

· 临床病理报告 ·

室管膜下瘤:一例报告并文献复习

杨会 巴晓群 柯昌庶

【摘要】 目的 报告 1 例室管膜下瘤患者的临床和病理学特征,并复习相关文献。方法与结果 男性患者,54 岁。突发意识障碍,全身抽搐,短暂失忆。MRI 检查显示左侧侧脑室内占位性病变,增强扫描部分区域明显强化,脑室扩张、积水。手术中可见肿瘤组织呈灰白色,边界清楚,血运中等,质地柔软,分块切除。光学显微镜观察,肿瘤细胞成团、成簇分布于致密胶质纤维基质中,并可见许多微囊腔结构形成,微囊腔中有少许嗜酸性蛋白蓄积物;肿瘤细胞大小均匀一致,无明显异型性;胞核呈圆形或卵圆形,未见核分裂象。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胶质纤维酸性蛋白和巢蛋白表达阳性,但不表达神经元核抗原,Ki-67 抗原标记指数 < 1%。结论 室管膜下瘤是发生于脑室系统、生长缓慢的少见良性肿瘤,以成年男性高发,手术完全切除肿瘤预后良好。

【关键词】 神经胶质瘤,室管膜下; 侧脑室; 免疫组织化学; 病理学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.021

Subependymoma: a case report and the review of literatures YANG Hui, BA Xiaoqun, KE Changshu. Department of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: KE Changshu (Email: kecs_2001@sohu.com)

【Abstract】 Objective To report a rare case of subependymoma and explore its clinical and pathological features. **Methods** The clinical presentations, histopathological and immunohistochemical features of a case of subependymoma were studied retrospectively. The related literatures were also reviewed. **Results** A 54-year-old male patient presented with sudden loss of awareness, generalized convulsion and transient loss of memory. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a space-occupying lesion located in the left ventricle. The lesion was focally enhanced. Lateral ventricle was enlarged with hydrocephalus. During operation, tumor tissue was soft, grayish in colour and well circumscribed. The blood supply was moderate. The tumor nodule was resected, measuring 3 cm × 2 cm × 2 cm. Microscopically, tumor cells distributed in conglomeration or group in dense fibrillary matrix of glia and many microcysts could be seen. Some eosinophilic protein fluid were accumulated in the microcysts. Tumor cells were similar in size without any atypia. Tumor cell nuclei were round or elliptical and no karyokinesis was seen. Immunohistochemistry showed glial fibrillary acidic protein (GFAP) and nestin were positively expressed in tumor cells. The Ki-67 labeling index was less than 1%. Neuronal nuclear antigen (NeuN) was negatively expressed. The patient was followed up for 6 months and no recurrence was found. **Conclusion** Subependymoma is one of the rare benign tumors of the central nervous system. High incidence appears in male adults. Its long-term prognosis is good after surgical complete resection.

【Key words】 Glioma, subependymal; Lateral ventricles; Immunohistochemistry; Pathology

室管膜下瘤为一临床少见、好发于成年男性的原发性中枢神经系统肿瘤。其发生率占中枢神经系统肿瘤的 0.20% ~ 0.70%^[1-2],占室管膜来源肿瘤的 4%^[3]。室管膜下瘤可发生于任何年龄,最高发病年龄可达 85 岁,平均发病年龄 51 岁^[4],患者多预后良好。华中科技大学同济医学院附属同济医院

2009 年 12 月收治 1 例 54 岁男性室管膜下瘤患者,以突发意识障碍、全身抽搐为首发症状,影像学检查显示左侧侧脑室占位性病变,手术后病理诊断为室管膜下瘤。笔者拟对其临床和病理学特征进行讨论,并进行相关文献回顾。

病历摘要

患者 男性,54 岁。主诉突发意识障碍、全身抽搐,当地医院头部 CT 检查显示脑室占位性病变,

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所病理科

通信作者:柯昌庶 (Email: kecs_2001@sohu.com)

