

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230112

• 短篇论著 •

神经中轴钙化性假瘤 3 例临床病理观察

张正委, 李颖, 马小梅, 陈军, 李维卿*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院病理科, 上海 200003

[摘要] **目的** 分析神经中轴钙化性假瘤(CAPNON)的临床病理学特征。**方法** 收集2019年9月至2021年9月海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院诊断的3例CAPNON患者资料,分析其临床影像学特征、组织学形态、免疫组织化学表型和分子表型。**结果** 3例CAPNON患者中男1例、女2例,年龄分别为15、33、56岁,临床表现分别为四肢肌肉萎缩、间歇性腰背痛、间歇性头痛,影像学均表现为占位性病变。3例均采用手术切除治疗。手术标本组织学观察可见境界清楚的结节状软骨样基质及梭形间质细胞,伴钙化、骨化及沙砾体,病灶周围组织细胞增生反应,以及异物肉芽肿形成。免疫组织化学染色显示,组织细胞CD68(+),梭形间质细胞波形蛋白及上皮膜抗原(+).基因检测结果显示,1例患者检出体细胞Fms相关酪氨酸激酶4基因c.1924G>A错义突变。随访17~41个月,3例均未见复发。**结论** CAPNON是罕见的神经中轴纤维骨性病变,诊断需结合组织学形态及临床影像资料,分子病理学检测对其发病机制的研究或有帮助。

[关键词] 神经中轴钙化性假瘤;临床病理特征;Fms相关酪氨酸激酶4;错义突变

[引用本文] 张正委,李颖,马小梅,等.神经中轴钙化性假瘤3例临床病理观察[J].海军军医大学学报,2023,44(9):1118-1122. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20230112.

Clinicopathologic observation of 3 cases of calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis

ZHANG Zhengwei, LI Ying, MA Xiaomei, CHEN Jun, LI Weiqing*

Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological features of calcifying pseudoneoplasms of the neuraxis (CAPNON). **Methods** The data of 3 CAPNON patients diagnosed in The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Sep. 2019 to Sep. 2021 were collected, and their clinical imaging characteristics, histological morphology and immunohistochemical and molecular phenotypes were analyzed. **Results** The 3 CAPNON patients, 1 male and 2 females, were aged 15, 33 and 56 years old. Their clinical manifestations included limb muscle atrophy, intermittent low back pain and intermittent headache, and the imaging findings showed space occupying lesions. All 3 cases were treated by surgical resection. Histological observation showed nodular cartilage-like stroma and spindle-shaped stromal cells, with calcification, ossification and gravel bodies, histocyte reactions around the lesions and foreign body granuloma formation. Immunohistochemistry showed CD68 (+) in histocytes, vimentin and epithelial membrane antigen (+) in spindle mesenchymal cells. Genetic testing showed c.1924G>A missense mutation in somatic Fms-related tyrosine kinase 4 gene in 1 patient. No recurrence was found during a follow-up of 17-41 months. **Conclusion** CAPNON is a rare neuroaxial fibroskeletal lesion. The diagnosis of CAPNON should combine histological morphology and clinical imaging data, and molecular pathological examination may help to understand its pathogenesis.

[Key words] calcifying pseudoneoplasms of the neuraxis; clinicopathological features; Fms-related tyrosine kinase 4; missense mutation

[Citation] ZHANG Z, LI Y, MA X, et al. Clinicopathologic observation of 3 cases of calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis [J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(9): 1118-1122. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230112.

[收稿日期] 2023-03-13 [接受日期] 2023-06-05

[作者简介] 张正委,住院医师. E-mail: 1316628664@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886124, E-mail: bluehattie@hotmail.com

神经中轴钙化性假瘤 (calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis, CAPNON) 又称神经中轴纤维骨性病变, 1978年由Rhodes和Davis^[1]首次报道, 目前报道的病例仅100多例。CAPNON可发生在神经轴的任何位置, 其病因及起源并不明确, 目前普遍认为可能是蛛网膜或脉络丛基质的成纤维细胞对多种刺激因素 (包括创伤、感染、炎症或变性等) 的一种良性反应性病变^[2]。现分析3例CAPNON患者的临床病理资料并进行文献复习, 进一步了解该疾病的临床病理特征, 为其鉴别诊断和治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料收集 收集海军军医大学 (第二军医大学) 第二附属医院病理科2019年9月至2021年9月诊断的3例CAPNON患者的临床病理资料, 所有患者均经术后病理确诊, 资料完整。

