

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤

晋薇 黄玺瑞 王琼 桂秋萍

【摘要】 目的 探讨弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的临床病理学和分子遗传学特征。**方法与结果** 男性患儿, 5 岁 9 个月, 临床表现为严重脑积水伴抽搐发作 2 次; 头部 MRI 显示, 双侧侧脑室明显增宽, 提示脑积水, 并出现双侧小脑上沟散在斑片样异常略高信号影; 脊椎 MRI 显示, T₅₋₇ 水平脊髓增粗, 可见髓内异常略高信号影; 增强扫描可见脑干表面、双侧小脑半球表面脑膜、全脊膜和部分硬脊膜、马尾神经增厚并强化征象。遂行胸髓病变探查切除术 + 椎管重建术, 术中可见蛛网膜与软脊膜之间半透明胶冻样异常组织增生, 堵塞蛛网膜下隙。组织学形态, 低或中等密度的形态单一的少突胶质细胞样肿瘤细胞, 在软脑膜内呈弥漫性或巢团样生长, 未见坏死和核分裂象。免疫组织化学染色, 肿瘤细胞胞核表达少突胶质细胞转录因子 2, 胞质表达突触素、微管相关蛋白-2 和 S-100 蛋白, Ki-67 抗原标记指数为 4% ~ 10%。荧光原位杂交显示单独 1p 杂合性缺失。最终诊断为弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤。患者共住院 22 d, 出院后 3 个月死亡。**结论** 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版新增弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的诊断, 但未予明确分级, 目前国内尚无报道。由于该病较为少见且极易与其他中枢神经系统肿瘤和炎症性病变相混淆, 因此组织学形态、免疫组织化学染色和分子遗传学特征显得尤为重要。

【关键词】 脑肿瘤; 神经胶质; 神经元; 软脑脊膜; 免疫组织化学; 病理学

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

JIN Wei, HUANG Xi-rui, WANG Qiong, GUI Qiu-ping

Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GUI Qiu-ping (Email: guiqpcn@sina.com)

【Abstract】 Objective To explore the clinicopathological features and molecular genetics of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT). **Methods and Results** A 5-year-old boy presented with severe hydrocephalus and two times of convulsions. Head MRI showed obvious broadening of bilateral lateral ventricles, suggesting hydrocephalus, and abnormal patchy mildly high-intensity signals scattered in bilateral cerebellar superior sulci; spinal MRI revealed thickened spinal cord at the level of T₅₋₇ and mildly high-intensity signals within the spinal cord; enhanced MRI showed thickening and enhancement of the surface of brainstem, meninges on the surface of bilateral cerebellar hemispheres, whole spinal meninges and partial spinal dura mater, and cauda equina. The patient underwent exploratory resection of thoracic lesions and spinal canal reconstruction. Intraoperative findings showed semi-transparent gelatinoid hyperplasia between subarachnoid and soft meningeal, which blocked the subarachnoid cavity. Histological findings showed low- to moderate-density monomorphic oligodendroglial-like tumor cells with diffusely growth or in small nests in the leptomeninges. Mitotic activity and necrosis were not found. Immunohistochemical staining showed oligodendroglial-like tumor cells expressed oligodendrocytes transcription factor-2 (Olig-2) in nuclei, synaptophysin (Syn), microtubule-associated protein-2 (MAP-2) and S-100 protein (S-100) in cytoplasm. Ki-67 labeling index was 4%–10%. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis revealed deletion of 1p, whereas 19q was intact. The final diagnosis was DLGNT. The patient was hospitalized for 22 d and died 3 months after discharge. **Conclusions** DLGNT is a group of primary brain neoplasm of recent acquisition in the 2016 World Health Organization (WHO) classification of central nervous system tumors and does not yet assign a distinct WHO grade to the entity. At present, DLGNT has not been reported in China. DLGNT is very rare and always confused with other central nervous system tumors and inflammatory lesions. Therefore, histological morphology, immunohistochemistry and characteristics of

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.07.010

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院病理科

通讯作者: 桂秋萍 (Email: guiqpcn@sina.com)

molecular genetics are very important for diagnosis.

【Key words】 Brain neoplasms; Neuroglia; Neurons; Pia mater; Immunohistochemistry; Pathology

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤是 2016 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版中新增的病理类型,是以广泛软脑膜生长为主的少见的胶质神经元肿瘤,大部分呈低度恶性,部分出现间变特征^[1-2]。肿瘤细胞由少突胶质细胞构成并伴神经元分化,同时缺乏异柠檬酸脱氢酶(IDH)基因突变,伴 *BRAF KIAA1549* 基因融合以及单独 1p 缺失或 1p/19q 共缺失^[3]。此类肿瘤预后多样,大部分生长缓慢伴继发性脑积水,部分呈侵袭性生物学行为。由于临床少见、组织学形态极易与其他中枢神经系统肿瘤或炎症性病变相混淆,目前国内尚未见诸报道。本研究报道 1 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患儿的诊断与治疗经过,总结其临床病理学特点并结合相关文献,以期提高对该病的诊断与鉴别诊断能力。