恢复意识后不能回忆事件经过,为求进一步明确诊断与治疗于 2009 年 12 月 19 日收入我院。患者自发病以来精神尚可,饮食、睡眠及大小便正常,无体力或体质量下降。既往史、个人史及家族史无特殊。

入院后体格检查及辅助检查 患者入院时体温 36.5 ℃,心率 64 次/min,呼吸 20 次/min,血压 109/71 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清晰,双侧瞳孔等大、等圆,直径均为 3.00 mm,对光反射存在,双眼活动无明显受限,粗测双眼视力正常。伸舌居中、颈软。四肢自主活动、腱反射无异常,生理反射存在,病理反射未引出。心、肺未见明显异常。各项实验室指标均于正常值范围。MRI 扫描显示,左侧侧脑室内异常信号影,T₁WI 呈等或低信号,T₂WI 呈高信号;增强扫描病灶区域部分强化;左侧侧脑室扩张、积水(图 1)。影像学诊断:左侧侧脑室占位性病变,考虑室管膜瘤。

临床治疗经过 于全身麻醉下行开颅探查和脑室占位性病变切除术。手术中可见肿瘤组织呈灰白色,边界清楚,血运中等,质地较柔软,分块切除。手术后肿瘤标本进行组织病理学检查。(1)大体标本观察:肿瘤组织大小为 3 cm×2 cm×2 cm,灰白色,质地柔软。标本经体积分数为 3.7%中性甲醛溶液固定,常规处理后石蜡包埋,5 μm 切片,分别行 HE 染色和免疫组织化学染色。(2)HE 染色:光学显微镜观察肿瘤细胞成团、成簇分布于致密的胶质纤维基质中,同时可见许多含嗜酸性蛋白性液体的微囊腔形成,其中少许嗜酸性蛋白蓄积物;肿瘤细胞大小均匀一致,无明显异型性,胞核呈圆形或卵圆形,未见核分裂象(图 2)。(3)免疫组织化学染色:石

蜡组织切片,常规脱蜡至水,0.01 mol/L 柠檬酸钠缓冲液微波修复,冷却至室温。I 抗工作液[为胶质纤维酸性蛋白(GFAP,1:400)、巢蛋白(nestin,1:200)和神经元核抗原(NeuN,1:200)单克隆抗体,以及 Ki-67 抗原标记指数(MIB-1,1:200)]购自福州迈新生物技术开发有限公司,II 抗采用 ChemMate™EnVision 显色系统,由丹麦 DAKO 公司提供,以 TBS 缓冲液替代 I 抗作为阴性对照,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素短时衬染后封片,严格按照试剂盒说明书操作。肿瘤细胞胞质表达胶质纤维酸性蛋白和巢蛋白,呈棕黄色(图 3),而不表达神经元核抗原,Ki-67 抗原标记指数<1%。病理诊断:室管膜下瘤(WHO I 级)。手术后随访 6 个月,肿瘤无复发。

讨 论

室管膜下瘤为一临床少见且生长缓慢的非侵袭性良性肿瘤。1945 年由 Scheinker^[5]首先描述。室管膜下瘤可发生于脑室系统的任何位置,但大多数(50%~60%)位于第四脑室,少数(30%~40%)见于侧脑室,亦有文献报道可生长于第三脑室、透明隔、脊髓及第四脑室 Luschka 孔^[6];发生于脊髓的室管膜下瘤以颈髓或胸髓常见^[7-8]。该患者以突发意识障碍、全身抽搐为首发症状,影像学显示左侧侧脑室占位性病变,手术后组织病理学检查可见致密的胶质纤维基质中肿瘤细胞成团、成簇分布,同时伴许多微囊腔形成,其中可见少许嗜酸性蛋白蓄积物;肿瘤细胞大小一致,无明显异型性,胞核呈圆形或卵圆形,未见核分裂象。免疫组织化学染色肿瘤

