

# 儿童黏液样胶质神经元肿瘤一例

王孟泽 杨雷 赵迁浩

【关键词】 神经胶质瘤； 侧脑室； 儿童； 病例报告

【Key words】 Glioma; Lateral ventricles; Child; Case reports

## Myxoid glioneuronal tumor in children: one case report

WANG Meng-ze, YANG Lei, ZHAO Qian-hao

Department of Neurosurgery, Kunming Children's Hospital, Kunming 650000, Yunnan, China

Corresponding author: ZHAO Qian-hao (Email: zhaoqianhao@etyy.cn)

Conflicts of interest: none declared

患儿 男性,4岁2个月。外院检查发现右侧侧脑室占位性病变1周,于2021年9月26日入院。患儿7天前(9月19日)不明原因发热,高热(体温39.4℃)时伴惊厥发作1次,数分钟后症状自行缓解,于发病当日至当地医院就诊,诊断为“肠系膜淋巴结炎”,予布洛芬4 ml(2 g/100 ml)口服并冰袋物理降温,体温降至正常后行头部CT检查,考虑“右侧侧脑室额角占位性病变”可能,后经MRI确诊为“右侧侧脑室额角病变”。为求进一步诊断与治疗,于2021年9月26日至我院就诊,门诊以“右侧侧脑室占位性病变”收入院。患儿自发病以来,精神、饮食、睡眠欠佳,大小便正常,近3个月体重无明显变化。既往史、个人史及家族史均无特殊。

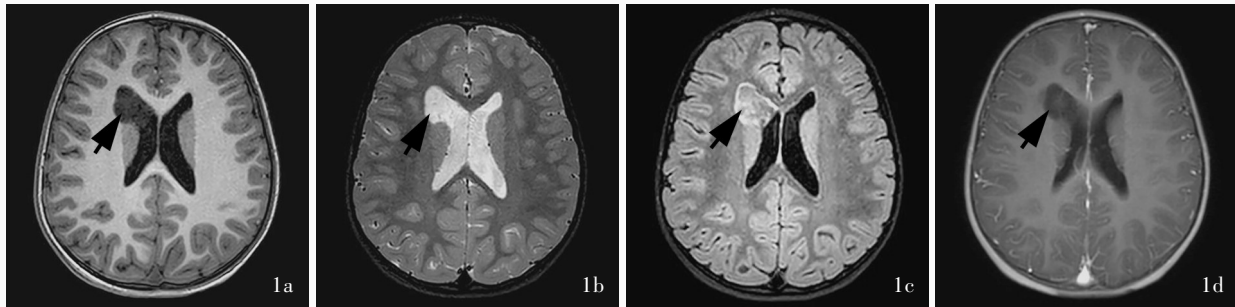
诊断与治疗经过 入院后体格检查:体温36.8℃,心率为105次/min,呼吸22次/min,身高为101 cm,体重14.50 kg。心、肺、腹部检查无明显异常;神志清楚,言语流利,反应淡漠,对答基本切题,注意力不集中,定向力基本正常,颈部柔软;双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm,对光反射灵敏,眼球追物反应正常,双侧眼动灵活,无眼震,角膜K-F环阴性;双侧额纹、鼻唇沟对称等深,嗅觉、视觉及听觉等脑神经检查不配合;四肢可见自主活动,步态正常,协调性欠佳,四肢肌力5级、肌张力正常,四肢腱反射正常,双侧病理征、Kernig征、Brudzinski征阴

