

# 毛细胞型星形细胞瘤

丛玉玮 姜杰 王雪峰 董祥慧 佟志国 戚基萍

**【摘要】 研究背景** 毛细胞型星形细胞瘤为好发于儿童和青少年的低级别胶质瘤,其中发生于小脑者(WHO I级)的组织形态学呈典型的毛细胞型星形细胞瘤表现。本文报告1例小脑毛细胞型星形细胞瘤患儿的临床表现、影像学和组织病理学特征及其与其他中枢神经系统肿瘤之鉴别要点。**方法与结果** 女性患儿,8岁。临床表现为间断性头痛伴呕吐。MRI显示左侧小脑半球、小脑蚓部类圆形占位性病变,病灶内信号不均匀。术中可见肿瘤组织质地柔软,血运较差,呈胶冻状。肿瘤细胞胞核呈圆形或卵圆形,胞质两端突起呈发丝样,围绕血管排列;部分区域肿瘤细胞胞核伸展呈长梭形束状致密排列或疏松网状排列,除具有典型毛细胞型星形细胞瘤病理表现外,血管异常丰富,且Rosenthal纤维和嗜酸性颗粒不明显。肿瘤细胞弥漫表达胶质纤维酸性蛋白、突触素、波形蛋白和P53,不表达细胞角蛋白、神经核抗原和神经微丝蛋白,Ki-67抗原标记指数为2%~5%;血管内皮细胞表达CD34,散在表达CD68。**结论** 毛细胞型星形细胞瘤好发于小脑,肿瘤组织中无明显Rosenthal纤维和嗜酸性颗粒有助于诊断,但不是诊断的必要条件;应注意与毛细胞黏液型星形细胞瘤、血管中心型胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤等相鉴别。

**【关键词】** 星形细胞瘤; 小脑; 免疫组织化学; 病理学

## Pilocytic astrocytoma

CONG Yu-wei, JIANG Jie, WANG Xue-feng, DONG Xiang-hui, TONG Zhi-guo, QI Ji-ping

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China

Corresponding author: QI Ji-ping (Email: 526401544@163.com)

**【Abstract】 Background** Pilocytic astrocytoma (PA) is a low-grade glioma that occurs mainly in children and young adults. The histomorphology of PA located in the cerebellum (WHO I) is very typical. This article is to report one case of PA in the cerebellum of an 8-year-old child, and to discuss the clinical, imaging and pathological features of PA and clinicopathological differentiations from relevant tumors. **Methods and Results** An 8-year-old girl presented intermittent headache for one month and the headache was aggravated for 7 d. MRI showed circular space-occupying lesion in the left cerebellar hemisphere and cerebellar vermis, and the lesion revealed uneven signals. During the surgery, the tumor was soft and jellylike, with poor blood supply. Histologically, tumor cell nuclei were round or oval; cytoplasmic projections on both ends were slender hair-like, and were arranged around the blood vessels. Part of tumor cells had spindle nuclei, and showed fascicular compact arrangement or loose reticular arrangement. The pathomorphism of this tumour was slightly different from that of typical PA. It had unusually rich blood vessels, and Rosenthal fibers and eosinophilic granules were not obvious. Tumor cells were diffusely positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP), synaptophysin (Syn), vimentin (Vim) and P53, but negative for cytokeratin (CK), neuronal nuclei (NeuN) and neurofilament protein (NF). Ki-67 index was 2%–5%. Vascular endothelial cells were positive for CD34, and scatteredly expressed CD68. Pathological diagnosis was pilocytic astrocytoma (WHO I). **Conclusions** Pilocytic astrocytoma usually happens in children and adolescents and often occurs in the cerebellum. Rosenthal fibers and eosinophilic granules are helpful to make a clear diagnosis, but they are not necessary conditions of diagnosis. Differential diagnoses should be paid attention, such as pilomyxoid astrocytoma, angiocentric glioma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT).

**【Key words】** Astrocytoma; Cerebellum; Immunohistochemistry; Pathology

This study was supported by Scientific Research Program of Heilongjiang Health System (No. 2012-701).

