

· 综 述 ·

# 神经节细胞胶质瘤继发癫痫的诊疗进展

杨宝慧 综述 刘亚丽 沈云娟 吴海洋 张新定 审校

【关键词】神经节细胞胶质瘤;癫痫;外科治疗

【文章编号】1009-153X(2019)04-0254-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.1; R 651.1+1

神经节细胞胶质瘤是一种含有神经元及胶质成分的混合性肿瘤<sup>[1]</sup>,是颅内肿瘤性病变中最常见的导致癫痫的原因<sup>[2]</sup>,占中枢神经系统肿瘤的 0.3%~3.8%。大多数神经节细胞胶质瘤表现为良性进展,少数偶有间变,病死率低,预后相对良好。WHO 中枢神经系统肿瘤分类将神经节细胞胶质瘤定为 I 级<sup>[3]</sup>,足以说明神经节细胞胶质瘤所具有的良性特征。神经节细胞胶质瘤临床表现通常以难治性癫痫为主,具有特殊的影像学表现以及病理学表现。对于神经节细胞胶质瘤,术前多模态综合评估确定病灶及致痫灶后行手术切除效果显著,癫痫控制率高,肿瘤复发率低。本文就神经节细胞胶质瘤的组织病理学、临床表现、影像学表现、治疗及预后等加以综述。

## 1 组织病理学表现

1.1 组织学特征 手术标本肉眼观:肿瘤一般边界清楚,呈实性、囊性或囊实性。显微镜下观察:分化成熟或发育不良神经元不规则散布于胶质细胞中,两者以不同比例混合构成,胞浆内含有丰富的 Nissl 物质,伴有泡状核和明显的核仁,常出现双核或多核。异常的神经元常呈簇状聚集<sup>[4]</sup>,而胶质成分是类似于纤维型胶质细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤的形态,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,常伴钙化。有研究表明神经节细胞胶质瘤中 50% 伴有皮质发育不良表现<sup>[5]</sup>。这可能是引起癫痫发作的原因之一<sup>[6]</sup>。

1.2 免疫组化特征 神经元成分:神经元特异核蛋白(neuron-specific nuclear protein, NeuN)、神经纤维细

丝蛋白、微管相关蛋白(microtubule-associated protein-2, MAP-2)和突触素等标记均阳性。星形细胞:胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性,MAP-2 低表达或不表达;Ki-67 仅见于胶质成分中,平均值在 1.1%~2.7%。CD34 是糖磷酸化蛋白的干细胞标志物,通常在 70%~80% 的神经节细胞胶质瘤基质和核周表达<sup>[4]</sup>。CD34 在神经节细胞胶质瘤中表达的阳性率明显要高于胚胎发育不良性神经上皮瘤和其他胶质瘤,这有助于神经节细胞胶质瘤与其他癫痫相关颅脑发育性肿瘤的鉴别<sup>[7]</sup>。神经节细胞胶质瘤分裂象罕见,Ki-67 增加和 P53 阳性可能与肿瘤复发有关系。神经节细胞胶质瘤发生恶变主要是胶质细胞成分,多次复发最后能恶变成为不含神经节细胞的胶质母细胞瘤<sup>[8]</sup>。

## 2 临床表现

神经节细胞胶质瘤多见于 30 岁以下青少年及儿童,男女比例在 1.1~1.9:1。肿瘤最常见的部位为颞叶,其次为额叶、顶叶、枕叶及脑干,而脑室内很少见<sup>[9]</sup>。神经节细胞胶质瘤最常见的临床表现是癫痫发作,且常为药物难治性癫痫,发生率可达 50%,发作类型多为部分性发作,尤其以复杂部分性发作为主<sup>[10]</sup>。Hu 等<sup>[11]</sup>报道 32.7% 的神经节细胞胶质瘤术前有继发全面强直-阵挛性发作。除癫痫外的其他症状并不仅仅是由肿瘤占位效应对局部脑区功能影响所导致的,更与神经发育不全或癫痫发作频繁影响高级神经功能有关。这些症状包括头痛、头昏、肢体活动障碍、感觉异常、情感异常、智力障碍等。此类临床症状在颞叶的神经节细胞胶质瘤中常出现与颞叶功能有关的先兆症状<sup>[12]</sup>,可出现恐惧感、似曾相识感、幻嗅、腹部不适、胃气上冲、头晕等先兆症状。

## 3 影像学表现

神经节细胞胶质瘤在影像学上包括 3 种形态:

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.04.023

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院神经外科/神经外科实验室/兰州大学神经病学研究所(杨宝慧、刘亚丽、沈云娟、吴海洋、张新定)

通讯作者:张新定, E-mail: zhangxinding@126.com

囊性、囊实性和实性,其中囊性占40%~50%,最为常见的是囊性变伴实性壁结节,有一定的特征性。头颅CT肿瘤多表现为低或等密度,可见囊变和不同形态的钙化,位置表浅时肿瘤附近可见近颅骨的贝壳样改变<sup>[4]</sup>。头颅MRI示T<sub>1</sub>低信号、T<sub>2</sub>高信号,增强后密度不均,可有完全强化、边缘强化或结节状强化。MRI表现也有具有典型的囊性成分,可见边界清晰的囊性占位伴实性壁结节,结节多强化。故钙化和(或)囊变常提示神经节细胞胶质瘤的诊断。