性,脑膜刺激征阴性。实验室检查未见明显异常。长程视频脑电图(LT-VEEG)监测正常。入院第2和3天(9月27和28日)影像学检查:胸部X线,肝、胆、胰、脾、肾彩超未见明显异常;腹部彩超于右中腹及脐周探及数枚肠系膜淋巴结,大小约为1.10 cm×0.50 cm;头部MRI显示右侧侧脑室额角异常信号,邻近脑组织轻度受压,可见不规则T<sub>1</sub>WI低信号影、T<sub>2</sub>WI和FLAIR高信号影,“占位”组织最大层面约2.50 cm×2.00 cm×2.10 cm,内似有分隔;增强后其内可见片状轻度强化影,余脑实质未见异常信号,扩散加权成像(DWI)未见扩散受限(图1)。影像学诊断为“右侧侧脑室额角占位性病变”。经家属同意,于2021年10月2日在全身麻醉下行开颅显微镜下侧脑室病变切除术,显微镜下可见病灶位于右侧侧脑室额角,质地柔软,呈灰白色,边界清晰,分块全部切除。手术顺利,术毕转至外科重症监护病房(SICU),麻醉苏醒后拔除气管插管,予止血、抗感染药物治疗。术后病理检查结果:大体标本观察,手术切除标本为灰白色破碎组织,总体积约2.00 cm×1.90 cm×0.50 cm,部分呈胶冻样。HE染色,肿瘤细胞呈片状分布,胞核苏木精染色呈蓝色,胞质嗜伊红染色呈粉红色至桃红色,胞核为圆形、卵圆形,异型性明显,核分裂象偶见,胞质空泡状,其内可见大量黏液及钙化灶(图2)。免疫组化染色(EnVision二步法),肿瘤细胞胞质表达突触素(Syn,图3a)、胶原纤维酸性蛋白(GFAP,图3b)、巢蛋白(Nes),胞核表达少突胶质细胞转录因子(Olig-2,图3c)、SOX2(图3d)、SOX10(图3e)、X连锁α地中海贫血伴精神发

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.05.017

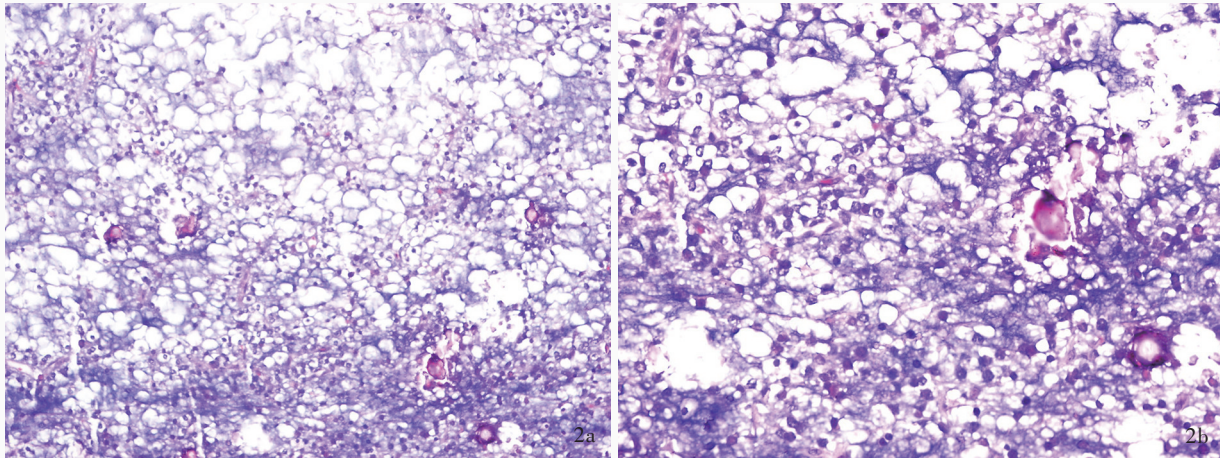
作者单位:650000 云南省昆明市儿童医院神经外科

通讯作者:赵迁浩,Email:zhaoqianhao@etyy.cn



**图1** 术前头部MRI检查显示右侧侧脑室额角异常信号,邻近脑组织轻度受压 1a 横断面T<sub>1</sub>WI显示,右侧侧脑室额角呈不规则低信号影(箭头所示) 1b 横断面抑脂T<sub>2</sub>WI显示,右侧侧脑室额角不规则高信号影(箭头所示) 1c 横断面抑脂FLAIR成像显示,右侧侧脑室额角不规则高信号影,占位组织最大层面约2.50 cm×2.00 cm×2.10 cm,信号强度欠均匀(箭头所示) 1d 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,病变内轻度斑片样强化(箭头所示)

