

被误诊的乳头状胶质神经元肿瘤一例

李俊良^{1,2}, 李 锋^{1,2*}

¹山东第一医科大学研究生部, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院神经外科, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月14日; 发布日期: 2023年4月21日

摘 要

乳头状胶质神经元肿瘤(Papillary glioneuronal tumor, PGNT)是一种非常罕见的良性中枢神经系统肿瘤, 被归类于胶质神经元肿瘤。临床常表现为顽固性癫痫和头痛, 易被误诊为其他疾病。本文现回顾性分析我院收治的1例被外院误诊为脑出血的PGNT患者的诊疗经历、影像学检查及病理学特征来为此类疾病的临床诊治提供参考, 旨在提高临床工作者对该病的认识。

关键词

乳头状胶质神经元肿瘤, PGNT, 磁共振, 免疫组化, PRKCA, Ki-67

A Misdiagnosed Case of Papillary Glioneuronal Tumor

Junliang Li^{1,2}, Feng Li^{1,2*}

¹Graduate Department, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 14th, 2023; published: Apr. 21st, 2023

Abstract

Papillary glioneuronal tumor (PGNT) is a very rare benign central nervous system tumor, which is classified as glioneuronal and neuronal tumors. The clinical manifestations of PGNT are intractable epilepsy and headache, which are easily misdiagnosed as other diseases. This paper retrospectively analyzed the diagnosis and treatment experience, imaging examination and pathological features of a patient with PGNT misdiagnosed as intracerebral hemorrhage. We hope to help medical workers increase their awareness of this kind of disease by this paper.

*通讯作者。

Keywords

Papillary Glioneuronal Tumor, PGNT, Magnetic Resonance, Immunohistochemistry, PRKCA, Ki-67

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳头状胶质神经元肿瘤(Papillary glioneuronal tumor, PGNT)是一种非常罕见的中枢神经系统肿瘤,全球报道不超过 200 例[1]。首次被 Komori 于 1996 年在一例病例报道中将其描述为具有神经元和胶质细胞分化的混合性肿瘤,后通过对该疾病 9 例患者的病理学特征的归纳总结将其命名为 PGNT [2]。在世界卫生组织(WHO)最新的中枢神经系统肿瘤分类(第 5 版)中,将其归类于胶质神经元肿瘤,WHO 1 级[3]。PGNT 诊断的基本标准:具有假乳头胶质衬里和乳头间神经元成分的双相组织学和免疫表型模式和具有 PRKCA 基因融合和(对于未解决的病变)乳头状胶质神经元肿瘤的甲基化特征。根据过往 PGNT 患者资料的荟萃分析可以发现该病在青年人中发病较多,临床表现常为顽固性癫痫和头痛,也可出现视觉障碍、共济失调以及感觉、认知及情感障碍等,亦有部分患者以脑出血为主要临床表现[4] [5]。一般认为 PGNT 具有良性肿瘤的生长方式,多数患者经手术治疗预后良好[6]。目前国内外对此疾病报道较少。现将本单位收治的 PGNT 患者 1 例的报道如下。