毛细胞型星形细胞瘤(PA)是一种边界较清楚、呈缓慢生长并好发于儿童和青少年的星形细胞瘤。其组织学呈双相型特点,即含 Rosenthal 纤维的密集双极细胞成分,以及含微囊和嗜酸性颗粒的疏松双极细胞成分,在中枢神经系统肿瘤分类<sup>[1]</sup>中属 WHO I 级肿瘤。该肿瘤可发生于脑和脊髓任何部位,但以小脑好发。笔者报告 1 例哈尔滨医科大学附属第一医院近年诊断与治疗的毛细胞型星形细胞瘤患儿的诊断与治疗经过,以为临床提供参考。

### 病历摘要

患者 女性,8 岁。主因突发性头痛 1 个月、加重 7 d,于 2013 年 11 月 28 日入院。患儿入院前 1 个月无明显诱因出现间断性头痛,伴呕吐 1 次,近 7 d 自觉头痛症状进行性加重,遂至当地医院就诊,效果欠佳(详细诊断与治疗过程不详),为求进一步明确诊断转至我院,以“颅内占位性病变”收入院。患儿自发病以来无意识障碍、无大小便异常。既往健康状况良好;否认传染病病史,以及手术、外伤、过敏和输血史;未曾到过疫区,无烟酒嗜好,否认高血压、糖尿病和心脏病病史。

体格检查 患者体温 36.5 ℃,呼吸 18 次/min,脉搏 120 次/min,血压 88/62 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,语言流利;眼球运动自如,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 2 mm,对光反射灵敏;四肢活动自如,肌力、肌张力正常;Romberg 征呈阴性;生理反射存在,右侧病理反射阳性。

辅助检查 实验室检查无特殊。影像学检查:头部 MRI 显示左侧小脑半球、小脑蚓部类圆形占位性病变,呈长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,病灶大小为 4.20 cm × 4.10 cm × 3.10 cm,其内信号不均匀,周围组织呈更长 T<sub>1</sub>、更长 T<sub>2</sub> 信号,第三脑室、双侧侧脑室扩张,中线结构居中,脑沟、脑裂、脑池无增宽;增强后左侧小脑半球、小脑蚓部病灶呈明显不均匀强化(图 1)。临床诊断:左侧小脑半球、小脑蚓部占位性病变;梗阻性脑积水。

诊断与治疗经过 于 2013 年 12 月 5 日经枕部正中直切口入路行肿瘤切除术。常规切开头皮、皮

下组织和颈部肌肉,切口大小约 6 cm,显露枕骨鳞部和寰椎,咬除双侧枕骨鳞部、枕骨大孔后缘约 1.50 cm,上至横窦、外至乙状窦,咬除寰椎后部约 1.50 cm。由于硬脑膜张力较高,切开硬脑膜、打开枕大池以降低颅内压。术中可见左侧小脑半球和小脑蚓部大小约 4 cm × 5 cm × 6 cm、质地柔软、血运较差、苍白色囊实性混合病灶,其中实性成分约占整个病灶的 2/3,囊液呈淡黄色约为 10 ml。病灶位于左侧小脑中下内部和小脑下蚓部,前部边界不清,内侧缘、下缘和外侧缘边界较为清晰,似有包膜。手术切除范围为内至小脑下蚓部右侧缘、下至小脑下极、外至小脑外侧 1/3。手术切除组织标本行病理检查。(1)大体标本观察:手术切除组织标本为 7.00 cm × 4.00 cm × 1.50 cm 大小的不规则破碎组织块,呈胶冻状、灰黄色、质地柔软。经体积分数为 4% 中性甲醛溶液固定、石蜡包埋制备脑组织切片,分别行常规 HE 染色和免疫组织化学染色。(2)HE 染色:肿瘤组织内可见较多血管,肿瘤细胞为发丝样双极细胞围绕血管呈室管膜瘤样排列;部分肿瘤细胞呈少突胶质细胞样,伴大囊形成,囊内可见蛋白样物质;肿瘤组织间似有疏松和密集相间区,含少量黏液,Rosenthal 纤维和嗜酸性颗粒不明显(图 2)。(3)免疫组织化学染色:采用 EnVision 二步法行免疫组织化学染色,二氨基联苯胺(DAB)显色。即用型抗体胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、P53 为丹麦 Dako 公司产品,波形蛋白(Vim)、CD34、CD68 和突触素(Syn)由南京泉晖医疗器械贸易有限公司提供;Ki-67 抗原和细胞角蛋白(CK)为北京中杉金桥生物技术有限公司产品;神经元核抗原(NeuN)和神经微丝蛋白(NF)购自福州迈新生物技术开发有限公司。检测结果显示,肿瘤细胞胞质表达 GFAP 和 Syn(图 3),弥漫表达 Vim;胞核表达 P53;Ki-67 抗原标记指数为 2% ~ 5%;肿瘤组织血管内皮细胞表达 CD34,散在表达 CD68;不表达 NF、CK 和 NeuN。病理诊断:毛细胞型星形细胞瘤。

