

脑实质内神经鞘瘤

张海波¹ 综述 余新光^{*1 2} 审校

1. 解放军总医院神经外科, 北京 100853

2. 解放军总医院海南分院神经外科, 海南 三亚 572013

摘要: 脑实质内神经鞘瘤是一类少见的异位神经鞘瘤, 与外周神经鞘瘤相比, 实质内神经鞘瘤发病年龄较低, 男性高发; 影像学上常见囊变、钙化以及瘤周水肿; 病理形态学表现与外周神经鞘瘤无明显差异; 大多数呈生物学良性表现, 预后良好; 术中准确规避功能性结构是影响术后恢复的重要因素。

关键词: 脑实质; 神经鞘瘤; 影像; 病理; 手术

神经鞘瘤是颅内常见的脑实质外病变, 发病率仅次于脑膜瘤。其起源于组成神经鞘膜的雪旺氏细胞, 因此, 好发于颅神经, 以听神经(听神经瘤)和三叉神经(三叉神经鞘瘤)最为常见, 占颅内神经鞘瘤总数的80%以上, 其它少见发生部位包括: 面神经、后组颅神经^[1]及前颅窝底^[2]。通常情况下, 脑实质内无雪旺氏细胞, 因而理论上不会发生神经鞘瘤, 即使出现亦非常罕见。自1966年Gibson首次报道该病例以来, 至本文撰写时为止, 国内外共报道59例(获得全文), 多数为个案报道, 最大的一组单中心病例为Luo等^[3]的18例报道。本文结合以往文献就脑实质内神经鞘瘤的一般发病特点、临床影像学表现、病理学观察、分子遗传学特征及治疗策略进行综述如下。

1 概述

常见部位神经鞘瘤(如听神经瘤、三叉神经鞘瘤)好发于中年, 平均发病年龄为40岁左右, 女性多发; 与之相比, 脑实质内神经鞘瘤男性高发, 发病时年龄偏低, 在有详细描述病例报道中, 发病年龄在0.5~72岁之间, 中位年龄为21岁, 平均年龄为27.4岁。在儿童/青少年组中, 其多发生于幕上区域, 以表浅部位(尤其额部)及脑室系统旁多见; 而成人组中, 幕下分布的比例要略高些^[4]。

2 临床表现

与外周神经鞘瘤不同, 脑实质内神经鞘瘤外周神经受累体征, 如耳鸣、面部感觉减退等几乎很少出现。常伴有中枢神经系统功能障碍, 依发生部位不同而表现多样: 如发生在运动功能区或锥体束附

近, 则有肌力、肌张力的变化; 如发生在皮层附近或颞叶, 可成为致痫灶^[5]; 除了上述的功能定位体征外, 常伴有头痛、呕吐等颅内压增高的表现。

3 影像学特征及鉴别诊断

3.1 一般及特殊影像学表现

脑实质内神经鞘瘤一方面具有与常见部位神经鞘瘤共有的影像学表现: 如CT扫描见病变呈类圆形或不规则形状, 囊性、实性或囊实性, 密度混杂不均, 部分病例可见液平面。MRI平扫T1WI相呈低信号, T2WI相呈等/高信号, 注药后实质部分明显强化, 整体表现为混杂信号。另一方面, 其还具备一些特殊的影像学表现: 约32%的病例伴有中、重度瘤周水肿, 而常见部位的颅内外周神经鞘瘤瘤周水肿的发生率较低, 且程度较轻。通常情况下, 神经鞘瘤发生钙化机率较低^[6], 而脑实质内神经鞘瘤中, 18%的病例伴有钙化。此外, 脑实质内神经鞘瘤瘤周囊变的机率较高, 甚至高达88%^[7], 有时囊变体积较大, 甚至包裹肿瘤实质部分使其呈壁结节状^[8-10], 发生机制可能与瘤周水肿有关^[11]。综上所述, 囊变、钙化、中/重度水肿是该异位神经鞘瘤相对外周神经鞘瘤的不同之处, 但均非其所特有, 仍需与其他脑实质内病变相鉴别。