1.2 组织学H-E染色 手术切除标本经4%中性甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, 制成3 μm厚切片, 常规H-E染色, 光镜下观察。

1.3 免疫组织化学染色 免疫组织化学染色采用EnVision两步法, 高温高压修复抗原, DAB显色, 光镜下观察。所用一抗CD68抗体 (KP1)、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 抗体、S100抗体、上皮膜抗原 (epithelial membrane antigen, EMA) 抗体、波形蛋白 (vimentin) 抗体、少突胶质细胞系转录因子2 (oligodendrocyte lineage transcription factor 2, OLIG2) 抗体、α-地中海贫血/精神发育迟滞综

合征X染色体连锁基因 (α-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX) 抗体、P53抗体、异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 抗体及二抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司。所有免疫组织化学染色均用PBS代替一抗作为空白对照。染色方法按照试剂说明书操作。

1.4 基因检测 采用二代测序技术进行基因检测, 由泛生子控股有限责任公司完成。采用RNeasy FFPE Kit (美国Qiagen公司) 对石蜡组织切片进行RNA提取, 利用生物分析仪2100进行片段降解程度分析。利用反转录试剂将提取后的RNA反转录为cDNA, 同时进行二链合成。构建DNA预文库, 进行特异性探针杂交捕获, 获取目的基因片段文库, 扩增富集后作为上机检测前的终文库。对在测序仪上测序后的原始数据进行生物信息学分析。

2 结果

2.1 临床资料 病例1, 女, 56岁。因间歇性头痛6年余、加重2个月来我院诊治。头颅MRI平扫+增强 (图1) 显示右侧额叶皮质占位, T1加权成像呈低信号, T2加权成像液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 为中央低信号, 周围组织水肿呈高信号, 增强后病灶呈不均匀中度强化。考虑低级别胶质瘤可能性大。遂行右侧额叶占位切除术。术中见肿瘤呈灰白色, 质地韧, 与周围脑组织边界不清, 其内见直径2 cm钙化物1枚。

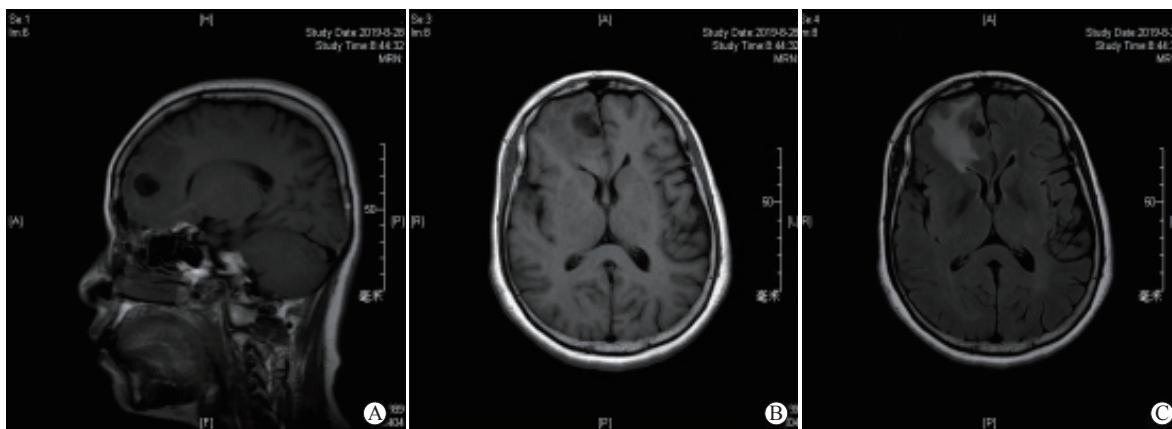


图1 病例1术前头颅磁共振成像表现

A、B: T1加权成像轴位(A)和矢状位(B), 显示右侧额叶皮质境界清楚的低信号病灶; C: T2加权成像液体衰减反转恢复序列轴位, 显示病灶呈低信号, 周围组织水肿呈高信号。

病例2,男,15岁。因四肢肌肉萎缩、行走不稳10年余入我院诊治。颈椎CT平扫显示C₁、C₂椎体水平圆形混杂密度影,可见形态不规则钙化影,边缘清楚,考虑畸胎瘤可能。颅底MRI平扫+增强示C₁、C₂椎体水平髓内见长径3.1 cm异常信号影,T1加权成像可见周围环形高信号、中央低信号,T2加权成像可见周围低信号、中央高信号,增强未见强化。提示畸胎瘤待排。遂行后正中入路脑干肿瘤切除术。术中见肿瘤组织质地坚韧,类似骨质,血供不丰富,与周围组织界限清楚。

