

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.011

消化道神经鞘瘤临床病理特征及鉴别诊断

赵习羽¹, 雷梓², 潘国庆², 杨莹², 刘燕军³

(1. 楚雄州人民医院病理科, 云南 楚雄 675000; 2. 昆明医科大学第一附属医院病理科, 昆明 650000;
3. 楚雄州人民医院神经外科, 云南 楚雄 675000)

[摘要] 目的: 探讨消化道神经鞘瘤(gastrointestinal schwannoma, GS)的临床病理特征、诊断、鉴别诊断及临床预后。方法: 收集2007—2017年15例GS进行回顾性研究, 对其组织学形态学及免疫组织化学表型进行分析, 并进行随访和复习相关文献。结果: 在15例患者中, 男6例, 女9例, 年龄31~66(中位51)岁。常见部位为胃体。在镜下, GS由梭形细胞组成, 间质见不同程度淋巴细胞浸润, 与周围组织界限清楚, 多见淋巴细胞带, 有的可形成淋巴滤泡。免疫组织化学普遍表达S-100, 部分病例可表达纤维胶质酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)。随访12~90个月, 患者预后良好, 无复发和转移。结论: GS罕见, 镜下由弥漫的梭形细胞组成, 在组织学形态上与胃肠道间质瘤难以鉴别, 但其在组织学表现及免疫组织化学表型上有特异性的表现。

[关键词] 消化道神经鞘瘤; 病理特征; 鉴别诊断

Clinicopathological features and differential diagnosis of gastrointestinal schwannoma

ZHAO Xiyu¹, LEI Zi², PAN Guoqing², YANG Ying², LIU Yanjun³

(1. Department of Pathology, People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong Yunnan 675000; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000; 3. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong Yunnan 675000, China)

Abstract **Objective:** To determine the clinicopathological features, diagnosis, differential diagnosis, and clinical prognosis of gastrointestinal schwannoma. **Methods:** A retrospective study on 15 cases of neurilemmoma of the digestive tract was carried out. The clinical images, histopathology and immunohistochemical phenotypes were analyzed. The patients and the related literature were reviewed. **Results:** Among the 15 patients, there were 6 males and 9 females, aged 31–66 years old, with a median age of 51 years. Common site was the body of the stomach. The cells were composed of spindle cells, and the interstitial cells were infiltrated in different degrees. The boundaries of the surrounding tissues were clear, and the lymphocytic bands were found. Some of the lymphoid follicles could be formed. Immunohistochemistry showed all positive for S-100 and gial fibrillary acidic protein (GFAP) was expressed in some cases. Follow-up for 12–90 months showed good prognosis, no recurrence, and metastasis. **Conclusion:** The schwannoma of the digestive tract is rare and is composed of diffuse spindle cells. It is difficult to

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-27

通信作者 (Corresponding author): 雷梓, Email: 11648602@qq.com

distinguish between the histologic morphology and the gastrointestinal stromal tumor, but it is characterized by its histologic and immunohistochemical phenotypes.

Keywords gastrointestinal schwannoma; pathological feature; differential diagnosis

消化道神经鞘瘤(gastrointestinal schwannoma, GS)是一种十分罕见的间叶源性肿瘤,其发病率占消化系统间叶性肿瘤的4.3%~4.97%,占全身神经鞘瘤的0.2%^[1],但其在消化道肿瘤中的发病率未见准确报道。GS的临床症状无特异性,一般表现为腹痛、包块、溃疡及黑便,若肿块较大可出现肠梗阻。在镜下,GS由梭形细胞构成,多无典型神经鞘瘤形态,与胃肠道间质瘤相似,且难以与之鉴别。因此术前诊断GS困难。本研究搜集15例GS的临床资料,分析其临床病理特点,拟探讨其与外周神经鞘瘤的差异,并与消化道其他梭形细胞肿瘤鉴别。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2007—2017年昆明医科大学第一附属医院诊断为GS的15例患者,均再次经2位胃肠道病理专业医师核实诊断。收集患者临床病史资料,包括性别、年龄、临床表现、肿瘤部位、肿块大小等,并对患者的预后进行电话随访。

