

①

中枢神经系统黑色素细胞病变的临床与病理特征

张宁¹, 刘尊敬², 李刚¹, 肖波¹, 刘运海¹, 李国良¹, 吕冰清¹, 梁静慧¹

(1. 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008; 2. 中日友好医院神经内科, 北京 100029)

[摘要] 目的:探讨中枢神经系统黑色素细胞病变的临床与病理特征。方法:分析2例神经皮肤黑色素沉着症(NCM)和4例原发性脑膜黑色素瘤(PLM)患者的临床表现、影像学资料及术中与病理所见。结果:6例患者均以颅高压、癫痫为主要临床特征,CT或MRI有不同程度异常发现;2例NCM自出生后即有全身皮肤多处大片黑色素痣;4例PLM则无皮肤色素沉着及黑色斑块,其脑组织病理报告均发现脑膜黑色素瘤细胞。结论:颅高压、癫痫性发作是中枢神经系统黑色素细胞病变主要临床表现,皮肤损害、影像学改变对诊断有重要价值。

[关键词] 神经皮肤黑色素沉着症; 原发性脑膜黑色素瘤; 临床表现; 病理检查

[中图分类号] R739.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2007)04-0713-05

Clinical and pathologic features of melanocytic lesion of the central nervous system

ZHANG Ning¹, LIU Zun-jing², LI Gang¹, XIAO Bo¹, LIU Yun-hai¹

LI Guo-liang¹, LÜ Bing-qing¹, LIANG Jing-hui¹

(1. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and pathologic features of melanocytic lesion of the central nervous system. **Methods** We analyzed the clinical features, neuroimaging, and operational and neuropathological findings of 2 patients of neurocutaneous melanosis and 4 patients of primary leptomeningeal melanoma. **Results** All the 6 patients had the common clinical features of intracranial hypertension and epilepsy. Brain CT and MRI showed abnormal signals. More melanin pigment nevi were found on the skin of the 2 patients subjected to neurocutaneous melanosis. The other 4 patients subjected to primary leptomeningeal melanoma had no melanin pigment nevus on the skin, but the brain section displayed positive meningeal melanoma. **Conclusion** Intracranial hypertension and epilepsy are the main clinical manifestations of melanocytic lesion of the central nervous system, and cutaneous lesion and radiological findings are very important for the diagnosis.

Key words: neurocutaneous melanosis; primary leptomeningeal melanoma; clinical features; pathologic examination

[J Cent South Univ (Med Sci), 2007,32(4):0713-05]

①收稿日期 (Date of reception) 2006-06-29

作者简介 (Biography) 张宁(1963-),女,山西太原人,副教授,主要从事神经肌肉、神经免疫疾病及神经病理的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 张宁, E-mail: zhnxyy@vip.sina.com

中枢神经系统黑素细胞病变是一组弥漫性或局限性的良性或恶性肿瘤^[1]。包括弥漫性黑素细胞增生症、黑素细胞瘤、恶性黑素瘤及原发性脑膜黑素瘤(primary leptomeningeal melanoma, PLM)。神经皮肤黑色素沉着症(neurocutaneous melanosis, NCM)是弥漫性黑素细胞增生症的一种主要类型。中枢神经系统黑素细胞病变罕见,国内外仅有少量报道。笔者对1992年6月至2006年6月在中南大学湘雅医院治疗的2例NCM和4例PLM患者的临床特点、辅助检查与病理特征进行分析,旨在为中枢神经系统黑素细胞病变的诊断提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料 男4例,女2例,年龄分别为9,16,18,24,43和50岁。其中50岁患者为12年前行“黑色素瘤摘除术”后复发病例。所有病人均行血常规、肝肾功能、电解质、血脂、血糖、胸片及腹部B超等常规检查,2例行腰椎穿刺术,2例行脑电图检查,5例行头部CT扫描,1例行头部MRI检查。4例PLM患者手术治疗,取标本行病理学检查。

