· 论著 ·

小脑发育不良性神经节细胞瘤五例并文献复习

耿素民 贾桂军 郝淑煜 肖新如 吴震 张力伟 张俊廷

【摘要】 **目的** 探讨小脑发育不良性神经节细胞瘤(Lhermitte-Duclos 病,LDD)的临床表现、治疗、预后以及与 Cowden 综合征的关系。**方法** 对 5 例经手术和病理证实的 LDD 患者的临床资料进行回顾性分析并文献复习。**结果** LDD 主要临床表现为颅内压增高和步态共济失调,其在 MRI 表现为具有特征性的平行条纹状结构。5 例肿瘤镜下全切除 2 例,近全切除 3 例。术后无明显手术并发症,无死亡病例。3 例患者伴有 Cowden 综合征的其他病变。5 例患者平均随访 4 年,4 例恢复正常工作,1 例死于糖尿病并发症,未见肿瘤复发。**结论** LDD 术前诊断需根据病史、神经影像学检查综合分析,多可明确诊断。手术治疗是主要的治疗方法,可取得良好的疗效。患者可合并 Cowden 综合征,应行全身检查,以便早期发现其他部位疾病,并需长期随访。

【关键词】 错构瘤综合征,多发性; 显微外科手术; 预后

Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum(Lhermitte-Duclos disease):5 cases and literature review

GENG Su-min, JIA Gui-jun, HAO Shu-yu, XIAO Xin-ru, WU Zhen, ZHANG Li-wei, ZHANG Jun-ting. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: GENG Su-min, Email: gengsumin@yahoo.com.cn

【**Abstract**】 **Objective** Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum, or Lhermitte-Duclos disease (LDD), is an unusual hamartomatous lesion that can cause progressive mass effects in the posterior fossa. The objective of the study is to discuss clinical characteristics, microsurgical treatment, prognosis of LDD, and its relationship with Cowden Syndrome. **Methods** The hospital data of 5 patients who had undergone microsurgery and were pathologically diagnosed as LDD were reviewed. **Results** The main clinical presentations were raised intracranial pressure and gait ataxia. The disease revealed unique appearance on MRI with parallel linear striated pattern. The operations consisted of total resection in 2, subtotal resection in 3. There were no increased neurological deficits, and no postoperative deaths. 3 out of 5 patients had diseases associated with Cowden Syndrome. 5 patients were followed up with a mean of 4 years, of which 4 lived a normal life expect for 1 patient died of diabetes mellitus complication. There was no patient with recurrent tumors in the series. **Conclusions** Preoperative diagnosis of LDD may be presumed on the basis of case history and neuroimaging examinations. Surgical resection is the principal treatment for LDD and can get the good prognosis, and need long-term follow-up postoperatively.

【**Key words**】 Hamartoma syndrome, multiple; Microsurgery; Prognosis

小脑发育不良性神经节细胞瘤(dysplastic gangliocytoma of the cerebellum)于 1920 年由 Lhermitte 和 Duclos 最先描述[1],因此又称为 Lhermitte-Duclos disease(LDD)。其曾被命名为“小脑皮质弥漫性神经节细胞神经瘤”、“小脑肥大”、“Purkinje 细胞瘤”、“小脑错构瘤”及“小脑颗粒细胞增生”等[2-4]。此病罕见,文献中多为个案报道。我们对首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 2004 ~ 2008 年经显微外科手术治疗的 5 例 LDD 总结报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.23.022

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心

通讯作者: 耿素民,Email:gengsumin@yahoo.com.cn

资料与方法

1. 一般资料:5 例 LDD 患者中,男 1 例,女 4 例,男女比例为 1∶4。发病年龄 22 ~46 岁,平均 34 岁。

2. 临床症状及体征:就诊前病程 3 个月至 5 年。头痛、头晕和恶心呕吐 5 例,走路不稳 4 例,视物模糊 3 例,视盘水肿 3 例,共济障碍 4 例。

3. 神经影像学检查:5 例 LDD 位于左侧小脑半球 3 例,位于右侧小脑半球 2 例。所有患者均行头颅 CT 和 MRI 检查,平扫头颅 CT 表现为病变侧小脑半球增大,病变表现为片状低密度或等密度区,边缘不清,瘤周水肿不明显,第四脑室多受压变形移位,并伴有不同程度的幕上脑积水。MRI 检查病变表现为病变侧小脑半球异常信号区,病灶可见小脑回状增厚,T1 加权像呈低信号(图 1),T2 加权像为高信号,病变内为等信号的条纹状影像(图 2)。病灶周围无明显水肿,增强扫描病灶无明显强化(图 3)。

4. 治疗方法:对 5 例 LDD 患者在气管插管全麻下分别进行枕下开颅肿瘤切除手术。术中见肿瘤位于小脑半球呈灰白色或灰黄色,质地软,血运不丰富,病变边界欠清,周围组织水肿不明显。

