

## ◁病例报告▷

## 成人软脑膜弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变 1 例

## Adult leptomeningeal diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation: report of one case

麦盛始, 吴 健, 韦迪岱(三亚市人民医院, 海南 三亚 572000)

MAI Sheng-shi, WU Jian, WEI Di-dai(Sanya People's Hospital, Sanya Hainan 572000, China)

[关键词] 神经胶质瘤; 脑肿瘤; 磁共振成像

[中图分类号] R730.264; R739.41; R445.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-1062(2024)10-0746-02

DOI:10.12117/jccmi.2024.10.014

**病例** 女, 21 岁, 既往体健, 因“反复头痛 2 月”至我院就诊, 不伴天旋地转、恶心呕吐、意识障碍。神经系统检查示四肢腱反射活跃, 病理征及脑膜刺激征均未引出。入院后检查: 血常规正常; 抗结核抗体: 弱阳性(+/-); 脑脊液检查: 潘氏实验(+++), 白细胞计数  $6 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$ ; 氯化物  $113 \text{ mmol/L} (\downarrow)$ , 葡萄糖  $4.5 \text{ mmol/L} (\uparrow)$ , 脑脊液蛋白 PROT  $9.539.6 \text{ mg/L} (\uparrow)$ 。

颅脑 MRI 示鞍上池、环池、侧裂池等区域的软脑膜呈弥漫性增厚、强化(图 1), 其中最大的结节凸向右侧桥脑前池, 大小约  $11 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ , 呈宽基底与邻近脑膜相连,  $T_1\text{WI}$  及  $T_2\text{WI}$  呈等信号, 增强扫描轻度强化, DWI 未见弥散受限, PET-CT 示该结节与脑膜病灶代谢轻度增高(图 2~5)。脑室系统广泛扩张。左肺下叶外基底段可见数个实性小结节, 边界清, 直径约  $1 \sim 3 \text{ mm}$ , 代谢未见异常。入院初步诊断为结核性脑膜炎并脑积水, 予抗结核联合糖皮质激素治疗及侧脑室腹腔分流等对症处理, 患者头痛症状好转。1 月后头痛加剧, 回院复查 MRI 示颅内软脑膜弥漫性增厚、强化程度较前进展, 脑室较前明显扩大, 上述最大结节较前增大(图 6)。脊柱 MR 示颈、胸、腰段软脊膜广泛增厚、强化, 以后部明显, 颈段

脊髓内可见斑片状  $T_2\text{WI}$  稍高信号影, 边界模糊, 增强扫描未见强化(图 7)。继续给予地塞米松及抗结核治疗后症状无改善, 为进一步明确病变性质, 患者行腰椎髓外硬膜病灶穿刺活检术。活检组织病理显示: 光镜下组织内小灶细胞较密集, 细胞异型性明显, 结合免疫组化表现, 符合软脑膜弥漫性中线胶质瘤(Diffuse midline glioma, DMG), WHO IV 级(图 8)。免疫组化: CD163(-), Olig2(弥漫+), GFAP(弥漫+), SSTR2(-), H3K27M(弥漫+), KI-67(+, 约 70%), S-100(-), LCA(-)。分子基因测序提示 H3F3A 基因 K27M 突变阳性。患者拒绝进一步治疗, 出院半年后死亡。

**讨论** DMG 伴 H3 K27M 突变是 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤新增分类, 属 WHO IV 级。该肿瘤主要好发于儿童, 发病年龄在 5~11 岁, 偶可见于成人<sup>[1]</sup>。目前关于 H3 K27M 弥漫性中线胶质瘤的影像学特征的文献有限, 而且多数研究主要见于儿童病例, 近年来只有零星的成人病例报道。DMG 伴 H3 K27M 突变的临床表现多样, 主要取决于肿瘤生长位置, 常表现为颅内压增高、颅神经损害、长束征, 共济失调、运动减弱、偏瘫、步态失调等症状<sup>[2-3]</sup>。病理镜下可见肿瘤细胞呈