1.2 方法

病理组织均经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,3 μm厚切片,HE染色。免疫组织化学均采用EnVision法。免疫组织化学采用的抗体包括:CK(AE1/AE3),S-100(4C4.9),胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP; GA-5),CD68(KP1),波形蛋白(vimentin, VIM; V9),结蛋白(Desmin, DES; D33),CD34(QBEnd/10),CD117(YR145),DOG-1(SP31),Ki-67(MIB-1),神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE; E27),Bcl-2(SP66),以上抗体和试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司;平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA; 1A4)抗体和试剂购自北京中衫金桥生物技术有限公司。

2 结果

2.1 临床资料

15例患者中,男6例,女9例,年龄31~66岁。肿块直径0.2~9.0 cm,发生在胃部13例,乙状结肠

1例,食管1例,其中临床表现为腹部疼痛5例,腹胀1例,无明显症7例,腹痛伴黑便1例,腹痛伴发热1例,体温最高达40.3℃。15例病例术前均未能明确诊断,其中11例考虑为间质瘤,1例因肿块过小行胃镜活检时检出,3例临床可疑为癌。6例行腹腔镜下包块切除术,3例拟行腹腔镜术中中转开腹,2例行胃镜下胃底黏膜隆起物切除术,2例行胃大部切除术Billroth I式吻合术,1例行胃大部切除术Billroth II式吻合术,1例行胃大部切除术后胃空肠Roux-en-Y吻合术。经随访,15例患者均预后良好,未出现复发转移等临床表现(表1)。

2.2 影像学检查

9例行CT检查,多提示实性块影,软组织阴影,其中2例诊断为癌;9例行内窥镜检查,多提示黏膜下隆起;4例行MRI检查,3例考虑为间质瘤,1例考虑为癌;3例行超声检查,包括胃底超声内镜检查,均提示低回声占位。

2.3 肉眼观

肿块切面灰白或灰黄、实性、质中或质韧、与周围组织界限清,偶可见包膜完整包块。

2.4 镜下观

肿瘤多位于黏膜下层或固有层,镜下由梭形细胞构成,梭形细胞可呈束状、编制状、波浪状排列(图1),细胞疏松区和密集区交替分布(图2),其间可见程度不同的淋巴细胞浸润,有的可有淋巴滤泡形成(图3)。与软组织神经鞘瘤不同,GS无典型Antonio A, B区。与周围组织界限清楚,但多数病例无明显包膜,其特征性表现为肿瘤周围出现连续或不连续的淋巴细胞带(图4)。在15例GS中,13例可见淋巴细胞带;9例可见生发中心;6例可见栅栏状排列的梭形细胞(Verocay小体)(图5);2例可见泡沫状巨噬细胞(图6);2例可见卵圆形细胞核,1例可见钙化(图7)。某些病例细胞玻璃样变明显,细胞核均无明显异型性,无核分裂象。

2.5 免疫组织化学

15例S-100均为阳性(图8),CK均未见表达,仅2例行GFAP,均为阳性(表2)。

表1 15例GS患者的临床病史资料

Table 1 Clinical history data of 15 patients with GS

| 性别 | 年龄/岁 | 部位 | 临床表现 | 直径/cm | 治疗 | 预后 |
|----|------|------|-------------------|-------|-------------|----|
| 女 | 51 | 胃体 | 发现胃体占位10 d | 6.5 | Roux-en-Y | 良好 |
| 女 | 51 | 胃底 | 腹胀伴恶心、呕吐、反酸3个月 | 6.0 | 腹腔镜 | 良好 |
| 女 | 53 | 胃体 | 发现胃壁占位2 d | 9.0 | 腹腔镜中转开腹 | 良好 |
| 男 | 61 | 胃体 | 反复腹痛1年 | 3.5 | 腹腔镜 | 良好 |
| 男 | 44 | 胃体 | 胃痛10余天 | 6.5 | 腹腔镜中转开腹 | 良好 |
| 男 | 47 | 胃体 | 发现胃壁占位6 d | 4.5 | 腹腔镜 | 良好 |
| 女 | 66 | 乙状结肠 | 乙状结肠占位2月余 | 1.5 | 腹腔镜 | 良好 |
| 男 | 31 | 胃底 | 大便性状改变, 发现胃底占位1个月 | 1.7 | 胃镜 | 良好 |
| 女 | 48 | 胃底 | CT发现横结肠占位6 d | 6.0 | Billroth I | 良好 |
| 女 | 53 | 胃体 | 腹痛伴发热半年余 | 9.0 | Billroth I | 良好 |
| 女 | 34 | 胃体 | 反复上腹部疼痛2年, 再发加重1周 | 5.7 | Billroth II | 良好 |
| 女 | 52 | 胃体 | 上腹痛半年 | 3.0 | 腹腔镜 | 良好 |
| 女 | 56 | 胃体 | 反复黑便半个月 | 1.8 | 腹腔镜 | 良好 |
| 男 | 47 | 胃体 | 发现胰胃间占位1周 | 5.0 | 腹腔镜中转开腹 | 良好 |
| 男 | 45 | 食管 | 血糖升高3个月 | 0.2 | 胃镜 | 良好 |

