

易误诊为局灶性皮质发育不良 II b 型的结节性硬化症之皮质结节临床病理学特征

李海南 吴静 曾瑶红 周结明 蒋光愉 韩慧霞

【摘要】 目的 探讨结节性硬化症之皮质结节病理学和分子遗传学特征。方法与结果 2 例女性患儿, 2 岁 9 个月和 15 岁, 临床表现为发作性双眼斜视和间断性惊恐发作伴四肢抽搐, 头部 MRI 仅表现为局灶性皮质信号异常或多灶性皮质信号可疑异常, 临床考虑局灶性皮质发育不良(FCD)。遂采用脑深部电极植入术定位致痫灶, 手术切除多脑叶致痫灶。大体标本观察可见灰质结节和白质内带状灰质异位。组织学形态, 皮质薄厚不均且灰质异位, 部分皮质全层可见胞核大、核仁明显、体积巨大的异形细胞, 累及白质深部伴钙化, 其内可见畸形核神经元和巨大细胞, 胶质细胞增生明显。免疫组织化学染色, 畸形核神经元胞质神经微丝蛋白呈阳性; 巨大细胞胞质胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和波形蛋白呈阳性, 大畸形核神经元和巨大细胞增生的皮质区域 GFAP 呈弥漫性阳性, 提示胶质细胞增生明显。结合临床资料, 例 1 为多脑叶皮质发育不良和肾脏错构瘤、例 2 为多脑叶皮质结节病变和灰质异位, 诊断为疑似的结节性硬化症。进一步行基因检测, 例 1 存在 *TSC1* 基因 c.647_648del 杂合突变(无义突变)、例 2 存在 *TSC2* 基因 c.4672G > A 杂合突变(错义突变), 最终诊断为确诊的结节性硬化症。结论 结节性硬化症临床表现多样, 皮质结节组织学形态与 FCD II b 型有众多重叠之处, 仅关注组织学形态和免疫表型易误诊为 FCD II b 型, 明确诊断应结合临床表现、影像学 and 基因检测结果综合判断。

【关键词】 结节性硬化症; 免疫组织化学; 病理学

Clinicopathological characteristics of cortical tubers in tuberous sclerosis complex easily misdiagnosed as focal cortical dysplasia II b

LI Hai-nan¹, WU Jing¹, ZENG Yao-hong¹, ZHOU Jie-ming¹, JIANG Guang-yu², HAN Hui-xia³

¹Department of Pathology, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, Guangdong, China

²Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Ji'nan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

³Department of Pathology, School of Basic Medical Science, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: HAN Hui-xia (Email: 804648067@qq.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinicopathological and molecular genetic features of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC). **Methods and Results** Two girls, one was 33 months old and the other was 15 years old, presented paroxysmal strabismus and intermittent panic with convulsion of limbs. Head MRI revealed focal cortical abnormal signal and multifocal cortical suspected abnormal signals indicating focal cortical dysplasia (FCD). The implantation of intracranial electrode indicated epileptogenic zones, and multi-lobectomy was conducted to remove the epileptogenic zones. From the gross specimen, gray matter nodule and banded heterotopic gray matter were observed. Histological examination showed uneven cortical thickness and heterotopic gray matter. Part of the cortex showed giant heterocyst proliferation with big nuclei and obvious nucleoli, and involved deep white matter with calcification. Neurons with deformed nuclei, giant cells and obvious proliferation of glial cells could be seen. Immunohistochemically, the dysmorphic neurons were positive for neurofilament protein (NF) in cytoplasm, giant cells were positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and vimentin (Vim) in cytoplasm, and the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.007

作者单位: 510510 广州, 广东三九脑科医院病理科(李海南, 吴静, 曾瑶红, 周结明); 510630 广州, 暨南大学附属第一医院病理科(蒋光愉); 510515 广州, 南方医科大学基础医学院病理学系(韩慧霞)

通讯作者: 韩慧霞 (Email: 804648067@qq.com)

diffuse positivity of GFAP in cortex indicated obvious proliferation of glial cells. Combined with clinical data, Case 1 was diagnosed as cortical dysplasia in multiple lobes and one renal hamartoma, and Case 2 was diagnosed as cortical tubers in multiple lobes and heterotopic gray matter. They were diagnosed as suspected TSC. Genet detection found *TSC1* gene in Case 1 had c.647_648del heterozygous mutation (nonsense mutation) and *TSC2* in Case 2 had c.4672G>A heterozygous mutation (missense mutation). The diagnosis of TSC was confirmed. **Conclusions** TSC presents variable clinical features. There are several overlapping features in the aspect of histological morphology between cortical tubers and FCD II b. The confirmed diagnosis of TSC should consider clinical manifestations, imaging and genetic testing, not only the histological and immunohistochemical features which easily led to misdiagnosis of FCD II b.

【Key words】 Tuberous sclerosis; Immunohistochemistry; Pathology

结节性硬化症(TSC)是一种累及中枢神经系统和非神经系统的错构瘤和(或)良性肿瘤,呈常染色体显性遗传,由抑癌基因 *TSC1* 或 *TSC2* 突变所致,异常激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路,导致细胞过度生长、反常分化和肿瘤形成^[1]。结节性硬化症是临床罕见的慢性病,病程进展缓慢,不同程度影响生活质量,准确诊断对治疗和管理至关重要,目前尚缺乏根治性方法。但是由于不同个体的临床表现和检测结果差异较大,明确诊断结节性硬化症较为困难。本研究回顾分析 2 例仅表现为难治性癫痫合并皮质结节的结节性硬化症患儿的临床表现、影像学和病理学特点、基因表型,以期提高疾病的诊断与鉴别诊断能力。

临床资料

一、临床特点

例 1 女性患儿,2 岁 9 个月,主因发作性双眼斜视 1 年余,于 2016 年 9 月 7 日入院。患儿 1 年余前(9 月龄)无明显诱因出现双眼斜视,左上肢僵直、抖动,持续 30 s 后自行缓解,发作后左侧肢体活动较差,数分钟后恢复正常,发作频率每日发作数次至最长间隔 1 周不等,临床诊断为“症状性局灶性癫痫”,规律服用丙戊酸钠(德巴金)、奥卡西平(曲莱)等(具体剂量不详),效果欠佳,无其他伴随症状,无进行性加重。为求进一步诊断与治疗,至我院就诊。患儿自发病以来,精神、睡眠、饮食可,大小便正常,体重无明显变化。患儿头胎首产,足月顺产,否认产伤史和窒息史,否认高热惊厥史和颅脑创伤史,3~4 个月会抬头、翻身,7~8 个月会独坐,1 岁会独走、说话,目前语言发育迟滞,未见进步;父母非近亲婚配,无兄弟姊妹,祖母有癫痫病史。入院后体格检查:正常面容,表情自如,全身皮肤未见色素脱失斑和异常结节,黏膜、指(趾)甲周围未见异常;头