1.2 免疫组织化学检查 采用S-100蛋白、HMB-45和波形蛋白单克隆抗体,光镜观察。已知阳性组织切片作阳性对照,PBS代替一抗作阴性对照。

2 结果

2.1 临床表现 本组以头痛(5例)、四肢抽搐(5例)、头痛伴喷射性呕吐(3例)、意识障碍(4例)等症状为主,其他临床表现包括肢体运动障碍(2例)、视力障碍(1例)、失语及记忆力障碍(1例)、耳鸣(1例)。主要体征为:双眼视乳头水肿明显,生理凹陷变浅(共5例,其中1例双侧视乳头水肿并出血)。1例左耳听力减退,左肢轻瘫及闭目难立征阳性;1例嗜睡,时间及地点定向力差,左侧鼻唇沟变浅。2例NCM患者出生后可见皮肤大片黑色素痣及弥漫性黑色素沉着(图1,2)。4例PLM患者全身皮肤和黏膜均未见色素沉着及黑色斑块。

2.2 辅助检查 2例患者腰椎穿刺检查示脑脊液压力分别为350 mmH₂O和270 mmH₂O,1例

常规和生化结果正常,1例细胞总数为 $228 \times 10^6/L$,白细胞数为 $4 \times 10^6/L$,氯为106.0 mmol/L,蛋白和糖无异常,病毒学及寄生虫检查均阴性;2例脑电图均示慢波增多,为中度异常脑电图;3例头部CT分别示左顶叶、左颞额顶叶、左额颞区占位性病变,1例CT脑桥区见斑片状高密度影,1例为颅内多发出血灶并蛛网膜下腔出血;1例头部MRI示脑桥腹侧短T1等T2信号灶(图3)。所有患者余常规检查无异常,排除颅内隐蔽小原发灶造成中枢神经系统转移灶的可能。

2.3 术中所见 4例PLM患者术中均见病灶部位硬脑膜发蓝,硬膜张力高,剪开硬脑膜后,脑表面蛛网膜下腔被黑色沉积物广泛充填,似被覆一层黑纱;其中1例在中央区附近有4 cm × 3 cm肿瘤结节,瘤组织与硬膜粘连,血运丰富;1例于左顶叶皮层下2 mm可探及2.6 cm × 2.3 cm圆形肿块,无囊变,血运丰富;1例整个大脑半球广泛性深黑色;另1例可见肿瘤自中颅窝底向上、内生长,大小约6 cm × 7 cm × 5 cm,黑色,质中,边界清,血运一般。

2.4 标本病理学检查

2.4.1 肉眼肿块 呈褐色斑块或结节状、息肉状,并与软膜相粘连,部分伴有坏死及溃疡。

2.4.2 手术标本 4例PLM患者标本病理报告均有脑膜黑色素瘤细胞(图4)。光镜下:大部分肿块周围聚集无结构的新生物,此与皮肤黑色素瘤相似^[2],一种细胞弥漫均匀排列,呈大小一致圆形,细胞核突出,核膜清晰,染色质稀少,故显得核呈空泡状,可见核分裂,核周围有一透明带,胞质嗜酸性,其中有不等量的含铁血黄素沉积,常位于胞质周边,很少充满整个细胞质。这种细胞主要位于蛛网膜下腔和血管周围间隙。另一种细胞界限不清,体积较大,呈合体状态,大小不一致,呈多边形或长梭形,异型明显者可出现畸形细胞和多核巨细胞,胞核和胞质亦呈空泡状和嗜酸性,黑素极其丰富,胞核常被其掩盖,这种细胞往往是肿瘤的主要成分。肿瘤的间质很少,偶见小血管,但可见大量黑素。肿瘤出血倾向明显,新鲜和陈旧出血均可见到,此外含铁血黄素与黑素只有依靠特殊染色加以区别。瘤细胞大多聚集于蛛网膜下腔或血管周围间隙,使该腔或间隙扩大,病变严重者可可见脑实质遭受侵袭。