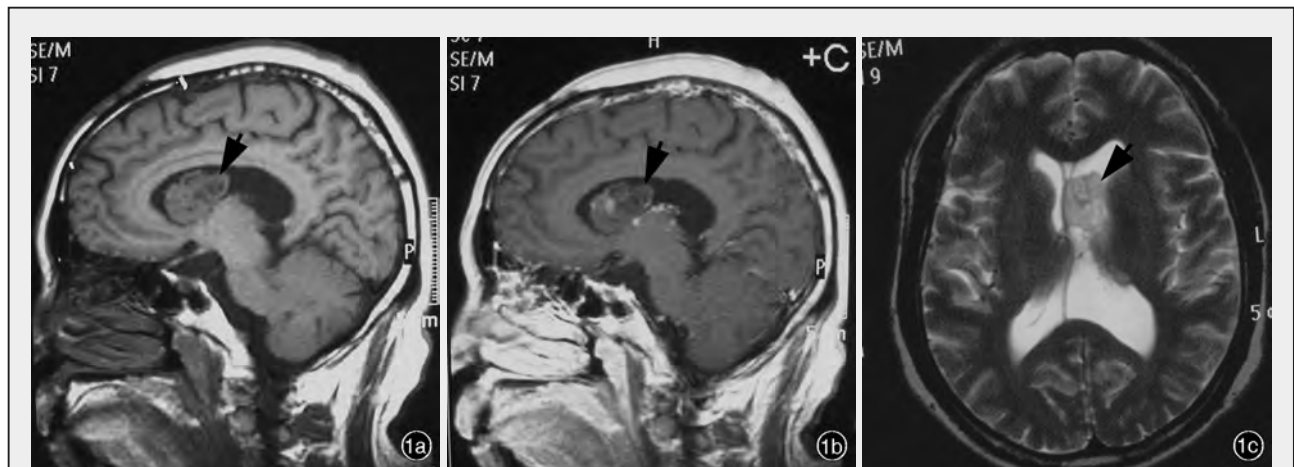


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 矢状位 T₁WI 显示左侧侧脑室内占位性病变(箭头所示) 1b 矢状位 T₁WI 增强扫描显示肿瘤组织呈灶状强化(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI 显示左侧侧脑室扩张、积水(箭头所示)

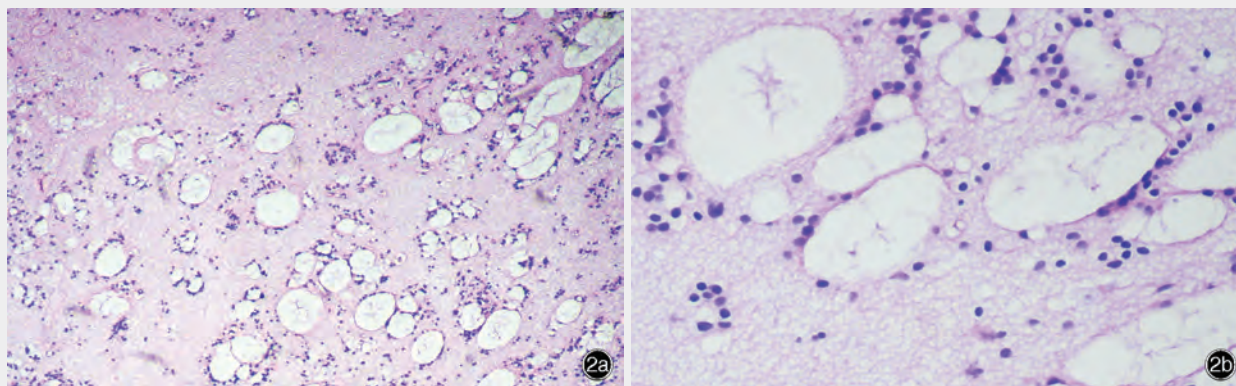


图2 光学显微镜观察所见 2a 肿瘤组织由致密的胶质纤维基质构成,其中可见广泛的微囊腔结构 HE染色 ×100 2b 肿瘤细胞大小均匀一致,未见异型性及坏死灶 HE染色 ×200