2. 病历资料

患者,男性,27 岁,因“头疼 10 天”主诉首诊于中国的某地市级综合性三级甲等医院。患者症状为头疼且以颞顶部为著并伴有恶心。查体:血压不高,神志清楚,四肢肌力肌张力正常,病理反射(-)。行颅脑 CT 高密度灶考虑额顶叶脑出血,怀疑动脉瘤破裂(图 1)。遂行全脑血管造影术,未见明显异常(图 2)。首诊医院给予脱水降颅压等对症处理后患者头痛好转出院。患者出院后仍有头痛反复发作,2 月余后以相同症状于我院就诊,查体未见明显异常。门诊医师询问病史及阅片后考虑颅内占位、海绵状血管瘤可能,以“左额叶占位”收入院。后行颅脑磁共振增强扫描于左侧额叶见一团块状长/等/短 T1、混杂长/短 T2 异常信号灶, T2-FLAIR 呈高/低混杂信号,范围约 2.1*4.0*2.6 cm,大部分边缘见环状低信号, DWI 局部呈不均匀高信号,相应 ADC 呈稍低信号, SWI 呈明显团片状低信号,增强扫描病变中心及前部呈明显不均匀强化及条片样强化,周围见片状长 T1、长 T2 信号,左侧侧脑室前角受压,邻近额叶脑沟变浅,中线结构局部略右偏,左侧侧脑室前角内见少量 SWI 低信号,另见病变前上缘见线样 SWI 低信号,增强扫描呈线管状明显强化与胼胝体膝部血管、前纵裂池静脉及左侧额角静脉相延续。右侧额叶见一斑点状等 T1、长 T2 异常信号灶, T2-FLAIR 呈高信号,因此考虑胶质瘤伴出血,海绵状血管瘤不排除(图 3)。排除禁忌后行开颅脑肿瘤切除术,使用 ROSA 机器人设计手术入路,左额部做弧形切口后经 ROSA 机器人引导下皮层造瘘,显微镜下手术完全切除肿瘤。术中见脑组织张力不高,皮层色泽正常,向深部探查约 3.5 cm 处见白质黄染,深部可见暗黑色肿物,似陈旧性血肿样改变,沿四周扩大分离暴露肿物边界,后方暴露侧脑室前角,前方见少部分鲜红色肿瘤组织。术中冰冻切片示室管膜瘤,全切肿瘤(图 4),大小约 3×4 cm。术后正式病理结果为左额叶乳头状胶质神经元肿瘤,伴 PRKCA 基因融合, CNS WHO 1 级。免疫组化(图 5, 图 6): GFAP(+), oligo-2(少量+), D2-40(+), EMA(-), Syn(部分+), NeuN(-), Ki-67(约

10%)。FISH 检测(图 7): PAKCA 基因断裂(+), MN1 基因断裂(-)、RELA-C110rf95 基因融合(-)。术后患者恢复良好, 查体未见明显异常, 嘱出院后口服丙戊酸钠缓释片 500 mg, QD, 不适随诊。200 余日后患者复查诉偶有左侧额颞部阵发性头疼, 翼点处为著, 行颅脑磁共振增强扫描见术后改变、无复发迹象(图 8), 嘱注意休息, 定期复查。