病历摘要

患儿 男性,5 岁 9 个月,因脑积水 1.50 个月,反复抽搐发作 2 次,于 2015 年 11 月 25 日入院。患儿于 1.50 个月前无明显诱因突发睡眠中意识障碍和抽搐发作,表现为双眼凝视、牙关紧闭、四肢屈曲抖动,呼之不应,意识障碍,大小便失禁,持续数分钟后自行缓解,意识逐渐恢复,无发热、呕吐、腹泻、头晕、头痛。外院头部 CT 检查(2015 年 10 月 8 日)显示,双侧侧脑室、第三脑室明显增宽,考虑重度脑积水。腰椎穿刺脑脊液检查仅蛋白定量轻度升高(具体数据不详),抗酸杆菌和隐球菌涂片阴性。头部 MRI 检查(2015 年 10 月 14 日)显示,双侧侧脑室明显增宽,提示脑积水,并可见双侧小脑上沟散在斑片样异常略高信号影(图 1a, 1b)。脊髓 MRI 检查(2015 年 10 月 19 日)显示, T₅₋₇ 水平脊髓增粗,可见髓内异常略高信号影(图 1c),增强扫描脑干表面、双侧小脑半球表面脑膜、全脊膜和部分硬脊膜、马尾神经增厚并呈强化征象。遂行左侧侧脑室 Ommaya 囊外引流术,引流脑脊液外观清亮、透明,压力约为 100 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 50 ~ 100 mm H₂O),术后予苯巴比妥(具体剂量不详)预防癫痫发作。患儿 7 d 前再次出现意识障碍,

表现为双眼凝视,呼之不应,大小便失禁,持续约 2 h 后出现抽搐发作,持续约 30 min 后自行缓解。外院再次行左侧侧脑室 Ommaya 囊外引流术,术后恢复良好。复查头部和脊髓 MRI(2015 年 11 月 18 日)显示,双侧小脑上沟和幕上脑池小脑幕纵裂散在斑片样异常高信号影, T₅₋₇ 水平脊髓增粗,可见髓内异常高信号影(图 2),考虑中枢神经系统结核可能性大。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊,门诊以“脑积水,脊髓病变原因待查”收入院。患儿自发病以来,精神良好,睡眠、饮食正常,大小便正常,体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患儿足月剖宫产,围生期无特殊疾病病史,4 个月会翻身、9 个月会叫“爸妈”、1 岁会独立行走、2 岁会说完整句子但吐字不清、上幼儿园时(2013 年 5 月)教师诉语言发育落后,于外院行头部 MRI 检查未见明显异常。预防接种史无特殊,无禽类、牲畜密切接触史,无疫情、疫区、疫水接触史,无牧区、矿山、高氟区、低碘区居住史,无化学物质、放射物、毒物接触史,否认肝炎、结核病、疟疾等传染性疾病病史,否认手术史、外伤史。头孢菌素类抗生素皮试阳性(具体不详),口服头孢菌素类抗生素未见皮疹,否认其他药物和食物过敏史。父母非近亲婚配,身体健康。家族中无类似疾病病史,无家族遗传性疾病病史。

体格检查 患者体温 36.8 °C,呼吸 19 次/min,脉搏 92 次/min,血压为 96/60 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,语言流利,头围 52.40 cm,左侧额部头皮可见手术瘢痕,长约 3 cm,余皮肤未见皮疹和瘢痕;眼结膜无水肿,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏;咽部无充血,心、肺、腹部未见明显异常。颈部柔软,无抵抗,Brudzinski 征阴性,四肢肌力和肌张力正常,膝腱和跟腱反射略亢进,双侧 Babinski 征阳性。

辅助检查 实验室检查:腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,总细胞计数 8 × 10⁶/L[(0 ~ 15) × 10⁶/L],白细胞计数 5 × 10⁶/L[(0 ~ 10) × 10⁶/L],蛋白定量 4680.50 mg/L(200 ~ 400 mg/L)、葡萄糖 3.60 mmol/L(3.10 ~ 4.40 mmol/L)、氯化物 111.50 mmol/L(111 ~

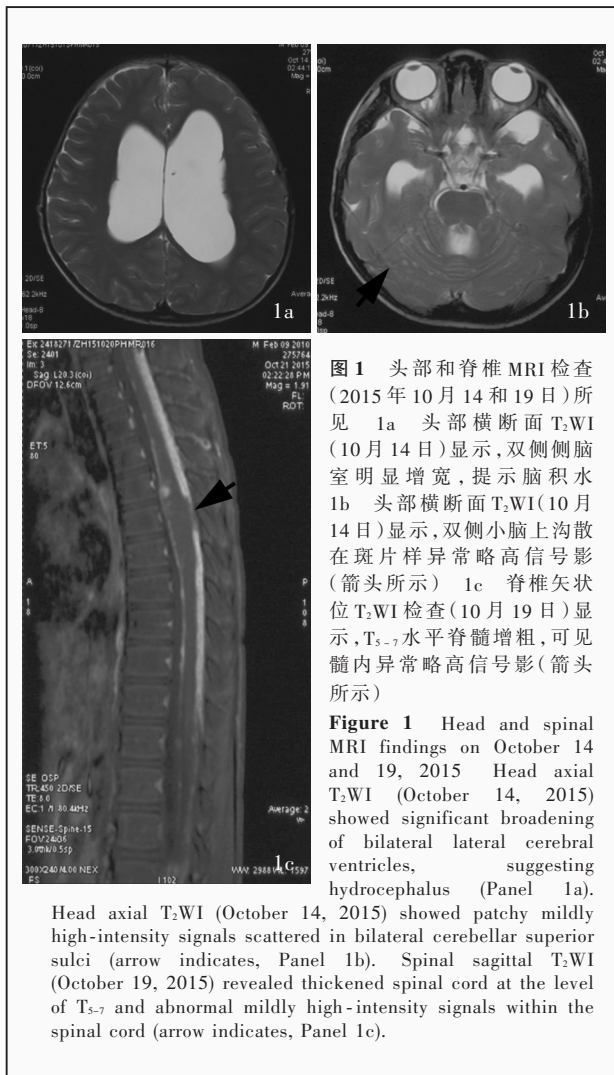


图 1 头部和脊椎 MRI 检查 (2015 年 10 月 14 日和 19 日) 所见 1a 头部横断面 T₂WI (10 月 14 日) 显示, 双侧侧脑室明显增宽, 提示脑积水 1b 头部横断面 T₂WI (10 月 14 日) 显示, 双侧小脑上沟散在斑片样异常略高信号影 (箭头所示) 1c 脊椎矢状位 T₂WI 检查 (10 月 19 日) 显示, T₅₋₇ 水平脊髓增粗, 可见髓内异常略高信号影 (箭头所示)

Figure 1 Head and spinal MRI findings on October 14 and 19, 2015 Head axial T₂WI (October 14, 2015) showed significant broadening of bilateral lateral cerebral ventricles, suggesting hydrocephalus (Panel 1a). Head axial T₂WI (October 14, 2015) showed patchy mildly high-intensity signals scattered in bilateral cerebellar superior sulci (arrow indicates, Panel 1b). Spinal sagittal T₂WI (October 19, 2015) showed significant thickening of spinal cord at the level of T₅₋₇ and abnormal mildly high-intensity signals within the spinal cord (arrow indicates, Panel 1c).

