出血的表现^[14]。MRI 和 CT 显示幕上界限清晰的实性到囊性病变,对比增强的区域有小的占位性病灶及囊壁的结节结构,部分病例可见钙化^[15]。

病理学表现:特征性假乳头结构,单层或假复层小立方形的胶质细胞,围绕在透明变性的血管周围,乳头间片状或灶性聚集的神经元细胞,偶尔可见到神经节细胞和/或中等大小的“神经节样细胞”(图 1G)。电镜发现 PGNT 中有星形细胞、神经元和可能为分化差的胶质神经元祖细胞组成^[16]。

免疫组化:乳头表面星形细胞 GFAP 和 S-100(+);乳头间少突样细胞少突胶质细胞转录因子-2(oligodendrocyte transcription factor-2, Olig2)(+)、GFAP(-);小神经元细胞、中等大小神经节样细胞和大神经节细胞 NF、 β -微管蛋白 II I、NeuN 和 NCAM(+);1%<Ki-67<2%。

2.4 胚胎发育不良性神经上皮瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumour, DNT) WHO I 级。DNT 在 WHO(1993)脑肿瘤分类中列入神经元和混合性神经元胶质瘤中^[17]。DNT 可发生在幕上任何部位^[18,19],主要有以下特征:①约 90% 在 20 岁前发病;②临床主要表现为耐药性难治癫痫;③神经系统检查常无

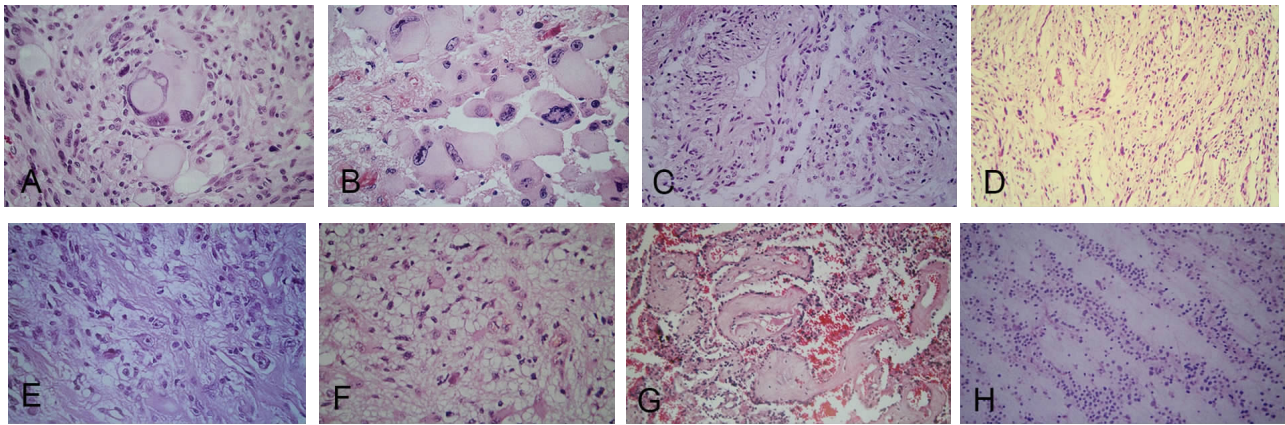


图1 几种罕见的癫痫相关低级别中枢神经系统肿瘤的病理学(HE,×400)