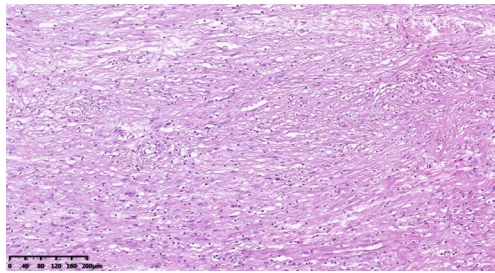


图1 梭形细胞呈波浪状排列, 细胞间质疏松(HE, ×100)
Figure 1 Spindle cells are arranged in waves, and interstitial cells are loose (HE, ×100)

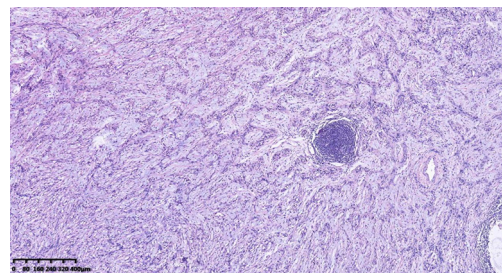


图3 肿瘤细胞间散在淋巴滤泡中(HE, ×40)
Figure 3 Tumor cells are scattered in the lymphoid follicles (HE, ×40)

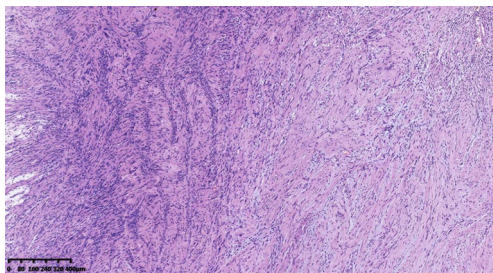


图2 细胞疏松区和密集区交替排列, 密集区见疑似栅栏状排列的梭形细胞(HE, ×40)
Figure 2 Cell loose area and the dense area alternate arrangement, the dense area sees the suspected fence shaped shuttle cell (HE, ×40)

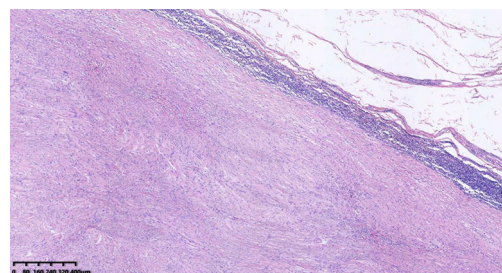


图4 肿瘤细胞边缘见淋巴细胞带状分布, 形成淋巴细胞带(HE, ×40)
Figure 4 Zonal distribution of lymphocytes are at the edge of the tumor cells, forming lymphocytic bands (HE, ×40)

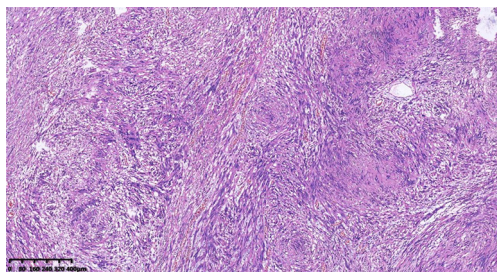


图5 细胞排列密集区域肿瘤细胞栅栏状排列(Verocay小体)(HE, × 40)