123 mmol/L), 细菌、真菌、抗酸杆菌、新型隐球菌和寄生虫涂片呈阴性, 血清结核杆菌感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT.TB) 阴性。胸部 CT 和腹部超声检查均未见明显异常。

诊断与治疗经过 临床诊断为脑积水; 脊髓病变原因待查。遂于 2015 年 12 月 6 日于全身麻醉下行胸髓病变探查切除术 + 椎管重建术。术中可见蛛网膜与软脊膜之间有半透明的胶冻样异常组织增生, 位于脊髓背侧, 边界清晰, 血供较差, 与脊髓和脊神经有少许粘连, 堵塞蛛网膜下隙。手术大部分切除病变组织, 行组织病理学检查。(1) 大体标本观察: 手术切除标本为灰白色破碎组织一堆, 切面呈灰褐色, 大小约 1.50 cm × 1.20 cm × 0.50 cm, 质地中等, 无明显包膜, 局部可见出血。经体积分数为 4% 的中性甲醛溶液固定, 常规脱水、透明、石蜡包埋, 制备 4 μm 连续脑组织切片, 行 HE 染色和免疫组织化学染色。(2) HE 染色: 光学显微镜观察, 纤维背景

和纤维分隔下可见胞质透亮的小圆肿瘤细胞呈巢团样分布, 纤维内亦可见散在分布的肿瘤细胞, 未见坏死和核分裂象 (图 3)。(3) 免疫组织化学染色: 采用 EnVision 二步法, 检测用试剂盒购自美国 Dako 公司; 检测用抗体包括少突胶质细胞转录因子 2 (Olig-2, 1 :100)、突触素 (Syn, 1 :150)、微管相关蛋白 -2 (MAP-2, 1 :200)、神经元核抗原 (NeuN, 1 :150)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE, 1 :100)、Ki-67 抗原, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司, S-100 蛋白 (S-100, 1 :2000) 购自美国 Dako 公司。结果显示, 肿瘤细胞胞核表达 Olig-2 (图 4a), 胞质表达 Syn (图 4b)、MAP-2 (图 4c) 和 S-100 (图 4d), Ki-67 抗原标记指数为 4% ~ 10% (图 4e), 不表达 NeuN 和 NSE。(4) 荧光原位杂交 (FISH) 染色: 采用 FISH 法检测 1p/19q 缺失, 检测用探针为 LSI[®]1p36/1q25 和 LSI[®]19q13/19p13 探针 (美国 Abbott 公司)。于荧光显微镜下计数 100 个肿瘤细胞, 1 个细胞内单个红点即为 1 个缺失, 此种细胞数目 > 30% 即为单独 1p 缺失。结果显示, 1p 杂合性缺失, 即计数 100 个肿瘤细胞, 其中 > 30% 的细胞均出现单个红点 (图 5); 采用 FISH 法检测 *BRAF KIAA1549* 基因融合, 检测用探针为 D7Z1 DNA 探针 (美国 Abbott 公司), 检测位点为染色体 7p11.1 ~ q11.1, 重复 2 次, 未见 *BRAF KIAA1549* 基因融合。最终诊断为弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤。术后 10 d 拔除引流管, 未予放射治疗或药物化疗。患儿共住院 22 d, 出院后 6 d 出现喷射状呕吐, 进食后呕吐明显, 予甘露醇 (具体剂量不详) 静脉滴注降低颅内压, 效果较差, 仍频繁呕吐。复查头部 MRI (2015 年 12 月 23 日) 显示, 脑室系统明显扩张, 其内可见引流管影, 脑沟、脑裂和脑池变浅, 中线结构无移位。遂予经颅穿刺脑脊液引流术, 3 个月后随访时已死亡。

讨 论

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤于 1942 年由 Beck 和 Russell^[4] 首先在 4 例沿脑脊液通路播散的少突胶质细胞瘤患者中描述, 称为少突胶质瘤病; 1996 年, Yamamoto 等^[5] 将其命名为弥漫性少突胶质瘤样软脑膜肿瘤; 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版将其定义为罕见的胶质神经元肿瘤并命名为弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤^[1]。好发于儿童和青少年, 呈弥漫性或软脑膜上小巢状生长。Rodriguez 等^[6] 报告 36 例弥漫性软脑膜胶质神

