

·疑难病案·

# 弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤1例并文献复习

柴学<sup>1</sup>,黄清玲<sup>1</sup>,肖朝勇<sup>1</sup>,宋坤<sup>2</sup>

(南京医科大学附属脑科医院影像科<sup>1</sup>,病理科<sup>2</sup>,江苏 南京 210029)

关键词:弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤;磁共振成像;病理学

中图分类号:R739.4

文献标识码:B

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.22.058

文章编号:1006-1959(2021)22-0188-03

## 1 临床资料

患者,男性,25岁,以“发作性动作停滞1年余”于2018年6月6日入住南京医科大学附属脑科医院。患者1年前无明显诱因下出现首次发作,表现为脑中出现熟悉的画面,动作停滞,发作持续10余秒钟,3~4个月发作1次。近3个月发作增多,3~5 d发作1次,遂来本院就诊。既往身体健康,否认脑炎、脑膜炎、脑外伤等,否认高血压、糖尿病、冠心病病史,否认肝炎、结核等传染病史;否认外伤史、输血史,否认药物食物过敏史。生于原籍,否认烟酒等不良嗜好,否认长期外地居住史,否认有毒有害物质长期接触史。否认特殊遗传病史及家族性疾患史。入院查体:T 36.7℃,P 65次/min,R 18次/min,BP 122/82 mmHg。全身皮肤及巩膜未见黄染,未见瘀点瘀斑,浅表淋巴结未触及。心率65次/min,律齐,未及明显病理性杂音,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音。腹平软,未及压痛、反跳痛。四肢无水肿。神经系统检查:神志清,精神可,生命体征平稳,视力、视野粗测正常,视乳头边界清晰,瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,四肢肌力肌张力正常,无明显不自主运动,感觉检查未见异常,生理反射存在,病理征(-)。辅助检查:头颅MRI平扫显示:右侧颞叶近脑表面见斑片状长T<sub>1</sub>、长T<sub>2</sub>信号影(图1A,图1B),大小约5 cm×6 cm×5 cm,病灶与周围组织分界不清,DWI图像呈稍低信号影(图1C),ADC图像示病灶稍高信号。头颅ASL图像显示:右侧颞叶病灶区呈低灌注改变,FA值降低(图1D)。静脉注入Gd-DTPA后显示右侧颞叶病灶明显强化,并见沿着软脑膜下强化,部分呈结节状强化改变(图1E,图1F),并深入邻近脑沟及脑池,边界欠清。脑电图示双侧颞区较多慢波,双侧颞极显著,右侧显著。视频脑电图示右侧中后颞区可见尖慢波发放,睡眠期时有波及同侧顶区,右侧中颞区低幅快活动起源。神经系统检查:神志清,

精神可,生命体征平稳,视力、视野粗测正常,视乳头边界清晰,瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,四肢肌力肌张力正常,无明显不自主运动,感觉检查未见异常,生理反射存在,病理征(-)。住院过程中检查血常规、血脂分析、生化组合、肝功能、尿常规、凝血检测、传染病组合、脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液免疫等未见异常;胸部CT未见异常。结合病史及影像资料,考虑为:①肉芽肿性病变(修复性肉芽肿,结节病及其他肉芽肿性病变);②炎性组织细胞增生性巨淋巴结病RDD;③淋巴瘤待排除。考虑为病灶明确的难治性癫痫,术前完善检查,未见手术禁忌证,于2018年6月14日全麻下行右侧颞叶癫痫灶切除术,术中见右颞叶肿瘤组织,大小约4 cm×5 cm×5 cm,病变组织质软、淡黄色、血供丰富。显微镜下见肿瘤组织沿着软脑膜生长,未见明确脑实质浸润;肿瘤细胞轻-中等密度,细胞核相对较一致,多为圆形,核染色质均匀深染,多数瘤细胞胞浆空淡,呈少突胶质细胞样细胞,部分呈原浆型星形细胞样形态,未见核分裂象;可见较多界限清楚的卵圆形神经毡样小岛,少突胶质细胞样细胞围绕周围排列,未见神经节细胞,见图2;瘤组织中未见血管管壁增生及坏死;周围脑组织局部结构紊乱,神经元数量减少,可见噬神经现象及卫星现象。免疫组化:瘤细胞S-100、Olig-2阳性,神经毡样小岛SYN阳性,GFAP、Nestin、Neu-N少量阳性,IDH1、NF、EMA、BRAF阴性,Ki67约4%。分子基因组学示1p染色体单缺失,BRAF V600E基因突变,IDH1/2基因野生型,TER1基因启动子未突变,MGMT基因启动子甲基化,见图3。最终病理诊断:弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤(级别未定)。手术顺利,术后予以止血、补液、预防感染、抗癫痫药等治疗好转后要求出院。出院后继续抗癫痫治疗及进行了化疗,目前仍正在随访中。