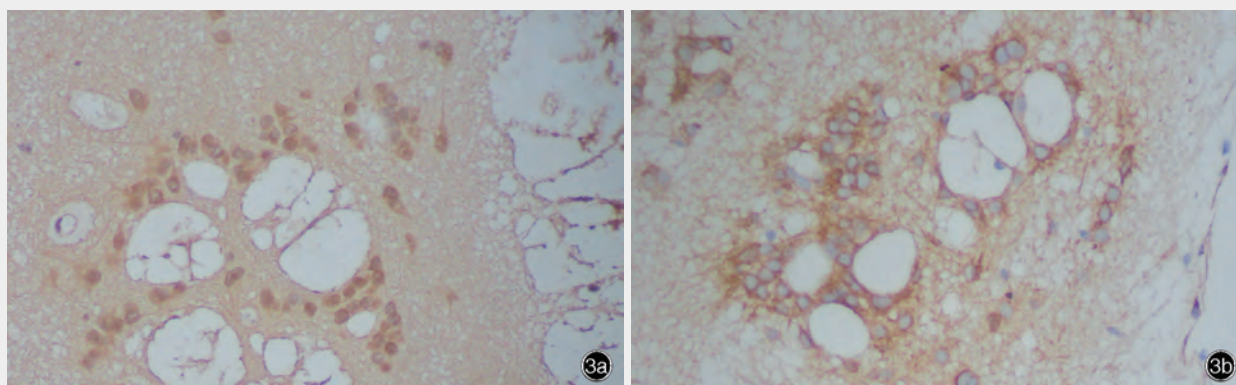


图3 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×200 3a 肿瘤细胞胞质胶质纤维酸性蛋白表达阳性,呈棕黄色 3b 肿瘤细胞胞质巢蛋白表达阳性,呈棕黄色

细胞表达胶质纤维酸性蛋白和巢蛋白,而不表达神经元核抗原,Ki-67抗原标记指数 $<1\%$ 。病理诊断为室管膜下瘤(WHO I级)。

该患者起病较隐匿,无明确的神经系统定位症状。一般室管膜下瘤T₁WI呈等或低信号,信号强度稍高于脑脊液,其内可见小囊状更低信号区;T₂WI呈高信号;增强扫描多无明显强化征象^[9-11]。室管膜下瘤组织病理学主要表现为胶质瘤细胞簇或细胞团埋入丰富的胶质纤维基质中,伴有大量微囊腔结构形成;肿瘤细胞排列不均匀,在广泛的富于胶质纤维的区域中肿瘤细胞稀少、排列疏松,异型性不明显,核分裂象少见,即使偶见异型性或核分裂象亦与患者预后无直接关系^[12]。对83例室管膜下瘤患者的组织病理学表现进行分析发现,常见病理变化为血管玻璃样变(68%)、肿瘤细胞多形性(23%)、囊性变(23%)、钙化灶(17%)、含铁血黄素沉积(8%)、坏死灶(2%)、核分裂象(2%),以及混合性组织构象(18%,即室管膜下瘤与另一种胶质瘤成

分混合存在,其中以与室管膜瘤混合存在最为常见)^[4]。由于室管膜下瘤的良性生物学行为,生长期一般较长,故肿瘤组织中亦可见退行性变,如Ohmura等^[13]报告1例出现显著的Rosenthal纤维的室管膜下瘤病例,肿瘤细胞免疫组织化学染色也显示胶质纤维酸性蛋白和巢蛋白表达阳性。同时,室管膜下瘤侵袭性的影像学特征如瘤旁血管源性水肿、瘤块效应和高密度的血管形成等均较少见^[2]。