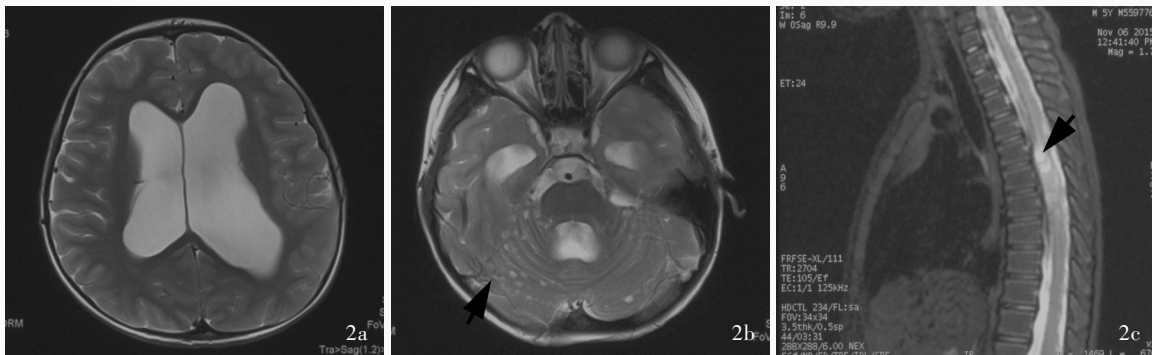


图 2 2015 年 11 月 18 日头部和脊椎 MRI 检查所见 2a 头部横断面 T₂WI 显示, 双侧侧脑室明显增宽, 较前改善不明显 2b 头部横断面 T₂WI 显示, 双侧小脑上沟散在斑片样异常高信号影较前增多(箭头所示) 2c 脊椎矢状位 T₂WI 检查显示, T₅₋₇ 水平脊髓增粗, 可见髓内异常高信号影(箭头所示)

Figure 2 Head and spinal MRI findings on November 18, 2015 Head axial T₂WI showed significant broadening of bilateral cerebral ventricles, which was not improved than before (Panel 2a). Head axial T₂WI showed patchy abnormal high-intensity signals scattered in bilateral cerebellar superior sulci, which was more than before (arrow indicates, Panel 2b). Spinal sagittal T₂WI revealed thickened spinal cord at the level of T₅₋₇ and abnormal high-intensity signals within the spinal cord (arrow indicates, Panel 2c).

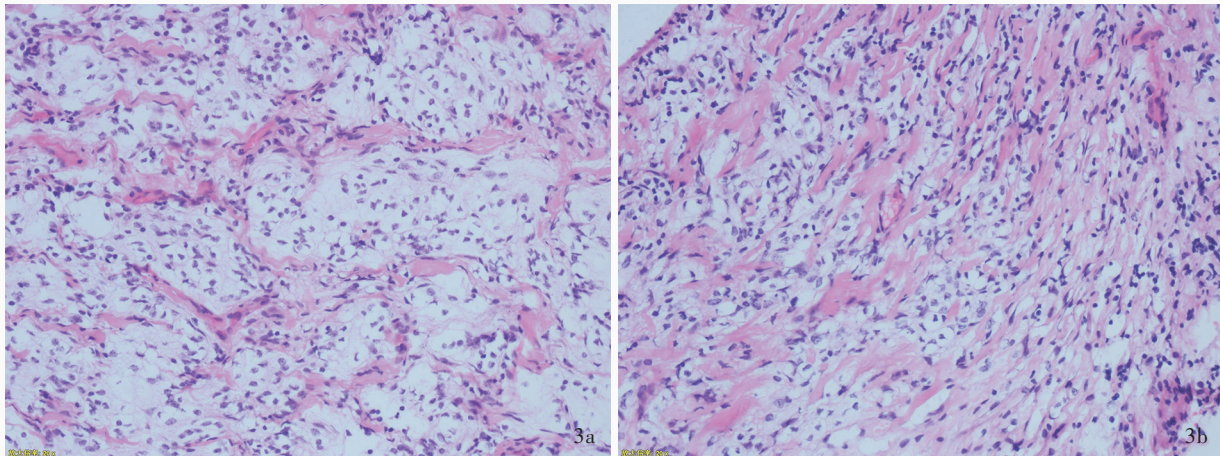


图 3 光学显微镜观察所见 HE 染色 ×200 3a 纤维背景和纤维分隔下可见低至中等密度、形态相对单一且胞质透亮的小圆肿瘤细胞呈巢团样分布, 似少突胶质细胞 3b 纤维内可见散在分布的肿瘤细胞

Figure 3 Optical microscopy findings HE staining ×200 Low- to moderate-density monomorphic oligodendroglial-like round tumor cells with transparent cytoplasm were distributed in nests in a fibrotic background (Panel 3a). Scattered tumor cells could be seen in fibers (Panel 3b).

经元肿瘤患者, 发病年龄 5 个月至 46 岁, 中位发病年龄 5 岁, 仅有 3 例(8.33%)发病年龄 > 18 岁, 提示该肿瘤以儿童期发病为主; 男性比例略高于女性(1.70 : 1.00), 临床主要表现为颅内高压(头痛、脑积水)、癫痫发作等。联合 Schniederjan 等^[7]报告的 9 例类似病例共计 45 例, 临床表现为脑积水 20 例(44.44%)、以头痛为首发症状 16 例(35.56%)、癫痫发作 5 例(11.11%), 以及呕吐、运动障碍等。本文患儿 2 岁时仅怀疑语言发育落后, 头部 MRI 未见明显异常; 5 岁时突发抽搐发作, 反复发作 2 次, 头部 MRI 显示脑积水。由于该肿瘤为惰性生长肿瘤, 故认为患儿语言发育落后可能与肿瘤逐渐发生相关。弥

漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的影像学具有一定特异性, 增强扫描可见沿脑表面和基底池的软脑膜弥漫性增厚并呈强化征象, 类似结核性脑膜炎影像学改变; 脊髓和软脑膜也可见线性或结节样强化征象; 特征性改变是小脑、脑干和脊髓多部位散在分布的小囊腔, 部分囊性变呈现进行性扩大且数目增加并自脑表面蔓延至脑实质, 提示肿瘤处于进展期。本文患儿头部 MRI 显示, 双侧侧脑室明显增宽, 提示脑积水, 并出现双侧小脑上沟散在斑片样异常略高信号影; 脊髓 MRI 显示, T₅₋₇ 水平脊髓增粗, 可见髓内异常略高信号影。Louis 等^[8]对弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者进行尸检研究发现, 脊

