

局灶性皮质发育不良 II 型与组织学相似疾病的病理学鉴别诊断要点

李海南 李智

【摘要】 皮质发育畸形是一种临床常见的难治性癫痫,而局灶性皮质发育不良 II 型(FCD II 型)则是其最具组织学特征的类型,准确甄别 FCD II 型具有重要临床价值。然而,似结节性硬化症、半侧巨脑症等癫痫相关疾病的组织学形态和免疫表型与 FCD II 型存在不同程度的重叠。本文拟结合最新研究进展和自身工作体会阐述如何通过组织学形态鉴别诊断 FCD II 型与半侧巨脑症、结节性硬化症,并更好地理解它们之间的关系。

【关键词】 皮质发育畸形, II 组; 神经节瘤; 神经节神经胶质瘤; 结节性硬化症; 诊断, 鉴别; 病理学; 综述

Pathological differential diagnosis of focal cortical dysplasia type II and its mimic lesions

LI Hai-nan¹, LI Zhi²

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

²Department of Pathology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: LI Zhi (Email: lizhi@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Malformation of cortical development (MCD) accounts for the majority of drug-resistant epilepsy, focal cortical dysplasia type II (FCD II) is the most common and most characteristic. It is of great significance to correct diagnosis for FCD II. However, there are so many diseases which are similar with FCD II in morphology and immune phenotype, such as tuberous sclerosis complex (TSC), hemimegalencephaly (HME), etc. In this paper, based on the latest research progress and our experience, we will introduce their relationship and explain how to distinguish them histologically.

【Key words】 Malformations of cortical development, group II; Ganglioneuroma; Ganglioglioma; Tuberous sclerosis; Diagnosis, differential; Pathology; Review

This study was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2017A030313779) and Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. A2019315).

Conflicts of interest: none declared

癫痫是一种具有持久性致病倾向特征的脑部疾病,而神经元异常过度、同步放电活动导致的一系列临床表现被称为癫痫发作,其中约 30% 的患者通过单纯药物治疗仍难以控制发作^[1],被归类于难治性癫痫。在难治性癫痫病例中约有 19.8% 为皮质发

育畸形(MCD)^[2],而局灶性皮质发育不良(FCD)则是其中最为常见的病理类型。2011 年, *Clin Neuropathol* 公布局灶性皮质发育不良分类系统诊断共识,在 I ~ III 型中以 FCD II 型为常见病理类型^[3],约占皮质发育畸形的 45.3%^[2],是组织学形态最具特征性、致病灶切除后患者获益最大的亚型,高达 80% 的患者术后发作得以有效控制^[4],因此,通过组织学对 FCD II 型进行诊断与鉴别诊断尤为重要。然而在临床实践中,与 FCD II 型组织学表现相似的疾病还有结节性硬化症(TSC)、半侧巨脑症(HME)、神经节细胞瘤(gangliocytoma)、神经节细胞胶质瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.07.017

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(2017A030313779);
广东省医学科学技术研究基金资助项目(项目编号:A2019315)

作者单位:510510 广州,广东三九脑科医院病理科(李海南);
510080 广州,广东省人民医院病理科(李智)

通讯作者:李智,Email:lizhi@mail.sysu.edu.cn

等,临床均以癫痫发作为主要表现,同时伴有不同程度形态异常的神经元。因此,如何鉴别并理清上述组织学相似疾病之间的关系,是临床病理诊断工作的重点问题。

一、组织病理学特征

FCD II 型是一种以皮质神经元分层结构紊乱伴特征性异常神经元为特征的皮质发育不良,其中,特征性异常神经元包括异型神经元(dysmorphic neurons)和“气球”样细胞(balloon cells);组织学形态仅有异型神经元无“气球”样细胞,为 FCD II a 型;异型神经元和“气球”样细胞同时存在者,则为 FCD II b 型。镜下异型神经元特征性表现为体积异常增大(直径为正常锥体细胞的 2~3 倍),核仁明显,胞质内 Nissl 小体聚集且分布于邻近胞膜的胞质周边区域,胞质内磷酸化或非磷酸化神经微丝蛋白(NF)聚集。异型神经元与正常神经元均表达神经元标志物神经元核抗原(NeuN)以及微管相关蛋白-2(MAP-2),但异型神经元同时还强阳性表达 NF(克隆号:2F11)和 NF(克隆号:SMI32),具鉴别意义^[2]。“气球”样细胞是一种胞体巨大、胞质嗜伊红均质、缺乏 Nissl 小体、胞核偏位的巨大细胞,大多表达波形蛋白(Vim)、巢蛋白(Nes),部分表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、MAP-2,但不表达 NeuN,因此认为是神经元和胶质细胞的前体细胞^[3]。有研究显示,FCD II a 型和 FCD II b 型均与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路过度活化相关,导致其下游蛋白 PS6 在异型神经元和“气球”样细胞均呈高表达^[5]。