Figure 1. Craniocerebral CT at first examination
图 1. 首诊颅脑 CT

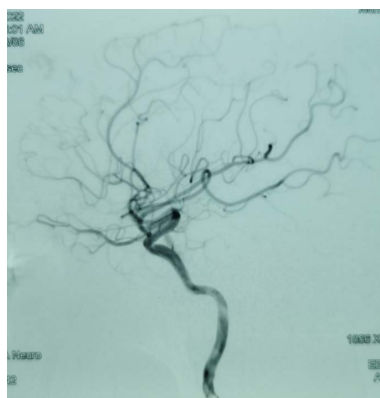


Figure 2. Cerebral angiography at the first consultation
图 2. 首诊全脑血管造影术

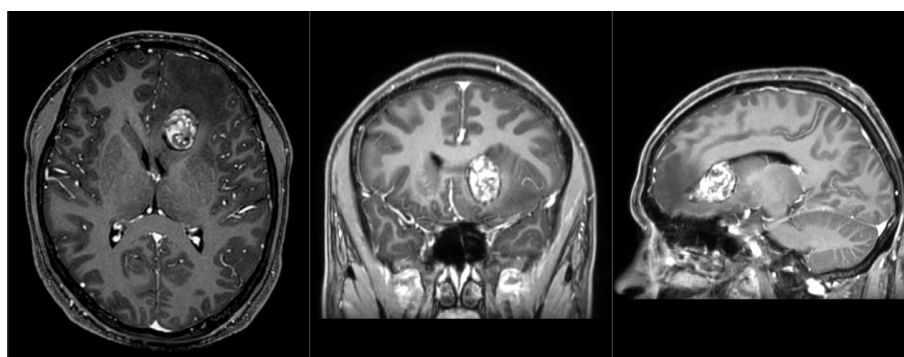


Figure 3. Preoperative enhanced magnetic resonance imaging
图 3. 术前强化磁共振

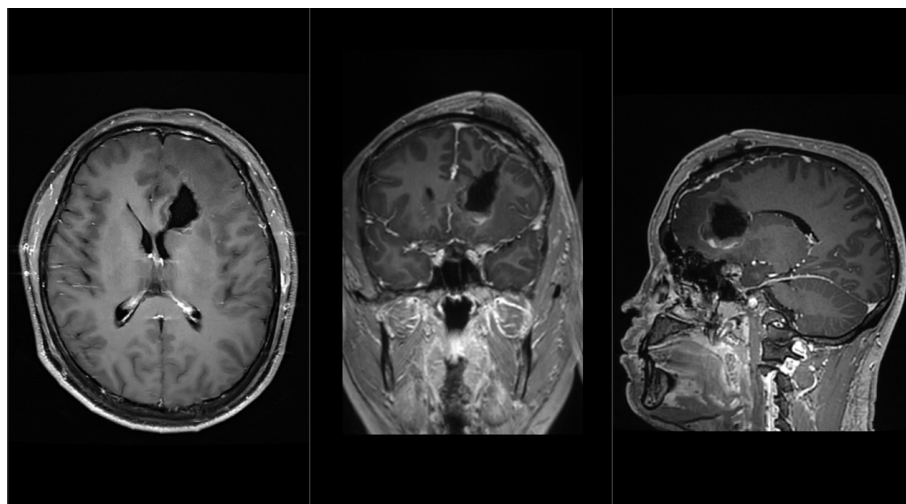


Figure 4. Enhanced magnetic resonance imaging 1 week after operation
图 4. 术后 1 周强化磁共振

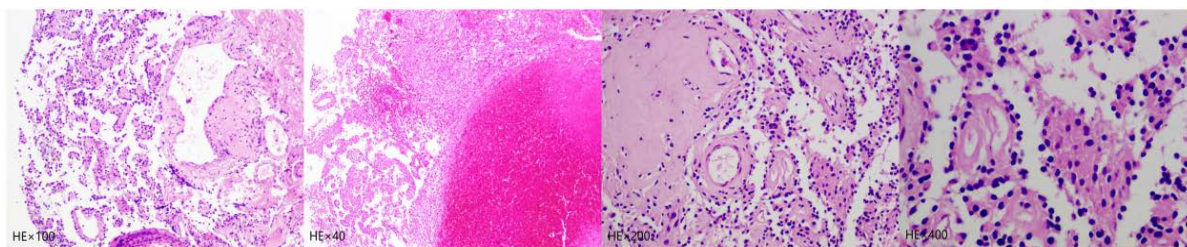


Figure 5. HE staining of tumor tissue
图 5. 肿瘤组织 HE 染色

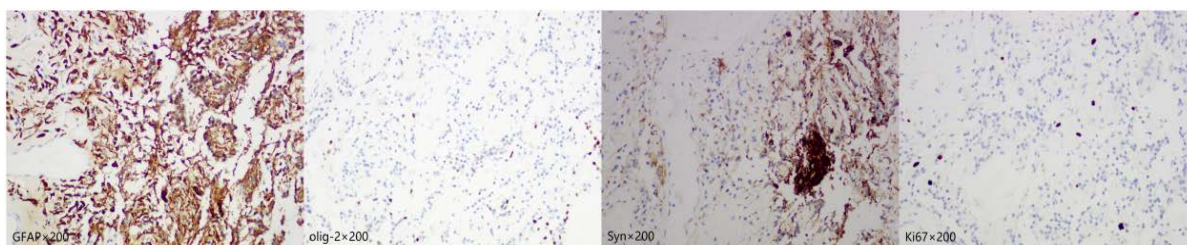


Figure 6. GFAP, olig-2, Syn and Ki67 expression in tumor tissues
图 6. GFAP、olig-2、Syn、Ki67 在肿瘤组织中的表达