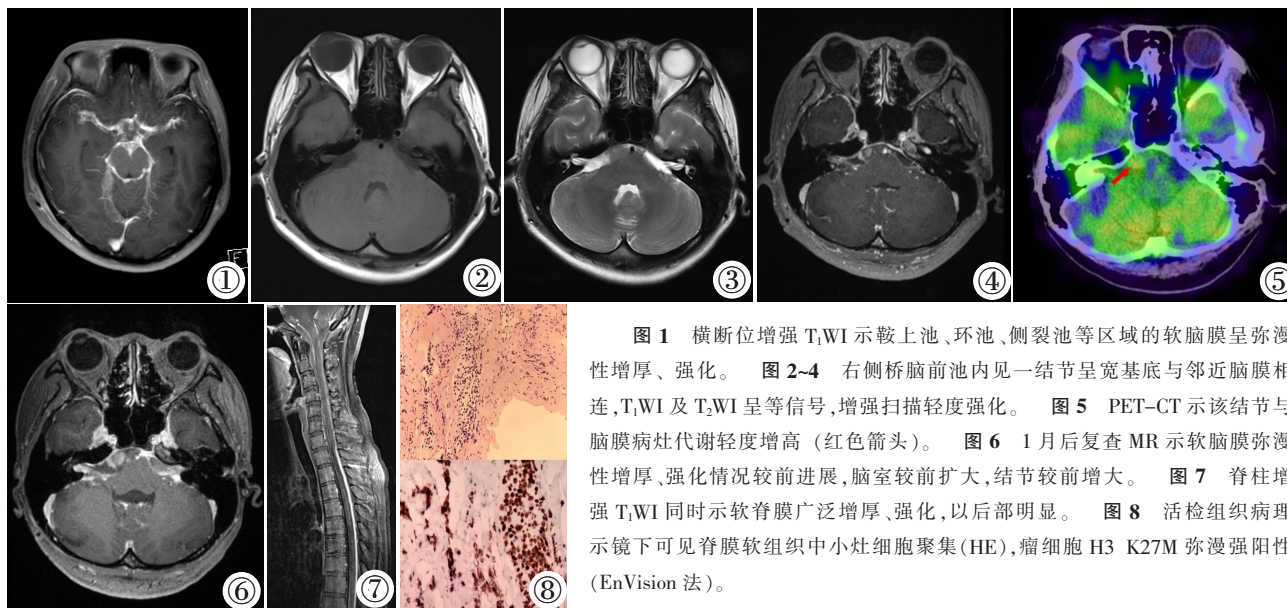


图 1 横断位增强  $T_1\text{WI}$  示鞍上池、环池、侧裂池等区域的软脑膜呈弥漫性增厚、强化。图 2~4 右侧桥脑前池内见一结节呈宽基底与邻近脑膜相连,  $T_1\text{WI}$  及  $T_2\text{WI}$  呈等信号, 增强扫描轻度强化。图 5 PET-CT 示该结节与脑膜病灶代谢轻度增高(红色箭头)。图 6 1 月后复查 MR 示软脑膜弥漫性增厚、强化情况较前进展, 脑室较前扩大, 结节较前增大。图 7 脊柱增强  $T_1\text{WI}$  同时示软脊膜广泛增厚、强化, 以后部明显。图 8 活检组织病理示镜下可见脊膜软组织中灶细胞聚集(HE), 瘤细胞 H3 K27M 弥漫强阳性(EnVision 法)。

[收稿日期] 2024-01-12; [修回日期] 2024-02-05

[作者简介] 麦盛始(1984-), 男, 海南三亚人, 主治医师。E-mail: ms6898168@163.com

[通信作者] 韦迪岱, 三亚市人民医院神经外科, 572000。E-mail: wei267663@163.com

[基金项目] 2021 年三亚市高校及医疗机构专项科技计划项目(2021GXYL19)。

星形胶质细胞形态特点,可呈不同形态不同级别的分化,分子基因测序以 H3F3A 基因或 HIST1H3B 基因 K27M 突变为特点<sup>[4]</sup>。该肿瘤侵袭性极强,病情进展迅速,预后极差,2 年生存率小于 10%<sup>[5]</sup>。

通常,影像学上 DMG 伴 H3 K27M 突变发生于中线部位,并呈浸润性生长,其中脑桥、丘脑、脊髓最为常见,其他罕见部位包括第三脑室、下丘脑、松果体和小脑等中线结构处<sup>[6]</sup>。与儿童病例不同,成人病例的最常发病部位是丘脑而不是脑干,经常累及大脑 3 个或更多相邻的脑叶,而且同时累及 1 个或多个的中线结构。大部分 DMG 伴 H3 K27M 突变通常表现为信号均匀或不均匀的实性团块,可出现囊变、坏死、出血等改变,但瘤周水肿一般较轻。 $T_1WI$  呈低信号, $T_2WI$  及 FLAIR 呈高信号,增强扫描时病灶强化方式和程度差异较大,可表现为部分、环形、结节样强化,也可完全无强化。病灶在 DWI 上通常表现为轻-中度弥散受限, $rCBV$  比值增加<sup>[7-9]</sup>。MRS 提示病变的 Cho 峰不同程度升高,NAA 峰不同程度降低,反映肿瘤实质细胞增殖活跃<sup>[10]</sup>。