部、五官、脊柱、四肢以及心脏、肺、肝脏、脾、肾脏未见明显异常;可发单音,理解力欠佳;脑神经检查未见明显异常;可短距离行走,步态不稳,四肢肌力、肌张力正常,腱反射存在,病理征阴性。实验室检查:红细胞计数 $4.20 \times 10^{12}/L$ [$(3.50 \sim 5.00) \times 10^{12}/L$],白细胞计数 $4.20 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$],血红蛋白 139 g/L (110 ~ 150 g/L),余各项指标均于正常值范围。影像学检查:腹部 B 超提示左肾错构瘤,余未见明显异常。头部 CT 未见钙化灶。MRI 显示,右侧颞叶局部灰白质分界不清,FLAIR 成像呈大片状等或稍高信号影,邻近脑回稍肿胀,脑沟变浅,相应白质 T₁WI 呈稍高信号影(图 1),右侧额上回前部、额上沟后部可疑异常信号影,考虑局灶性皮质发育不良。神经电生理学检查:长程视频脑电图(LT-VEEG)显示,右侧大脑半球痫样放电。临床拟诊为局灶性皮质发育不良。遂于 2016 年 9 月 20 日于全身麻醉下行双侧脑深部电极植入术,根据长程视频脑电图定位致痫灶于右侧颞叶、缘上回和眶额区;于 2016 年 10 月 20 日行右侧额颞顶区致痫灶切除术。术中可见额颞叶正常脑组织,根据神经导航定位需要切除的电极位点,切除缘上回和眶额区病变,再根据电极位点部分切除前颞叶外侧面,切除内侧颞叶海马前回、海马旁回和杏仁核。手术切除标本行组织病理学检查。

例 2 女性患儿,15 岁,主因间断性惊恐发作伴四肢抽搐 9 年,于 2016 年 11 月 10 日入院。患儿 9 年前无明显诱因出现惊恐发作伴四肢抽搐,多发生于夜间,发作持续 1 min 后自行缓解,无先兆,发作频率每 3 天 1 次,无其他伴随症状,无进行性加重;多次就诊外院,诊断为“症状性癫痫”,予抗癫痫药物治疗(具体方案不详),但未规律服药,效果欠佳。患儿自发病以来,精神、睡眠、饮食可,大小便正常,体重无明显变化。患儿第 2 胎第 2 产,足月顺产,否

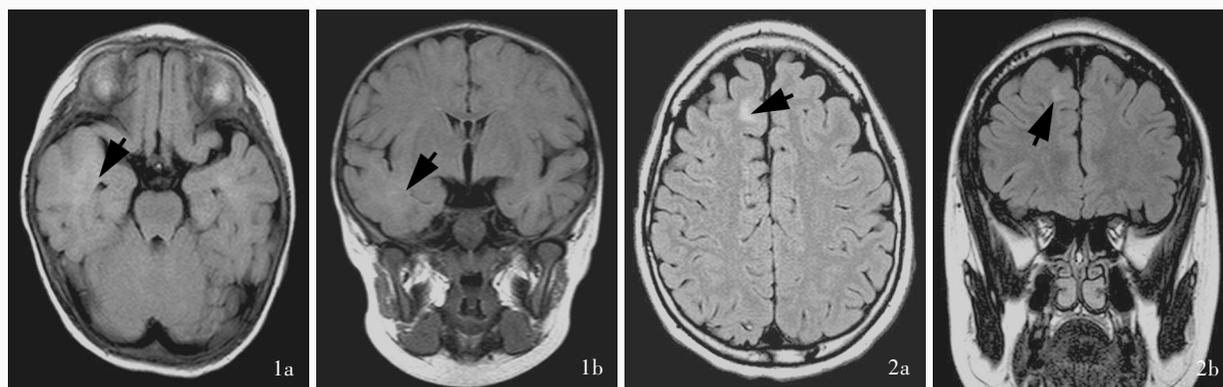


图1 例1头部MRI检查显示,右侧颞叶大片状等或稍高信号影(箭头所示),边界模糊,邻近脑回稍肿胀,脑沟变浅 1a 横断面FLAIR成像 1b 冠状位FLAIR成像 图2 例2头部MRI检查显示,右侧额上回小片状高信号影(箭头所示),边界尚清晰 2a 横断面FLAIR成像 2b 冠状位FLAIR成像

Figure 1 Head MRI findings of Case 1 showed large sheet isointensity or slight high-intensity signals (arrows indicate) with obscure boundary in right temporal lobe. The adjacent gyrus was slightly swollen and sulcus became shallow. Axial FLAIR (Panel 1a). Coronal FLAIR (Panel 1b). **Figure 2** Head MRI findings of Case 2 showed small flake high-intensity signals (arrows indicate) with clear boundary in right superior frontal gyrus. Axial FLAIR (Panel 2a). Coronal FLAIR (Panel 2b).

认产伤史和窒息史,否认高热惊厥史和颅脑创伤史,生长发育里程碑正常,性格内向,脾气急躁,语言理解和表达能力正常,记忆力较前减退,7岁上小学、13岁小学毕业,学习成绩中下等;父母非近亲婚配,身体健康,其兄身体健康,否认癫痫家族史。入院后体格检查:发育正常,营养良好,正常面容,全身皮肤、黏膜、指(趾)甲周围无异常,头部、五官、脊柱、四肢以及心脏、肺、肝脏、脾、肾脏无明显异常;脑神经检查未见异常;四肢肌力、肌张力正常,腱反射存在,病理征阴性。实验室检查:红细胞计数为 $4.90 \times 10^{12}/L$,白细胞计数为 $5.20 \times 10^9/L$,血红蛋白 $124 g/L$,余各项指标均于正常值范围。影像学检查:腹部B超和头部CT未见明显异常。MRI显示,右侧额上回FLAIR成像呈小片状高信号影,边界清晰(图2);右侧颞极、颞盖和颞叶可疑异常信号影,考虑右侧额上回低级别肿瘤与局灶性皮质发育不良相鉴别。遂于2016年11月18日于全身麻醉下行右侧脑深部电极植入术,根据长程视频脑电图定位致痫灶于右侧颞区、岛叶和眶后区起源,右侧额上回痫样放电;于2016年11月30日行右侧额颞区和岛叶致痫灶切除术。术中可见右侧额颞区和岛叶正常脑组织,根据神经导航定位右侧额上沟、额下沟和额上回,切除右侧额上回病变,病变质地较韧,再整块切除右侧颞叶,切除内侧颞叶海马和海马前回,质地较软,切除杏仁核,分离岛叶表面分支动脉,显露岛叶,可见岛后长回明显萎缩,切除岛后小叶下部。手术切除标本行组织病理学检查。