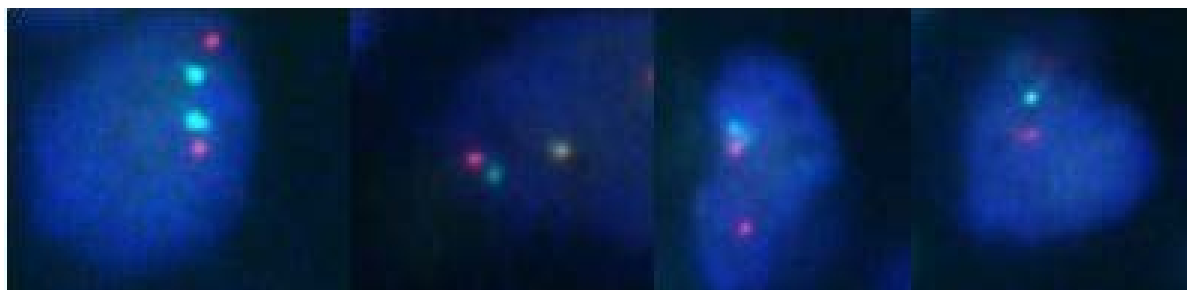


Figure 7. Fluorescence *in situ* hybridization
图 7. 荧光原位杂交

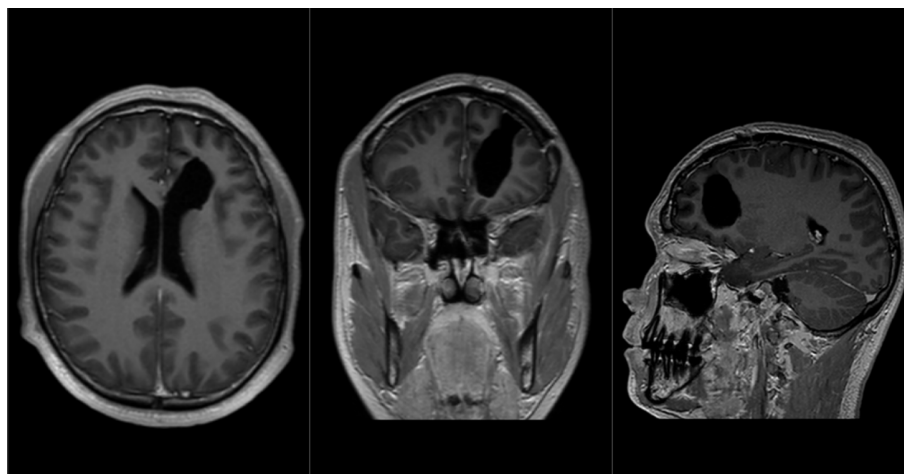


Figure 8. Enhanced magnetic resonance imaging 200 days after operation
图 8. 术后 200 日强化磁共振

3. 讨论

乳头状胶质神经元肿瘤(PGNT)被认为是一种罕见的具有良性生长特点的肿瘤,若无病理学证据,常被误诊为星形细胞瘤、室管膜瘤、神经节细胞胶质瘤、出血等[7]。如同本例患者因首发症状头痛伴有恶心且 CT 表现为额顶部高密度影被首诊医院怀疑为动脉瘤破裂导致的脑出血,关注血压及脑膜刺激征往往可以排除此诊断[8]。该肿瘤常为幕上单发,额叶、颞叶多见,但也偶见于颅内其他部位如枕叶等[9]。额叶、颞叶、顶叶及其他特殊部位的比例约为 40:30:20:10,其中脑室周围占 74% [6]。经典影像学表现为边界清楚的囊肿,常有明显的强化壁或壁结节,周围水肿常不明显[10]。病理表现为扁平或长条形胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞样细胞),呈假乳头状排列,乳头间聚集有神经节样、神经节或神经细胞。免疫组化中 GFAP、S-100 常于乳头状排列的细胞中表达,而 oligo-2, Syn、NSE 常于乳头间聚集的细胞表达[11]。根据 Yanghao Hou, Jorge Pinheiro, Felix Sahm 等人对近 30 例 PGNT 基因检测分析中可以发现 PRKCA 基因融合为该疾病的遗传学特征[12]。在 PGNT 的病例中代表细胞增殖能力的 Ki-67 大多数 < 5%,有研究指出 Ki-67 指数或与 PGNT 术后的复发率呈正相关且 Ki-67 指数高的肿瘤影像学更容易表现出病灶周围水肿和环形强化[13]。本例患者发病部位位于左侧额叶,影像学检查示囊性病变,强化明显,病灶周围可见明显水肿,术后病理 Ki-67 约为 10%,符合前述研究结论。同时需注意的是本例患者的 Ki-67 高达 10%,根据前述研究提示其复发率高,因此我们需要对此患者密切随访,关注其复发倾向。目前 PGNT 的首选治疗方法仍是肿瘤全切,且研究认为复发率同肿瘤切除的范围呈负相关[13]。需注意,PGNT 有恶变的可能,有文献曾报道过生长于松果体的恶性乳头状神经胶质细胞瘤[14],对此类患者仅行手术治疗或许过于保守。2014 年进行的一项有关于 PGNT 的荟萃分析中 80% 的患者接受了肿瘤全切;2 例肿瘤全切后进行了辅助放疗;6 例肿瘤不完全切除的患者同时进行辅助放疗(2 例)、化疗(1 例)或同时进行化疗(3 例)。在该分析中 56 例患者的 1.5 年无进展生存期(PFS)为 $86\% \pm 5\%$ (2 年 PFS 为 $82\% \pm 6\%$) [4]。自 WHO 在 2016 年将 PGNT 纳为独立的病理学类型已经过去了 7 年,但目前人们对该疾病的认识仍不够深入,常有互相矛盾的结论产生,主要原因在于报告的病例过少,缺乏相关的临床数据,我们希望这篇个案报道能够轻微的改善这一局面,增加临床工作者对该疾病的认识。

