

· 临床研究 ·

弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变的CT及MRI影像学分析

万伟荣 顾吾立 孙延豹

[摘要] 目的 研究弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变的CT及MRI的影像表现,提高对本病的认识和影像诊断准确率。方法 回顾性分析9例经手术病理确诊的弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变的CT及MRI的影像表现。结果 9例患者中有5例肿瘤位于丘脑、2例肿瘤位于脑干、1例肿瘤位于胼胝体、1例肿瘤位于大脑脚;肿瘤最大径3.50~6.60 cm,平均 (5.03 ± 1.06) cm。有4例肿瘤中心出现坏死或囊变,3例肿瘤中心出血,1例既有坏死又有出血;6例形态不规则,边界不清;7例轻度瘤周水肿,2例重度瘤周水肿。CT上肿瘤实质呈等、低密度,增强后,病变明显团片状强化;T1WI上肿瘤实质呈稍低-低信号,出血呈高信号,T2WI上肿瘤呈稍高-高信号,囊变或坏死呈更高信号;4例环状强化,1例不规则明显强化,3例轻度不均匀强化,1例未见明显强化;DWI上8例弥散受限。结论 H3K27M基因突变的弥漫性中线胶质瘤的CT和MRI影像表现具有一定的特异性,可提高本病的准确性和鉴别诊断。

[关键词] 弥漫性中线胶质瘤; H3K27M; CT; MRI

CT and MRI imaging analysis of diffuse midline gliomas with H3K27M mutation WAN Weirong, GU Wuli, SUN Yanbao. Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To study the CT and MRI findings of diffuse midline gliomas with H3K27M mutation, and improve the understanding of the disease and the accuracy of imaging diagnosis. **Methods** CT and MRI findings of 9 cases of diffuse midline gliomas with H3K27M mutation confirmed by surgery and pathology were analyzed retrospectively. **Results** Totally 5 cases were located in the thalamus, 2 cases in the brain stem, 1 case in the corpus callosum and 1 case in the cerebral foot. The maximum diameter of the tumor was 3.50 to 6.60 cm, with an average of (5.03 ± 1.06) cm. There were 4 cases of necrosis or cystic change in the tumor center, 3 cases of central bleeding, 1 case of both necrosis and bleeding. 6 cases of irregular shape and unclear boundary, 7 cases of mild peritumoral edema and 2 cases of severe peritumoral edema. The tumor parenchyma showed equal and low density on CT, and the lesion was significantly mass enhanced after enhancement, the tumor parenchyma showed slightly low-low signal on T1WI, and the bleeding showed high signal on T2WI, the tumor showed slightly high-high signal, and cystic degeneration or necrosis showed higher signal. There were 4 cases of circular enhancement, 1 case of irregular and obvious enhancement, 3 cases of mild and uneven enhancement, and 1 case of no obvious enhancement. Diffusion was limited in 8 cases on DWI. **Conclusion** CT and MRI findings of diffuse midline gliomas with H3K27M gene mutation have certain specificity, which can improve the accuracy and differential diagnosis of the disease.

[Key words] diffuse midline glioma; H3K27M; CT; MRI

弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变(第27位的

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.012.009

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市中医医院放射科
(万伟荣、顾吾立);嘉兴市第一人民医院放射科(孙延豹)

通讯作者:万伟荣, Email: wan_034@163.com

赖氨酸突变为甲硫氨酸)是2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤的新增分类^[1],是一类主要由星形细胞分化并且伴有组蛋白H3K27M突变的浸润性高级别胶质瘤,分级为IV级^[2],该病好发于脑干、丘脑和脊髓等中线部位。目前国内对于该肿瘤的报道

和研究仍然较少,本次研究回顾性分析9例弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变患者CT及MRI表现,旨在加深临床医生对这一肿瘤的认识,提高对该肿瘤的诊断正确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析了嘉兴市多家医院自2018年4月至2020年11月确诊的弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变的患者9例,入组标准为肿瘤位于中线区,并经免疫组织化学或者基因测序证实伴有H3K27M突变的胶质瘤。其中男性5例、女性4例;年龄8~61岁,中位年龄26.00岁。7例患者因头痛就诊,2例患者因头晕呕吐就诊。7例头痛患者中3例伴有行为语言混乱,1例伴有认知障碍。