二、组织病理学表现

1. 大体标本观察 例1切除的额叶呈不规则组织块儿,大小约为 $4.50 cm \times 4.00 cm \times 1.50 cm$,质地稍韧,部分脑回肥大,局部皮质增厚,灰白质分界不清,可见灰质异位(图3);切除的颞叶和顶叶呈不规则组织块儿,大小分别为 $4 cm \times 4 cm \times 2 cm$ 和 $3 cm \times 3 cm \times 1 cm$,局部皮质增厚,灰白质分界不清,可见灰质异位;切除的海马组织大小约为 $2 cm \times 2 cm \times 1 cm$,垂直海马表面行冠状位切开,可见“C”形结构。例2切除的右侧颞叶呈不规则组织块儿,大小约为 $4 cm \times 3 cm \times 2 cm$,质地中等,局部皮质增厚,灰白质分界不清,可见灰质异位;切除的右侧额叶呈不规则脑组织块儿,大小约为 $3.50 cm \times 2.00 cm \times 1.00 cm$,质地较韧,局部灰质增厚,灰白质分界不清,灰质变白(图4);切除的右侧海马组织1块儿,大小约 $2.50 cm \times 2.00 cm \times 1.00 cm$,垂直海马表面行冠状位切开,可见“C”形结构;切除的右侧岛叶呈破碎组织块儿,大小约 $0.80 cm \times 0.50 cm \times 0.50 cm$ 。将手术切除标本按照规范的癫痫标本处理流程处理^[2]。

2. HE染色 2例患儿的组织学形态相似,光学显微镜观察显示,额颞顶叶皮质厚薄不均,可见灰质异位;皮质内神经元层状结构紊乱,2层和4层结构消失,5层外可见巨大神经元排列紊乱;部分皮质全层可见胞核增大、核仁明显、体积巨大的异常细胞增殖,累及白质深层伴钙化,异常增殖细胞表现为胞核增大、核仁明显、形态怪异和胞质内大量Nissl小体聚集的大畸形核神经元,以及胞核增大、

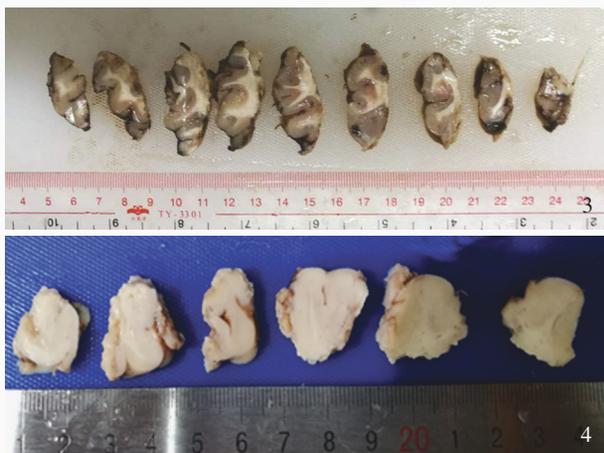


图 3 例 1 大体标本观察可见不规则脑组织块儿, 大小约为 4.50 cm × 4.00 cm × 1.50 cm, 垂直脑表面制备 5 mm 脑片, 可见多灶性灰白质分界不清, 灰质变白, 白质内灰质异位 **图 4** 例 2 大体标本观察可见不规则脑组织块儿, 约 3.50 cm × 2.00 cm × 1.00 cm 大小, 质地较韧, 局部灰质增厚, 可见多灶性灰白质分界不清, 灰质变白

Figure 3 Gross specimen of Case 1 displayed a piece of irregular brain tissue, 4.50 cm × 4.00 cm × 1.50 cm. 5 mm brain slices were made in the vertical surface. Gray-white boundary was multifocally blurred, gray matter turned white and migrated into white matter. **Figure 4** Gross specimen of Case 2 showed a piece of irregular brain tissue with size of 3.50 cm × 2.00 cm × 1.00 cm, which was tough with local gray matter thickening. The gray-white boundary was multifocally blurred and gray matter turned white.

核仁明显和胞质丰富、均质粉染的巨大细胞(似“气球”样细胞), 亦可见双核细胞; 皮质内胶质纤维增生明显(图 5); 海马组织可见完整齿状回, 颗粒细胞和 CA1~CA4 区锥体细胞基本正常。

3. 免疫组织化学染色 采用 SP 法, 检测用试剂盒购自瑞士 Roche 公司。检测用抗体包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP, 1:200)、波形蛋白(Vim, 1:100)、神经元核抗原(NeuN, 1:100)、突触素(Syn, 1:100)和 CD34(1:100), 均购自北京中衫金桥生物技术有限公司; BRAF V600E(VE1, 1:100)为瑞士 Roche 公司产品; 非磷酸化高分子神经微丝蛋白(NF, 克隆号: SMI-32, 1:100)购自广州深达生物制品技术有限公司。2 例患儿的免疫组织化学染色相似, 结果显示, 神经元和畸形核神经元胞核 NeuN 呈强阳性, 正常皮质神经元排列结构缺失, 神经突起排列紊乱, 而巨大细胞 NeuN 呈阴性; 畸形核神经元胞质 NF 呈阳性; 巨大细胞胞质 GFAP 和 Vim 呈阳性, 伴大畸形核神经元和巨大细胞增生的皮质区域 GFAP 呈弥漫性阳性, 提示该皮质区域胶质细胞增生明显(图 6); 神经元 Syn 呈阳性; CD34、BRAF V600E 均呈阴性。

三、基因检测

采集 2 例患儿及其父母外周静脉血各 5 ml, 送检北京迈基诺基因科技股份有限公司, 采用二代基因测序检测癫痫相关基因。结果显示, 例 1 存在 *TSC1* 基因 c.647_648del 杂合突变(无义突变), 其父存在 *TSC1* 基因 c.647_648del 杂合突变, 其母未见明显异常(图 7); 例 2 存在 *TSC2* 基因 c.4672G > A 杂合突变(错义突变), 其母存在 *TSC2* 基因 c.4672G > A 杂合突变, 其父未见明显异常(图 8)。