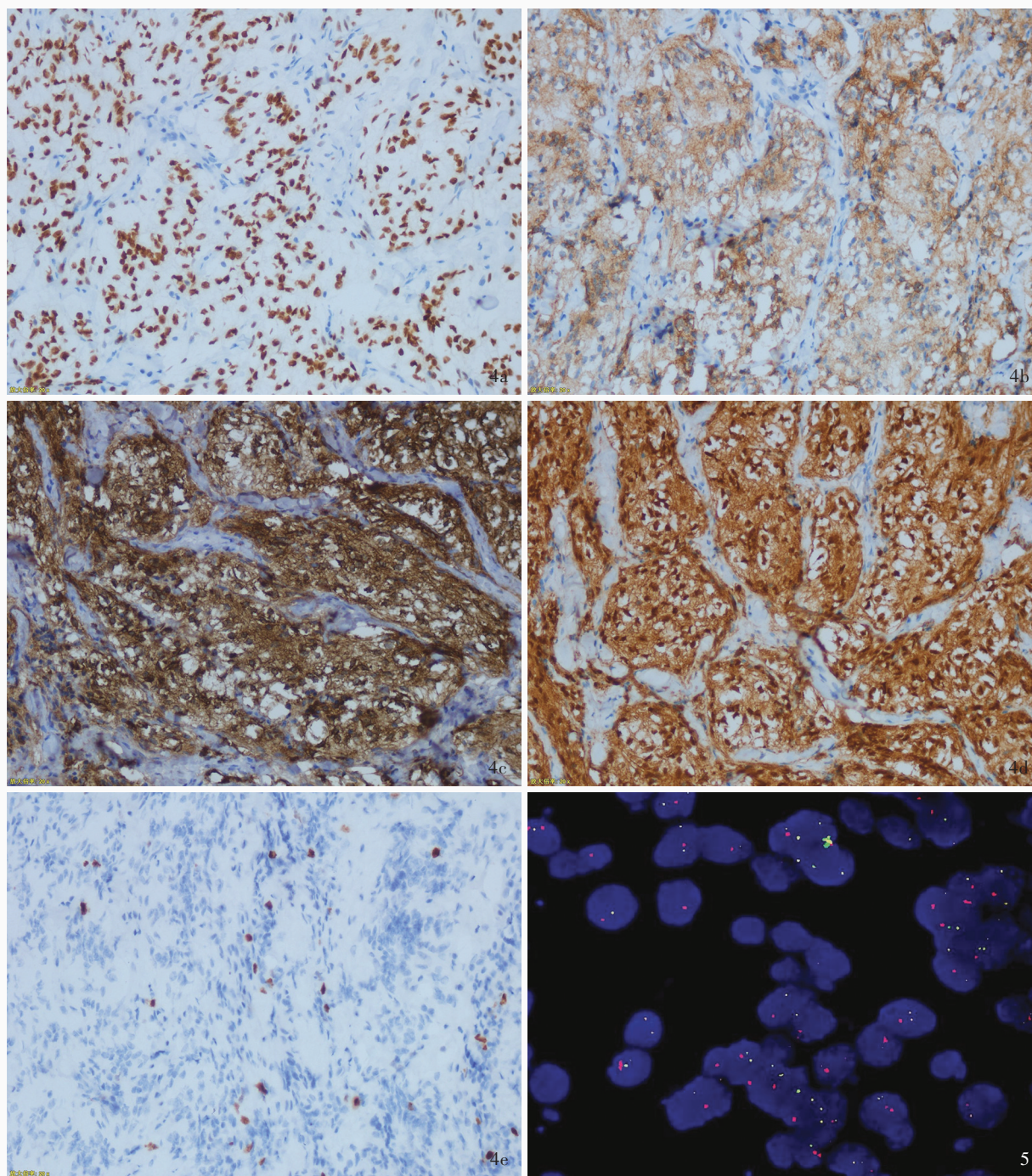


图 4 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 4a 肿瘤细胞核表达 Olig-2 4b 肿瘤细胞胞质表达 Syn 4c 肿瘤细胞胞质表达 MAP-2 4d 肿瘤细胞胞质表达 S-100 4e Ki-67 抗原标记指数为 4%~10% **图 5** 荧光显微镜观察可见 1p 杂合性缺失(计数 100 个肿瘤细胞,1 个细胞内单个红点即为 1 个缺失,此种细胞数目 >30% 即为单独 1p 缺失) FISH 染色 ×1000

Figure 4 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) ×200 Tumor cells expressed Olig-2 in nuclei (Panel 4a). Tumor cells expressed Syn (Panel 4b), MAP-2 (Panel 4c) and S-100 (Panel 4d) in cytoplasm. Ki-67 labeling index was 4%~10% (Panel 4e). **Figure 5** Fluorescence microscope showed 1p loss (count 100 tumor cells, the total cells in which every cell with one red signal were >30%). FISH staining ×1000

髓和蛛网膜下隙广泛扩张和纤维化,且沿脑室形成囊腔或肿物,黏液样物质沿血管周围间隙[PVS,亦称 Virchow-Robin 间隙(VRS)]向脑实质内播散。本

文患儿术中可见蛛网膜与软脊膜之间有半透明胶冻样异常组织增生,堵塞蛛网膜下隙。综上所述,本文患儿虽未行基因检测,但性别、年龄、临床特征

和影像学表现均与国外文献报道的典型弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤完全相符,故弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤临床诊断明确。