1.2 仪器和方法 采用Siemens Emotion 16排螺旋CT容积扫描仪(由德国西门子生产)及HDe 1.5T超导型MR扫描仪(由美国GE生产)。所有患者均行CT平扫和MR增强检查,其中1例行CT增强检查,增强方式为经肘前静脉注射非离子型碘对比剂碘佛醇(320 mgI/ml),总量70 ml,速率2.5 ml/s,注药后25 s、60 s行双期增强扫描。MRI扫描成像序列包括:轴位T1WI:TR 1 850 ms,TE 20 ms;轴位FSE-T2WI:TR 3 480 ms,TE 102 ms;轴位FLAIR T2WI:TR 8 000 ms,TE 135 ms;DWI:b值1 000,TR 4750 ms,TE 93.6 ms;冠、矢位T1WI增强,TR 1 850 ms,TE 20 ms;轴位SE T1WI增强:TR 475 ms,TE 12 ms。对比剂采用钆喷酸葡胺:469 mg/ml,总量15 ml,速率0.5 ml/s,注药后90 s、180 s行双期增强扫描。

1.3 图像分析 由两名放射科主治医师对所有患者的影像资料行双盲法分析,分析的影像资料包括CT平扫、CT增强、MRI平扫、MRI增强。分析的内容包括肿瘤位置、大小、中心情况(囊变、坏死、出血)、边界情况(水肿范围、边界)、密度或信号特点(与脑皮质相比)、强化特点(强化程度、强化模式)。

2 结果

2.1 肿瘤发生部位及大小 5例患者肿瘤发生于丘脑(4例偏左侧,1例偏右侧)、2例患者肿瘤发生于脑干、1例患者肿瘤发生于胼胝体、1例患者肿瘤发生于大脑脚。肿瘤最大直径3.50~6.60 cm,平均为(4.96±1.02)cm。

2.2 肿瘤中心及边界情况 4例患者肿瘤中心出现大小不等的坏死或囊变。3例患者肿瘤中心伴发出血,其中有1例既有坏死又有出血。有6例形态

不规则,边界不清晰。7例轻度瘤周水肿,2例重度瘤周水肿。

2.3 肿瘤影像征象 CT平扫上肿瘤呈等或低密度,中心囊变或坏死区密度更低,伴发出血者可见病灶内高密度,1例行CT增强,可见病变明显团片状强化。T1WI上肿瘤主体呈稍低-低信号,出血呈高信号。T2WI上肿瘤呈稍高-高信号,中心囊变或坏死呈更高信号。T1WI增强上肿瘤实质呈中度-明显强化,强化模式5例明显强化,其中4例呈环状强化,1例不规则强化;3例轻度不均匀强化;1例未见明显强化。DWI上8例弥散受限,且ADC呈低信号,另有1例未见明显弥散受限。详见表1。

表1 弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变患者的影像征象

影像征象		例数	百分比/%
发生部位	丘脑	5	55.56
	脑干	2	22.22
	胼胝体	1	11.11
	大脑脚	1	11.11
肿瘤中心情况	坏死或囊变	4	44.44
	出血	3	33.33
肿瘤周围情况	形态不整,边界不清	6	66.67
	水肿情况		
	轻度水肿	7	77.78
	重度水肿	2	22.22
MRI增强模式	明显强化	5	55.56
	环形强化	4	44.44
	不规则强化	1	11.11
	轻度不均匀强化	3	33.33
	不强化	1	11.11
DWI/ADC	弥散受限	8	88.89

2.4 弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变患者的肿瘤特征性影像图见图1

由图1a可见,肿瘤位于胼胝体区,跨中线生长,伴发出血,周围脑实质轻度水肿。由图1b可见,增强后肿瘤明显不规则强化。由图1c、图1d可见,肿瘤位于左侧丘脑,呈长T1,稍长T2信号。由图1e可见,增强后肿瘤不均匀强化。由图1f可见,肿瘤弥散受限,ADC呈低信号。

3 讨论

弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变是一种浸润中线的高级别胶质瘤,并伴H3K27M突变,好发于脑干、丘脑和脊髓,偶可见于第三脑室、下丘脑、小脑和松果体等中线结构^[3]。有文献报道该病无明显性