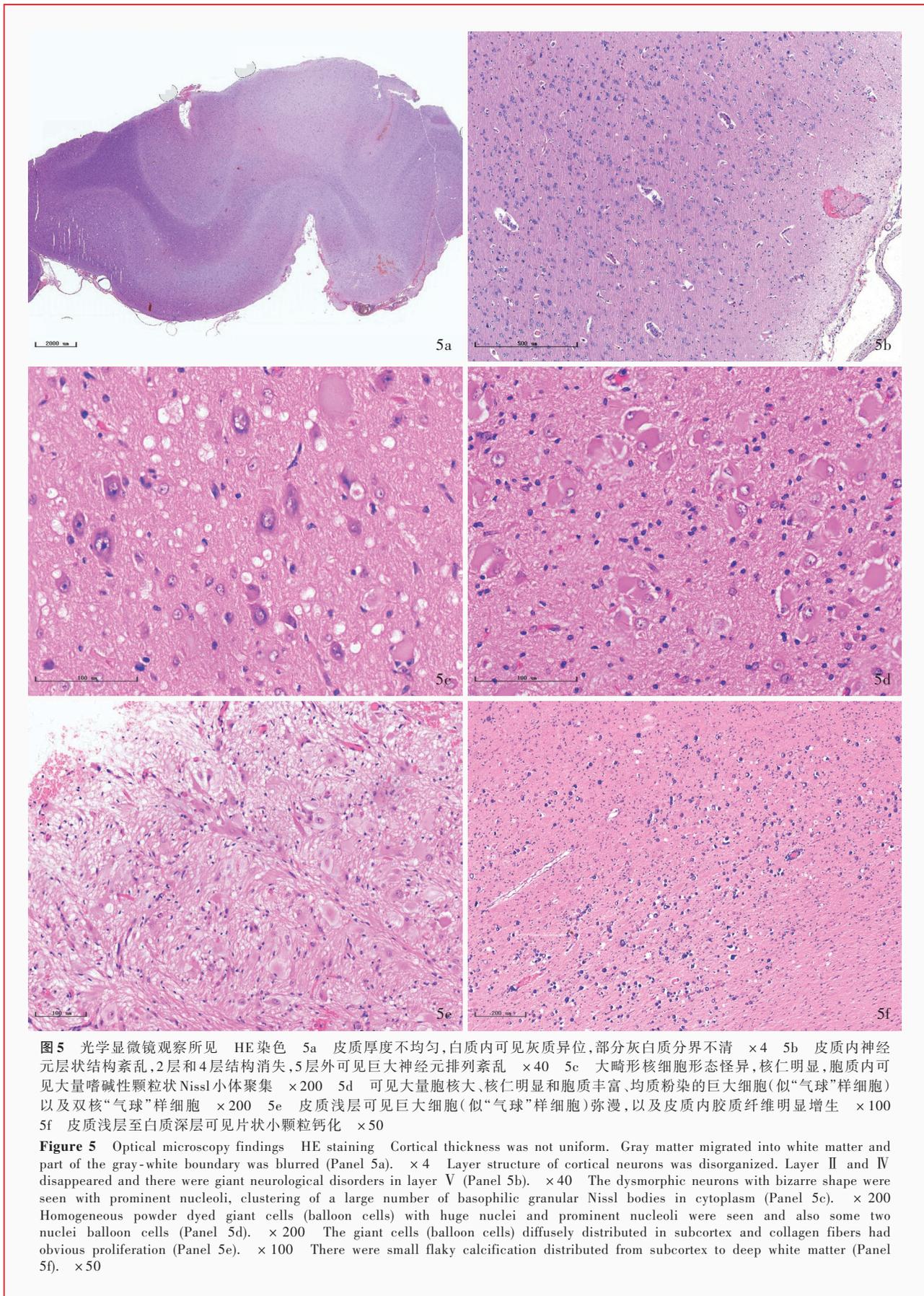
四、转归

2 例患儿结合临床表现、组织病理学和基因检测结果, 最终诊断为结节性硬化症之皮质结节。术后一般状况良好, 分别住院 61 和 43 d, 出院后分别随访 14 和 13 个月, 未再发生癫痫发作。

讨 论

结节性硬化症由 Recklinghausen^[3]于 1862 年首次在 1 例伴心脏横纹肌瘤的患儿中描述, 并由 Bourneville^[4]于 1880 年首次以“结节性硬化症”命名, 最新的流行病学数据显示, 新生儿患病率为 1/6000~1/10 000^[5]。结节性硬化症临床表现多样, 明确诊断须结合临床表现、组织病理学和分子遗传学特征, 随着对其分子遗传学机制认识的深入和分子检测技术的普及, 基因检测被提到突出地位, 尤其是临床诊断不明的患者, 基因检测至关重要。

为规范结节性硬化症的诊断与治疗, 2012 年国际结节性硬化症共识大会(International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference)回顾结节性硬化症相关临床表现的发生率和特异性, 更新其诊断标准^[6], 其中最显著的改变是把基因检测纳入诊断标准中, 并把诊断分类从确诊的(definite)、很可能的(probable)、可能的(possible)结节性硬化症更改为确诊的(definite)、疑似的(possible)结节性硬化症, 新的诊断标准仍将特征性临床表现列为诊断结节性硬化症的主要依据, 并对临床主要特征和次要特征进行简化。(1)基因诊断标准: 存在 *TSC1* 或 *TSC2* 基因致病性突变即明确诊断为结节性硬化症。①致病性突变包括, 明确影响 *TSC1* 或 *TSC2* 蛋白功能的突变, 如无义突变或移码突变; 明确阻碍 *TSC1* 或 *TSC2* 蛋白合成的突变, 如大片段缺失; 业已证实可以影响 *TSC1* 或 *TSC2* 蛋白功能的错义突变。



