

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00112

• 病例报告 •

# 巨大室管膜下巨细胞星形细胞瘤伴发结节性硬化症 1 例报告

## Tuberous sclerosis complicated with huge subependymal giant cell astrocytoma: a case report

李维卿<sup>1</sup>, 李一明<sup>2</sup>, 刘惠敏<sup>1</sup>, 余宏宇<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院神经外科, 上海 200003

[关键词] 室管膜下巨细胞星形细胞瘤; 结节性硬化症; 免疫组织化学

[中图分类号] 0112 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2009)01-02-

**1 临床资料** 患者男性, 25岁, 主因“嗜睡 1 个月余, 四肢乏力伴头晕、视物模糊 9 d”收住院, 患者于 2007 年 6 月 1 日无明显诱因出现嗜睡, 精神较差; 于 2007 年 6 月 20 日出现四肢乏力, 头晕伴视物模糊; 查体: 神志清楚, 精神萎靡, 双瞳孔等大等圆, 直径 6 mm, 直接、间接对光反射迟钝, 余神经系统查体阴性。头颅 MRI 示: 三脑室后部巨大占位, 大小约 5.5 cm×6 cm×8 cm。T<sub>1</sub> 加权、T<sub>2</sub> 加权均为等信号, 增强明显。

入院后在全麻下经胼胝体前部入路行三脑室后部巨大肿瘤切除术, 术中见肿瘤呈紫红色, 血供丰富, 予分块切除, 术中出血较多。术后复查头颅 CT: 左侧脑室后部积血。随后在局麻下行左侧脑室转孔引流术。术后第 2 日患者出现生命体征不平稳, 血压、氧饱和度下降。给予呼吸机辅助呼吸, 及对症支持治疗。第 3 日在大剂量多巴胺维持下血压仍只能维持在 60/30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 家属放弃治疗, 患者出院后死亡。

组织病理学分析: 大体观察: 灰黄灰红色不整形碎组织一堆, 大小 3.5 cm×2 cm×2.5 cm; 光镜检查: 瘤细胞呈弥漫、束状、片状或巢状分布(图 1A), 有长而较粗的胞质性突起。构成肿瘤的细胞是大的、排列紧密的细胞, 其特征是圆形(肥胖细胞样细胞, 图 1B)和多角形(神经节细胞样的细胞), 其嗜酸性的胞质呈玻璃样或均质性改变, 细胞核染色质呈细颗粒状, 含有明显核仁, 细胞核多形性。肿瘤组织中血管较多, 瘤细胞可围绕血管形成栅栏状排列, 但肿瘤细胞长轴不与血管壁垂直, 而是走向紊乱。免疫组织化学表型: S-100(+)(图 1C)、NSE(+), GFAP(弱阳性)、Vim(+), CK, pan(弱阳性)、EMA(阴性)、Ki67(3%~5%阳性)、P53(弱阳性)、Myo(-)、AB-PAS(-)。提示: “三脑室后部”室管膜下巨细胞星形细胞瘤(WHO I 级)。

**2 讨论** 室管膜下巨细胞星形细胞瘤是一种少见的脑肿瘤, 好发于 20 岁以下的青少年, 是生长较缓慢的肿瘤, 多为错构瘤, 起源于脑室壁, 常于孟氏孔毗邻, 可占据侧脑室或压迫脑实质, 因此, 常伴发梗阻性脑积水<sup>[1]</sup>。临床表现多为呕

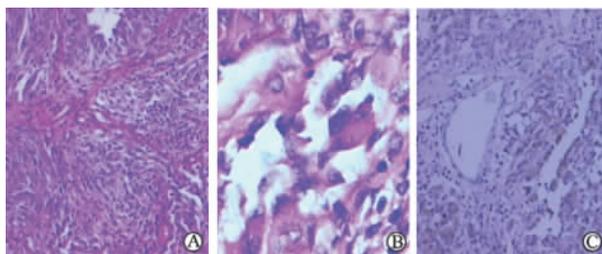


图 1 巨细胞星形细胞瘤组织病理学观察

A: 瘤细胞呈束状、片状或巢状分布(H-E, original magnification: ×100); B: 瘤细胞呈肥胖细胞样细胞, 其嗜酸性的胞质呈玻璃样或均质性改变(H-E, original magnification: ×400); C: 肿瘤细胞 S-100 阳性(ABC, original magnification: ×100)

吐、头痛、视物模糊等, 神经生理学表现常有癫痫, 神经发育迟缓, 自闭症、注意力障碍或过活跃等。结节硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC)是常染色体疾病<sup>[2]</sup>, 常伴发多器官内错构瘤发生, 包括大脑、心脏、肾脏、眼和皮肤。在中枢神经系统中, 结节性病灶分为三类: 皮层结节, 室管膜下的下结节, 室管膜下巨细胞星形细胞瘤<sup>[3]</sup>。室管膜下巨细胞星形细胞瘤是发生在侧脑室的生长缓慢的良性肿瘤, WHO 分级为 I 级。肿瘤常表现为边界清楚, 球形或多结节状的肿块, 常发生钙化, 瘤细胞大, 簇状, 星形细胞样。肿瘤细胞有异型性, 从胞质丰富毛玻璃样的多角细胞到陷于纤维间质中的小长形细胞, 但以节细胞样巨锥形细胞常见。免疫组化对该肿瘤具有一定的辅助诊断价值, 肿瘤细胞常 GFAP 及 S-100 蛋白阳性; 甚至可对一些神经细胞标记物如 NF、Syn 等反应阳性<sup>[4]</sup>。电镜下可见瘤细胞内有胶质微丝纤维。核异型及双核或多核细胞, 偶见核分裂象, 肿瘤组织内血管丰富, 偶尔出现血管内皮细胞增生, 也可见坏死, 但这些均不提示肿瘤的恶性行为<sup>[1,5]</sup>。流式细胞仪检测证明该肿瘤为二倍体, Ki67 标记肿瘤增殖活性低<sup>[1]</sup>。瘤细胞不形成室管膜结构, 尽管瘤细胞有时沿血管形成假菊形团状结构, 但不与血管壁垂直, 排列方向紊乱, 免疫组化标记 EMA 阴性, CD34 标记血管