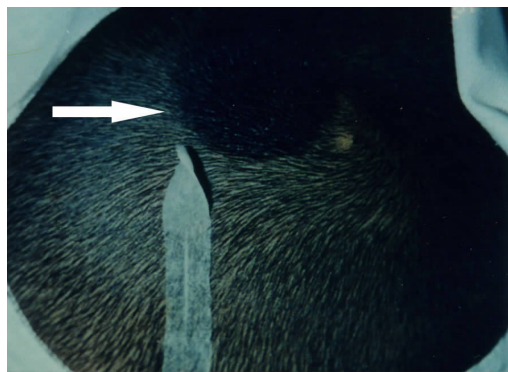


图 1 头顶类圆形黑色素沉着

Fig. 1 Round melanin pigment on calvaria



图 2 右肩部黑色素痣

Fig. 2 Melanin pigment nevus on the right shoulder

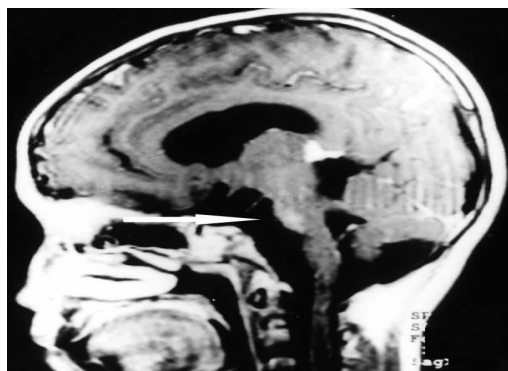


图 3 MRI 显示脑桥腹侧短 T1 信号

Fig. 3 MRI showing high signal on T1WI of pontine ventral

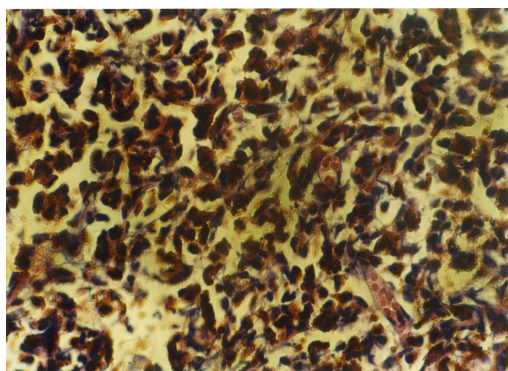


图 4 手术标本显示脑膜黑色素瘤细胞阳性(HE, ×100)

Fig. 4 Surgery specimen displays positive meningeal melanoma (HE, ×100)

3 讨 论

神经皮肤黑色素沉着症又称神经皮肤黑变病,是一种十分罕见的神经皮肤综合征,是由于胚胎神经外胚层黑色素细胞发育异常而致的先天性疾病^[2]。首先于 1861 年由 Rokitansky 描述,1984 年由 Van Bogert 正式命名,以巨大的或多发的黑色素细胞痣和中枢神经系统大量的黑色素细胞增殖为主要特征^[3-4]。皮肤损害多在出生时即有,表现为多处大片轻度浸润的并常有少量毛发的黑色素痣,甚至遮盖整个躯干,或似帽子、肩垫、衣袖或长袜状,故又称“兽皮痣”。皮肤及软脑膜黑色素细胞在组织学上一般属良性,约有 10% ~ 13% 的患者可转变为恶性黑色素瘤。其良、恶性鉴别主要依据患者的临床表现。在头、颈、背部和臀部有大量先天性黑色素细胞痣的患者,特别是有黑色素细胞“卫星”痣出现时,发展成恶性病变的危险性

要比那些先天性黑色素细胞痣局限于手足或缺乏“卫星”痣的患者大得多^[5]。神经系统病变以脑底、软脑膜弥漫性或局限性肥厚和色素沉着为主,有时脊髓膜也可发生色素沉着。脑实质受侵犯者、多已恶变成脑膜黑色素瘤(病),可出现神经系统症状如癫痫发作、颅内高压征、智能障碍、颅神经瘫痪和脊髓损害等。头部 MRI 往往发现有显著的软脑膜增厚及中度脑积水^[6]。Martinez-Granero 等^[4]报道神经皮肤黑变病患者大部分神经科症状在 2 岁之前出现且预后不好,尤其在并发脑积水时预后更差,而脑积水是其主要的并发症。

本文 1 例为 9 岁女性,出生后即有右侧肩部、臀部、右膝及右小腿等多处皮肤黑色素痣,但一直处于良性状态,此次因头昏、头痛、呕吐等症状入住我院,皮肤黑色素痣仍未见改变,全身其他器官亦无受累征象。头部 CT 示桥脑区可见斑片状高密度影,增强后右侧额叶有条状低密度影;MRI 显示桥脑腹侧不规则稍短 T1、等 T2 信号,影像学均