患者术后一般情况和头部切口愈合良好,临床症状与体征基本消失、病情好转,遂于 2013 年 12 月 18 日出院,转入当地医院进行康复治疗。

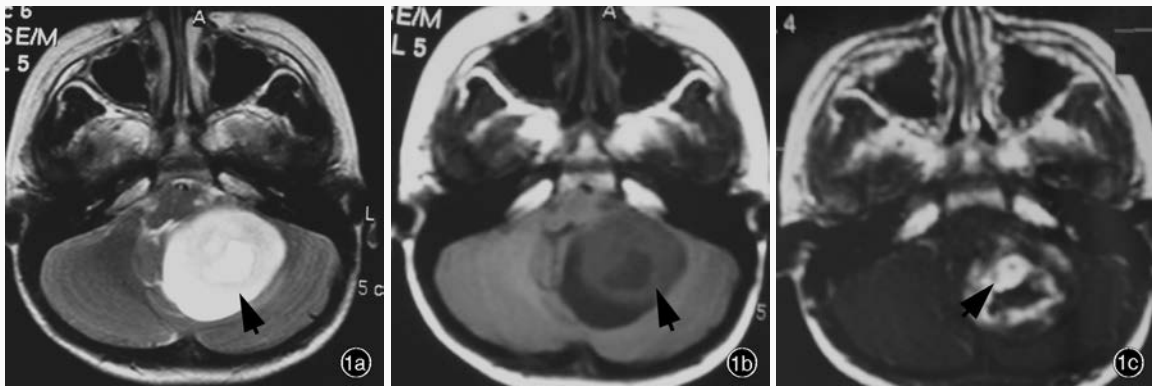


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T<sub>2</sub>WI显示,左侧小脑半球、小脑蚓部类圆形、囊实性占位性病变,实性部分呈不均匀高信号,周围囊性区域呈更高信号(箭头所示) 1b 横断面T<sub>1</sub>WI显示,左侧小脑半球、小脑蚓部类圆形占位性病变,实性部分呈不均匀低信号,周围囊性区域呈更低信号(箭头所示) 1c 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,病灶实性部分呈明显不均匀强化,周围可见斑片样强化(箭头所示)

**Figure 1** Cranial MRI findings. Axial T<sub>2</sub>WI revealed a round solid cystic space-occupying lesion located in left cerebellar hemisphere and cerebellar vermis. The solid part showed uneven hyperintense, and surrounding cystic part revealed hyperintense (arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>1</sub>WI revealed a round solid cystic space-occupying lesion located in left cerebellar hemisphere and cerebellar vermis. The solid part showed uneven hypointense, and surrounding cystic part revealed hypointense (arrow indicates, Panel 1b). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI revealed obvious heterogeneous enhancement of solid lesion, and patchy enhancement of surrounding part (arrow indicates, Panel 1c).

## 讨 论

毛细胞型星形细胞瘤好发于儿童和青少年,无明显性别差异,为WHO I级中枢神经系统肿瘤,可发生于脑或脊髓的任何部位,视神经和小脑为主要受累部位<sup>[1]</sup>。影像学检查表现为肿瘤边界清楚,增强后病灶明显强化,少数可见钙化。尽管高敏感性神经影像学技术可以显示出肿瘤广泛浸润,但T<sub>2</sub>WI显示肿瘤边界、水肿和Wallerian变性并不十分明显;亦可见囊性变<sup>[2]</sup>,表现为大而孤立的空腔或小而密集的腔隙,此为毛细胞型星形细胞瘤与其他WHO I级中枢神经系统肿瘤相鉴别的重要影像学特征。