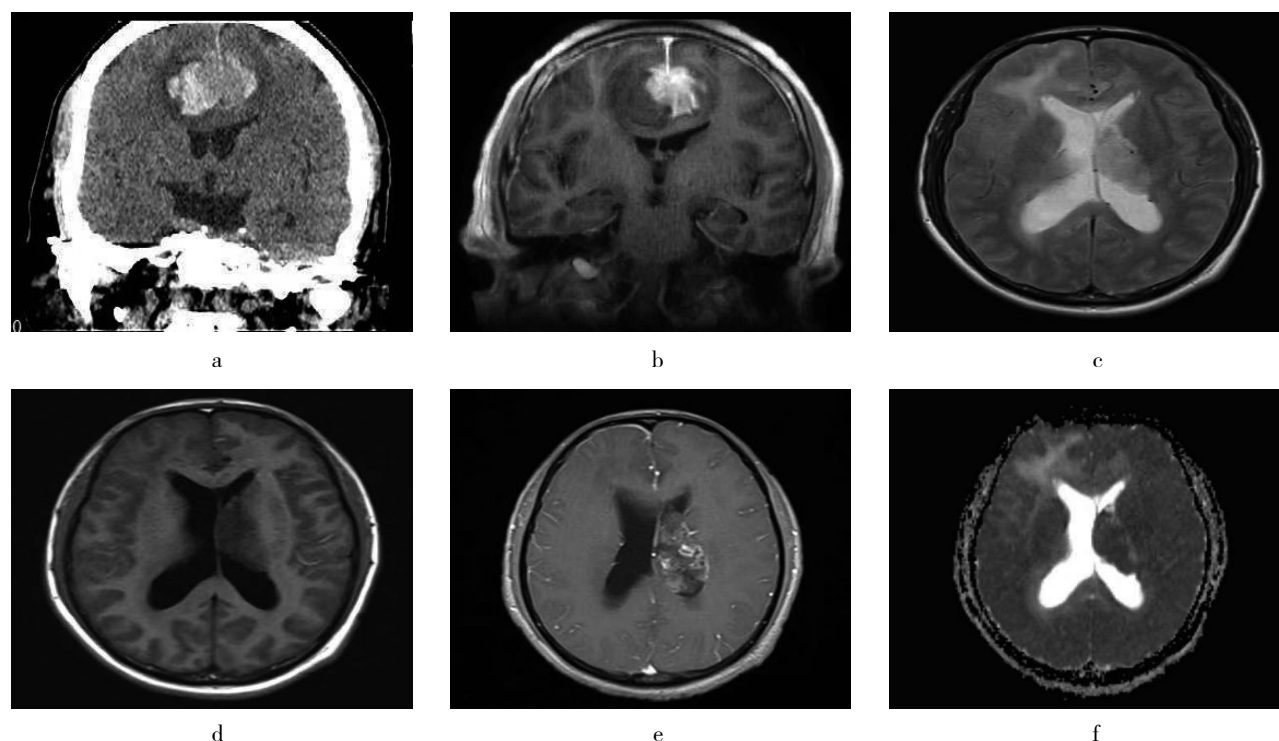


图1 弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变患者的肿瘤特征性影像图

别差异,以儿童发病为主,可见于成人,确诊时中位年龄为5~11岁,其中发生于脑桥的患者年龄低于发生于丘脑的患者年龄并且发生于脊髓的患者多为成年人^[4]。该病的肿瘤细胞可侵犯邻近或远处的脑组织,预后较差,2年生存率低于10%^[5]。

编码组蛋白基因的高频位点突变是一种新的癌症驱动突变^[6]。这种突变一般发生于或毗邻于组蛋白H3氨基端的精氨酸和赖氨酸残基上,这一区域是发生乙酰化和甲基化的调控区域。该区域若发生乙酰化可诱导转录激活,若发生单甲基化可导致基因激活,若发生三甲基化可导致基因沉默,这在基因的调节和表达调控中起着重要的作用。H3K27M突变后通过zeste2增强子抑制具有形成三甲基功能的多梳抑制复合物2的活性^[7],导致H3K27M的三甲基化水平明显下降,从而引起转录水平的广泛调节异常^[8]。组蛋白H3有2个位点可发生突变,在27位点由赖氨酸突变为甲硫氨酸,或在34位点由甘氨酸突变为缬氨酸或精氨酸。30%的小儿胶质母细胞瘤、大部分弥漫性中线胶质瘤发生K27M突变。

弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变好发于脑干、丘脑、脊髓,本次研究5例患者发生于丘脑(4例偏左侧,1例偏右侧)、2例发生于脑干、1例发生于胼胝体,1例发生于大脑脚,与文献[9]报道较相符。