病例3,女,33岁。因间歇性腰背痛5年入我院诊治。腰椎MRI显示L₂椎体下缘至S₁椎体水平蛛网膜下隙内见长径约10.6 cm的异常条形信号影,T1加权成像及T2加权成像均呈低信号,增强后未见明显强化,考虑神经源性肿瘤。遂行椎管内肿瘤切除术。术中见肿瘤呈白色,质地韧,血供一般,

与周围组织界限较清楚。

2.2 病理学结果 3例患者的大体标本均为灰白、灰黄色碎组织,部分组织质中、部分组织质偏硬。H-E染色结果:3例均为境界清楚的结节样肿物,例1、例2为嗜碱性软骨样基质,例3为嗜酸性胶原样基质,其间均可见钙化、骨化及沙砾体形成(图2A、2B),间质梭形细胞增生(图2C),伴淋巴细胞浸润、单核样组织细胞及多核巨噬细胞增生聚集呈肉芽肿样反应(图2D),病灶周围脑组织胶质细胞呈反应性增生,脑膜表面灶性淋巴细胞浸润。免疫组织化学染色结果:钙化、骨化组织间质中梭形细胞波形蛋白及EMA(+)(图2E),而GFAP和S100均为(-),增生聚集的组织细胞CD68胞质(+)(图2F),周围脑组织GFAP、S100、OLIG2、ATRX均为(+),P53和IDH1均为(-)。