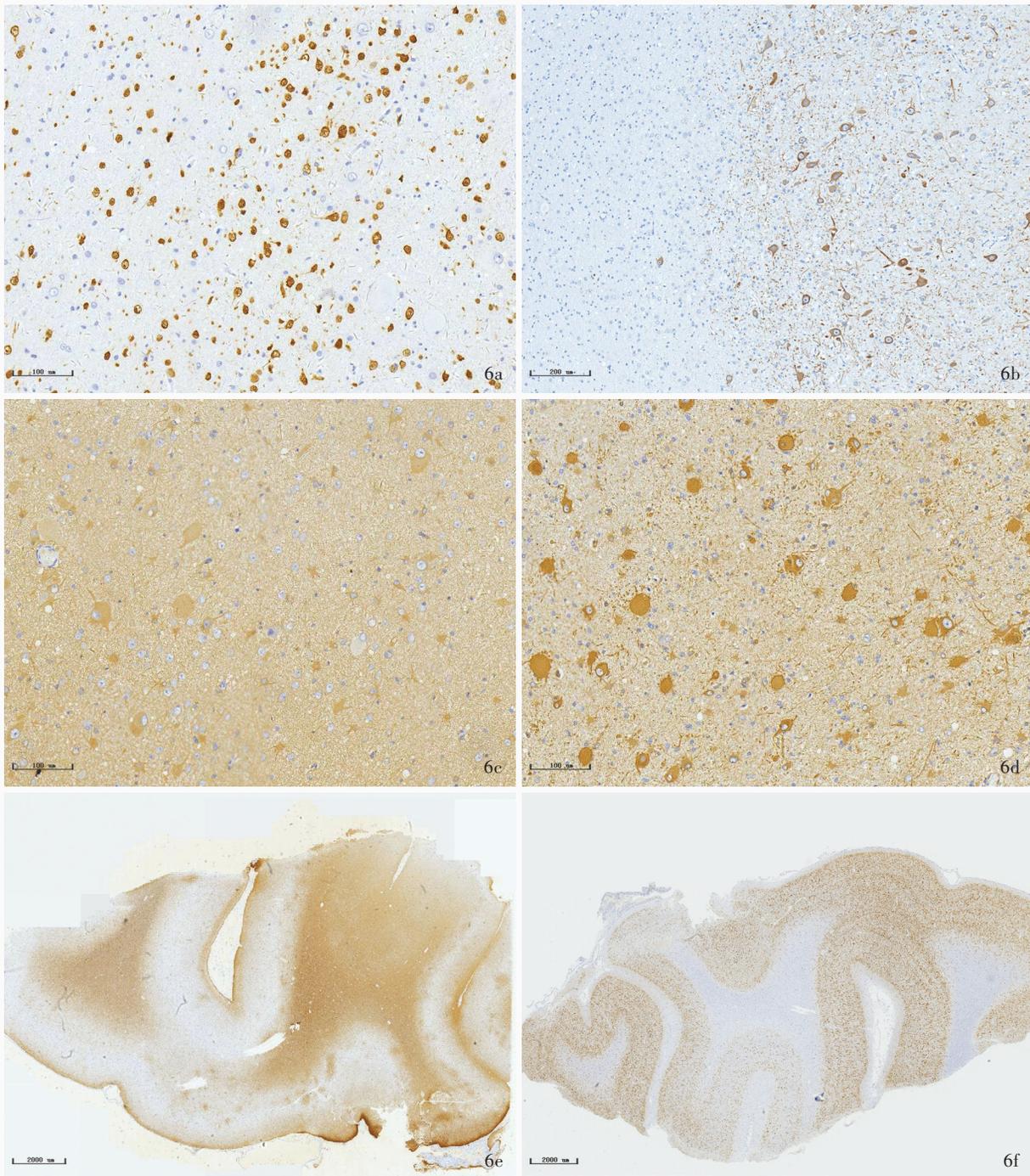
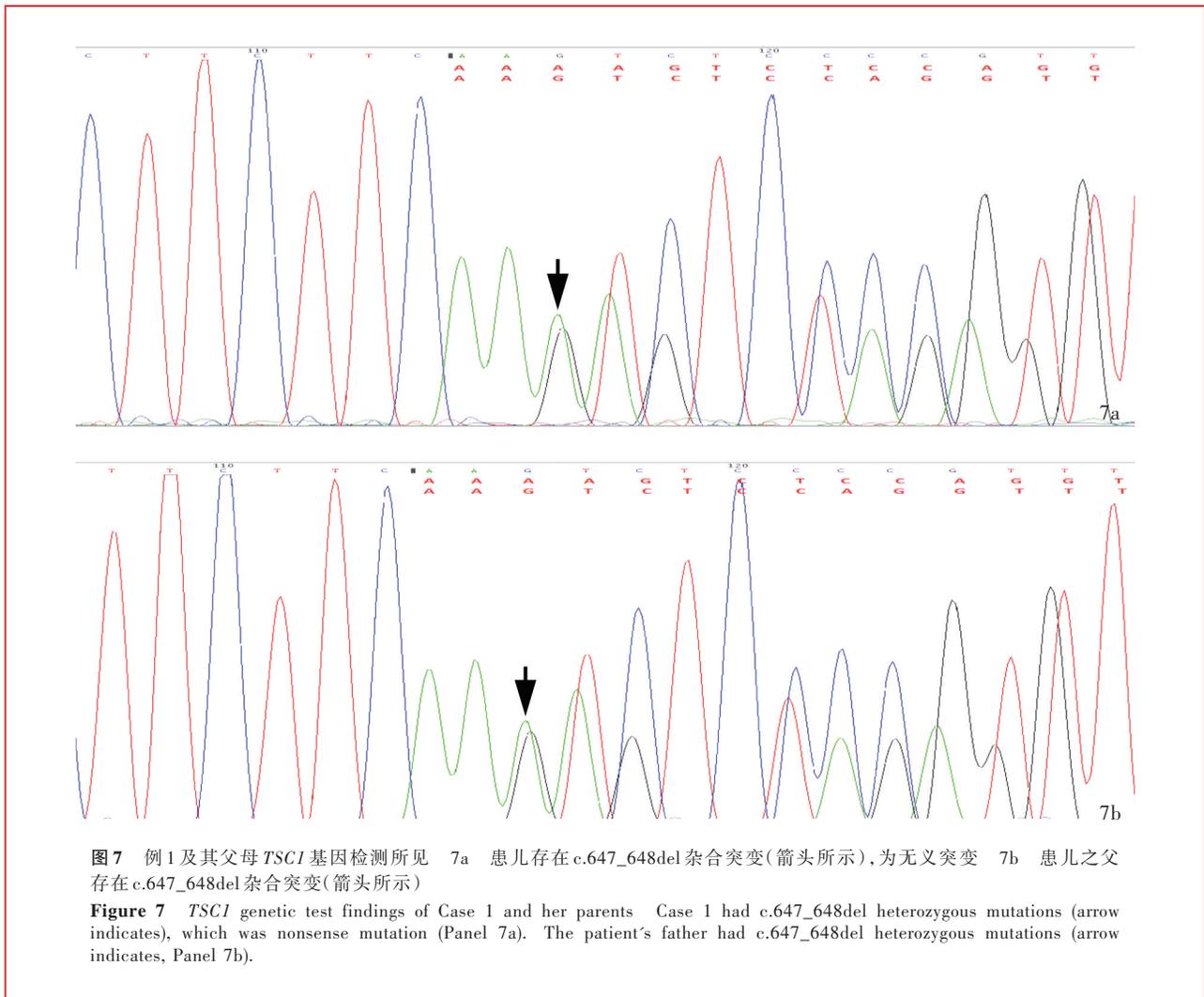