3.2 鉴别诊断

脑实质内神经鞘瘤的影像学表现常与其他实质内病变存在交叉, 加之该病例罕见, 术前准确诊断困难。首先需要与胶质瘤相鉴别^[12], 高级别胶质瘤MRI(磁共振)上常表现为不均匀混杂信号, 明显强化, 中/重度瘤周水肿, 与本病极为相似; 此

收稿日期: 2013-06-24; 修回日期: 2013-08-30

作者简介: 张海波(1983-), 男, 在读博士研究生。研究方向: 颅底肿瘤的临床和基础研究。

通讯作者: 余新光(1960-), 男, 主任医师、教授、博士生导师, 研究方向: 颅底肿瘤及颅颈交界畸形的临床和基础研究。

外,少枝胶质瘤及节细胞胶质瘤在 CT 上常出现散在钙化,加之瘤周水肿,亦对本病术前诊断造成障碍;当呈分叶状或多发时,极易与淋巴瘤或转移瘤混淆。因此,常规的影像学形态特征较难与脑实质内原发/继发性病变相鉴别。磁共振波谱分析(MRS)可以通过分析肿瘤内部生化代谢差异从而判断病变来源,尽管该类型神经鞘瘤发生在脑实质内,但本质上仍是实质外起源,代谢水平与实质内病变不同,例如,脑外肿瘤的 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)低于脑内肿瘤。此外,该异位神经鞘瘤(除恶性变)瘤周水肿类型以血管源性为主,通过对瘤周水肿区域的研究亦可间接反映肿瘤的起源及生长特点。扩散张量成像(DTI)可以在体无创地反映白质纤维束的病理状态(如移位、水肿、浸润、中断等)以及与邻近病变的解剖关系。其中,单凭肿瘤浸润指数(tumor infiltration index, TII)很难判定瘤周水肿的类型和肿瘤的生长特点^[13],而多参数之间的相互关系及排列组合优于单一的肿瘤浸润指数^[14],如放射弥散(DR)相对轴向弥散(DA)的回归系数(regression coefficient)在肿瘤浸润性水肿组明显高于血管源性水肿组,而各向异性分数(fractional anisotropy, FA)在肿瘤浸润性水肿组明显低于血管源性水肿组,从而可间接判断肿瘤的生长方式及可能的实质内或实质外起源。然而,有报道称,即使生物学表现良性,其亦可向周围脑组织浸润^[15],此时,瘤周水肿的类型较复杂,术前很难以此为依据提示肿瘤性质。即使代谢水平提示脑外起源,亦难以与同样发病率较低的脑实质内脑膜瘤相鉴别^[16]。

4 病理学及遗传学特征

尽管有很多影像学提示,但最终诊断仍然依靠病理学观察。虽然位置特殊,其本质仍是神经鞘瘤。普通光镜显示肿瘤细胞呈两种形态,一种呈梭形或椭圆形,细胞之间结构致密,栅栏状束形分布,有明显的方向性,称作 Antoni A 型;另一种表现为圆形或卵圆形,细胞之间结构较疏松,类似黏液样特征,呈星芒状分布,称作 Antoni B 型,通常情况下两种类型同时存在,有时以其中一种为主。当以 Antoni A 型为主时需要与纤维型脑膜瘤和孤立性纤维性肿瘤相鉴别,前者在脑实质内发生亦有报道^[16];当以 Antoni B 型为主时需要与毛细胞星形细胞瘤相鉴别,二者在发病年龄上存在一定重叠,均好发于青少年。除上述特征外,异形细胞和核分裂像均少见。免疫组化及必要时的电镜观察是重要

的辅助手段。免疫组化显示,肿瘤细胞 S-100 和波形蛋白(Vimentin)均阳性表达,膜表面抗原(EMA)和神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)均阴性表达,除恶性神经鞘瘤外,Ki-67 指数多数在 1% 左右,以上表现为确诊神经鞘瘤提供一定的参考。但有部分病例报道其 GFAP 呈阳性^[10,17,18,21],与胶质源性肿瘤较难鉴别,必要时可行电镜进一步辅助诊断。