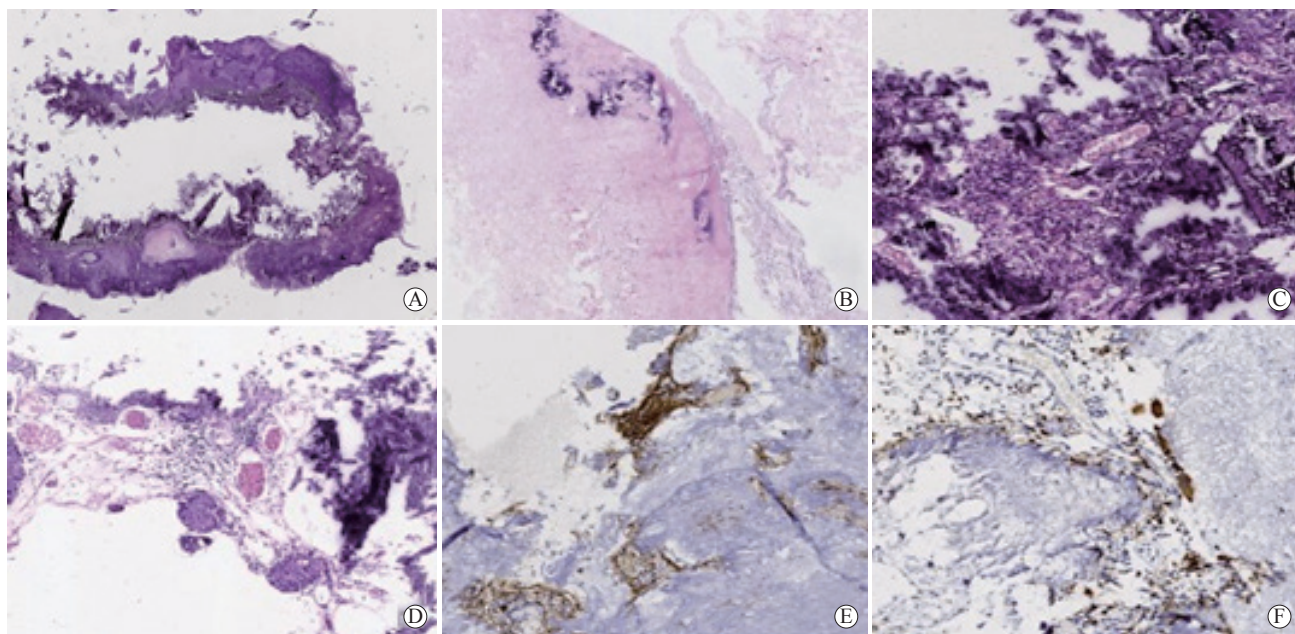


图2 术后标本组织学和免疫组织化学染色结果

A:病例1,苏木精-伊红染色示境界清楚的嗜碱性软骨样结节伴钙化、骨化(20×);B:病例3,苏木精-伊红染色示嗜酸性胶原样基质结节伴钙化、骨化(40×);C:病例2,苏木精-伊红染色示钙化、沙砾体间梭形细胞增生(200×);D:病例1,苏木精-伊红染色示组织细胞增生聚集呈肉芽肿样,伴淋巴细胞浸润(100×);E:病例1,免疫组织化学染色示间质内部分细胞上皮膜抗原(+)(40×);F:病例1,免疫组织化学染色示组织细胞CD68(+)(100×)。

2.3 基因检测结果 仅病例1成功进行二代测序,并检出患者体细胞Fms相关酪氨酸激酶4(Fms-related tyrosine kinase 4, *FLT4*)基因c.1924G>A错义突变。病理诊断:神经中轴钙化性假瘤。

2.4 随访结果 3例患者手术治疗后均未进行放射

治疗和化学治疗。术后随访17~41个月,均恢复良好,未见疾病复发。

3 讨论

3.1 临床特征 CAPNON十分罕见,可以发生在

各个年龄段, 50%的病例发生在40~60岁, 无明显性别差异, 男性略多于女性^[3]; 多为单发病灶, 也有多发性病灶的病例报道^[4-5]。CAPNON可以发生在神经轴的任何位置, 多与硬膜粘连, 症状与病灶大小和位置相关, 发生在脊柱中可导致局部疼痛或放射痛等, 发生在颅内可导致头痛、癫痫等占位症状^[6]。本组3例患者1例为男性、2例为女性, 年龄分别为15、33、56岁, 1例发生在颅内、2例发生在脊柱, 病灶均为单发性。

3.2 影像学特征 CAPNON典型病例CT表现为境界清楚的钙化性病灶, MRI显示T1和T2加权成像均呈低信号, 增强扫描不见强化, 缺乏病灶周围水肿表现^[4]。然而CAPNON的影像学表现并不特异, Ho等^[6]报道的37例CAPNON患者中收集到28例MRI检查结果, 其中13例(46%)T1加权成像呈低信号, 17例(61%)T2加权成像呈低信号, 仅11例(39%)T1、T2同时呈低信号, 且有13例(46%)增强扫描可见不同程度强化。本组仅病例3影像学改变典型, 其余2例MRI检查均可见T2高信号影, 且病例1增强有不均匀强化, 亦显示病变周围水肿, 此时在影像学上应注意与胶质瘤、脑膜瘤等肿瘤性病变相鉴别, 但术后病理检查均未发现肿瘤性病变, 推测该影像学表现可能与炎症进展有关。

3.3 病理特征 CAPNON典型病例的组织学特征包括: (1)典型的结节状、无定形黏液软骨样基质; (2)病灶周围单核样或上皮样细胞呈栅栏状排列; (3)数量不一的纤维性间质; (4)可伴钙化、骨化及沙砾体; (5)可伴异物肉芽肿形成^[7]。但单个病灶中可能并不具备以上全部特征。此外, CAPNON组织中增生的细胞缺乏有丝分裂活性和细胞异型性。免疫组织化学染色显示部分病例病灶中心间质细胞表达EMA及波形蛋白, 这为疾病可能起源于蛛网膜或脉络丛基质的成纤维细胞提供了依据。

CAPNON的分子遗传学改变至今未见有关报道。本组3例患者中, 病例1成功进行二代测序并检测出患者体细胞*FLT4*基因c.1924G>A错义突变, 导致其编码蛋白质中第624位氨基酸由精氨酸变为半胱氨酸。*FLT4*基因位于染色体5q35, 包含31个外显子, 编码血管内皮生长因子受体3 (vascular endothelial growth factor receptor 3,

VEGFR3)。该基因在胚胎发育过程中在所有血管中均有表达, 但在成人组织中仅表达于淋巴管内皮细胞。VEGFR3与其配体血管内皮生长因子C和血管内皮生长因子D结合, 对淋巴管内皮细胞的生长、发育进行调控^[8]。淋巴管的发育异常会导致淋巴运输能力下降, 使组织液滞留, 而富含蛋白质的组织液会引发持续的炎症反应, 进一步导致纤维化和免疫损伤^[9]。本组病例1存在*FLT4*错义突变, 我们推测可能会导致VEGFR3蛋白功能异常和淋巴管发育异常, 进而导致CAPNON的一系列病理改变。但*FLT4*基因改变是否为CAPNON的普遍现象以及*FLT4*基因是否为CAPNON相关致病基因尚不清楚, 需更多病例验证和进一步的基础研究加以阐明。