图6 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(SP法) 6a 神经元和大畸形核细胞胞核 NeuN 呈强阳性, 神经元突起极向消失 $\times 100$ 6b 大畸形核细胞胞质 NF 呈阳性 $\times 50$ 6c 大部分巨大细胞胞质 GFAP 呈阳性 $\times 100$ 6d 巨大细胞胞质 Vim 呈阳性 $\times 100$ 6e 胞核 NeuN 阳性区域为大脑皮质区域 $\times 4$ 6f 伴畸形核神经元和巨大细胞增生的皮质区域较其他皮质区域胶原纤维增生明显, GFAP 呈弥漫性阳性 $\times 4$

Figure 6 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (SP) Neurons and big dysmorphic nuclei were strongly positive for NeuN, but neurite were negative (Panel 6a). $\times 100$ The dysmorphic neurons were positive for NF in cytoplasm (Panel 6b). $\times 50$ Most giant cells were positive for GFAP in cytoplasm (Panel 6c). $\times 100$ Giant cells were positive for Vim (Panel 6d). $\times 100$ NeuN positive area in nuclei was brain cortex (Panel 6e). $\times 4$ Dysmorphic nucleus neurons and cortex with giant cell hyperplasia had more obvious collagen fiber hyperplasia than others and were diffusely positive for GFAP (Panel 6f). $\times 4$

②其他未明确功能的 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变不能作为诊断标准。③未发现 *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变时,

不能排除诊断,这是由于有 10%~25% 的结节性硬化症患者基因检测呈阴性。(2)临床诊断标准:具备



2项主要特征,或1项主要特征和2项次要特征,为确诊的结节性硬化症;具备1项主要特征,或1项主要特征和1项次要特征,或2项及以上次要特征,为疑诊的结节性硬化症。主要特征包括:色素脱失斑(≥3个且直径≥5mm);面部血管纤维瘤(≥3个)和额部纤维结节;指(趾)甲纤维瘤(≥2个);“鲨鱼皮”样斑;多发性视网膜错构瘤;皮质发育不良(灰质结节和白质内放射状灰质异位);室管膜下结节;室管膜下巨细胞型星形细胞瘤;心脏横纹肌瘤;肺淋巴管肌瘤病;肾血管平滑肌脂肪瘤(≥2个)。其中,仅有肺淋巴管肌瘤病和肾血管平滑肌脂肪瘤而无其他特征不符合确诊的结节状硬化症诊断标准。次要特征包括:“斑斓”样皮肤损害;牙釉质多发点状凹陷(≥3个);口腔纤维瘤(≥2个);视网膜色素脱失斑;多发性肾囊肿;非肾脏错构瘤。

本组2例患儿头部MRI仅表现为局灶性皮质信号异常或多灶性皮质信号可疑异常,未见明确的室

管膜下占位征象,故临床考虑局灶性皮质发育不良,采用脑深部电极植入术明确致痫灶,手术切除额颞顶叶等多脑叶致痫灶,大体标本观察可见质地较韧、灰白质分界不清的灰质结节和白质内带状灰质异位,组织学形态表现为伴异形细胞增殖的皮质发育不良,结合临床资料,例1为多脑叶皮质发育不良和肾脏错构瘤(具备1项主要特征)、例2为多脑叶皮质结节病变和灰质异位,参照新的诊断标准诊断为疑诊的结节性硬化症。进一步行基因检测,例1存在 *TSC1* 基因 c.647_648del 杂合突变,该突变导致编码第216号苯丙氨酸的密码子变异为终止密码子(p.Phe216Ter),使肽链合成提前终止,为无义突变;例2存在 *TSC2* 基因 c.4672G>A 杂合突变(编码区第4672号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤),该突变导致第1558号氨基酸由谷氨酸变异为赖氨酸(p.Glu1558Lys),为错义突变,该变异不属于多态性位点,人群发生率极低,根据人类基因突变数据库