毛细胞型星形细胞瘤在组织形态学上多呈非浸润性生长,表现为:(1)双相型组织病理学特点,即含Rosenthal纤维的密集双极细胞成分,以及含微囊和嗜酸性颗粒的疏松双极细胞成分。(2)微囊形成,其内可见蛋白质样物质,微囊周围包绕长梭形双极细胞。(3)常见疏松结构。(4)部分可见Rosenthal纤维和嗜酸性颗粒,但并非主要诊断依据。Rosenthal纤维呈波浪状、短梭形或腊肠状,LFB染色呈蓝色、Masson染色呈红色,偶可见Rosenthal纤维缺失。(5)不典型退行性变细胞多为多核,尤其高龄患者异形细胞常见,但并非真正非典型的间变性细胞;肿瘤组织背景玻璃样变血管以及存在Rosenthal纤维对诊断与鉴别诊断具有提示作用。(6)肿瘤组

织多见血管增殖,尤其是发生囊性变者。(7)可见血管玻璃样变,尤其是慢性患者。由于毛细胞型星形细胞瘤病程较长,血管玻璃样变十分常见,故难以与血管畸形相混淆,但后者多为30~40岁的小脑病变患者,可发生瘤内出血或钙化,可资鉴别。凡出现坏死、明显核异形性或核分裂象等间变特征者,即称为间变性毛细胞型星形细胞瘤<sup>[3]</sup>,其核分裂象至少为4/10个高倍视野(HPF)<sup>[4]</sup>。

毛细胞型星形细胞瘤生长缓慢,首选手术全切除<sup>[5]</sup>,患者一般预后良好<sup>[6-8]</sup>,发生间变者则预后不良<sup>[4]</sup>。术后是否辅助放射治疗或药物化疗目前尚存争议。有文献报道,鼠类肉瘤滤过性毒菌(v-raf)致癌同源体B1(BRAF)可能参与毛细胞型星形细胞瘤的病理学机制<sup>[9]</sup>,对其病理生理学研究 and 制定治疗方案有益。尽管小脑毛细胞型星形细胞瘤多散发,但偶有与神经纤维瘤病I型、Turcot综合征、PHACE综合征和Ollier病相伴发的报道<sup>[10]</sup>。

本文患儿为8岁女童,肿瘤细胞疏松和密集相间排列的组织病理学特点并不十分明显,但发丝样双极毛细胞样少突胶质细胞为其特点。与经典毛细胞型星形细胞瘤不同的是,本文病例肿瘤组织中新生血管明显增多、血管形态不规则,呈狭长裂隙状或卵圆管状;血管内皮细胞肿胀但增生不明显;尽管是富血管的毛细胞型星形细胞瘤,但与含血管中心性排列特征的毛细胞型星形细胞瘤并不完全