3.4 鉴别诊断 CAPNON发生在颅内时, 需要与伴有广泛钙化的胶质瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤或寄生虫病等鉴别; 发生在脊柱中时, 需要与各种骨或软骨源性肿瘤如脊索瘤、软骨肉瘤及各种退行性病变相鉴别。结合影像学及免疫组织化学染色和特异性分子检测, 不难做出正确诊断。需要注意的是CAPNON亦可伴发脑膜瘤、胶质瘤或类风湿结节等其他肿瘤性或非肿瘤性病变^[2,10-11], 应避免误诊及漏诊可能。

3.5 治疗与预后 目前报道的CAPNON病例太少, 并没有治疗相关指南。大多数病例病灶生长缓慢, 手术全切或次全切除术后预后良好。但鉴于已有2例次全切除术后疾病复发的病例报道^[12-13], 因此只要情况允许, 建议行根治性切除术, 部分病例因病灶位置及与周围组织关系等原因无法全切可行次全切除术, 以求解除症状及明确诊断。

[参 考 文 献]

- [1] RHODES R H, DAVIS R L. An unusual fibro-osseous component in intracranial lesions[J]. Hum Pathol, 1978, 9(3): 309-319. DOI: 10.1016/S0046-8177(78)80088-4.
- [2] LU J Q, POPOVIC S, PROVIAS J, et al. Collision lesions of calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis and rheumatoid nodules: a case report with new pathogenic insights[J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29(3): 314-320. DOI: 10.1177/1066896920941939.
- [3] NUSSBAUM E S, HILTON C, DEFILLO A, et al. Extradural petromastoid calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis (CAPNON): case report and literature review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 166: 99-106.

- DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.01.010.
- [4] HUBBARD M, QAISER R, CLARK H B, et al. Multiple calcifying pseudoneoplasms of the neuraxis[J]. *Neuropathology*, 2015, 35(5): 452-455. DOI: 10.1111/neup.12198.
- [5] BRASILIENSE L B, DICKSON D W, NAKHLEH R E, et al. Multiple calcifying pseudoneoplasms of the neuraxis[J]. *Cureus*, 2017, 9(2): e1044. DOI: 10.7759/cureus.1044.
- [6] HO M L, ESCHBACHER K L, PAOLINI M A, et al. New insights into calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis (CAPNON): a 20-year radiological-pathological study of 37 cases[J]. *Histopathology*, 2020, 76(7): 1055-1069. DOI: 10.1111/his.14066.
- [7] DUQUE S G, LOPEZ D M, DE MÉNDIVIL A O, et al. Calcifying pseudoneoplasms of the neuraxis: report on four cases and review of the literature[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143: 116-120. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.02.025.
- [8] 魏莹, 高金枝, 陈玲. 新生儿原发性先天性淋巴水肿一家系基因分析并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(11): 857-860. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.11.013.
- [9] TAMMELA T, ALITALO K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise[J]. *Cell*, 2010, 140(4): 460-476. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045.
- [10] HIGA N, YOKOO H, HIRANO H, et al. Calcifying pseudoneoplasm of the neuraxis in direct continuity with a low-grade glioma: a case report and review of the literature[J]. *Neuropathology*, 2017, 37(5): 446-451. DOI: 10.1111/neup.12384.
- [11] PAOLINI M A, HO M L, MONAHAN H R, et al. Supratentorial CAPNON associated with WHO grade II meningioma: a case report[J]. *Neuropathology*, 2018, 38(5): 535-538. DOI: 10.1111/neup.12500.
- [12] HODGES T R, KARIKARI I O, NIMJEE S M, et al. Calcifying pseudoneoplasm of the cerebellopontine angle: case report[J]. *Oper Neurosurg*, 2011, 69: ons117-ons120. DOI: 10.1227/neu.0b013e3182155511.
- [13] BERTONI F, UNNI K K, DAHLIN D C, et al. Calcifying pseudoneoplasms of the neural axis[J]. *J Neurosurg*, 1990, 72(1): 42-48. DOI: 10.3171/jns.1990.72.1.0042.

[本文编辑] 孙岩