目前,关于室管膜下瘤的组织学发生仍存争议。一般认为,该肿瘤主要来源于室管膜胶质前体细胞(此类细胞为具有双向分化潜能的室管膜下细胞,可以分化为室管膜细胞或星形细胞)、室管膜板的星形细胞,或混合的星形细胞和室管膜细胞。亦有学者推测其源于错构病变,其中较为公认的学说,是来源于室管膜下神经胶质^[14]。“来源于室管膜下神经胶质”这一学说可以解释室管膜下瘤通常位于室管膜内或与之相连,以及肿瘤多位于脑室系统内或脊髓内偏心部位。室管膜下瘤需注意与经典的

室管膜瘤、中枢神经细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤和颗粒型室管膜炎等疾病相鉴别。(1)室管膜瘤:主要发生于脑室旁,也可有钙化和囊腔形成,亦可存在由温和胶质细胞组成的“假菊形团”和室管膜“菊形团”结构^[15],MRI增强扫描强化征象和脑室外受累十分常见^[2]。与室管膜瘤不同,室管膜下瘤好发于脑室内,免疫组织化学染色上皮膜抗原(EMA)表达阴性,亦进一步证明室管膜下瘤与室管膜瘤分属于不同范畴的假说^[16];且Ki-67抗原标记指数检测其细胞增殖活性较低,有别于其他室管膜肿瘤^[17]。由于临床治疗原则不同,与室管膜瘤区别的临床意义较为重要。(2)中枢神经细胞瘤:肿瘤细胞排列为实性片状,细胞之间可见纤细的间质血管网,胞质空亮、胞核多位于中央,细胞轻度异型性改变并围绕血管排列形成“假菊形团”结构,最重要的鉴别点是肿瘤显示神经元分化特征,免疫组织化学染色肿瘤细胞突触素(Syn)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)表达阳性,而不表达胶质纤维酸性蛋白。室管膜下瘤与之相反,S-100蛋白和胶质纤维酸性蛋白均呈阳性表达,但不表达神经元标志物(突触素和神经元核抗原),可资鉴别。同时,根据室管膜下瘤的典型组织病理学特征,不难与毛细胞型星形细胞瘤和颗粒型室管膜炎等疾病相鉴别。

由于肿瘤细胞生长缓慢,仅有不足50%的室管膜下瘤患者出现临床症状^[1],大多数均于体格检查时被发现。肿瘤生长部位和大小决定了室管膜下瘤是否出现临床症状,以及预后^[1],位于透明隔和室间孔的肿瘤较位于侧脑室或第四脑室的肿瘤更易产生临床症状^[12]。据Scheithauer^[1]报告,发生于第四脑室、有临床症状的室管膜下瘤,其瘤体平均最大直径约为4cm,而不具临床症状者平均直径仅0.80cm;年龄可能是唯一与生存相关的因素^[4]。Akamatsu等^[18]曾报告1例临床罕见的侧脑室室管膜下瘤病例,主要表现为脑室内出血和严重的头痛及意识障碍,但肿瘤血管不丰富,手术后4年肿瘤无复发。Carrasco等^[19]对1例肿瘤内出血的室管膜下瘤患者进行临床观察认为,出血原因可能与血压升高、应用抗凝药物等因素有关,且组织学证据亦支持肿瘤内存在新鲜或陈旧性出血。Kurian等^[20]采用微阵列比较基因组杂交(array-CGH)技术对12例室管膜下瘤患者进行基因组检测,发现部分患者存在分子遗传学异常:2例6号染色体缺失,2例8号染色体呈单体,1例7号染色体为三体,1例14号染色