#### 4 鉴别诊断

神经节细胞胶质瘤相对少见,临床易误诊,尤其是脑室内神经节细胞胶质瘤,需与中枢神经细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤鉴别,以及在形态上需要与多形性黄瘤样星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤以及少突胶质细胞瘤等相鉴别。①中枢神经细胞瘤:与脑室内神经节细胞胶质瘤具有相似的影像学改变,但在组织学形态学上由较一致的小圆细胞组成,神经毡岛区具有一定的特征性,极少数情况下可见节细胞神经元分化。②室管膜下巨细胞星形细胞瘤:与脑室内神经节细胞胶质瘤有相似的影像学改变以及伴有明显核仁的巨细胞性星形细胞瘤,在形态上易与节细胞相混淆,但室管膜下巨细胞星形细胞瘤常伴有结节性硬化;另外,组织免疫学检查肿瘤细胞GFAP常呈阳性,而NeuN常为阴性,依此可与脑室内神经节细胞胶质瘤相鉴别。③毛细胞星形细胞瘤及少突胶质细胞瘤:有时脑室内神经节细胞胶质瘤胶质成分含有毛细胞或少突样胶质成分时需与它们鉴别,可用免疫组化染色来区分是否表达胶质神经元还是仅表达胶质成分。脑室内的中枢神经细胞瘤在极少情况下可见节细胞分化,但少突样胶质细胞亦表达神经元标记,可依此与脑室内神经节细胞胶质瘤相区分。

#### 5 治疗及预后

神经节细胞胶质瘤被认为是良性肿瘤,WHO I级,且存活时间长,癫痫发作往往是难治性的,因此在改善生活质量方面,手术切除是有效的治疗方法,切除肿瘤并能治愈神经节细胞胶质瘤所致的癫痫。Radhakrishnan等<sup>[13]</sup>认为神经节细胞胶质瘤在脑电图上具有局灶性、多形性、分布广泛性以及容易累及颞叶的特征。因此进行全面的癫痫症状-电生理检查-神经影像评估是非常必要的;颅内电极植入在部分神经节细胞胶质瘤中确定致痫灶具有定位价值,术

中采用皮层脑电图监测可定位神经节细胞胶质瘤相关性致痫灶并指导切除范围、评估切除效果及判断预后。若涉及到运动感觉区,通过术中诱发电位来检测确定功能区,其次,对于配合度较高的成人,结合病人意愿行术中麻醉唤醒手术来避免不可逆的语言或运动功能损伤是值得推广的。神经节细胞胶质瘤与胚胎发育不良性神经上皮肿瘤一样,常常合并局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD),为了取得更好的癫痫控制率,手术不仅要切除神经节细胞胶质瘤,也应将周围FCD一并切除<sup>[14]</sup>,术后主要观察手术对癫痫的控制率以及肿瘤复发情况。有资料表明有10%~30%的病人术后仍存在药物难以控制的癫痫发作<sup>[15]</sup>。也有个别复发及恶变的报道,但大多呈良性经过,无需进一步放、化疗。Dahiya等<sup>[16]</sup>认为,神经节细胞胶质瘤短期内复发与高细胞密度、缺乏少突胶质细胞成分、中度慢性炎细胞浸润、血管内皮细胞增生以及BRAFV600E基因突变等相关,并提出对细胞密度增多及增殖活性增高的此类肿瘤较适合使用不典型性节细胞胶质瘤的诊断。Song<sup>[17]</sup>等认为肿瘤无法做到全切时,可考虑对残余或复发肿瘤行伽玛刀治疗。

综上所述,神经节细胞胶质瘤诊断较易,预后较好,通过术前症状及影像学检查评估,术中通过颅内电极植入术、神经导航、皮层脑电图监测、术中唤醒等多模态技术手段辅助,手术全切除肿瘤对病人的预后及癫痫的控制均有较大提高。

#### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Sánchez FI, Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children [J]. Seizure, 2017, 44: 98-107.
- [3] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [4] 刘庚勋, 李正贤. 癫痫相关低级别中枢神经系统肿瘤的病理学诊断[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(3): 183-186.
- [5] Prayson RA, Khajavi K, Comair YG, et al. Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors [J]. J

Neuropathol Exp Neurol, 1995, 54(4): 513-520.

[6] Pasquier B, Péoc HM, Fabrebocquentin B, *et al.* Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy: a 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections [J]. *Epileptic Disord*, 2002, 4(2): 99-119.

[7] Thom M, Toma A, An S, *et al.* One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(10): 859-878.

[8] 王 强, 朱玉辐, 沈志刚, 等. 神经节细胞胶质瘤的临床特点及外科治疗[J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13(5): 332-334.

[9] 江小玲, 吕 翔, 张 敏, 等. 脑神经节细胞胶质瘤临床病理研究及文献复习[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(19): 2307-2310.

[10] Southwell DG, Garcia PA, Berger MS, *et al.* Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas [J]. *Neurosurg*, 2012, 70(6): 1406-1414.

[11] Hu WH, Ge M, Zhang K, *et al.* Seizure outcome with surgical management of epileptogenic ganglioglioma: a study of 55 patients [J]. *Acta Neurochir*, 2012, 154(5): 855-861.

[12] 梁韡斌, 张高炼, 韦可聪, 等. 颞叶节细胞胶质瘤相关癫痫的临床特点及手术疗效[J]. *广西中医药大学学报*, 2016, 19(1): 56-58.

[13] Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, *et al.* Surgery for "Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": Seizure outcome and its predictors [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 141: 98-105.

[14] 刘长青, 陈 凯, 于思科, 等. 颅内节细胞胶质瘤所致癫痫的手术预后相关因素分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19(5): 260-262.

[15] Ogiwara H, Nordli DR, Dipatri AJ, *et al.* Pediatric epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(3): 271-276.

[16] Dahiya S, Haydon DH, Alvarado D, *et al.* BRAF(V600E) mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 901-910.

[17] Song JY, Kim JH, Cho YH, *et al.* Treatment and outcomes for gangliogliomas: a single-center review of 16 patients [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2014, 2(2): 49-55.

(2018-06-13 收稿, 2018-08-02 修回)