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤组织学形态表现为单一圆形或椭圆形少突胶质细胞样肿瘤细胞,染色质呈细颗粒状、核仁不明显,在软脑膜内呈低或中等密度弥漫性或小巢状生长,偶见星形细胞瘤样特征,间质内可见促纤维增生以及黏液变性,核分裂象罕见;少数可见间变特征,如核分裂象 $\geq 4/10$ 个高倍视野 (HPF),肾小球样微血管增生,坏死少见,尸检病例可见局灶性坏死,同时具有侵袭性生物学行为,此外,还有少数可见节细胞或节细胞样分化,神经毡岛样结构,偶见嗜酸性粒细胞,通常无 Rosenthal 纤维。由于弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤罕见且缺乏长期临床随访,故 WHO 中枢神经系统肿瘤分类未给出具体分级。本文患儿组织学形态表现为纤维背景和纤维分隔下胞质透亮的小圆肿瘤细胞呈巢团样分布,亦可见神经纤维内散在分布的肿瘤细胞,未见坏死和核分裂象。早期文献中具有类似组织学形态特征的病例绝大多数诊断为少突胶质细胞瘤或少突胶质细胞瘤病^[9-16],实际上,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤具有独立的分子遗传学特征,即 75% 患者存在 *BRAF KIAA1549* 基因融合以及单独 1p 缺失或者 1p/19q 共缺失,而无 *BRAF V600E* 和 *IDH* 基因突变。而 Dodgshun 等^[17] 报告的 9 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者均存在 *BRAF V600E* 基因突变。因此,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的分子遗传学改变是相当复杂且涉及多个基因通路变异,推测肿瘤异质性是导致分子遗传学多样的原因之一。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版对该肿瘤发病机制的阐述并不十分清楚。总结 28 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者的分子遗传学特点发现,单独 1p 缺失率为 67.86% (19/28)、1p/19q 共缺失率为 17.86% (5/28)、无缺失率为 14.29% (4/28)^[6-7,18],提示肿瘤易出现单独 1p 缺失。有文献报道,1p/19q 共缺失以及单独 1p 或 19q 缺失可能是有效评价肿瘤恶性的潜在生物学行为指标,可以提高患者对药物化疗的敏感性,尤其是替莫唑胺^[19]。具有少突胶质细胞瘤组织学形态的儿童胶质源性肿瘤和弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤通常不存在 *IDH1/2* 基因突变^[20],且约 70% 的 WHO II ~ IV 级成人胶质瘤表达 *IDH1*,故 *IDH1/2* 可以作为弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤与成人胶质

瘤鉴别诊断的可靠指标。

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤在临床表现、影像学和组织学形态上极易与其他中枢神经系统肿瘤和炎症性病变相混淆,极易误诊,应注意与少突胶质细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、脑室外中枢神经细胞瘤和炎症性病变相鉴别。(1)少突胶质细胞瘤:二者发病年龄和影像学表现存在差异,组织学形态均有少突胶质细胞样肿瘤细胞,但少突胶质细胞瘤缺乏神经元分化且 *IDH1* 呈阳性,而弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤 *IDH1* 呈阴性、*Syn* 呈阳性,二者分子遗传学存在一定重叠即 1p/19q 共缺失,但约 75% 的弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤还可出现 *BRAF KIAA1549* 基因融合和单独 1p 缺失。值得注意的是,2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版单独阐述低级别儿童弥漫性胶质瘤,具有独特的临床过程和分子遗传学特征,其中,儿童少突胶质细胞瘤 *IDH1* 呈阴性且无 1p/19q 共缺失,而存在 *BRAF KIAA1549* 基因融合^[21]。(2)毛细胞型星形细胞瘤:发病年龄更趋年轻化,组织学形态以少突胶质细胞瘤样细胞占主导,个别患者可见脑组织内广泛播散,约 70% 的患者出现 *BRAF KIAA1549* 基因融合。有文献报道,丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路异常可以导致肿瘤发生,该通路异常包括 *BRAF* 基因突变和融合、纤维母细胞生长因子受体 1 (*FGFR1*) 基因突变和结构重排、I 型神经纤维瘤病 (*NF1*) 基因突变等。弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤和毛细胞型星形细胞瘤发病机制均与 MAPK 信号转导通路有关,> 50% 的低级别儿童弥漫性胶质瘤存在 *FGFR1* 基因异常^[22-24]。虽然二者分子遗传学有重叠,但组织学形态弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤可见神经元分化,而毛细胞型星形细胞瘤具有双向分化特征,并可见 Rosenthal 纤维和嗜酸性小体。(3)脑室外中枢神经细胞瘤:二者发病年龄和影像学表现存在差异,组织学形态具有相似之处,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤 NeuN 呈阴性;脑室外中枢神经细胞瘤 NeuN 和 *Syn* 均呈阳性,*Olig-2* 呈阴性,且分子遗传学无基因异常,可资鉴别。(4)炎症性病变:二者均表现为脑脊液蛋白定量升高,影像学疑似结核病改变,组织学形态和免疫组织化学染色可资鉴别。本文患儿无特征性临床表现,影像学表现类似特殊感染或炎症改变,首先考虑结核病,腰椎穿刺脑脊液检查仅见蛋白定量轻度升高,细菌、真菌、抗酸杆菌、新型隐球菌和寄生虫涂片均呈

阴性,血清 T-SPOT.TB 试验呈阴性,故不支持结核病。有文献报道,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤脑脊液蛋白定量和细胞学检查常呈阴性,明确诊断常需脑膜组织活检术,究其原因可能是由于肿瘤周围密集的促纤维结缔组织高度增生阻止肿瘤细胞扩散^[25]。研究显示,少突胶质细胞瘤和脑室外中枢神经细胞瘤在分子遗传学上有一定重叠^[26],即如果脑室外中枢神经细胞瘤出现 1p/19q 共缺失,则为少突胶质细胞瘤成分。