异型神经元和“气球”样细胞在 FCD II 型中累及范围不同,有时仅见小灶性异型神经元和数个散在分布“气球”样细胞,临床病理诊断尤应避免漏诊。FCD II 型有以下临床病理学特征:(1)FCD II 型在难治性癫痫患者中好发于额叶,约占 51.6%^[2]。(2)FCD II 型患者的癫痫发作中位年龄约为 5.6 岁,早于 FCD I 型、海马硬化、癫痫相关性肿瘤患者^[2]。(3)FCD II 型患者 MRI 阳性比例明显高于 FCD I 型,尤其是 FCD II 型患者 T₂WI 序列抑水相可见典型“穿通征”,即发育不良的皮质向脑室周围呈逐渐变窄的放射状高信号延伸带。(4)FCD II 型患者异型神经元常见于皮质第 2~6 层,“气球”样细胞则更多分布在灰白质交界区。异型神经元和“气球”样细胞邻近皮质神经元分层结构严重紊乱,神经元排列极向完全消失,第 5 层外可见大小类似该层锥体细胞且

突起紊乱的“巨大神经元”分布广泛,甚至仅可辨认分子层。鉴于上述病理学特征,临床病理诊断中应做到:(1)充分取材,尤其对于高峰年龄、好发部位的病变,从取材到阅片过程均应提高警惕。(2)对于镜下皮质分层结构严重紊乱、第 5 层外“巨大神经元”弥漫性分布的致痫灶,应提高警惕,全面仔细观察,这些皮质邻近区域可能存在异型神经元和“气球”样细胞,免疫组化 Vim、PS6、SMI32、NeuN 染色阳性有助于识别病变细胞累及范围小、细胞数目少的致痫灶。值得注意的是:(1)并非所有 SMI32 阳性神经元均定义为异型神经元而诊断为 FCD II 型,部分 FCD I 型中未成熟神经元或“巨大神经元”可弱阳性表达 SMI32,海马锥体细胞亦可弱阳性表达 SMI32。(2)并非所有“气球”样细胞均表达 Vim,应结合组织学形态综合区别异型神经元和“气球”样细胞,PS6 阳性对异型神经元或“气球”样细胞有重要鉴别价值。(3)异型神经元和“气球”样细胞在病灶中心聚集成群,可分布于整个皮质,“气球”样细胞亦可孤立于白质内;有时远离病灶中心也可见个别散在分布的异型神经元,提示病理科医师应尽最大可能寻找病灶中心,病灶中心常位于脑沟底处。

二、诊断与鉴别诊断

1. 与神经节细胞瘤或神经节细胞胶质瘤相鉴别 FCD II 型的异型神经元和“气球”样细胞在皮质聚集,其间胶质细胞不同程度增生,应注意与神经节细胞瘤或神经节细胞胶质瘤相鉴别。神经节细胞瘤的异型神经元均为胞体异常增大伴大量 Nissl 小体聚集的分布相对均匀的体积增大的锥体细胞;神经节细胞胶质瘤的肿瘤性神经元呈胞体大小不等、成簇分布的小圆形或神经节细胞样肿瘤细胞,少见 Nissl 小体聚集;神经节细胞瘤 CD34^[6]和 BRAF V600E^[7]阳性可资与 FCD II 型相鉴别。FCD II b 型的“气球”样细胞具有独特的组织学特征,而在神经节细胞瘤中较为少见。值得注意的是,单个“气球”样细胞也可表达 CD34,其阳性模式主要为细胞周边丝状阳性或胞膜阳性,可资与神经节细胞瘤的簇状或“散沙”状阳性相鉴别。CD34 是一种存在于造血干细胞(HSCs)、血管内皮细胞和神经干细胞(NSCs)的糖蛋白,近年已在许多研究中作为重要的干细胞标志物^[8]。在癫痫性脑病的病理诊断中,CD34 在长期颞叶癫痫相关性肿瘤或病变中具有较高的阳性表达率^[6],侧面反映了致痫灶内神经元发育不成熟或异常分化。然而根据笔者的经验,以及

表 1 FCD II 型与半侧巨脑症、结节性硬化症的组织学鉴别要点

Table 1. Histological differential diagnosis of FCD II, HME and TSC

鉴别要点	FCD II 型	HME	TSC
相同之处	皮质神经元排列严重紊乱,可见异型神经元和(或)“气球”样细胞,异型神经元表达 NeuN、SMI32 和 PS6,“气球”样细胞表达 Vim、Nes 和 GFAP		
不同之处			
临床表现	影像学表现轻微且局限	发病年龄更早,影像学表现为局部或大片脑回膨胀	多于幼儿期发病,为多系统受累的家庭遗传性疾病,影像学表现明显,头部 CT 可见钙化
组织学形态	局灶性异型神经元,“气球”样细胞常见于灰白质交界区,钙化少见	异型神经元和“气球”样细胞见于灰质全层和白质,胶质细胞增生,钙化少见	异型神经元和“气球”样细胞分布于全皮质、白质深部甚至脑室周围,胶质细胞增生,钙化常见
基因突变	约 46% 患者 mTOR 信号转导通路相关基因发生体细胞突变 ^[11]	约 30% 患者 mTOR 信号转导通路相关基因发生体细胞突变 ^[12]	TSC1 或 TSC2 基因种系突变