**Figure 1** Preoperative head MRI showed abnormal signals in the frontal horn of the right lateral ventricle, and the adjacent brain tissue was slightly compressed. Axial T<sub>1</sub>WI showed irregular hypointensity in the frontal horn of the right lateral ventricle (arrow indicates, Panel 1a). Axial fat suppression T<sub>2</sub>WI showed irregular hyperintensity in the frontal horn of the right lateral ventricle (arrow indicates, Panel 1b). Axial fat suppression FLAIR showed irregular hyperintensity in the frontal horn of the right lateral ventricle, with the maximum section of about 2.50 cm×2.00 cm×2.10 cm, uneven signal strength (arrow indicates, Panel 1c). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed mild patchy enhancement in the lesion (arrow indicates, Panel 1d).



**图2** 光学显微镜观察显示 HE染色 2a 肿瘤细胞成片分布,可见明显黏液样改变及散在钙化灶 ×200 2b 肿瘤细胞胞质丰富,可见黏液样改变,胞核呈圆形、卵圆形,少数胞核呈空泡状,可见小核仁 ×400

**Figure 2** Light microscopy findings HE staining The tumor cells were distributed in patches, with obvious myxoid changes and scattered calcification (Panel 2a). ×200 The tumor cells had rich cytoplasm and mucus-like changes, the nucleus was round and oval, a few nuclei were vacuolar, and small nucleoli could be seen (Panel 2b). ×400

育迟滞综合征蛋白(ATRX<sub>m</sub>,图3f)、P53蛋白,胞质和胞核共表达S-100,Ki-67抗原标记指数约为5%,不表达CD34、上皮膜抗原(EMA)以及异柠檬酸脱氢酶(IDH1)。病理诊断为少突胶质细胞瘤(WHO II级),为进一步明确肿瘤性质,入院第23天(10月18号)行分子病理学检查,发现NSD2基因和PDGFRA基因(图4)两种Ⅲ类基因变异<sup>[1]</sup>,MGMT启动子未甲基化,染色体1p/19q杂合性无缺失。根据《2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)综述》<sup>[2]</sup>指导,整合诊断为黏液样胶质神经元肿瘤(MGT)。患儿术后恢复良好,切口无感染,住院30天,于10月26日出院,出院时神经系统检查未

见阳性体征,无口服药物。出院1个月(11月28日)电话随访,无特殊不适,无抽搐、肢体功能障碍,拟择期门诊复查头部MRI。

## 讨 论

黏液样胶质神经元肿瘤是《2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》新定义的一种胶质神经元肿瘤, Lucas等<sup>[3]</sup>对其临床表现、影像学及组织病理学特征进行系统描述:黏液样胶质神经元肿瘤通常位于透明隔,偶可见于脑室周围白质或胼胝体,其组织学形态为少突胶质细胞样肿瘤细胞分布于黏液样且富含黏蛋白的间质中<sup>[4]</sup>,易与胚胎