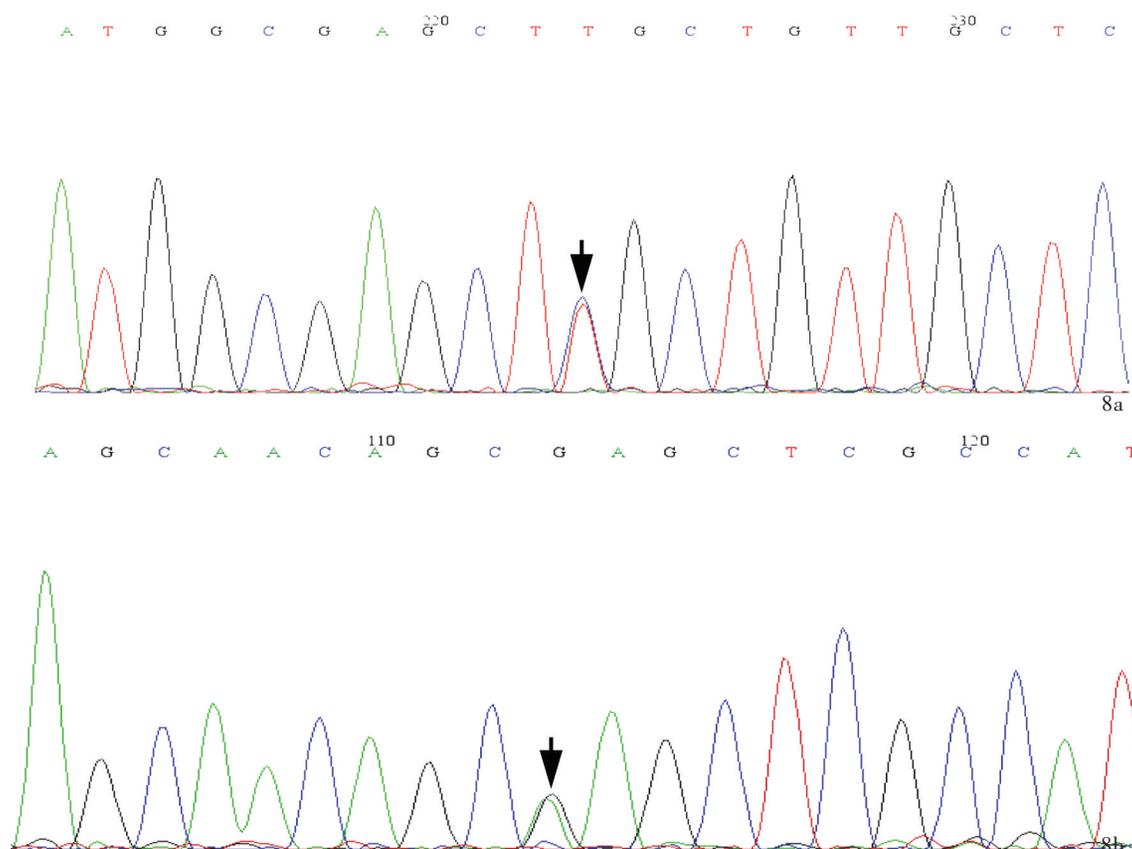


图8 例2及其父母TSC2基因检测所见 8a 患儿存在c.4672G>A杂合突变(箭头所示),为错义突变 8b 患儿之母存在c.4672G>A杂合突变(箭头所示)

Figure 8 TSC2 genetic test findings of Case 2 and her parents Case 2 had c.4672G>A heterozygous mutations (arrow indicates), which was missense mutation (Panel 8a). The patient's mother had c.4672G>A heterozygous mutations (arrow indicates, Panel 8b).

(HGMD),与结节性硬化症相关^[7]。参照新的诊断标准中基因诊断标准,2例患儿均存在致病性突变,结合临床表现,最终诊断为确诊的结节性硬化症。

结节性硬化症的MRI典型表现为室管膜下结节状异常信号影,尤以侧脑室室管膜下多见,通常为多发,T₁WI呈等、稍高或低信号,T₂WI呈低信号,增强扫描病灶呈强化征象,但强化程度多不明显。可伴室管膜下巨细胞型星形细胞瘤。仍有部分患者影像学表现隐匿,仅见皮质和皮质下可疑稍长T₁、稍长T₂异常信号影。

约90%的结节性硬化症患者可见皮质发育不良^[6],主要表现为灰质结节或白质内灰质异位。灰质结节的组织学形态可见神经元层状结构和突起紊乱,并可见畸形核神经元和胞核大、胞质丰富的巨大细胞。大畸形核神经元是一种胞核大、核仁明显、胞质内含丰富Nissl小体的畸形神经元;巨大细胞同时具有神经元和星形胶质细胞的形态学特征,

具有大圆形胞核和明显核仁,亦可见双核,胞体大、胞质丰富、均一粉染;畸形核神经元和巨大细胞广泛分布于灰质每一层,并特征性分布于皮质下白质深部^[8]。白质内常可见灰质呈带状异位,灰质内神经元层状结构和极向紊乱,表现为2层和4层缺失伴5层外巨大神经元,诊断为FCD I b型伴灰质异位。免疫组织化学染色显示,绝大多数巨大细胞表达Vim,表明其可能是神经元和胶质细胞的前体细胞,同时不同程度表达GFAP、突触素(Syn)和微管相关蛋白-2(MAP-2)^[9];畸形核神经元表达NeuN,畸形核神经元内聚集大量磷酸化蛋白时表达早老素6(PS-6)和NF^[10]。

约50%的结节性硬化症患者有家族史^[11],相关致病基因是TSC1和TSC2基因。TSC1基因定位于第9号染色体长臂(9q),基因编码产物为Hamartin蛋白;TSC2基因定位于第16号染色体短臂(16p),基因编码产物为Tuberin蛋白,但二者突变的临床表

型无明显差异^[1]。亦有研究显示, *TSC1* 基因突变常与家族性结节性硬化症相关, 而 *TSC2* 基因突变常与散发性结节性硬化症相关, 且 *TSC2* 基因突变与更严重的神经系统症状相关^[12-13]。 *TSC1* 和 *TSC2* 基因编码产物 Hamartin-Tuberin 复合物通过多个转录因子调节 mTOR 信号转导通路活性, *TSC1* 和 *TSC2* 基因致病性突变影响蛋白质合成及其功能, 从而导致磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/mTOR 信号转导通路异常激活, 病变细胞中出现磷酸化蛋白聚集亦证实这一观点^[1,14]。

结节性硬化症的皮质结节应注意与 FCD II 型相鉴别, 二者在组织学形态上有众多重叠之处, 且在发病机制上有相似的分子激活通路, 均与 PI3K/mTOR 信号转导通路激活相关。Barkovich 等^[15]于 2012 年进行皮质发育不良基因分类, 将 FCD II 型、结节性硬化症和巨脑回畸形归为 I c 组, 称为伴异常细胞增生的皮质发育不良 (cortical dysgeneses with abnormal cell proliferation)。组织学形态区分不明显, 鉴别诊断应结合临床表现、影像学 and 基因检测结果。FCD II b 型的异形神经元和“气球”样细胞与结节性硬化症的畸形核神经元和巨大细胞在组织学形态和免疫表型上几乎完全重叠, 鉴别诊断困难, 但以下方面有助于鉴别诊断: (1) 细胞分布方式不同, FCD II b 型的“气球”样细胞常见于灰质深部和皮质下白质浅部, 而结节性硬化症的巨大细胞分布于整个皮质并深入白质深部, 甚至达脑室周围。(2) 结节性硬化症钙化常见, 而 FCD II 型少见。(3) 结节性硬化症影像学提示皮质下多发性结节或室管膜下结节性病变。(4) 二者免疫组织化学染色均不同程度表达 Vim、GFAP、NF 和 PS-6。有文献报道, p70S6K 有助于鉴别诊断, 结节性硬化症的巨大细胞 p70S6K 呈阳性, 而 FCD II b 型的“气球”样细胞呈阴性^[16]。明确诊断结节性硬化症应结合临床表现、影像学 and 基因检测结果, 本组 2 例患儿虽无典型皮肤色素脱失斑和室管膜下巨细胞型星形细胞瘤等临床表现, 但结合其多发性伴细胞异常增殖的皮质发育不良和基因检测结果, 最终诊断为确诊的结节性硬化症。

结节性硬化症是一种良性病变, 进展缓慢, 临床并发症较多, 可伴随影响患者一生。中枢神经系统并发症包括室管膜下巨细胞型星形细胞瘤或皮质结节病变, 治疗主要采用解除脑积水和控制癫痫发作。室管膜下巨细胞型星形细胞瘤虽然是良性