绝大多数实质内神经鞘瘤伴有 NF-2 突变,且呈良性生物学行为,恶性变罕见,部分报道与 NF-1 突变有关^[19,20]。此外,NF-1 突变亦与该病的多灶发生有关^[21]。关于内部机制,Mo 等^[22]研究发现,CXCR4/CXCL12 轴可通过促进 cyclinD1 的表达加速 NF-1 突变型神经鞘瘤的恶性转变。

5 病因学

此异位神经鞘瘤病因不明,目前所有的理论皆来自推测假说,但却给未来探明其发病起源指明了方向。按发生部位划分,其既可起自脑实质成分,又可起自脑实质内的间质成分(血管周围间隙)。雪旺氏细胞非脑实质内天然存在的成分,其异位发生可能为具有多向分化潜能的间充质干细胞在某种刺激的诱导下在脑实质内向雪旺氏细胞分化所致^[23],这从某种程度上也符合其在侧脑室周围相对多发的特点;此外,另一种理论认为雪旺氏细胞来自于神经嵴,脑实质内神经鞘瘤则是神经嵴细胞迁移或分化而来^[8];因外胚层雪旺氏细胞和中胚层软膜细胞在组织学上存在一定的相似性,脑实质内雪旺氏细胞亦可由软膜细胞转化而来。以上假说都是从发育角度解释其可能起源,而另一种解释为非发育性起源,该假说基于临床观察。脑实质内神经鞘瘤可沿血管周围间隙生长,和血管周围神经丛的雪旺氏细胞分布关系密切,推测可能来源于此^[24];此外,脑实质内神经鞘瘤与脑膜血管瘤病^[25]在发病规律(青年发病,男性略占优势)、临床影像学表现(瘤周水肿,钙化等)、病理学特征(前者可沿血管周围间隙生长,后者为软脑膜细胞沿软脑膜血管间隙侵入大脑皮层,绕血管周围生长,血管周围梭形细胞增生)、遗传学特点(如均可伴有 NF-2 突变)多有重叠,此外,脑膜血管瘤病还和另外一种脑实质内异位病变(即实质内脑膜瘤)关系密切。因此,血管周围间隙内的神经丛是脑实质内神经鞘瘤起源为目前最具证据性的假说。

6 治疗

脑实质内神经鞘瘤多数呈良性生物学行为,与

周围脑组织边界清晰(除外恶性神经鞘瘤),手术可完全切除且预后良好。如术前很难判断良恶性,可穿刺活检以制定下一步治疗计划。常见的颅内外周神经鞘瘤位于硬膜下腔的裂隙中,牵开脑叶(如乙状窦后入路,颞下入路)即可见到肿瘤,而脑实质内神经鞘瘤被脑实质包裹,手术过程需经过正常脑组织,切开皮层及皮层下白质,通过非天然间隙方可达到肿瘤部位。因此,术前、术中精确定位病变及相关功能区和功能性结构并加以回避至关重要,尤其对于脑室附近的深部脑组织更是如此。神经导航是重要的辅助手段,但是,无论有框架导航还是无框架导航都基于术前影像,术中脑移位导致的影像漂移可使先前定位发生偏离,加之病变的异质性,术中极易出现错误导向和样本取材的假阴性^[26]。术中影像的应用一方面可提高到达病变位置的准确性,提高病变全切率;另一方面还可以及时发现术中意外情况(如出血)^[27],避免术后尴尬处境。只要功能性结构解剖保留完整,患者术前出现的功能障碍一般可以恢复,且较少出现新的神经功能障碍,术后短期症状、体征加重,多因水肿所致,长期随访亦减轻直至消失。如病理诊断为良性神经鞘瘤且术中完全切除,术后无需辅助其他治疗,密切随访即可。因脑实质内神经鞘瘤多表现为良性生物学行为,且发病率极低,缺乏长期的随访资料,单纯手术效果如何,有待长期大样本研究。