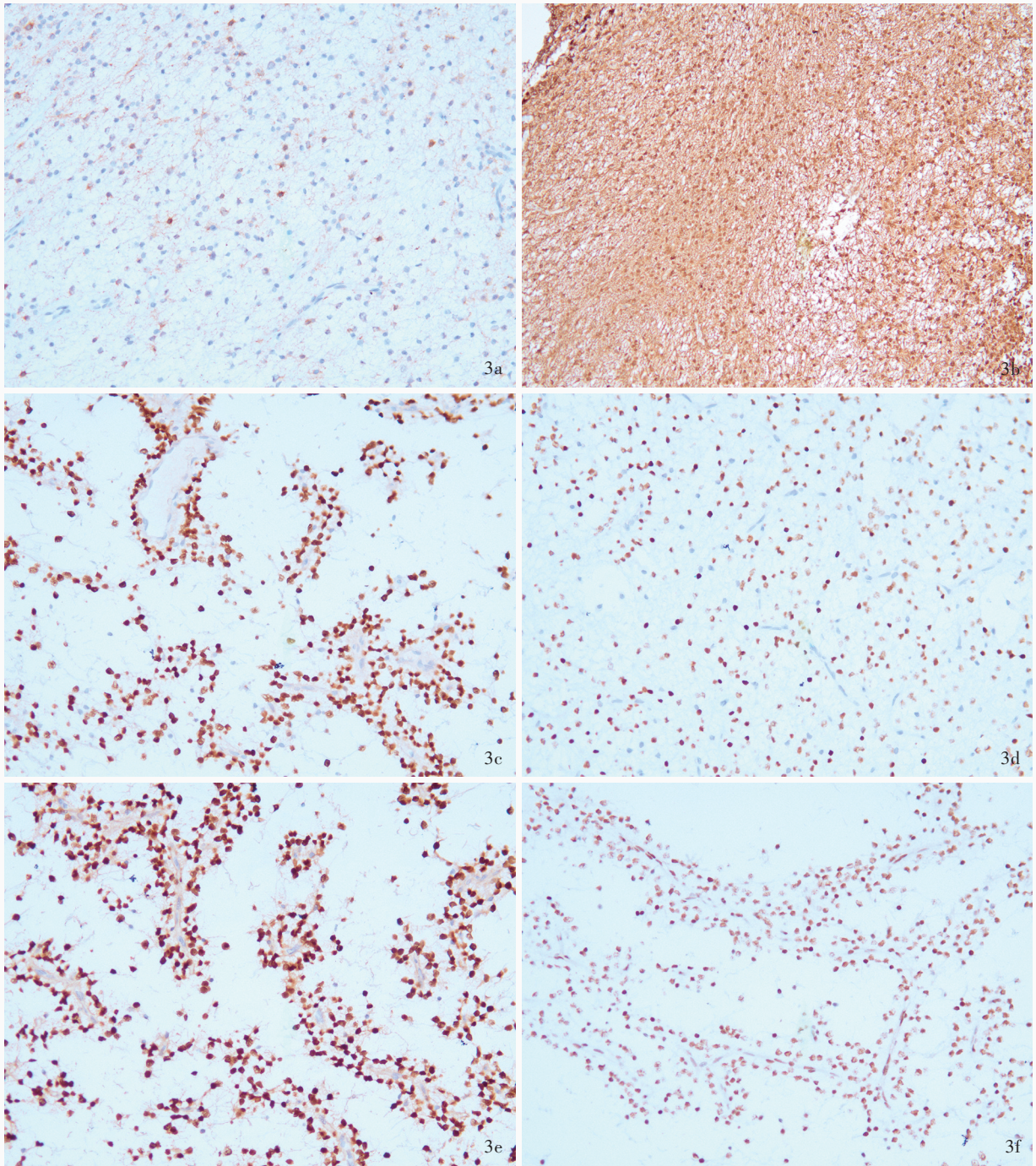


图3 光学显微镜观察可见 免疫组化染色(EnVision 二步法) ×200 3a 肿瘤细胞胞质表达Syn 3b 肿瘤细胞胞质表达GFAP 3c 肿瘤细胞胞核表达Olig-2 3d 肿瘤细胞胞核表达SOX2 3e 肿瘤细胞胞核表达SOX10 3f 肿瘤细胞胞核表达ATRX

Figure 3 Light microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) ×200 Tumor cells cytoplasm expressed Syn (Panel 3a). Tumor cells cytoplasm expressed GFAP (Panel 3b). Tumor cells nucleus expressed Olig-2 (Panel 3c). Tumor cells nucleus expressed SOX2 (Panel 3d). Tumor cells nucleus expressed SOX10 (Panel 3e). Tumor cells nucleus express ATRX (Panel 3f).