FCD, focal cortical dysplasia, 局灶性皮质发育不良; HME, hemimegalencephaly, 半侧巨脑症; TSC, tuberous sclerosis complex, 结节性硬化症; NeuN, neuronal nuclei, 神经元核抗原; Vim, vimentin, 波形蛋白; Nes, Nestin, 巢蛋白; GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白; mTOR, mammalian target of rapamycin, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

Knerlich-Lukoschus 等^[9]的研究结果, FCD II a 型并无 CD34 阳性细胞, 因此, CD34 能否成为病理诊断 FCD II b 型的特异性标志物尚待进一步明确。目前 FCD II a 型与 FCD II b 型的关系尚未阐明, CD34 仅表达于 FCD II b 型可从侧面反映二者的病因和生物学特点有所不同, 其中, 以 FCD II b 型与癫痫相关性肿瘤的关系更加密切。笔者在临床实践中确实发现, 神经节细胞瘤或神经节细胞胶质瘤存在异型神经元和(或)“气球”样细胞, 此时如何界定病变性质颇为困惑。笔者的经验是, 在单纯神经节细胞瘤或神经节细胞胶质瘤中不应存在“气球”样细胞, 若发现上述情况建议定义为“双重病变(double pathology)”, 而且这种“气球”样细胞可能与肿瘤并无关联性, 这一观点也被其他神经病理工作者所采纳^[10]。

2. 与结节性硬化症相鉴别 约有 90% 的结节性硬化症(TSC)患者伴发癫痫, 且发病年龄较早, 其中 2/3 为难治性癫痫, 累及脑部的病变为皮质发育畸形和(或)室管膜下巨细胞型星形细胞瘤(SEGA)。结节性硬化症累及皮质的皮质发育畸形组织学形态与 FCD II b 型极为相似, 均可见明显的异型神经元和“气球”样细胞, 且二者免疫表型也十分相似甚至完全相同, 均表达 SIM32、Vim 和 PS6, 组织病理学诊断与鉴别诊断颇为困难(表 1)。究其原因, 结节性硬化症和 FCD II b 型最终均激活 mTOR 信号转导通路, 导致神经元和胶质细胞的前体细胞过度增生, 其下游蛋白聚集于胞质而出现相似的组织学形态。二者不同之处在于, 结节性硬化症系 TSC1 或 TSC2 基因种系突变引起的常染色体显性遗传性疾病, 可以累及皮肤、脑、头面部、心脏、肾脏、肺等器官, 造成全身器官异常分化并形成肿瘤; FCD II b 型

系 mTOR 信号转导通路相关基因发生体细胞突变所致^[11], 因此, 二者的鉴别诊断至关重要。(1)并非所有的结节性硬化症均有皮肤、肾脏、心脏等其他器官受累表现, 一旦发生 TSC1 或 TSC2 基因致病性种系突变即可明确诊断^[13], 因此, 对于组织学表现为 FCD II b 型的患者必须行基因检测以排除结节性硬化症。(2)并非所有发生 TSC1 或 TSC2 基因突变的 FCD II 型或室管膜下巨细胞型星形细胞瘤均为结节性硬化症, 约有 12.5% 的 FCD II 型病例可发生 TSC1 或 TSC2 基因体细胞突变^[14], 因此, 明确诊断结节性硬化症需同时对患者及其父母进行基因检测, 以确定 TSC1 或 TSC2 基因突变为致病性种系突变。如何鉴别诊断 FCD II b 型与结节性硬化症, 笔者的经验是: (1)结节性硬化症患者癫痫发作出现的时间更早, 好发于学龄前期, 症状更严重, 常有家族史, 以及皮肤、肾脏、心脏等多系统疾病, 头部 CT 大多可见钙化且为多发病灶。(2)组织病理学检查结节性硬化症的病变范围更广泛, 皮质全层至白质深层甚至脑室周围均可见大量异型神经元和“气球”样细胞, 间质内可见更丰富的胶质纤维, 此外, 钙化亦更加常见。