总之,脑实质内神经鞘瘤发病率低,平均发病年龄较常见部位神经鞘瘤提前,男性发病率略高于女性。虽然影像学上有一些特点,但均非特异性,即使病理学检查,结合该病低发生率的特点,有时也较难诊断,需借助超微结构观察。其组织学起源目前仍不十分明确,有待进一步研究;大多数病变手术干预效果佳,但对术前、术中定位的精确度要求高,借助高、精、尖影像辅助手段,术后并发症低,长期预后好。

参 考 文 献

- [1] 赵奎明,杨冬,袁越,等. 微小后组脑神经鞘瘤七例报告. 中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 685-687.
- [2] 黄冠又,张俊廷. 前颅窝神经鞘瘤. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(1): 45-47.
- [3] Luo W, Ren X, Chen S, et al. Intracranial intraparenchymal and intraventricular schwannomas: Report of 18 cases. Clinical neurology and neurosurgery, 2013, 115(7): 1052-1057.
- [4] Oztanir N, Emmez H, Aytar MH, et al. Malignant intracerebral giant nerve sheath tumor in a 14-month-old girl with neurofibromatosis type 1: a case report. Child's Nervous System, 2009, 25(2): 253-256.
- [5] Guha D, Kiehl TR, Krings T, et al. Intracerebral schwannoma presenting as classic temporal lobe epilepsy. J Neurosurg, 2012, 117(1): 136-140.
- [6] Zhang Y, Yu J, Qu L, et al. Calcification of vestibular schwannoma: a case report and literature review. World J Surg Oncol, 2012, 10: 207.
- [7] Khoo HM, Taki T. Periventricular intraparenchymal schwannoma. Case report. Neurologia medico-chirurgica, 2012, 52(8): 603-607.
- [8] Ramos AA, Vega MA, Valencia HS, et al. Intraparenchymal schwannoma involving the brainstem in a young woman. Pediatric Neurol, 2013, 48(6): 472-474.
- [9] Sharma P, Mahore A, Kansal R, et al. Supratentorial intraparenchymal schwannoma mimicking a glial tumor. Neurol India, 2012, 60(3): 335-337.
- [10] Jaimovich R, Jaimovich SG, Arakaki N, et al. Supratentorial intraventricular solitary schwannoma. Case report and literature review. Child's Nervous System, 2013, 29(3): 499-504.
- [11] Baggenstos MA, Butman JA, Oldfield EH, et al. Role of edema in peritumoral cyst formation. Neurosurg focus, 2007, 22(5): E9.
- [12] Menku A, Oktem IS, Kontas O, et al. Atypical intracerebral schwannoma mimicking glial tumor: case report. Turk Neurosurg, 2009, 19(1): 82-85.
- [13] Kinoshita M, Goto T, Okita Y, et al. Diffusion tensor-based tumor infiltration index cannot discriminate vasogenic edema from tumor-infiltrated edema. J Neurooncol, 2010, 96(3): 409-415.
- [14] Min ZG, Niu C, Rana N, et al. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(8): 1366-1370.
- [15] Bristol RE, Coons SW, Rekeate HL, et al. Invasive intracerebral schwannoma mimicking meningioma in a child. Child's Nervous system, 2006, 22(11): 1483-1486.
- [16] Zhang J, Chi LY, Meng B, et al. Meningioma without dural attachment: case report, classification, and review of the literature. Surg Neurol, 2007, 67(5): 535-539.
- [17] Takei H, Schmiede L, Buckleair L, et al. Intracerebral schwannoma clinically and radiologically mimicking meningioma. Pathol Int, 2005, 55(3): 514-519.
- [18] Paredes I, Jimenez Roldan L, Ramos A, et al. Intraparenchymal schwannomas: report of two new cases studied with MRI and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg,