发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)或形成菊形团的胶质神经元肿瘤(RGNT)混淆,但黏液样胶质神经元肿瘤缺乏明确的黏液型结节,且与迄今已描述的其

他中枢神经系统肿瘤相比,具有明显的遗传和甲基化特征。其特征性基因变异为 *PDGFRA* 基因密码子385位点的二核苷酸突变,导致编码血小板源性生

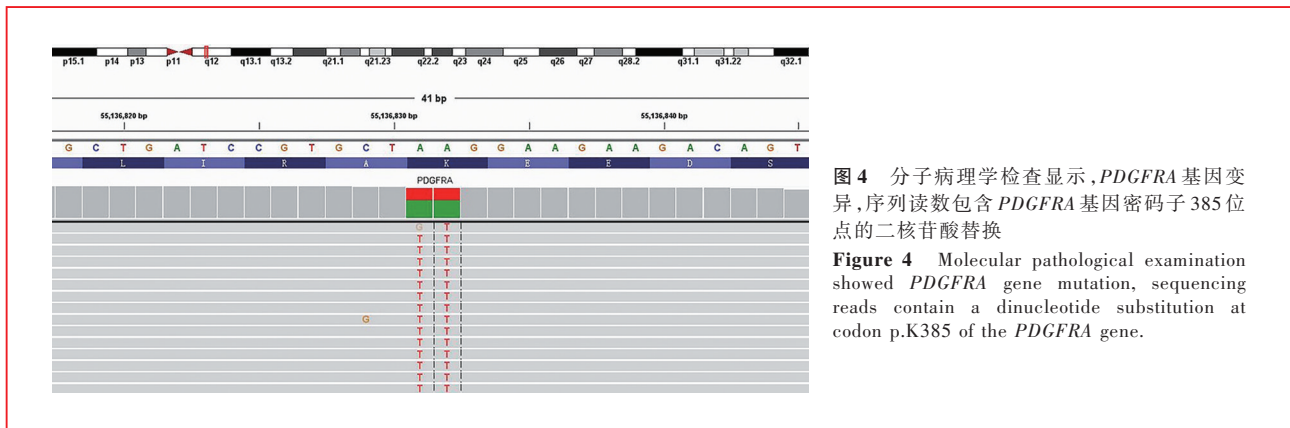


图4 分子病理学检查显示,PDGFRA 基因变异,序列读数包含 PDGFRA 基因密码子 385 位点的二核苷酸替换

Figure 4 Molecular pathological examination showed PDGFRA gene mutation, sequencing reads contain a dinucleotide substitution at codon p.K385 of the PDGFRA gene.

长因子受体- $\alpha$ (PDGFR- $\alpha$ )的赖氨酸替换为亮氨酸或异亮氨酸<sup>[4-6]</sup>,但 PDGFRA p.K385L 突变后所导致的具体后果目前尚未阐明。全基因组测序发现,黏液样胶质神经元肿瘤缺少 BRAF、FGFR1、MYB 和 MYBL1 基因的突变或重排,而上述基因变异是胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、形成菊形团的胶质神经元肿瘤以及其他低级别神经上皮肿瘤的分子遗传学特征<sup>[6]</sup>。

本文患儿通过全基因组测序发现 NSD2 基因和 PDGFRA 基因变异,其中 NSD2 基因在样本中的突变率为 2.02%,该基因位于第 4 号染色体,可编码核受体结合域蛋白-2。NSD2 基因催化组蛋白的赖氨酸位点发生甲基化并通过参与多种蛋白质的相互作用或对靶基因的调控而促使肿瘤的发生发展<sup>[7-8]</sup>,其在多种恶性肿瘤组织中呈高表达状态,如急性淋巴细胞白血病、前列腺癌、结肠癌、皮肤癌及子宫内膜癌等<sup>[9]</sup>。但本文患儿该基因突变率不高,且不具备特异性,故不能指导对该患儿的临床诊断及靶向治疗。PDGFRA 基因位于第 4 号染色体,在样本中突变率为 38.76%,编码血小板源性生长因子受体- $\alpha$ ,后者属于血小板来源的生长因子家族,是 PDGFR 信号转导通路中的重要成员,具有促进肿瘤增殖、侵袭及新生血管形成的作用<sup>[10-13]</sup>。PDGFRA p.K385 热点突变作为 DNT 样和 RGNT 样低级别胶质神经元肿瘤的特异性改变,结合其特定的解剖位置,有助于诊断黏液样胶质神经元肿瘤这种独特的神经上皮肿瘤<sup>[6]</sup>。结合本文患儿病灶解剖位置及基因测序结果,可明确诊断为黏液样胶质神经元肿瘤。