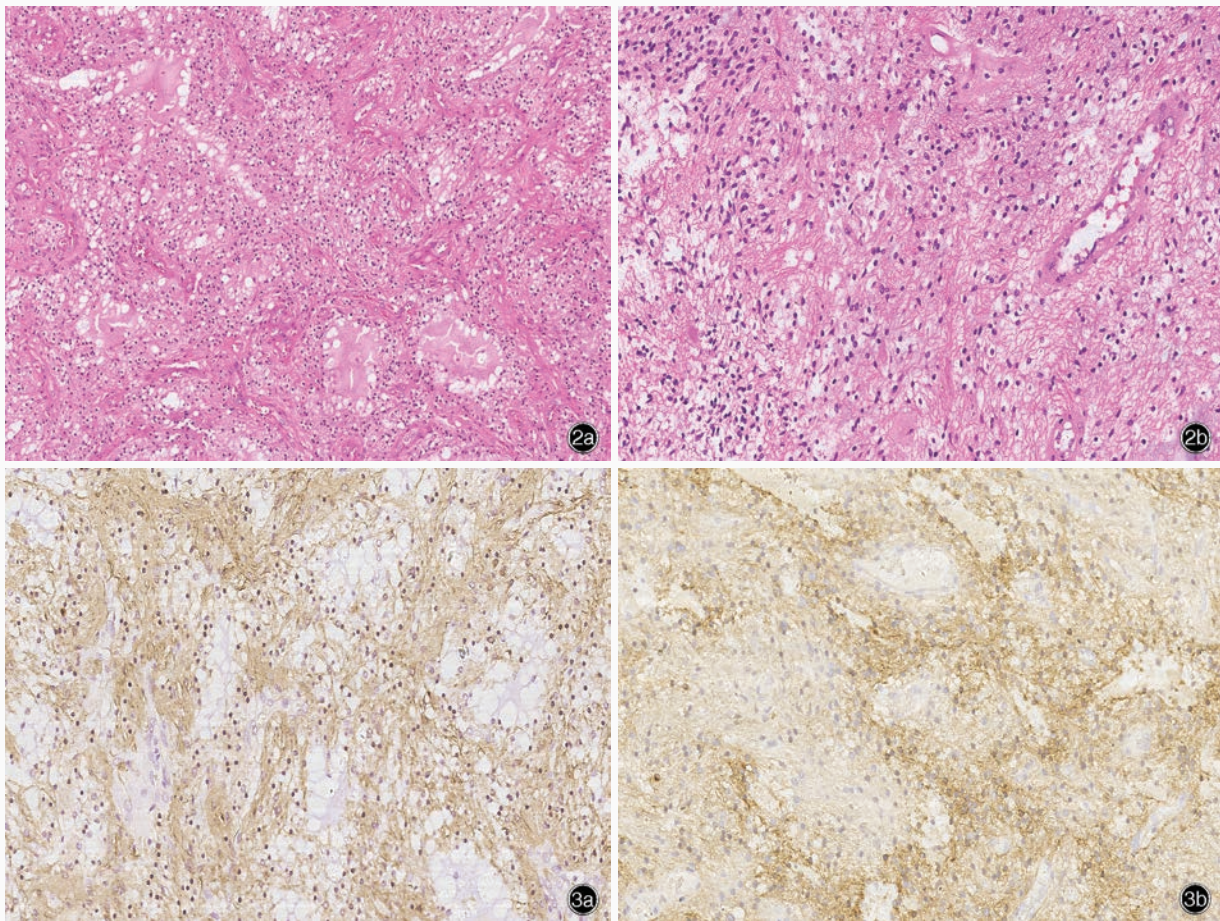


图2 光学显微镜观察所见 HE染色  $\times 200$  2a 血管明显增多,肿瘤细胞呈发丝样并围绕血管;血管间的肿瘤细胞形成微囊,较大者囊内缘可见蛋白质样物质 2b 血管间的肿瘤细胞尚可见少突胶质细胞样细胞的核周空晕 图3 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法)  $\times 200$  3a 肿瘤细胞表达GFAP 3b 肿瘤细胞表达Syn

**Figure 2** Optical microscopy findings. HE staining  $\times 200$  Blood vessels were obviously increased within the tumor tissue, and hair-like tumor cells grew around the blood vessels. Intervascular tumor cells formed micro capsules, and protein-like material was seen on the inner edge of slightly larger capsules (Panel 2a). Intervascular tumor cells also presented perinuclear halos of cells resembling oligodendrocytes (Panel 2b). **Figure 3** Optical microscopy findings. Immunohistochemical staining (EnVision)  $\times 200$  The tumor cells were positive for GFAP (Panel 3a). The tumor cells were positive for Syn (Panel 3b).

相同<sup>[11]</sup>。神经胶质纤维和毛细胞样胶质细胞围绕血管排列,血管间的肿瘤细胞形成微囊,较大者囊内缘可见蛋白样物质;同时血管间的肿瘤细胞呈现少突胶质细胞样细胞的核周空晕,局部为黏液背景。发生于小脑的毛细胞型星形细胞瘤常见类似少突胶质细胞瘤的组织学形态,即核周空晕细胞,应注意与以下肿瘤相鉴别:(1)少突胶质细胞瘤。肿瘤边界清楚,胞质透亮呈蜂窝状,伴黏液和(或)囊性变和致密分枝状毛细血管网,肿瘤细胞呈弥漫性浸润且血管呈纤细枝桠状;主要累及大脑半球,发病高峰年龄为40~45岁。CT显示大脑皮质或皮质下白质低或等密度影,MRI显示病灶呈T<sub>1</sub>WI低信号、T<sub>2</sub>WI高信号,边界清楚,肿瘤周围脑组织水肿不