- 2012, 114(1): 42-46.
- [19] Nabavizadeh SA, Vossough A. Malignant pediatric intracerebral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type 1. Child's Nerv Syst, 2009, 25(5): 517.
- [20] Ellis MJ, Cheshier S, Sharma S, et al. Intracerebral malignant peripheral nerve sheath tumor in a child with neurofibromatosis Type 1 and middle cerebral artery aneurysm treated with endovascular coil embolization. J Neurosurg Pediatr, 2011, 8(4): 346-352.
- [21] Scott WW, Koral K, Margraf LR, et al. Intracerebral schwannomas: a rare disease with varying natural history. J Neurosurg Pediatr, 2013, 12(1): 6-12.
- [22] Mo W, Chen J, Patel A, et al. CXCR4/CXCL12 mediate autocrine cell-cycle progression in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. Cell, 2013, 152(5): 1077-1090.
- [23] Ahmad FU, Gupta A, Sharma MC, et al. The enigmatic origin of subfrontal schwannomas: report of a case without hypsomia. Acta Neurochir, 2006, 148(6): 671-672.
- [24] Ishihara M, Miyagawa-Hayashino A, Nakashima Y, et al. Intracerebral schwannoma in a child with infiltration along perivascular spaces resembling meningioangiomatosis. Pathol Int, 2009, 59(8): 583-587.
- [25] Arcos A, Serramito R, Santin JM, et al. Meningioangiomatosis: clinical-radiological features and surgical outcome. Neurocirugia (Astur), 2010, 21(6): 461-466.
- [26] Tsuda K, Ishikawa E, Zaboronok A, et al. Navigation-guided endoscopic biopsy for intraparenchymal brain tumor. Neurol Med Chir, 2011, 51(10): 694-700.
- [27] 姚成军, 吴劲松, 庄冬晓, 等. 术中磁共振多模态影像导航下脑内病变穿刺活检术的初步应用. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(3): 182-185.

听神经瘤听力保留的研究进展

邓华江 综述 陈礼刚 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

摘要:近年来随着神经影像学、神经电生理以及显微技术的发展,听神经瘤的治疗重点已从延长患者生命逐步转移到相关神经功能的保留,其中,听力保留成为继肿瘤全切除和面神经功能保留之后的现代听神经瘤外科治疗的又一研究重点。本文综述了听神经瘤听力损害及听力保留的概念、听力保留的有关影响因素、术中监测技术的研究进展和不同治疗方式的适应症及优缺点,并提出目前听神经瘤听力保留治疗存在的问题及展望。

关键词:听神经瘤; 术中监测; 听力

听神经瘤(Acoustic Neuroma, AN), 又称前庭神经鞘瘤(Vestibular Schwannoma, VS), 起源于前庭神经鞘膜雪旺氏细胞, 是桥小脑角区(Cerebellopontine Angle, CPA) 最常见的良性肿瘤, 占有颅内肿瘤的10%^[1]。近些年来由于影像技术、显微外科技术、神经监护技术的快速发展, 2 cm 以下的听神经瘤面神经功能保留率可达95%^[2], 听力保留率虽有所改善, 但仍不令人满意, 成为现在听神经瘤治疗的主要研究方向。

1 听力损害及听力保留

听神经瘤主要起源于内听道内第八颅神经的前庭神经分支, 在肿瘤逐渐增大、从内听道突入桥

小脑角过程中, 对内耳道滋养血管和耳蜗神经造成不同程度的压迫而出现不同程度的听力损害。因为传导高频音的纤维在蜗神经的外周, 故先受影响, 而维持语言分辨能力需要众多的神经纤维参与, 所以蜗神经受损失首先表现为言语分辨能力的丧失, 听力下降, 有时甚至出现突聋, 这是由于肿瘤内出血压迫内听道血管造成的缺血性突聋。听力损害主要表现为患侧听力减退、耳鸣、耳聋等, 听力减退多为进行性加重, 耳鸣可为间断性、持续性、高音调、低音调或伴其他症状。据 Hughes 等^[3]临床统计, 在听神经瘤病人的初发症状中, 听力减退占88%, 耳鸣占50%, 眩晕症状占16%。

收稿日期: 2013-05-17; 修回日期: 2013-08-07

作者简介: 邓华江(1988-), 男, 泸州医学院在读研究生, 研究方向为立体定向及功能神经外科。

通讯作者: 陈礼刚(1966-), 男, 教授, 主任医师, 主要从事脑肿瘤的基础及临床研究。