本例 DMG 伴 H3 K27M 突变的形态与影像表现,与其他已报道的成年人病例表现形式存在明显不同<sup>[11]</sup>。以往的病例大部分表现为中线部位脑实质的实性团块状肿物,仅有少数病例的软脑膜部分受累。而本例的脑实质内却未见明确的器质性病变,仅表现为软脑膜、软脊膜弥漫结节样增厚,同时颈段脊髓受累。鉴于颅内有一较大结节位于桥前池软脑膜,因此我们推测肿瘤原发于桥前池或胸腰段软脑膜,并沿脑脊液播散并形成广泛的软脑膜、软脊膜种植转移。本例需与结核性脑膜炎、癌性脑膜炎等弥漫性脑膜炎以及罕见的神经系统结节病、弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤等弥漫性软脑膜病变疾病进行鉴别诊断。结核性脑膜炎是最常见的中枢神经系统结核感染,分支杆菌释放到蛛网膜下腔导致渗出物分泌增多,胶状渗出物可通过阻塞低水平的幕开口或通过导水管狭窄造成非交流脑积水。结核性脑膜炎的影像表现主要包括弥漫性基底脑膜增厚强化、脑积水和脑实质梗死<sup>[12]</sup>。癌性脑膜炎是一种罕见、晚期的疾病,通常发生于恶性肿瘤的终末期。癌性脑膜炎的主要特点是恶性癌细胞弥漫性累及软脑膜、蛛网膜下腔和脑脊液,主要影像表现为脑膜(室管膜、软脑膜和硬脑膜)线性强化、转移结节形成以及脑积水等<sup>[13]</sup>。结节病是一种病因不明的多系统肉芽肿性疾病,以非干酪化肉芽肿为病理特征。神经系统结节病是一种罕见的影响神经系统的结节病,最常见的影像学表现为脑膜和脑神经强化,下丘脑-垂体亦可受累,脑实质的病变表现为多发性皮层下和脑室周围白质病变,而脊髓亦可受累,表现为梭状脊髓受累、弥漫性或局灶性软脑膜疾病或多发性点状脊髓病变<sup>[14]</sup>。弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤以显著而广泛的软脑膜浸润性生长为特点,肿瘤细胞呈少突胶质细胞样,免疫组化以神经元分化和缺乏异柠檬酸脱氢酶基因突变为特征。弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤通常好发于儿童,实性肿瘤占位效应轻,且病变呈弥漫性分布,MRI 常表现为脑(脊)膜线状或小结节状的异常强化,常累及脑膜及脊髓<sup>[5]</sup>。当上述疾病以弥漫性软脑膜病变为主要表现形式时,影像学表现通常为非特异性,鉴别诊断非常困难,最后需要依靠脑脊液细胞学和病理学来确定。

综上所述,本例 DMG 伴 H3 K27M 突变的发病形式与影

像表现十分罕见,MRI 和 PET-CT 在病变定位、病变范围评估及邻近结构侵犯判定等方面有优势,但病理检查和分子基因测序是诊断的金标准。本例提示了当我们在遇上以脑膜增厚、强化为主要形式且进展迅速的临床病例,且实验室检验结果并无明确的指标证实是炎症性疾病时,需考虑恶性肿瘤的可能性。

#### [参考文献]

- [1]Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [2]Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [3]Caretti V, Bugiani M, Freret M, et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(4): 605-607.
- [4]杜军,黄亮亮,张安莉,等. H3 K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤 11 例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(3): 137-141.
- [5]Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(4): 639-642.
- [6]Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, et al. Characterization of gliomas: from morphology to molecules [J]. *Virchows Arch*, 2017, 471(2): 257-269.
- [7]Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, et al. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know[J]. *Radiographics*, 2017, 37(7): 2164-2180.
- [8]Seong M, Kim ST, Noh JH, et al. Radiologic findings and the molecular expression profile of diffuse midline glioma H3 K27M mutant[J]. *Acta Radiol*, 2021, 62(10): 1404-1411.
- [9]Qiu T, Chanchotisatien A, Qin Z, et al. Imaging characteristics of adult H3 K27M-mutant gliomas[J]. *J Neurosurg*, 2019, 133(6): 1662-1670.
- [10]祝华强,王东焯,毛家骥,等. 成人 H3K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤的多模态 MRI 特征分析 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2023, 21(2): 7-10.
- [11]李志敏,靳松. H3K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤 1 例并文献复习[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(1): 61-63.
- [12]Dasovic B, Borys E, Schneck MJ. Granulomatous Diseases of the Central Nervous System[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(1): 33-45.
- [13]Rigakos G, Liakou CI, Felipe N, et al. Clinical Presentation, Diagnosis, and Radiological Findings of Neoplastic Meningitis[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(1): 9-21.
- [14]Ozer G, Ozcan HN, Gocmen R, et al. Imaging Features of Pediatric Sarcoidosis[J]. *Radiographics*, 2024, 44(1): e230098.
- [15]Jiang H, Qiu L, Song J, et al. Clinical progression, pathological characteristics, and radiological findings in children with diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors: A systematic review[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 970076.