体部分缺失。目前,分子病理学研究尚缺少大样本病例观察结果。

室管膜下瘤生长缓慢,与邻近正常组织分界清楚,不具浸润性,而且相对缺乏血管成分,因此,可通过手术完全切除,尤其是有症状的室管膜下瘤更应尽早施行手术切除。随着现代显微神经外科技术的发展,症状性室管膜下瘤患者的病死率已经显著下降,降至目前的9%^[1,17]。

参 考 文 献

- [1] Scheithauer BW. Symptomatic subependymomas: report of 21 cases with review of the literature. *J Neurosurg*, 1978, 49:689-696.
- [2] Ragel BT, Dsborn AG, Whang K, et al. subependymomas: an analysis of clinical and imaging features. *Neurosurgery*, 2006, 58:881-891.
- [3] Ilgren EB, Stiller CA, Hughes JT, et al. Ependymoma: a clinical and pathological study. Part 1: biologic features. *Clin Neuropathol*, 1984, 3:113-121.
- [4] Rushing EJ, Cooper PB, Quezado M, et al. Subependymoma revisited: clinicopathological evaluation of 83 cases. *J Neurooncol*, 2007, 85:297-305.
- [5] Scheinker M. Subependymomas: a newly recognized tumor of subependymal derivation. *J Neurosurg*, 1945, 2:232-240.
- [6] Im SH, Paek SH, Choi YL, et al. Clinicopathological study of seven cases of symptomatic supratentorial subependymoma. *J Neurooncol*, 2003, 61:57-67.
- [7] Matsumoto K, Nakagaki H. Intramedullary subependymoma occupying the right half of the thoracic spinal cord: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2002, 42:349-353.
- [8] Jang WY, Lee JK, Lee JH, et al. Intramedullary subependymoma of the thoracic spinal cord. *J Clin Neurosci*, 2009, 16:851-853.
- [9] 张伟,朱勇,李秋云.室管膜下瘤临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13:25-26.
- [10] Laxton AW, Shannon P, Nag S, et al. Rapid expansion of a previously asymptomatic subependymoma: case report. *J Neurosurg*, 2005, 103:1084-1087.
- [11] Orakcioglu B, Schramm P, Kohlhof P, et al. Characteristics of thoracolumbar intramedullary subependymomas. *J Neurosurg Spine*, 2009, 10:54-59.
- [12] Maiuri F, Gangemi M, Iaconetta G, et al. Symptomatic subependymomas of the lateral ventricles: report of eight cases. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99:17-22.
- [13] Ohmura T, Tsugu H, Iwaasa M, et al. Subependymoma with prominent rosenthal fiber formation: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50:933-935.
- [14] 侯宗刚,徐建,刘佰运.脊髓室管膜下瘤5例并文献复习. *山西医科大学学报*, 2009, 40:544-546.
- [15] McLendon RE, Wiestler OD, Kross JM, et al. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2007: 74-78.
- [16] Lach B, Russell N, Benoit B. Atypical subependymomas of the spinal cord: ultrastructural and immunohistochemical studies. *Neurosurgery*, 1990, 27:319-325.
- [17] Prayson RA, Suh JH. Subependymomas: clinicopathologic study of 14 tumors, including comparative MIB-1 immunohistochemical analysis with other ependymal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123:306-309.

- [18] Akamatsu Y, Utsunomiya A, Suzuki S, et al. Subependymoma in the lateral ventricle manifesting as intraventricular hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50:1020-1023.
- [19] Carrasco R, Pascual JM, Navas M, et al. Spontaneous acute hemorrhage within a subependymoma of the lateral ventricle: successful emergent surgical removal through a frontal transcortical approach. *Neurocirugia (Astur)*, 2010, 21:478-483.
- [20] Kurian KM, Jones DT, Marsden F, et al. Genome-wide analysis of subependymomas shows underlying chromosomal copy number changes involving chromosomes 6, 7, 8 and 14 in a proportion of cases. *Brain Pathol*, 2008, 18:469-473.