基金项目

济南市临床科技创新计划项目(编号:202019137)。

参考文献

- [1] Shinno K, Arakawa Y, Minamiguchi S, *et al.* (2021) Papillary Glioneuronal Tumor Growing Slowly for 26 Years: Illustrative Case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, **2**, CASE21266. <https://doi.org/10.3171/CASE21266>
- [2] Komori, T., Scheithauer, B.W., Anthony, D.C., *et al.* (1998) Papillary Glioneuronal Tumor: A New Variant of Mixed Neuronal-Glial Neoplasm. *The American Journal of Surgical Pathology*, **22**, 1171-1183. <https://doi.org/10.1097/00000478-199810000-00002>
- [3] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [4] Schlamann, A., Von Bueren, A.O., Hagel, C., *et al.* (2014) An Individual Patient Data Meta-Analysis on Characteristics and Outcome of Patients with Papillary Glioneuronal Tumor, Rosette Glioneuronal Tumor with Neuropil-Like Islands and Rosette Forming Glioneuronal Tumor of the Fourth Ventricle. *PLOS ONE*, **9**, e101211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101211>
- [5] 宋丽楠, 房彤. 乳头状胶质神经元肿瘤的临床诊治[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(4): 741-743.
- [6] 杨宝慧, 张新定. 乳头状胶质神经元肿瘤的诊疗进展[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(4): 430-432.
- [7] Li, D., Wang, J.M., Li, G.L., *et al.* (2014) Clinical, Radiological, and Pathological Features of 16 Papillary Glioneuronal Tumors. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, **156**, 627-639. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2023-y>
- [8] 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范(一) [J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(2): 100-102.
- [9] Kang, Y.M. and Wang, W.J. (2022) Papillary Glioneuronal Tumor of the Left Parieto-Occipital Lobe. *Asian Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.11.089>
- [10] Yadav, N., Rao, S., Saini, J., *et al.* (2017) Papillary Glioneuronal Tumors: A Radiopathologic Correlation. *European Journal of Radiology*, **97**, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.004>
- [11] Vaz, A., Cavalcanti, M.S., Da Silva Junior, E.B., *et al.* (2022) Uncommon Glioneuronal Tumors: A Radiologic and Pathologic Synopsis. *American Journal of Neuroradiology*, **43**, 1080-1089. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7465>
- [12] Hou, Y.H., Jorge, P., Felix, S., *et al.* (2019) Papillary Glioneuronal Tumor (PGNT) Exhibits a Characteristic Methylation Profile and Fusions Involving PRKCA. *Acta Neuropathologica*, **137**, 837-846. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01969-2>
- [13] Ahmed, A., Dawood, H.Y., Gerard, J., *et al.* (2017) Surgical Resection and Cellular Proliferation Index Predict Prognosis for Patients with Papillary Glioneuronal Tumor (PGNT): A Systematic Review and Pooled Analysis. *World Neurosurgery*, **107**, 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.041>
- [14] Kaloostian, P.E., Chen, H. and Tran, H.P. (2013) Malignant Papillary Glioneuronal Tumor of the Pineal Gland: Case Presentation and Literature Review of a Distinct Entity. *American Journal of Case Reports*, **14**, 164-168. <https://doi.org/10.12659/AJCR.883919>