黏液样胶质神经元肿瘤作为一种新定义的实体肿瘤,目前报道的病例甚少,可参考的临床资料也十分有限。既往许多被诊断为透明隔或脑室内胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的病例报道,缺乏分

子学检测结果,极有可能为黏液样胶质神经元肿瘤漏诊病例。根据已有病例报道及相关资料,黏液样胶质神经元肿瘤应注意与下述疾病相鉴别:(1)室管膜下瘤,为一种生长缓慢的良性肿瘤,室管膜下胶质细胞是构成该肿瘤的主要细胞,呈假“菊形团”样排列,可发生在脑室通路的任何位置,成年人好发。MRI 扫描边界清晰,可见囊性变或钙化, T<sub>1</sub>WI 呈等或略低信号, T<sub>2</sub>WI 显示高信号、轻度强化或无强化。(2)中枢神经细胞瘤,系生长于侧脑室和第三脑室的小细胞神经元肿瘤,肿瘤细胞呈“蜂巢”样排列,可见粗大纤维排列区,类似少突胶质细胞瘤,有时也可呈线样排列,类似室管膜瘤,其主要发生于透明隔近室间孔处(Monro 孔),中青年好发。MRI 呈 T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 等或稍高信号,增强后可见强化表现。(3)脑室内胶样囊肿,胶样囊肿起源于神经上皮组织,属先天性神经上皮性囊肿,为脑室室管膜、脉络膜丛在形成过程中变异而成。MRI 呈 T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 高信号,实质部分无强化,边缘可有或无强化。(4)侧脑室神经上皮囊肿,为先天存在的脑室内良性病变,好发于脑室三角区及体部,呈脑脊液信号。MRI 上呈 T<sub>1</sub>WI 等信号、T<sub>2</sub>WI 稍低信号,囊壁及囊液无强化。《2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》在组织学诊断的基础上引入一系列分子诊断指标,其中黏液样胶质神经元肿瘤的特征性突变基因 PDGFRA 在其整合诊断中具有重要意义。黏液样胶质神经元肿瘤瘤体生长缓慢,属于“神经性和混合性神经元-神经胶质瘤”家族,被归为中枢神经系统肿瘤 WHO I 级,因此可通过手术完全切除并治愈<sup>[14]</sup>。Lucas 等<sup>[3]</sup>报道的 8 例患者经过平均 1.4 年随访,其中 2 例就诊时已发生脑室播散,3 例于术后出现局部复发,经过再次手术和放化疗,到 2020 年为止所有病例均获得长期临床随访生存。

黏液样胶质神经元肿瘤在儿童和成人中的发病率和临床表现尚不明确。Lucas等<sup>[3]</sup>报道的8例患者中,≤14岁4例,≥45岁1例,中位年龄23.6岁,以儿童及青少年发病多见。患者大多以头痛为主要症状,也可并发认知功能障碍,儿童临床症状不典型,常因头痛或其他原因行头部影像学检查时意外发现,究其原因可能为肿瘤发生在脑室内,多以脑脊液循环受阻和周围组织结构受损为主要临床表现,而且由于肿瘤生长缓慢,脑室内存在潜在的代偿空间,在无急性脑积水时可无特征性神经系统症状。本文报告1例4岁儿童患者,总结其临床特征、诊断与治疗过程,以为之后的临床研究提供一定参考。