Figure 5 Cells are arranged densely, and the tumor cells are arranged in a palisade (Verocay body) (HE, × 40)

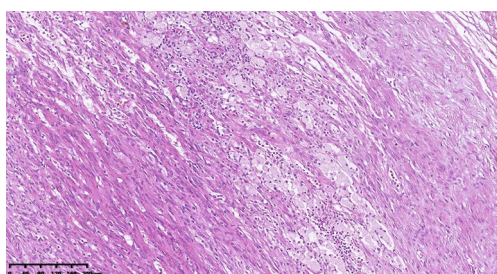


图6 肿瘤细胞间可见不同程度的泡沫细胞分布(HE, × 100)

Figure 6 Distribution of foam cells in different degrees between tumor cells (HE, × 100)

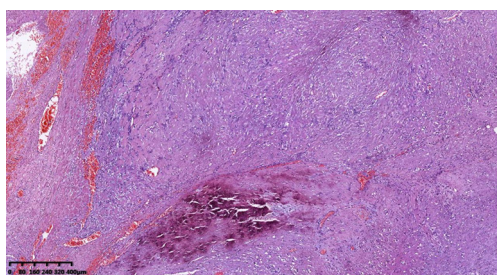


图7 肿瘤细胞可伴钙化(HE, × 100)

Figure 7 Calcification in tumor cells (HE, × 100)

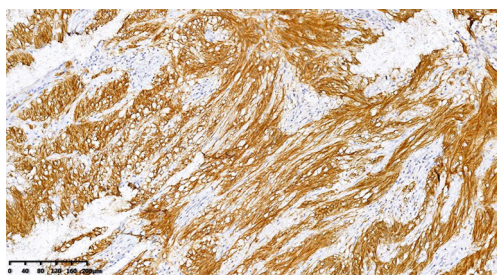


图8 S-100在肿瘤细胞内弥漫表达(EnVision, × 100)

Figure 8 Diffuse expression of S-100 in tumor cells (EnVision, × 100)

表2 15例GS免疫组织化学结果

Table 2 Immunohistochemical staining results of 15 patients with GS

| 抗体 | 阳性/[例(%)] |
|-------|-----------------------|
| CK | 0 (0) |
| VIM | 15 (100) |
| S-100 | 15 (100) |
| GFAP | 2* |
| CD117 | 0 (0) |
| DOG-1 | 0 (0) |
| CD34 | 0 (0) |
| DES | 0 (0) |
| SMA | 0 (0) |
| Ki-67 | 15 (100) [#] |

*仅2例行GFAP免疫组织化学检查; [#]≤5%。

*Only 2 cases underwent GFAP immunohistochemical examinations; [#]≤5%.

3 讨论

GS在WHO分类中属于良性肿瘤(9 560/0)。GS极少发生恶变,但也有GS发生恶变的个例报道^[2]。GS镜下由异性梭形细胞构成,偶见栅栏状排列,核分裂象多见,常伴出血坏死,可出现软骨、骨及肌肉等化生组织^[3]。

GS好发于中老年女性^[4],也可见于男性,GS多发生在胃部,其次为结肠及食管,也可发生于小肠^[5]。GS多无典型临床症状,肿块较小时,患者多无自觉症状,多因体检发现腹部包块或其他原因入院;肿块较大时,患者可出现腹部包块,肿块较大导致黏膜缺血坏死脱落形成溃疡,导致腹痛、黑便等临床症状。上述临床症状也可发生于胃肠间质瘤,故临床诊断困难,极易误诊。

GS的组织学特点为肿瘤边界清楚,无明确包膜,多数可见到淋巴细胞带,并可伴有淋巴滤泡及生发中心形成,为胃肠神经鞘瘤特征性诊断依据。镜下梭形细胞排列形成细胞疏松区域和细胞密集区域,细胞密集区域内可见栅栏样排列的Verocay小体,提示有神经鞘瘤。镜下由一致性上皮样细胞构成,细胞疏松区和密集区交替分布的神经鞘瘤,称上皮样神经鞘瘤^[6]。上皮样神经鞘瘤也可发生在结肠^[7]。