A. 多形性黄色星形细胞瘤,可见梭形瘤细胞、单核或双核瘤巨细胞少量泡沫样瘤细胞;B. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤,可见巨大瘤细胞,胞质丰富,核偏位,核仁清晰;C. 血管中心性胶质瘤,可见单一双极梭形细胞围绕血管呈垂直或平行多层排列成假菊团结构;D. 婴儿促纤维性星形细胞瘤,可见长梭形细胞呈束状或漩涡状排列,瘤细胞胞大小较一致,纤维组织增生;E. 节细胞胶质瘤,可见增生的纤维组织中有双核或单核神经节细胞和胶质瘤细胞;F. 神经节细胞胶质瘤,可见双核、大核神经节细胞及胶质细胞混合构成,间质中纤维组织增生;G. 乳头状胶质神经元肿瘤,可见立方形星形细胞沿变性的血管呈乳头状结构排列;H. 胚胎发育不良性神经上皮瘤,可见大小不一的微囊内见单个神经细胞浮在黏液基质中,弥漫微囊间少量胶质细胞;图片来自我院癫痫患者术后病理检查资料

局灶性定位特征。在影像上表现为皮质及皮质下边界清晰的低密度病灶,多数局灶性强化,少数可有局灶性强化、钙化及囊性变,部分肿瘤局部可见颅骨受压变形。MRI显示病灶边界清楚,呈短T₁、长T₂信号影,病变多位于脑叶内,呈现单个或多处囊状改变,部分病灶呈脑回肥厚,瘤周水肿及占位效应不明显。CT常见面积较大的钙化灶,在MRI或CT上,约1/3的DNT可表现为多环状对比增强。

病理学表现:典型组织学特征是“特殊的胶质神经元成分(specific ghioneuronal element,SGE)”与皮质表面垂直排列的柱状结构,束状分布的纤维和/或少突胶质样细胞(OLC),柱状结构之间充满黏液样基质,部分区域可见成熟神经元如“浮蛙”一样漂浮于其中(图1H),还可见“枝芽状”小血管增生改变。OLC形态较一致,呈“鱼眼样”SGE是DNT特征性的病理改变,具有重要诊断意义。病灶周围的脑皮质常有皮质分层结构紊乱、出现发育不良的神经元等。DNT组织学诊断比较困难,特别是取材有限情况下,因此诊断时一定要把握20岁以前是否出现部分癫痫伴或不伴继发性泛化性发作、有无进展性神经缺陷、MRI清晰显示幕上DNT病变皮层局部解剖情况和影像不显示占位效应且无肿瘤水肿四项标准。

免疫组化:部分星形细胞GFAP(+);成熟神经元NF、NeuN、Olig2、S-100和SY(+);Ki-67<1%。

【参考文献】

[1] Kepes JJ, Louis DN, Gianini C, *et al.* Pleomorphic xanthoastrocytoma [M]. In: Louis DN, Ohgaki H, Wieatler OD, *et al.* WHO Classification of the Cerntral Nervous System. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2007. 22.

[2] 梅开勇,叶子茵,林汉良,等. 多形性黄色星形细胞瘤临床病理特点及免疫表型分析[J]. 重庆医学,2010,39(18): 2423-2426.

[3] Reifenberher G, Kaulich K, Wiester OD, *et al.* Expression of the CD34 antigen in pleomorphic xanthoastrocytomas [J]. Acta Neuropathol, 2003, 105: 358-364.

[4] Kumar R, Singh V. Subependymal giant cell astreytoma: a report of five cases [J]. Neurosurg Rev, 2004, 27(4): 274-280.

[5] Sharma MC, Ralte AM, Gaekwad S, *et al.* Subependymal giant cell astrocytoma--a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis [J]. Pathol Oncol Res, 2004, 10: 219-224.

[6] Mathias P, Alexander H, Klaus N, *et al.* Angiocentric glioma, report of clinicopathologic and genetic findings in 8 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2007, 3(11): 1709-1718.

[7] 李 青,徐庆中. 中枢神经系统肿瘤WHO分类[M]. 第4版. 北京:诊断病理学杂志社,2011. 117-120.