综上所述,由于目前关于黏液样胶质神经元肿瘤的临床资料较少,尚无明确的诊疗指南和预后指导,临床医师可能因对该病认识不足而漏诊或误诊。黏液样胶质神经元肿瘤在解剖部位、组织形态学和影像学上与室管膜下瘤、中枢神经细胞瘤、脑室内胶样囊肿和侧脑室神经上皮囊肿等具有相似性,但亦存在差异性,可通过病史和辅助检查进行鉴别诊断。黏液样胶质神经元肿瘤的病理学特点与部分胶质神经元肿瘤的组织形态学表现相似,可通过分子学检测所显示的特征性突变基因*PDGFRA*进行鉴别。笔者拟通过对本文患儿发病特点的总结,提示对该病的诊断与鉴别诊断思路,期待积累更多病例早日明确其病理分级、确立临床诊疗指南,以便更好地服务患者。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists[J]. *J Mol Diagn*, 2017, 19:4-23.
- [2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [3] Lucas CG, Villanueva-Meyer JE, Whipple N, Oberheim Bush NA, Cooney T, Chang S, McDermott M, Berger M, Cham E, Sun PP, Putnam A, Zhou H, Bollo R, Cheshier S, Poppe MM, Fung KM, Sung S, Glenn C, Fan X, Bannykh S, Hu J, Danielpour M, Li R, Alva E, Johnston J, Van Ziffle J, Onodera C, Devine P, Grenert JP, Lee JC, Pekmezci M, Tihan T, Bollen AW, Perry A, Solomon DA. Myxoid glioneuronal tumor, *PDGFRA* p.K385-mutant: clinical, radiologic, and histopathologic features [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30:479-494.
- [4] Li Z. Introduction of newly identified tumor types in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:769-782.[李智. 2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)新增肿瘤介绍[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:769-782.]
- [5] Chiang JCH, Harreld JH, Tanaka R, Li X, Wen J, Zhang C, BouéDR, Rauch TM, Boyd JT, Chen J, Corbo JC, Bouldin TW, Elton SW, Liu LL, Schofield D, Lee SC, Bouffard JP, Georgescu MM, Dossani RH, Aguiar MA, Sances RA, Saad AG, Boop FA, Qaddoumi I, Ellison DW. Septal dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a comprehensive clinical, imaging, histopathologic, and molecular analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:800-808.
- [6] Solomon DA, Korshunov A, Sill M, Jones DTW, Kool M, Pfister SM, Fan X, Bannykh S, Hu J, Danielpour M, Li R, Johnston J, Cham E, Cooney T, Sun PP, Oberheim Bush NA, McDermott M, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Bastian BC, Villanueva-Meyer JE, Pekmezci M, Bollen AW, Perry A. Myxoid glioneuronal tumor of the septum pellucidum and lateral ventricle is defined by a recurrent *PDGFRA* p.K385 mutation and DNT-like methylation profile[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136:339-343.
- [7] Kuo AJ, Cheung P, Chen K, Zee BM, Kioi M, Lauring J, Xi Y, Park BH, Shi X, Garcia BA, Li W, Gozani O. NSD2 links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming[J]. *Mol Cell*, 2011, 44:609-620.
- [8] Jaffe JD, Wang Y, Chan HM, Zhang J, Huether R, Kryukov GV, Bhang HE, Taylor JE, Hu M, Englund NP, Yan F, Wang Z, Robert McDonald E 3rd, Wei L, Ma J, Easton J, Yu Z, deBeaumont R, Gibaja V, Venkatesan K, Schlegel R, Sellers WR, Keen N, Liu J, Caponigro G, Barretina J, Cooke VG, Mullighan C, Carr SA, Downing JR, Garraway LA, Stegmeier F. Global chromatin profiling reveals NSD2 mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2013, 45:1386-1391.
- [9] Morishita M, di Luccio E. Cancers and the NSD family of histone lysine methyltransferases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816:158-163.
- [10] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. *PDGFRA* activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299:708-710.
- [11] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1201-1214.
- [12] Lan H, Chen W, He G, Yang S. miR-140-5p inhibits ovarian cancer growth partially by repression of *PDGFRA* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 75:117-122.
- [13] Zhu Y, Wang Y, Guan B, Rao Q, Wang J, Ma H, Zhang Z, Zhou X. C-kit and *PDGFRA* gene mutations in triple negative breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7:4280-4285.
- [14] Zamora C, Castillo M. From dysembryoplastic neuroepithelial tumors to myxoid glioneuronal tumors, a new entity[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42:E77-78.

(收稿日期:2022-05-05)

(本文编辑:柏钰)