本研究结果表明GS肿瘤细胞均表达S-100。研究^[8]报道:神经鞘瘤可表达GFAP及CK(AE1/

AE3), 115例腹膜后神经鞘瘤中104例表达GFAP, GFAP阳性病例中有71例表达CK; 22例外周神经鞘瘤中, 3例表达GFAP, CK无表达, 且GFAP与CK在肿瘤中表达部位相似, 即使表达部位, GFAP表达面积也大于CK, 且GFAP阴性区域无CK表达。

胃肠道梭形细胞肿瘤有胃肠道间质瘤、平滑肌肿瘤、神经鞘瘤、滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、胃母细胞瘤等。胃肠道神经鞘瘤在临床上极少见。GS应与以下肿瘤相鉴别: 1) 胃肠道间质瘤。肿瘤切面灰白或灰红, 常伴囊性变、出血及坏死, 其镜下形态由梭形细胞构成, 其镜下变现多样, 但无栅栏样结构。GS与胃肠道间质瘤在组织形态下极难鉴别, 后者免疫组织化学表型为CD117, CD34, DOG-1阳性, S-100不表达或弱阳性表达。当免疫组织化学表达不理想或不典型时, 应从基因层面排除胃肠道间质瘤的可能性, 本研究15例患者中有3例行胃肠道间质瘤的c-Kit及PDGFRA基因检测, 均为阴性。2) 孤立性纤维性肿瘤。消化道的孤立性纤维性肿瘤没有包膜, 镜下细胞为长梭形细胞疏密相间排列, 可见细胞疏松区和致密区, 一定情况下应与神经鞘瘤的Antonio A, B区鉴别, 但孤立性纤维性肿瘤不存在栅栏状排列的Verocay小体及淋巴细胞套, CD34, Bcl-2在一定程度上表达。3) 炎性肌纤维母细胞肿瘤。大多发生在儿童或青少年的肠系膜或腹膜后, 镜下见胖梭形细胞、浆细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞, 细胞间质可见黏液样背景。SMA, DES有不同程度的表达, S-100不表达。4) 平滑肌肿瘤: 平滑肌瘤切面灰白、实性、编织状、质韧, 平滑肌肉瘤切面可为灰红鱼肉状, 伴出血坏死, 及囊性变。镜下梭形细胞呈编织状或束状排列, 平滑肌肉瘤细胞异型性明显, 伴有明显的坏死及核分裂象。肌源性标志物均未阳性, S-100阴性或弱阳性。

神经鞘瘤根据发病机制可分为以下几类:

1) 散发性神经鞘瘤, 约占90%; 2) NF2引起的神经鞘瘤, 约占3%; 3) 神经鞘瘤病引起的神经鞘瘤, 约占2%; 4) 其他罕见疾病引起的神经鞘瘤, 如Carney综合征等。并存在NF2基因胚系突变、SMARCB1基因突变、LZTR1基因突变、RKAR1a基因突变、LATS1基因的突变。NF2基因胚系突变主要存在于NF2引起的神经鞘瘤中; SMARCB1基因突变主要存在于家族性神经鞘瘤病患者中(约占50%); LZTR1基因突变不同程度的存在于家族性和散发性神经鞘瘤中, 存在该突变的某些个体也可部发生神经鞘瘤, 该基因突变与神经鞘瘤的

关系还存在进一步验证; RKAR1a基因突变会引起Carney综合征, Carney综合征中的神经鞘瘤多发生于上消化道和交感神经链, 其特征性病理表现为黑色素沉着和砂砾样体, 在这些鞘瘤中往往存在PRKAR1a蛋白的缺失^[9]。

外科手术切除术肿瘤是最有效的治疗方法, GS为良性, 如肿块大小合适可行胃镜或腹腔镜下肿块切除术^[10], 手术创伤小, 预后良好。内窥镜治疗GS预后良好^[11]。本组15例患者中, 6例行腹腔镜下包块切除术, 2例行胃镜下胃底黏膜隆起物切除术, 3例拟行腹腔镜术因肿块过大或术中其他影响因素, 术中中转开腹, 1例行胃大部切除术后胃空肠Roux-en-Y吻合术, 3例因术前影像学检查误诊为癌行胃大部切除术Billroth I式吻合术或Billroth II式吻合术。患者术后预后良好, 无GS的复发和转移。即使体积巨大、核异型性明显的GS, 局部切除后预后也良好^[12]。