结　果

1. 手术后情况和随访:在 5 例 LDD 中,肿瘤镜下全切除 2 例,近全切除 3 例。所有患者术后无明显手术并发症,无死亡病例,临床症状均有不同程度的改善。5 例患者随访 2 ~6 年,平均 4 年,有 1 例患者术后行放射治疗,本组患者均未行化疗。4 例恢复正常工作,1 例死于糖尿病并发症。所有患者在随访期内复查头颅 MRI 未见肿瘤复发。

2. 病理学检查:所有患者均行病理学检查,诊断为 LDD。镜下所见为小脑皮层分子层、Purkinje 细胞层及颗粒层的正常结构消失,病变为具有特征性的层状结构,即外层为与皮质走行平行分布的束状排列的异常有髓轴突,可伴海绵形成和钙化,内层主要为发育异常、体积较大的神经节细胞。行免疫组织化学检查显示,神经元成分突触素(Synaptophysin)、神经微丝(NF)阳性,胶质成分表达胶原纤维酸性蛋白(GFAP)检查为阴性。

3. 与 Cowden 病的关系:本组所有患者术后在当地行全身检查,经随访发现有 3 例患者伴有肢端角化症、甲状腺结节和乳腺病变,诊断为 Cowden 综合征。

讨　论

LDD 罕见,为错构性和缓慢进展的占位性病变,此类病变具有错构瘤及真性肿瘤两者特征[4-5],世界卫生组织神经系统肿瘤分类将其归属于神经元及神经元神经胶质混合性肿瘤,划分为Ⅰ级。LDD 其发病机制尚不清楚,是真性肿瘤还是错构瘤或者畸形,尚有争议[3]。

文献报道该病发病年龄从新生儿到 70 岁不等,以 30 ~40 岁中青年多见,无明显性别差异[3-4,6]。本组 5 例 LDD 中发病年龄为 22 ~46 岁,平均年龄 34 岁,男女比例为 1∶4。其起病隐匿,病程进展缓慢,临床主要表现为颅内压增高和共济失调。LDD 早期多无症状,随着肿瘤生长,第四脑室受压变形移位,从而导致脑脊液循环梗阻,出现头痛、恶心呕吐、视盘水肿等颅内压增高表现。脑积水和肿瘤破坏小脑神经组织,从而出现步态不稳等小脑体征。LDD 的 MRI 具有特异性表现[5-6],显示病变侧小脑半球体积增大,小脑皮质呈明显的异常信号,其特征表现是病变呈无强化的小脑回样增厚,可见低或高信号与等信号相间的条纹状结构,T2 加权像表现尤为明显(图 1 ~3),具有术前定性诊断的价值。LDD 需要与神经节细胞胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤等相鉴别。LDD 仅见于小脑,很少出现囊性变;而神经节细胞胶质瘤可见于中枢神经系统各部位,主要位于大脑半球的颞叶,其次为额叶、顶叶,少数可发生于小脑、脑干和脊髓等部位,可出现囊变或钙化,增强扫描肿瘤实性部分可有强化,且多发生于儿童和年轻人。胚胎发育不良性神经上皮肿瘤多见于大脑皮质,以颞叶最为多见。这些肿瘤可以通过其病理学特点和免疫组织化学加以鉴别[7-8]。

Cowden 病为常染色体显性遗传病,以面部丘疹、齿龈乳头状瘤、肢端角化症等皮肤黏膜病变为特征,可有多种错构瘤性病变,易发生乳腺、甲状腺和生殖泌尿系统等恶性肿瘤[4]。Padberg 等[9]首先认识到 Cowden

病与 LDD 之间的关系。有越来越多的文献表明,LDD 是 Cowden 病在中枢神经系统的主要表现,两者关系密切[3-5,10-14]。Robinson 等[4]认为 LDD 和 Cowden 病为一种新的斑痣性错构瘤病,许多患有 Cowden 病的患者以 LDD 为首发症状,以后逐渐出现其他表现。本组 3 例患者术后随访发现伴有肢端角化症、甲状腺结节和乳腺病变,提示可能合并 Cowden 综合征,须进一步随访。有文献表明,LDD 和 Cowden 综合征与肿瘤抑制基因 PTEN 的突变有关[4,14-17]。由于两者关系密切,所以无论是诊断为 LDD,还是 Cowden 综合征的患者,均应详细检查是否合并有另外一种疾病。这样可以及早的发现患者多脏器的良恶性肿瘤,以便进行及时的治疗。并且,术后随访和家族筛查是非常必要的。