关于弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤的原发灶,一项纳入 15 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者的研究显示,7 例(7/15)脊髓内可见结节或肿物并伴弥漫性软脑膜强化和囊性变,提示肿瘤可能原发于脊髓并伴脑组织内播散^[7,9,13,27]。弥漫性软脑膜播散是否是此类肿瘤恶性侵袭性生物学行为的有力证据?矛盾的是,此类肿瘤又表现出相对惰性的生物学行为。Chiang 等^[18]报告 14 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者,5 例(5/14)MRI 表现为肿瘤仅位于脊髓内,呈囊实性改变,未出现弥漫性软脑膜播散,Ki-67 抗原标记指数较低($< 5\%$),5 例(5/14)出现单独 1p 缺失,4 例(4/14)出现 *BRAF KIAA1549* 基因融合,随访(2 个月至 7.50 年)预后均较好。上述研究提示弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤可能的生物学衍化过程,即原发灶位于脊髓,随着时间进展,肿瘤细胞沿着脑脊液和血管周围间隙自软脑膜向脑实质内播散,恶性程度显著增加,表明肿瘤在不同时期可能出现不同影像学特征,并非所有的弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤均有典型的软脑膜和脑实质内播散。因此,早期诊断具有一定挑战性。另一种观点认为,弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤可能是由于孤立的胶质神经元祖细胞在原始迁移过程中受到阻止而在软脑膜上形成的肿瘤。原始胚胎干细胞(ESCs)具有多向分化潜能,可以分化为神经元或具有少突胶质和星形胶质特征的细胞,在各自分化过程中如果出现基因异常,则可以导致肿瘤发生。结合本文患儿发生部位,认为原发于脊髓并出现脑脊膜播散的肿瘤不能排除弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤。

由于弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤是一种惰性肿瘤,2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版未给出明确分级,该肿瘤累及范围广泛,故手术无法完整切除。研究显示,药物化疗和(或)全脑脊髓放射治疗有一定疗效,尤其对于出现恶性侵

袭性生物学行为的患者,替莫唑胺更加有效^[19]。因此,明确肿瘤分子遗传学特点是否可以指导临床实施靶向治疗、合理用药和提高生存率,成为迫切需要解决的难题。弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤均为散发,预后多样,虽然有个别复发和恶变的报道,但大多数生长缓慢伴继发性脑积水。Schniederjan 等^[7]对 24 例弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤患者进行随访,9 例(37.50%)于发病后 3 个月至 21 年死亡,平均生存期为 3 年,8 例(33.33%)生存期 > 10 年,余 7 例生存。Ki-67 抗原标记指数 $\geq 4\%$ 和(或)出现肾小球样血管增生的患者,生存率显著降低。本文患儿病情进展迅速,发病后 6 个月死亡,组织学形态未见肾小球样血管增生、坏死和核分裂象,但 Ki-67 抗原标记指数 $\geq 4\%$,提示 Ki-67 抗原标记指数可能是独立的预后预测因素。

综上所述,对于此类好发于儿童、临床以重度脑积水为首发症状、脑脊液蛋白定量轻度升高而细胞学检查阴性、影像学表现疑似结核病或其他炎症性病变和仅出现脊髓占位效应、组织学形态表现为少突胶质细胞样肿瘤细胞与神经元混杂的弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤,即特殊临床特征、特殊生长方式和特殊分子遗传学特征,应提高警惕,综合免疫组织化学染色和分子遗传学作出明确判断,以期临床提供更精准的病理学诊断。

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki Hi, Wiestler OD. World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: international agency for research on cancer[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016: 803-820.
- [2] Yan XL. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 17:120.[阎晓玲. 弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:120.]
- [3] Cho HJ, Myung JK, Kim H, Park CK, Kim SK, Chung CK, Choi SH, Park SH. Primary diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors[J]. Brain Tumor Pathol, 2015, 32:49-55.
- [4] Beck DJ, Russell DS. Oligodendrogliomatosis of the cerebrospinal pathway[J]. Brain, 1942, 65:352-372.
- [5] Yamamoto T, Komori T, Shibata N, Toyoda C, Kobayashi M. Multifocal neurocytoma/gangliocytoma with extensive leptomeningeal dissemination in the brain and spinal cord[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20:363-370.
- [6] Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, Mosier S, Lin MT, Eberhart CG, Burger PC. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity [J]. Acta Neuropathol, 2012, 124:627-641.
- [7] Schniederjan MJ, Alghamdi S, Castellano - Sanchez A, Mazewski C, Brahma B, Brat DJ, Brathwaite CD, Janss AJ. Diffuse leptomeningeal neuroepithelial tumor: 9 pediatric cases