明显。基因检测1p/19q基因缺失,但儿童患者常呈阴性。(2)胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)。为皮质病变,边界相对清楚、富含黏液;可见少突胶质细胞样细胞和“漂浮神经元”,后者表达NeuN;无双极细胞;不形成Rosenthal纤维和嗜酸性颗粒。此类患者在临床上多合并癫痫。

对于富血管且肿瘤细胞围绕血管排列的毛细胞型星形细胞瘤,应注意与下列肿瘤相鉴别:(1)毛细胞黏液型星形细胞瘤。具有明显的黏液基质和以血管为中心、形态单一的双极肿瘤细胞,多无Rosenthal纤维和嗜酸性颗粒,属WHO II级肿瘤。值得注意的是:组织形态学符合毛细胞型星形细胞瘤特点,但对仅局部出现黏液者不能诊断为毛细胞

黏液型星形细胞瘤。(2)血管中心胶质瘤。表现为以皮质血管为中心的形态单一的单层或多层双极肿瘤细胞;呈以血管为中心的生长方式;沿血管排列形成室管膜瘤样放射状假“菊形团”样结构;在软脑膜-蛛网膜下隙呈平行或垂直以及“栅栏”状排列,脑实质内广泛形成不同密度的肿瘤灶;鲜见黏液背景;肿瘤细胞表达上皮膜抗原(EMA)、GFAP、S-100蛋白(S-100)和 Vim。

此外,毛细胞型星形细胞瘤还需与以下疾病相鉴别:(1)毛细胞样神经胶质细胞增生。为常见于下丘脑、小脑、脊髓的慢性病变,可见 Rosenthal 纤维,但不形成微囊。(2)海绵状血管瘤。主要由扩张的血管组成,血管周围无 GFAP 表达阳性的梭形细胞,极少呈弥漫性黏液背景。(3)纤维型弥漫性星形细胞瘤。表现为弥漫性、浸润性病损,无嗜酸性颗粒和 Rosenthal 纤维,多发生于成人。(4)多形性黄色瘤型星形细胞瘤(PXA)。可见嗜酸性颗粒但无 Rosenthal 纤维;肿瘤细胞呈多形性密集排列;血管周围可见淋巴“袖套”样结构;近软脑膜部位网状纤维丰富,大的多形细胞内可见脂肪空泡。

本文报告的患儿具有血管明显增生、肿瘤细胞以围绕血管方式排列和少突胶质细胞样细胞形态的组织学特点,探讨其诊断与鉴别诊断要点,希望能对此类疾病的诊断有所裨益。

#### 参 考 文 献

[1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC,

Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:97-109.

[2] Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, Moser RP, Share JC. Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*, 1989, 152:1263-1270.

[3] Yong EX, McKelvie P, Murphy M, Wang YY. Anaplastic pilocytic astrocytoma. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:1993-1996.

[4] Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Burger PC, Jenkins S, Giannini C. Anaplasia in pilocytic astrocytoma predicts aggressive behavior. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34:147-160.

[5] Burkhard C, Di Patre PL, Schüler D, Schüler G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*, 2003, 98:1170-1174.

[6] Ait Khelifa-Gallois N, Laroussinie F, Puget S, Sainte-Rose C, Dellatolas G. Long-term functional outcome of patients with cerebellar pilocytic astrocytoma surgically treated in childhood. *Brain Inj*, 2014, 10:1-8.

[7] Fernandez C, Figarella-Branger D, Girard N, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Paz Paredes A, Lena G. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors. A retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery*, 2003, 53:544-553.

[8] Jänisch W, Schreiber D, Martin H, Gerlach H. Diencephalic pilocytic astrocytoma with clinical onset in infancy: biological behavior and pathomorphological findings in 11 children. *Zentralbl Allg Pathol*, 1985, 130:31-43.

[9] Bar EE, Lin A, Tihan T, Burger PC, Eberhart CG. Frequent gains at chromosome 7q34 involving BRAF in pilocytic astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67:878-887.

[10] Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35:32-47.

[11] Cheng HX, Wang Y. Pilocytic astrocytoma with angiocentric arrangement: a case report and literature review. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:342-348. [程海霞, 汪寅. 含有血管中心性排列特征的毛细胞型星形细胞瘤: 病例报告并文献复习. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:342-348.]

(收稿日期:2014-12-17)

## 欢迎订阅 2015 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2015 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。