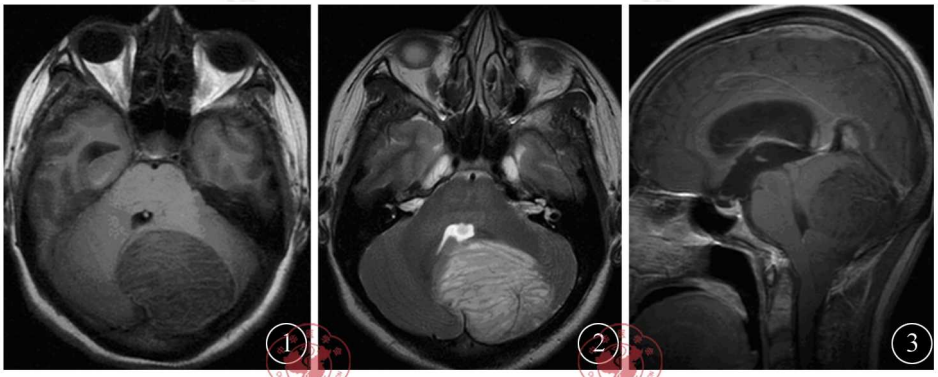

图1 轴位MRI T1加权像呈低信号和等信号相间的条纹状影 **图2** 轴位MRI T2加权像呈高信号和等信号相间的条纹状影 **图3** 矢状位MRI增强扫描病变无强化

LDD 可压迫第四脑室变形移位,影响脑脊液循环通畅,导致幕上脑积水。其治疗主要方法是手术切除病变,以缓解颅内高压及局部神经症状。手术治疗的主要目的是切除肿瘤,恢复脑脊液循环的通畅。显微手术治疗的原则是在最大程度减少对瘤周正常脑组织损伤的前提下尽可能多切除肿瘤,解除肿瘤对正常组织的压迫,尽可能避免或减少术后并发症和肿瘤复发。本组肿瘤镜下全切除 2 例,近全切除 3 例。术后无明显手术并发症,无死亡病例。5 例患者平均随访 4 年,4 例恢复正常工作,1 例死于糖尿病并发症,未见肿瘤复发。

LDD 具有良性的生物学特征,通过显微外科手术尽可能多的切除病变,其预后良好,术后无需放疗。但有报道手术切除后可有复发[4-5],而且由于其与 Cowden 病有密切关系,术后应长期严密随访。

参 考 文 献

[1] Lhermitte J,Duclos P. Sur un ganglionneurome diffus du cortex du cervelet. Bull Assoc Fr Etud Cancer,1920,9:99-107.

[2] Nowak DA, Trost HA,Porr A,et al. Lhermitte-Duclos disease (Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). CIin Neurol Neurosurg,2001,103:105-110.

[3] Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease(dysplastic cerebellar gangliocytoma):a malformation,hamartoma or neoplasm? Acta Neurol Scand,2002,105:137-145.

[4] Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease:characterization of a new phakomatosis. Neurosurgery,2000,46:371-83.

[5] Williams DW,Elster AD,Ginsberg LE,et al. Recurrent Lhermitte-Duclos disease:Report of two cases and association with Cowden's disease. AJNR Am J Neuroradiol,1992,13:287-290.

[6] Kulkantrakorn K,Awwad E, Levy B, et al. MRI in Lhermitte-Duclos disease. Neurology, 1997, 48:725-731.

[7] 卢德宏,陈莉,朴月善. 重视神经元和混合性神经元-胶质细胞肿瘤的临床病理研究. 中华神经科杂志,2005,38:729-731.

[8] Miller DC, Lang FF, Epstein FJ. Central nervous system gangliogliomas. Part 1:Pathology. J Neurosurg,1993,79:859-866.

[9] Padberg GW, Schot JD, Vielvoye GJ,et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease:a single phakomatosis. Ann Neurol,1991,29:517-523.

[10] Tan TC,Ho LC. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden syndrome. J Clin Neurosci,2007,14:801-805.

[11] Koch R,Scholz M,Nelen MR,et al. Lhermitte-Duclos disease as a part of Cowden's syndrome:Case report and review of the literature. J Neurosurg,1999,90:776-779.

[12] Vantomme N,Van Calenbergh F,Goffin J,et al. Lhermitte-Duclos disease is a clinical manifestation of Cowden's syndrome. Surg Neurol,2001,56:201-204.

[13] Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease:an update. Case report and review of the literature. Neurosurg Focus,2006,20:E6.

[14] Derrey S,Proust F,Debono B,et al. Association between Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease:report of two cases and review of the literature. Surg Neurol,2004,61:447-454.

[15] Zhou XP,Marsh DJ,Morrison CD,et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase /Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. Am J Hum Genet,2003,73:1191-1198.

[16] Li J, Yen C, Liaw D,et al. PTEN,a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast,and prostate cancer. Science,1997,275:1943-1947.

[17] Murata J,Tada M,Sawamura Y,et al. Dysplastic gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) associated with Cowden disease:Report of a case and review of the literature for the genetic relationship between the two diseases. J Neurooncol,1999,41:129-136.

(收稿日期:2011-08-15)

(本文编辑:郝锐)

耿素民,贾桂军,郝淑煜,等. 小脑发育不良性神经节细胞瘤五例并文献复习[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(23):6961-6964.