3. 与半侧巨脑症相鉴别 半侧巨脑症是一种十分罕见的皮质发育畸形, 与严重癫痫发作相关, 显著特征是单侧不对称性脑回肿胀、肥大, 可累及数个脑回甚至整个大脑半球, 组织学形态与 FCD II 型极其相似, 可表现为 FCD II a 型或 FCD II b 型, 免疫表型和基因检测也有相似表现(表 1)。这是由于 FCD II 型与半侧巨脑症属于同一种疾病, 二者具有相同的发病机制, 均为 mTOR 信号转导通路相关基因发生体细胞突变导致的 mTOR 通路过度激活, 继而出

现相应的细胞改变和临床表现^[15];不同之处是,二者体细胞的突变时间处于神经上皮祖细胞发育分化的不同分裂周期,基因表达的起始时间决定病变大小,例如,起始时间处于第 31 或 32 分裂周期,累及 1 个脑回的局灶性病变,则为 FCD II 型,基因突变开始更早,病变可能涉及多个相邻脑回甚至整个脑叶,则进展为半侧巨脑症。值得注意的是,半侧巨脑症出现癫痫发作的时间早于结节性硬化症和 FCD II 型,以出生时或新生儿期好发;此外,影像学提示多个脑回不对称性肿胀、肥大,此为其重要临床表现,与结节性硬化症不同,FCD II 型和半侧巨脑症较少见钙化,可资后两者与结节性硬化症相鉴别。

难治性癫痫一直是病理诊断之难点,除开展癫痫病理诊断的医疗中心较少外,组织学结构和细胞形态的复杂性也是鉴别诊断困难的原因之一。FCD II 型是临床最为常见的皮质发育畸形,也是最需鉴别诊断的类型。熟悉并掌握其临床病理特征、充分取材、全面细致观察、进行必要的免疫组化染色和基因检测,可避免误诊或漏诊,掌握其发病机制有助于与组织学相似的疾病相鉴别。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51:1069-1077.
- [2] Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widman G, Schramm J, Becker A, Braun KP, Leijten F, Baayen JC, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, Hartl E, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Delgado RT, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Garganis K, Rosenow F, Hermsen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G; EEBB Consortium. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1648-1656.
- [3] Blümcke I, Mühlebner A. Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system - practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee[J]. *Clin Neuropathol*, 2011, 30:164-177.
- [4] Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, Rey G, Morrison G, Ragheb J, Vinters HV, Resnick T, Duchowny M. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63:758-769.
- [5] Rossini L, Villani F, Granata T, Tassi L, Tringali G, Cardinale F, Aronica E, Spreafico R, Garbelli R. FCD type II and mTOR pathway: evidence for different mechanisms involved in the pathogenesis of dysmorphic neurons[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 129:146-156.
- [6] Blümcke I, Giencke K, Wardelmann E, Beyenburg S, Kral T, Sarioglu N, Pietsch T, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD. The CD34 epitope is expressed in neoplastic and malformative lesions associated with chronic, focal epilepsies[J]. *Acta Neuropathol*, 1999, 97:481-490.
- [7] Chappé C, Padovani L, Scavarda D, Forest F, Nanni-Metellus I, Loundou A, Mercurio S, Fina F, Lena G, Colin C, Figarella-Branger D. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF (V600E) mutation and expression[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23: 574-583.
- [8] Lin G, Finger E, Gutierrez-Ramos JC. Expression of CD34 in endothelial cells, hematopoietic progenitors and nervous cells in fetal and adult mouse tissues[J]. *Eur J Immunol*, 1995, 25:1508-1516.
- [9] Knerlich-Lukoschus F, Connolly MB, Henderson G, Steinbok P, Dunham C. Clinical, imaging, and immunohistochemical characteristics of focal cortical dysplasia type II extratemporal epilepsies in children: analyses of an institutional case series[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 19:182-195.
- [10] Marucci G, Martinoni M, Giulioni M. Relationship between focal cortical dysplasia and epilepsy-associated low-grade tumors: an immunohistochemical study[J]. *APMIS*, 2013, 121: 22-29.
- [11] Nakashima M, Saito H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type II b[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78:375-386.
- [12] Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, Kim S, Dixon-Salazar L, Heiberg A, Scott E, Bafna V, Hill KJ, Collazo A, Funari V, Russ C, Gabriel SB, Mathern GW, Gleeson JG. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly[J]. *Nat Genet*, 2012, 44:941-945.
- [13] 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.
- [14] Lim JS, Gopalappa R, Kim SH, Ramakrishna S, Lee M, Kim WI, Kim J, Park SM, Lee J, Oh JH, Kim HD, Park CH, Lee JS, Kim S, Kim DS, Han JM, Kang HC, Kim HH, Lee JH. Somatic mutations in TSC1 and TSC2 cause focal cortical dysplasia[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100:454-472.
- [15] Sarnat HB. The 2016 bernard sachs lecture: timing in morphogenesis and genetic gradients during normal development and in malformations of the nervous system[J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 83:3-13.

(收稿日期:2020-07-10)

(本文编辑:彭一帆)