- with chromosome 1p/19q deletion status and IDH1 (R132H) immunohistochemistry[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37:763-771.
- [8] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling AV, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [9] Armao DM, Stone J, Castillo M, Mitchell KM, Bouldin TW, Suzuki K. Diffuse leptomeningeal oligo - dendrogliomatosis: radiologic/pathologic correlation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21:1122-1126.
- [10] Bae JY, Choi BO, SunWoo IN, Kim DI, Cho SH, Kim TS. Diffuse cerebrospinal gliomatosis with extensive leptomeningeal spread[J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41:517-521.
- [11] Bourne TD, Mandell JW, Matsumoto JA, Jane JA Jr, Lopes MB. Primary disseminated leptomeningeal oligodendroglioma with 1p deletion: case report[J]. *J Neurosurg*, 2006, 105 (6 Suppl):465-469.
- [12] Stöbberg T, Deniz Y, Esteite N, Jacobsson B, Mousavi-Jazi M, Dahl H, Zwegyberg Wirgart B, Grillner L, Linde A. A case of diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis associated with HHV-6 variant A[J]. *Neuropediatrics*, 2002, 33:266-270.
- [13] Chen R, Macdonald DR, Ramsay DA. Primary diffuse leptomeningeal oligodendroglioma: case report[J]. *J Neurosurg*, 1995, 83:724-728.
- [14] Gilmer-Hill HS, Ellis WG, Imbesi SG, Boggan JE. Spinal oligodendroglioma with gliomatosis in a child: case report[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(1 Suppl):109-113.
- [15] Ng HK, Poon WS. Diffuse leptomeningeal gliomatosis with oligodendroglioma[J]. *Pathology*, 1999, 31:59-63.
- [16] Huang T, Zimmerman RA, Perilongo G, Kaufman BA, Holden KR, Carollo C, Chong WK. An unusual cystic appearance of disseminated low-grade gliomas [J]. *Neuroradiology*, 2001, 43: 868-874.
- [17] Dodgshun AJ, SantaCruz N, Hwang J, Ramkissoon SH, Malkin H, Berghold G, Manley P, Chi S, MacGregor D, Goumnerova L, Sullivan M, Ligon K, Beroukhir R, Herrington B, Kieran MW, Hansford JR, Bandopadhyay P. Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: treatment outcomes and BRAF alterations including V600E mutation [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128:293-302.
- [18] Chiang JC, Harreld JH, Orr BA, Sharma S, Ismail A, Segura AD, Ellison DW. Low-grade spinal glioneuronal tumors with BRAF gene fusion and 1p deletion but without leptomeningeal dissemination[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134:159-162.
- [19] Lyle MR, Dolia JN, Fratkin J, Nichols TA, Herrington BL. Newly identified characteristics and suggestions for diagnosis and treatment of diffuse leptomeningeal glioneuronal/neuroepithelial tumors: a case report and review of the literature [J]. *Child Neurol Open*, 2015:ID2329048.
- [20] Jones DT, Kieran MW, Bouffet E, Alexandrescu S, Bandopadhyay P, Bornhorst M, Ellison D, Fangusaro J, Fisher MJ, Foreman N, Fouladi M, Hargrave D, Hawkins C, Jabado N, Massimino M, Mueller S, Perilongo G, Schouten van Meeteren AY, Tabori U, Warren K, Waanders AJ, Walker D, Weiss W, Witt O, Wright K, Zhu Y, Bowers DC, Pfister SM, Packer RJ. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20:160-173.
- [21] Kumar A, Pathak P, Purkait S, Faruq M, Jha P, Mallick S, Suri V, Sharma MC, Suri A, Sarkar C. Oncogenic KIAA1549-BRAF fusion with activation of the MAPK/ERK pathway in pediatric oligodendrogliomas[J]. *Cancer Genet*, 2015, 208:91-95.
- [22] Jones DT, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz HJ, Zichner T, Lambert SR, Ryzhova M, Quang DA, Fontebasso AM, Stütz AM, Hutter S, Zuckermann M, Sturm D, Gronych J, Lasitschka B, Schmidt S, Seker-Cin H, Witt H, Sultan M, Ralser M, Northcott PA, Hovestadt V, Bender S, Pfaff E, Stark S, Faury D, Schwartzentruber J, Majewski J, Weber UD, Zapotka M, Raeder B, Schlesner M, Worth CL, Bartholomae CC, von Kalle C, Imbusch CD, Radomski S, Lawerenz C, van Sluis P, Koster J, Volckmann R, Versteeg R, Lehrach H, Monoranu C, Winkler B, Unterberg A, Herold-Mende C, Milde T, Kulozik AE, Ebinger M, Schuhmann MU, Cho YJ, Pomeroy SL, von Deimling A, Witt O, Taylor MD, Wolf S, Karajannis MA, Eberhart CG, Scheurlen W, Hasselblatt M, Ligon KL, Kieran MW, Korbel JO, Yaspo ML, Brors B, Felsberg J, Reifenberger G, Collins VP, Jabado N, Eils R, Lichter P, Pfister SM; International Cancer Genome Consortium Ped Brain Tumor Project. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma[J]. *Nat Genet*, 2013, 45:927-932.
- [23] Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, Tang B, Hauptfear K, Punchihewa C, Easton J, Mulder H, Boggs K, Shao Y, Rusch M, Becksfors J, Gupta P, Wang S, Lee RP, Brat D, Peter Collins V, Dahiya S, George D, Konomos W, Kurian KM, McFadden K, Serafini LN, Nickols H, Perry A, Shurtleff S, Gajjar A, Boop FA, Klimo PD Jr, Mardis ER, Wilson RK, Baker SJ, Zhang J, Wu G, Downing JR, Tatevossian RG, Ellison DW. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:833-845.
- [24] Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, Orisme W, Punchihewa C, Parker M, Qaddoumi I, Boop FA, Lu C, Kandath C, Ding L, Lee R, Huether R, Chen X, Hedlund E, Nagahawatte P, Rusch M, Boggs K, Cheng J, Becksfors J, Ma J, Song G, Li Y, Wei L, Wang J, Shurtleff S, Easton J, Zhao D, Fulton RS, Fulton LL, Dooling DJ, Vadodaria B, Mulder HL, Tang C, Ochoa K, Mullighan CG, Gajjar A, Kriwacki R, Sheer D, Gilbertson RJ, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Baker SJ, Ellison DW; St. Jude Children's Research Hospital-Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas[J]. *Nat Genet*, 2013, 45:602-612.
- [25] Gardiman MP, Fassan M, Nozza P, Orvieto E, Garrè ML, Milanaccio C, Severino M, Perilongo G, Giangaspero F. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumours: clinico-pathological follow-up[J]. *Pathologica*, 2012, 104:428-431.
- [26] Perry A, Scheithauer BW, Macaulay RJ, Raffel C, Roth KA, Kros JM. Oligodendrogliomas with neurocytic differentiation: a report of 4 cases with diagnostic and histogenetic implication [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61:947-955.
- [27] Gardiman MP, Fassan M, Orvieto E, D'Avella D, Denaro L, Calderone M, Severino M, Scarsello G, Viscardi E, Perilongo G. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors: a new entity [J]? *Brain Pathol*, 2010, 20:361-366.

(收稿日期:2018-05-18)