显示脑室系统普遍扩大,脑脊液细胞学未发现黑色素瘤细胞,该患者以脑实质、脑干受累为主,有明显颅高压征、癫痫发作并脑积水。迄今以脑干受累为主的神经皮肤黑变病罕见报道。国内学者曾报道2例成年人神经皮肤黑变病合并脑膜恶性黑色素瘤病,表明神经皮肤黑变病可侵犯中枢神经系统各个部位^[7-8]。Failace等^[3]认为神经皮肤黑变病诊断的主要依据为:出生后皮肤可见大片黑色素痣或弥漫性黑色素沉着;皮肤色素痣没有恶性变的征象;神经系统以外的任何器官无原发性恶性黑色素瘤。另外,Vanzielegem等^[9]报道脑膜恶性黑色素瘤病有一种无黑色素细胞的类型,在影像学发现的基础上,皮肤损害对组织病理学诊断起着至关重要的作用。

无神经系统以外表现者称原发性恶性黑色素瘤,是一种罕见的恶性肿瘤,年发病率大约为1/1000万,小儿更少见^[10]。通常认为肿瘤起源于黑色素细胞。在胚胎学上,成黑色素细胞为黑素细胞的前体,是由神经嵴分化出来的,同时神经嵴也可分化为别的外胚层结构,例如软膜、血管系统、皮肤和葡萄膜的结缔组织。因此生理状况下黑素细胞存在于皮肤、黏膜、软脑(脊)膜、脑实质、脉络膜和眼葡萄膜,而黑素细胞可恶变形成恶性黑色素瘤,故上述部位均可发生恶性黑色素瘤,其中绝大多数发生于皮肤,原发于其他部位的恶性黑色素瘤十分少见,而原发于颅内者则更少^[11]。本组4例以癫痫或伴有喷射性呕吐、视乳头水肿等颅高压征为主要临床表现的患者,2例经腰椎穿刺测压亦发现颅压升高,相关检查证实皮肤等身体其他部位没有黑色素瘤。此4例患者术中均见硬膜张力增高,病理证实为中枢神经系统的黑色素细胞异常沉着,符合原发性脑膜黑色素瘤的诊断。其中本组1例为12年前行脑膜黑色素瘤摘除术后复发患者,以颅高压及智能障碍为主要临床表现,同样皮肤等身体其他部位没有黑色素瘤,手术标本病理学检查确诊为原发性脑膜黑色素瘤。局限性恶性黑色素瘤中多数病例在较短时间内广泛颅内播散或就医时病灶就已广泛,即就医时已是脑膜黑色素瘤病;有些发展较慢,有术后存活3~9.5年的报道^[12-14]。本组1例术后12年复发,提示早期彻底手术切除可以明显延长患者的生存期。

大约25%的脑膜黑色素瘤患者伴有巨大先天性色素痣,无痣患者的早期诊断很困难,临床上易与其他弥漫性软脑膜肿瘤相混淆^[10,15]。脑脊液细

胞学检查发现黑色素肿瘤细胞的阳性率很低,生化改变没有特异性,本组2例行脑脊液检查的患者脑脊液改变均无特异性,与文献报道一致^[14]。因此,早期外科手术获得组织标本对于正确诊断具有重要意义。有学者^[16]曾提出中枢神经系统原发黑色素瘤的诊断标准为:(1)以中枢神经症状为首表现,为了排除颅外隐蔽小原发灶造成中枢神经系统转移灶之可能,需详细检查(包括临床和尸检);(2)发病年龄常较年轻,儿童多伴有皮肤巨大黑色素痣;(3)组织学上瘤细胞具有异型性,侵犯脑实质和/或侵入血管。本病目前尚无有效的治疗方法,对有恶变倾向的皮肤损害及脑部黑色素瘤,建议及早手术切除。

参考文献:

- [1] Jellinger K, Chou P, Paulus W. Melanocyticlesion [M]// Kleiheues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press, 2000: 193-195.
- [2] Juang J M, Silva A C, Pires M C, et al. Neurocutaneous melanosis. Case report of a malignant melanoma of the central nervous system [J]. Rev Assoc Med Bras, 1998, 44(1): 50-52.
- [3] Faillace W J, Okawara S H, McDonald J V, et al. Neurocutaneous melanosis with extensive intracerebral and spinal cord involvement: Report of two cases [J]. J Neurosurg, 1984, 61(4): 782.
- [4] Martiez-Granero M A, Pascual-Castroviejo I. Neurocutaneous melanosis [J]. Rev Neurol, 1997, 3(Suppl): 265-268.
- [5] DeDavid M, Orlow S J, Provost N, et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis [J]. J Am Acad Dermatol, 1996, 35(4): 529-538.
- [6] Byrd S E, Darling C F, Tomita T, et al. MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children [J]. Pediatr Radiol, 1997, 27(1): 39-44.
- [7] 张贺,吕爱敏.神经皮肤黑变病并脑膜恶性黑色素瘤1例 [J].中华皮肤科杂志,2003,36(9):539.
ZHANG He, LÜ Ai-min. A case report of neurocutaneous melanosis accompanying with leptomeningeal melanoma [J]. Chinese Journal of Dermatology, 2003, 36(9): 539.
- [8] 张巍,万琪.神经皮肤黑变病1例临床及病理研究 [J].中华神经科杂志,2004,37(1):68-70.
ZHANG Wei, WAN Qi. The clinic and pathology research of neurocutaneous melanosis: a case report [J]. Chinese Journal of Neurology, 2004, 37(1): 68-70.
- [9] Vanzielegem B D, Lemmerling M M, Van Coster R N. Neu-

rocuteaneous melanosis presenting with intracranial amelanotic melanoma [J]. Am J Neuroradiol , 1999 , 20 (3) : 457-460 .

[10] Rosenthal G , Gomori J M , Tobias S , et al . Unusual cases involving the CNS and nasal sinuses : Case 1 . Primary leptomeningeal melanoma [J]. J Clin Oncol , 2003 , 21 (20) : 3875-3877 .

[11] Celli P , Acqui M , Trillo G , et al . Primary leptomeningeal melanomatosis : early leptomeningeal enhancement on MRI [J]. J Neurosurg Sci , 2001 , 45 (4) : 235-240 .

[12] Narayan R K , Rosner M J , Povlishock J T , et al . Primary dural melanoma : a clinical and morphological study [J]. Neurosurgery , 1981 , 9 (6) : 710-717 .

[13] Hartmann L C , Oliver G F , Winkelmann R K , et al . Blue nevus and nevus of Ota associated with dural melanoma [J]. Cancer , 1989 , 64 (1) : 182-186 .

[14] Arbelaez A , Castillo M , Armao D M . Imaging features of intraventricular melanoma [J]. Am J Neuroradiol , 1999 , 20 (4) : 691-693 .

[15] Pirini M G , Mascacchi M , Salvi F , et al . Primary diffuse meningeal melanomatosis : radiologic-pathologic correlation [J]. Am J Neuroradiol , 2003 , 24 (1) : 115-118 .

[16] 李瑛,陈系古,吴枚.先天性皮肤巨大黑色素痣伴脑膜黑色素瘤 3 例尸检报告 [J]. 中华神经外科杂志, 1987, 3 (1) : 33-34 .

LI Ying , CHEN Xi-gu , WU Mei . Three autopsy reports of congenital skin giant neurocutaneous melanosis companying with leptomeningeal melanoma [J]. Chinese Journal of Neurosurgical , 1987 , 3 (1) : 33-34 .

(本文编辑 陈丽文)

欢 迎 订 阅

2008 年《中南大学学报(医学版)》

《中南大学学报(医学版)》原名《湖南医科大学学报》，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。创刊于1958年，是中国科技论文统计源期刊、中国生物医学核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；多次被国家和省部级新闻和出版部门评为优秀科技期刊；并被美国医学文献分析和联机检索系统(MEDLINE)及其《医学索引》(IM)，荷兰《医学文摘》(EM)，美国《化学文摘》(CA)，美国《生物学文摘》(BA)，俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI)，中国科学引文数据库(核心库)(CSCD)，台湾华艺 CEPS 中文电子期刊等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录。

自2008年1月《中南大学学报(医学版)》将由双月刊改为月刊，国际标准开本(A4幅面)，每期96页，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷，封面美观大方。定价12.0元/册，全年144元。国内外公开发售。国内统一刊号:CN43-1427/R，国际标准刊号:ISSN 1672-7347；国内邮发代号:42-10，国外邮发代号:BM422；各地邮局(所)均可订阅，漏订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

欢迎投稿

欢迎订阅

地址:湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院75号信箱

邮编:410078

电话:0731-4805495;0731-4805496

传真:0731-4804351

E-mail: xyxb2005@VIP.163.com; xyxb2005@126.com; xyxb@xysm.net

Http://xybx.xysm.net; Http://hnykdx.periodical.net.cn