综上所述, 临床上GS十分罕见, 镜下由弥漫的梭形细胞组成, 在组织学形态上与胃肠道间质瘤难以鉴别, 其预后良好, 应结合其特征性的组织学形态及免疫组织化学检查, 给予正确诊断, 避免过度治疗。

参考文献

1. 张海平, 易三凤, 伍威, 等. 消化系统神经鞘瘤11例临床病理特征及预后[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(3): 316-317.
ZHANG Haiping, YI Sanfeng, WU Wei, et al. The clinicopathological features and prognosis of 11 cases of schwannoma of digestive system[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 31(3): 316-317.
2. 夏春华. 小肠恶性神经鞘瘤一例[J]. 放射学实践, 2001, 16(6): 439.
XIA Chunhua. A case of malignant schwannoma of the small intestine[J]. Radiologic Practice, 2001, 16(6): 439.
3. 赵茜, 区穗芳. 直肠伴有骨形成的恶性外周神经鞘瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(2): 181.
ZHAO Qian, OU Suifang. A case of malignant peripheral schwannoma with bone formation in the rectum[J]. Chinese Journal of Pathology, 2003, 32(2): 181.
4. 王鸿雁, 张学斌, 刘佳, 等. 消化道神经鞘瘤17例临床病理特征分析[J]. 诊断病理学杂志, 2011, 18(5): 337-340.
WANG Hongyan, ZHANG Xuebin, LIU Jia, et al. Schwannomas of digestive tract: a clinicopathological analysis of 17 cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011, 18(5): 337-340.
5. 杨孟华. 小肠神经鞘瘤一例[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(2): 84.

- YANG Yuhua. A case of schwannoma of the small intestine[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 1999, 38(2): 84.
6. 石麒麟, 顾天英. 上皮样神经鞘瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(10): 711-712.
SHI Qilin, GU Tianying. Epithelioid schwannoma: report of a case[J]. Chinese Journal of Pathology, 2010, 39(10): 711-712.
 7. Ples R, Lazure T, Dimet S, et al. Epithelioid schwannoma of the colon. Report of two cases[J]. Ann Pathol, 2007, 27(3): 243-246.
 8. Fanburg-Smith JC, Majidi M, Miettinen M. Keratin expression in schwannoma; a study of 115 retroperitoneal and 22 peripheral schwannomas[J]. Mod Pathol, 2006, 19(1): 115-121.
 9. 张顺, 刘丕楠, 赵赋. 神经鞘瘤的分子遗传学研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(9): 966-969.
ZHANG Shun, LIU Pi'nan, ZHAO Fu. Advances in molecular genetics of schwannoma[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2017, 33(9): 966-969.
 10. Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, et al. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor[J]. Surg Endosc, 2009, 23(8): 1908-1913.
 11. 蔡明琰, 姚礼庆, 周平红, 等. 内镜在胃肠道神经鞘瘤中的诊治价值探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2012, 29(5): 259-262.
CAI Mingyan, YAO Liqing, ZHOU Pinghong, et al. Endoscopic diagnosis and management for gastrointestinal schwannoma[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2012, 29(5): 259-262.
 12. 伍健, 王景美, 孟凡青, 等. 胃肠道神经鞘瘤16例临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(3): 307-310.
WU Jian, WANG Jingmei, Yu Fanqing, et al. The clinicopathological features of 16 cases with gastrointestinal schwannoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011, 27(3): 307-310.

本文引用: 赵习羽, 雷梓, 潘国庆, 杨莹, 刘燕军. 消化道神经鞘瘤临床病理特征及鉴别诊断[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1440-1445. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.011

Cite this article as: ZHAO Xiyu, LEI Zi, PAN Guoqing, YANG Ying, LIU Yanjun. Clinicopathological features and differential diagnosis of gastrointestinal schwannoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1440-1445. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.011