进展缓慢的肿瘤, 但有可能导致脑积水和颅内高压, 需外科手术治疗。晚近临床研究证实, 对于部分不能手术全切除的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤患者, 有望通过 mTOR 蛋白抑制剂治疗^[17]。结节性硬化症的皮质结节常为多发性病灶, 且部分影像学表现隐匿, 对于外科手术治疗, 需多种手段定位致痫灶, 长程视频脑电图和颅内电极植入术至关重要。只有全面准确定位致痫灶, 才可能通过外科手术控制癫痫发作。

结节性硬化症的临床表现多样, 其皮质结节组织学形态特征与 FCD II b 型有众多重叠之处, 仅关注组织学形态和免疫表型易误诊为 FCD II b 型, 正确诊断需结合患者临床表现、影像学 and 基因检测结果综合判断。只有熟悉其诊断标准, 加强多学科交流, 方能避免诊断陷阱得出正确结论, 提高临床诊断与治疗水平。

参 考 文 献

- [1] Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease[J]. Nat Genet, 2005, 37:19-24.
- [2] Piao YS, Chen L, Fu YJ, Wang W, Li YJ, Lu DH. Focal cortical dysplasia with refractory epilepsy: clinicopathologic study of 38 cases[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2007, 36: 150-154. [朴月善, 陈莉, 付永娟, 王伟, 李勇杰, 卢德宏. 癫痫相关局灶性皮质发育不良的临床病理学研究[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36:150-154.]
- [3] Recklinghausen F. Die lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe[M]. Berlin: August Hirschwald, 1862: 225-227.
- [4] Bourneville DM. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique[J]. Arch Neurol, 1880, 1:81-91.
- [5] O'callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis [J]. Lancet, 1998, 351:1490.
- [6] Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. Pediatr Neurol, 2013, 49:243-254.
- [7] Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs[J]. Am J Hum Genet, 2001, 68:64-80.
- [8] Richardson EP. Pathology of tuberous sclerosis [J]. Ann NY Acad Sci, 1991, 615:128-139.
- [9] Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, Gerber HA, Altermatt HJ, Hukee MJ, VandenBerg SR, Charlesworth JC. Tuber and subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: an immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic study[J]. Acta Neuropathol, 1995, 90:387-399.
- [10] Miyata H, Chiang AC, Vinters HV. Insulin signaling pathways

- in cortical dysplasia and TSC-tubers: tissue microarray analysis [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56:510-519.
- [11] Ahlsén G, Gillberg IC, Lindblom R, Gillberg C. Tuberous sclerosis in Western Sweden: a population study of cases with early childhood onset[J]. *Arch Neurol*, 1994, 51:76-81.
- [12] Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19:643-649.
- [13] Au KS, Williams AT, Gambello MJ, Northrup H. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19:699-709.
- [14] Crino PB. Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19:716-725.
- [15] Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012[J]. *Brain*, 2012, 135:1348-1369.
- [16] Baybis M, Yu J, Lee A, Golden JA, Weiner H, McKhann G, Crino PB. mTOR cascade activation distinguishes tubers from focal cortical dysplasia[J]. *Ann Neurol*, 2004, 56:478-487.
- [17] Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28:963-968.

(收稿日期:2018-03-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- GTP酶激活蛋白 GTPase-activating protein(GAP)
- 美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)
- 迷走神经刺激术 vagus nerve stimulation(VNS)
- 脑磁图 magnetoencephalogram(MEG)
- 脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)
- 脑源性神经营养因子
brain-derived neurotrophic factor(BDNF)
- 脑卒中后失语 post-stroke aphasia(PSA)
- 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶
uridine diphosphate glucuronosyl transferase(UGT)
- 颞叶癫痫 temporal lobe epilepsy(TLE)
- 女性癫痫和智力障碍
epilepsy and mental retardation limited to females(EFMR)
- 欧洲卒中组织 European Stroke Organization(ESO)
- 皮质发育畸形 malformation of cortical development(MCD)
- 其他明确病因 stroke of other determined etiology(SOE)
- 前列腺特异抗原 prostate-specific antigen(PSA)
- 腔隙性梗死 lacunar infarct(LACI)
- 25-羟基维生素D 25-hydroxy vitamin D[25(OH)D]
- 青少年肌阵挛癫痫 juvenile myoclonic epilepsy(JME)
- 曲古抑菌素A trichostatin A(TSA)
- 全面性癫痫伴热性惊厥附加症
generalized epilepsy with febrile seizure plus(GEFS+)
- 全面性强直-阵挛发作
generalized tonic-clonic seizure(GTCS)
- 缺氧缺血性脑病 hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE)
- 热性感染相关性癫痫综合征
febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES)
- 人类基因突变数据库
Human Gene Mutation Database(HGMD)
- 三肽基肽酶1 tripeptidyl peptidase 1(TPP1)
- 神经干/祖细胞 neural stem/progenitor cells(NSPCs)
- 神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)
- 神经元核抗原 neuronal nuclei(NeuN)
- 神经元蜡样质脂褐质沉积病
neuronal ceroid lipofuscinoses(NCLs)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 生酮饮食 ketogenic diet(KD)
- 视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)
- 视频脑电图 video electroencephalogram(VEEG)
- 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤
subependymal giant cell astrocytoma(SEGA)
- 收缩压 systolic blood pressure(SBP)
- 舒张压 diastolic blood pressure(DBP)
- 睡眠呼吸暂停综合征
sleep apnea hypopnea syndrome(SAHS)
- 糖类抗原 carbohydrate antigen(CA)
- 体重指数 body mass index(BMI)
- 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 微管相关蛋白-2 microtubule-associated protein-2(MAP-2)
- 微小RNA microRNA(miRNA)
- 无芒相关同源框 aristaless-related homeobox(ARX)
- 线粒体脑肌病 mitochondrial encephalomyopathy(ME)
- 腺苷酸活化蛋白激酶
adenosine monophosphate-activated protein kinase(AMPK)
- 小动脉闭塞 small artery occlusion(SAO)
- 小核RNA small nuclear RNA(snRNA)
- 小核仁RNA small nucleolar RNA(snoRNA)
- 心源性栓塞 cardioembolism(CE)
- 血管平滑肌脂肪瘤 angiomyolipoma(AML)
- 阳极经颅直流电刺激
anodal transcranial direct current stimulation(A-tDCS)
- 异柠檬酸脱氢酶 isocitrate dehydrogenase(IDH)