肿瘤形态一般较规则,但当肿瘤累及脑实质时形态欠规则且边界不清。该肿瘤易出现囊变、坏死及出血,可能因为异质性高,生长速度快,从而导致细胞内缺血,这也符合高级别胶质瘤的生物学特性^[10]。本次研究中有6例形态不规则,边界不清,4例出现坏死或囊变,3例伴发出血,并且有1例既有坏死又有出血。该肿瘤实质在CT上呈等低密度,在MRI上T1WI呈低-稍低信号,T2WI呈高-稍高信号,若合并囊变、坏死或出血,则信号较为混杂,DWI上该肿瘤可出现不同程度的弥散受限,表明肿瘤实质内部结构中存在水分子扩散受限,实质细胞密度较大,局部增殖较快。增强后肿瘤从不强化到不规则的明显强化都可出现,但以不均匀轻中度强化较多,此点与常规高级别胶质瘤不同,并且儿童及青少年病例环状强化多见^[11]。本次研究中4例环状强化,1例不规则明显强化,3例轻度不均匀强化;1例未见明显强化,可能因为样本量较小,因此与文献报道略有差异。位于中线区的胶质瘤水肿多不明显,本次研究9例患者中有7例轻度瘤周水肿,2例重度瘤周水肿。其原因可能是因为中线结构较为致密以及邻近的内囊后肢等白质结构限制^[12],少量患者出现重度瘤周水肿,可能是因为肿瘤的高度侵袭性引起的周围脑实质血管源性水肿。

弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变应与以下发

生在中线区域的肿瘤或者非肿瘤病变相鉴别:①淋巴瘤:CT平扫呈稍高或高密度,坏死、出血少见,MRI上T1WI信号类似脑实质,增强扫描强化明显(血脑屏障破坏所致),部分病灶边缘可见“硬环征”、“尖角征”。②恶性黑色素瘤:多见于颞叶,其次为小脑、脑干,CT平扫为高或稍高密度,在MRI上表现为T1WI高信号、T2WI低信号,增强后明显均匀强化。③脑内真菌肉芽肿:起病急,临床表现为脑膜刺激征,肉芽肿可位于大脑半球、间脑、小脑及脑干,CT可见脑积水,弥漫性脑萎缩,脑实质内环状及结节状强化,T2WI上的特征性表现为基底节与中脑多发性高信号改变^[13]。

综上所述,弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变肿瘤分型Ⅳ级,组织学改变较宽泛,影像学表现多样,极易误诊,但是可以通过其临床及CT和MRI的影像表现,为诊断脑内中线区肿瘤时提供一种新的思路及鉴别诊断,从而提升本病的术前诊断准确率。最后确诊该病,仍然需要依靠病理组织学及免疫组织化学H3K27M检测或者基因检测。

参考文献

- 1 马东林,姚晶晶,尹洪芳.弥漫中线胶质瘤伴H3K27M突变的研究进展[J].中华病理学杂志,2018,47(4):314-317.
- 2 白洁,程敬亮,高安康,等.2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类解读[J].中华放射学杂志,2016,50(12):1000-1005.
- 3 Solomon DA, Wood MD, Tihan T, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: A series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations[J]. Brain Pathology, 2016, 26(5):569-580.
- 4 马东林,姚晶晶,尹洪芳.弥漫中线胶质瘤伴H3K27M突变的研究进展[J].中华病理学杂志,2018,47(4):314-317.
- 5 Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, et al. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications[J]. Acta Neuropathologica, 2014, 128(4):573-581.
- 6 Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: From mechanism to therapy[J]. Cell Cambridge Ma, 2012, 150(1):12-27.
- 7 Lewis PW, Müller MM, Koletsky MS, et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain of function H3 mutation found in pediatric glioblastoma[J]. Science, 2013, 340(6134):857-861.
- 8 Chan KM, Fang D, Gan H, et al. The histone H3.3K27M mutation in pediatric glioma reprograms H3K27 methylation and gene expression[J]. Genes & Development, 2013, 27(9):985-990.
- 9 Aboian MS, Solomon DA, Felton E, et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with Histone H3K27M mutation[J]. AJNR, 2017, 38(4):795.
- 10 吴楠,王璇,魏雪,等.伴H3K27M和BRAF V600E双突变的弥漫性中线胶质瘤[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(4):323-329.
- 11 邓达标,郭珺,梁倩雯,等.弥漫性中线胶质瘤伴H3K27M突变的MRI表现[J].中华放射学杂志,2019,53(7):545-548.
- 12 郭伟,邢振,林禹,等.弥漫性中线胶质瘤,H3K27M突变型多模态MRI表现[J].中国医学影像技术,2019,35(2):186-190.
- 13 李松年,唐光健.现代全身CT诊断学[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,2007.

(收稿日期 2022-04-11)

(本文编辑 葛芳君)