- [8] Ganesan K, Desai S, Udweadia-Hegde A. Non-in-fantile variant of desmoplastic ganglioglioma: a report of 2 cases [J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36: 541-545.
- [9] Trehan G, Bruge H, Vinchon M, *et al.* MR imaging in the diagnosis of desmopective study of six cases [J]. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 1028-1033.
- [10] 王鲁宁, 卢德宏, 桂秋萍. 黄克维临床神经病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010. 147-148.
- [11] Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics: tumors of nervous system [M]. In: *World health organisation classification of tumours*. 3th ed. Lyon: IARC Press, 2000, 95-112.
- [12] 鞠海涛, 窦长成, 刘海波, 等. 神经节细胞胶质瘤临床问题分析与探讨[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(6): 365-366.
- [13] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114: 97-109.
- [14] 桂秋萍. 癫痫临床病理诊断与新分型解析[J]. *诊断病理学杂志*, 2013, 20(5): 257-262.
- [15] Buccoliero AM, Giordano F, Mussa F, *et al.* Papillary glioneuronal tumor radiologically mimicking a cavernous hemangioma with hemorrhagic onset [J]. *Neuropathology*, 2006, 26: 206-211.
- [16] Govindan A, Mahadevan A, Bhat DI, *et al.* Papillary glioneuronal tumor—evidence of stem cell origin with biphenotypic differentiation [J]. *J Neurooncol*, 2009, 95(1): 71-80.
- [17] Sandberg DI, Rangheeb J, Dunorer C, *et al.* Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors [J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18(6A): E5.
- [18] Chan CH, Bittar RG, Davis GA. Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104: 62-69.
- [19] Harter DH, Omeis I, Forman S. Endoscopic resection of an intraventricular tumor of the septum pellucidum [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2006, 42: 105-107.

(2013-07-28 收稿, 2014-11-04 修回)

(上接第 154 页)

【参考文献】

- [1] 黄涌, 王秀玉, 傅璐, 等. ERK1/2 介导依达拉奉保护 H9c2 心肌细胞对抗异丙肾上腺素诱导的损伤作用[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(12): 2663-2666.
- [2] Zhu LC, Yang HF, Shi XY, *et al.* Research and application of the recombinant human erythropoietin about neuroprotection of patients with craniocerebral injury [J]. *Life Sci J*, 2013, 10(4): 3387-3393.
- [3] 赵超, 牟善玲, 张玉海, 等. 依达拉奉对重度颅脑外伤患者预后及血浆 8-表氧前列腺素 $F_{2\alpha}$ 水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(11): 1468-1469.
- [4] 周路球, 马真, 纠智松, 等. 轻度低温联合依达拉奉治疗提高重型颅脑损伤疗效[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(8): 815-818.
- [5] 廖立科. 依达拉奉治疗重型颅脑损伤疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(7): 168-169.
- [6] 杨远维, 徐进, 卢贤贵, 等. 依达拉奉对急性重型颅脑损伤患者脑水肿、神经功能的影响及疗效观察[J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1): 1145-1146.
- [7] Jung YJ, Kim OL, Kim MS, *et al.* Prognostic factors of neurocognitive and functional outcomes in junior and senior elderly patients with traumatic brain injury undergoing disability evaluation or appointed disability evaluation [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 55(1): 18-25.
- [8] Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5): 1376-1379.
- [9] 赵雅宁, 郭霞, 高俊玲, 等. 依达拉奉对大鼠重型弥漫性脑创伤后细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4): 230-233.
- [10] Yamamura M, Miyamoto Y, Mitsuno M, *et al.* Edaravone suppresses reperfusion injury following leg ischemia in rats: a transmission electron microscopic study [J]. *Int J Angiol*, 2013, 22(4): 267-270.
- [11] Ishibashi A, Yoshitake Y, Adachi H. Investigation of effect of edaravone on ischemic stroke [J]. *Kurume Med J*, 2013, 60(2): 53-57.
- [12] Inoue Y, Yabe T, Okada K, *et al.* Effect of edaravone on acute brainstem-cerebellar infarction with vertigo and sudden hearing loss [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 41(3): 303-306.

(2014-06-16 收稿, 2014-11-05 修回)