(收稿日期:2010-12-29)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(七)

- 酪氨酸羟化酶 tyrosine hydroxylase(TH)
- 雷帕霉素靶蛋白 mammalian target of rapamycin(mTOR)
- ^{99m}Tc-六甲基丙二胺胍
technetium-99m(^{99m}Tc)- hexamethyl propyleneamine oxime
(^{99m}Tc-HMPAO)
- 路易体痴呆 Lewy body dementia(LBD)
- 绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)
- 梅毒螺旋体 *treponema pallidum*(TP)
- 梅毒螺旋体明胶凝集试验
treponema pallidum particle agglutination assay(TPPA)
- 梅毒螺旋体血凝试验
treponema pallidum hemagglutination assay(TPHA)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent serologic assay(ELISA)
- 美国国立神经病学与卒中研究所
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
(NINDS)
- 美国国立神经病学与卒中研究所及
国际进行性核上性麻痹学会
National Institute of Neurological Disorders and Stroke,
Society for Progressive Supranuclear Palsy(NINDS-SPSP)
- 美国国立卫生研究院 National Institute of Health(NIH)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第4版
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Forth
Edition(DSM-IV)
- 美国神经病学学会 American Academy of Neurology(AAN)
- 美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)
- 美国眼科协会 American Academy of Ophthalmology(AAO)
- 美国自主神经学会 American Autonomic Society(AAS)
- 免疫沉淀法 immunoprecipitation(HP)
- 免疫荧光细胞染色
cell-based fluorescent immunostaining(CBA)
- 面肌痉挛 hemifacial spasm(HFS)
- 墨蝶呤还原酶 sepiapterin reductase(SPR)
- 脑白质疏松症 leukoaraiosis(LA)
- 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)
- 脑卒中患者姿势评价量表
Postural Assessment Scale for Stroke Patients(PASS)
- 内侧前脑束 medial forebrain bundle(MFB)
- 内收肌痉挛 adductor spasmodic dysphonia(ADSD)
- 内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
- 颞顶联合区 temporal-parietal junction(TPJ)
- 帕金森病统一评价量表
Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)
- 帕金森叠加综合征神经保护和自然病程研究
Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus
Syndrome(NNIPPS)
- 皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)
- 皮质基底节变性综合征
corticobasal ganglionic degeneration syndrome(CBS)
- 嘌呤霉素敏感性氨基肽酶
puromycin-sensitive aminopeptidase(PSA)
- Berg平衡量表 Berg Balance Scale(BBS)
- 平均扩散系数 average diffusion coefficient(ADC)
- 前额叶背外侧皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 前额叶腹外侧皮质 ventrolateral prefrontal cortex(VLPFC)
- 6-羟多巴胺 6-hydroxydopamine(6-OHDA)
- ¹¹C-羟基麻黄碱 ¹¹C-hydroxyephedrine(¹¹C-HED)
- 羟乙基哌嗪乙磺酸
N-hydroxyethylpiperazine-N-ethanesulfonate (HEPES)
- 强直性肌营养不良 myotonic dystrophy(DM)
- 强直性肌营养不良蛋白激酶
myotonic dystrophy protein kinase(DMPK)
- 丘脑底核 subthalamic nucleus(STN)
- 丘脑腹中间核 ventral intermediate nucleus(Vim)
- 丘脑前核 anterior thalamic nucleus(ATN)
- 丘脑中央中核 centromedian nucleus (CM)
- 全基因组相关性研究
Genome-Wide Association Study(GWAS)
- 全面性强直-阵挛发作
generalized tonic-clonic seizure(GTCS)
- 人胚胎肾细胞
human embryonic kidney epithelial cell(HEK293)
- Addenbrook 认知功能检查
Addenbrook's Cognitive Examination(ACE)
- 溶酶体相关膜蛋白2A
lysosomal-associated membrane protein 2A(LAMP2A)
- 肉毒毒素 botulinum toxin(BTX)