[收稿日期] 2008-08-16 [接受日期] 2008-11-19

[作者简介] 李维卿, 博士生, E-mail: bluehattie@sina.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-63610109-73705, E-mail: yuhongyu795@hotmail.com

多, SMA 标记血管数少, 说明有平滑肌的血管数少, 这些有助于与室管膜瘤鉴别。肿瘤中一般无大量血管内皮细胞增生, 细胞核分裂象也极少见; 免疫组化标记 GFAP 部分阳性, NSE 和 Syn 阳性, PCNA 标记细胞增殖指数低; 结合临床患者可能存在 TSC 其他症状, 可与肥胖细胞性星形细胞瘤和巨细胞胶质母细胞瘤鉴别。

WHO 已将本瘤定为星形细胞瘤, 但光镜及电镜观察本瘤, 发现肿瘤细胞常兼有胶质细胞和神经细胞的特点; 免疫组化也观察到肿瘤细胞同时具有胶质细胞和神经细胞的结构蛋白, 免疫组化显示与其他胶质细胞肿瘤不同, 并不是所有肿瘤细胞均表达 GFAP, 而有些肿瘤细胞可表达 NSE 和 Syn, 这两种标记又支持肿瘤细胞神经元或神经内分泌分化。Nakamura 等<sup>[8]</sup>认为本瘤来源于一种双分化潜能细胞, 既能表达神经细胞又能表达星形胶质细胞的特征。

目前室管膜下巨细胞星形细胞瘤的治疗方法多行手术切除肿瘤和(或)行脑积液分流手术, 预后良好, 但是对于手术时机目前仍然存在争议。其中 de Ribaupierre 等<sup>[9]</sup>认为, 只要符合室管膜下巨细胞星形细胞瘤的诊断标准(位于孟氏孔附近, 超过 5 mm, 不完全钙化)就应该尽早手术切除病变部位。近期也有人采用其他的治疗方法探讨性的治疗室管膜下巨细胞星形细胞瘤, 雷帕霉素是一种免疫抑制剂, 现在临床主要应用在预防器官移植后免疫排斥反应及心脏支架的涂层中, 最近研究结果表明: 雷帕霉素可预防烟草引起的肺癌<sup>[10]</sup>, 而 Koenig 等<sup>[11]</sup>发现室管膜下巨细胞星形细胞瘤并发性硬化症患者应用雷帕霉素, 也可有效地减少肿瘤的体积, 但是对于这种治疗方法目前仍然在探讨阶段, 需要进一步研究证明。对于室管膜下巨细胞星形细胞瘤的发生机制目前仍然不明确<sup>[12]</sup>, 对于该病的病理、临床表现、诊断及治疗仍然需要我们继续深入研究, 以便提高其诊断率和治愈率。

#### [参考文献]

- [1] Telfeian A E, Judkins A, Younkin D, Pollock A N, Crino P. Subependymal giant cell astrocytoma with cranial and spinal metastases in a patient with tuberous sclerosis. Case report [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(5 Suppl Pediatrics): 498-500.
- [2] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. I-

dentification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16[J]. *Cell*, 1993, 75: 1305-1315.

- [3] Sharma M, Ralte A, Arora R, Santosh V, Shankar S K, Sarkar C. Subependymal giant cell astrocytoma: a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on proliferative markers and expression of p53 and retinoblastoma gene proteins[J]. *Pathology*, 2004, 36: 139-144.
- [4] Bonnin J M, Rubinstein L J, Papasozomenos S C, Marangos P J. Subependymal giant cell astrocytoma. Significance and possible cytogenetic implications of an immunohistochemical study [J]. *Acta Neuropathol*, 1984, 62: 185-193.
- [5] Sharma M C, Ralte A M, Gaekwad S, Santosh V, Shankar S K, Sarkar C. Subependymal giant cell astrocytoma—a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2004, 10: 219-224.
- [6] Gyure K A, Prayson R A. Subependymal giant cell astrocytoma: a clinicopathologic study with HMB45 and MIB-1 immunohistochemical analysis[J]. *Mod Pathol*, 1997, 10: 313-317.
- [7] Lantos P L, Vanden Berg S R, Kleihues P. *Tumors of the Nervous System*[M]. London: Arnold, 1997: 583-587.
- [8] Nakamura Y, Becker L E. Subependymal giant-cell tumor: astrocytic or neuronal[J]? *Acta Neuropathol*, 1983, 60(3-4): 271-277.
- [9] de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinar J M, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate [J]? *Neurosurgery*, 2007, 60: 83-90.
- [10] Granville C A, Warfel N, Tsurutani J, Hollander M C, Robertson M, Fox S D, et al. Identification of a highly effective rapamycin schedule that markedly reduces the size, multiplicity, and phenotypic progression of tobacco carcinogen-induced murine lung tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 2281-2289.
- [11] Koenig M K, Butler I J, Northrup H. Regression of subependymal giant cell astrocytoma with rapamycin in tuberous sclerosis complex[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23: 1238-1239.
- [12] Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 73-79.

[本文编辑] 孙岩