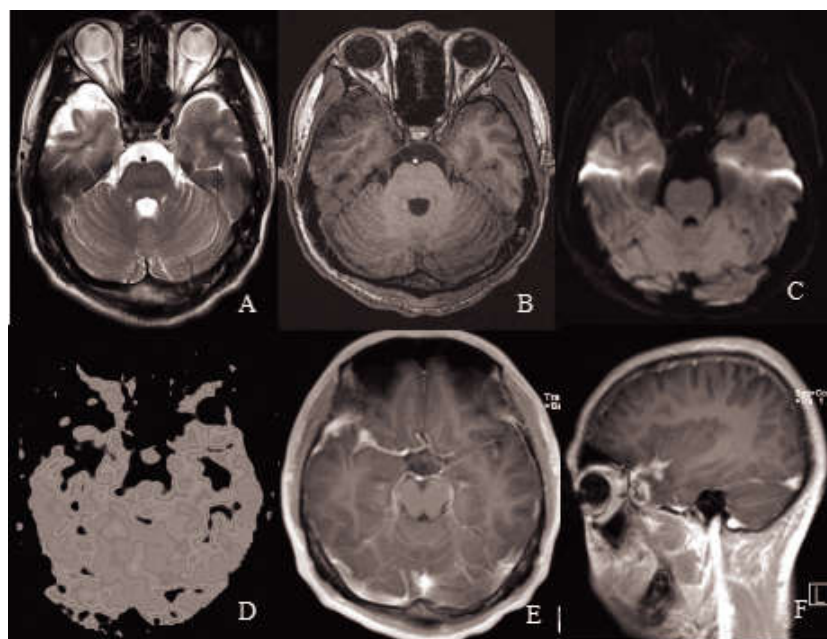
## 2 讨论

弥漫性软脑膜胶质神经元肿瘤(diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors,DLGNT)是2016年WHO中枢神经系统肿瘤修订版中新增加的一种罕见的混合性胶质神经元肿瘤<sup>[1]</sup>。DLGNT一般发生于儿童及青少年,但是成年患者的报道也逐年在增加,

基金项目:1.南京市科技计划项目(编号:201803032);2.南京市医学科技发展资金资助(编号:YKK17134、QRX17181)

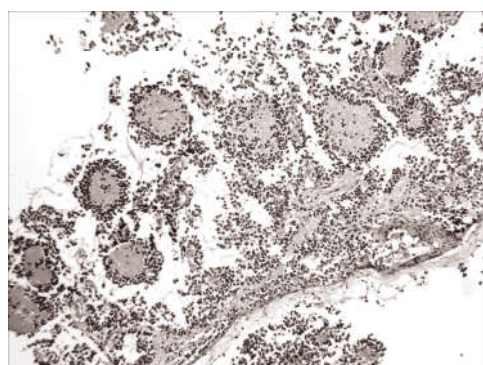
作者简介:柴学(1981.7-),女,山东高青县人,硕士,副主任医师,主要从事中枢神经系统脑功能成像研究

通讯作者:宋坤(1983.2-),女,陕西安康人,硕士,副主任医师,主要从事中枢神经系统肿瘤病理研究



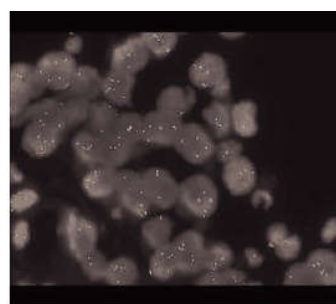
注:A:T<sub>2</sub>WI 序列示右颞叶脑表面处斑片高信号;B:T<sub>1</sub>WI 序列示右颞叶脑表面区呈低信号;C:DWI 序列显示右侧颞叶病灶呈稍低信号影;D:ASL 序列示右颞叶病灶呈低灌注改变;E:增强轴位 T<sub>1</sub>WI 示右颞叶病灶可见沿着软脑膜及脑表面条片状明显强化,部分呈结节状强化改变;F:增强矢位 T<sub>1</sub>WI 示右颞叶病灶沿着软脑膜明显强化

图 1 头颅 MRI



注:示界限清楚的少突样肿瘤细胞神经毡样小岛

图 2 显微镜 HE 染色(x100)



注:1p36 信号均值=1.8,1q25 信号均值=3.4,1p36/1q25=0.53;19q13 信号均值=2.5,19p13 信号均值=2.5,19q13/19p13=1.00。判断标准:1p36/1q25<0.85 为 1p 缺失;19q13/19p13<0.9 为 19q 缺失

图 3 分子检测

本文是一名成人患者,与文献相符<sup>[2]</sup>。有研究统计<sup>[3]</sup>,各种病例报告结果显示男性多于女性,男女发病比例为 1.6:1。常见病变部位是脊髓和软脑膜,发生于脊髓者易出现肿瘤结节<sup>[4]</sup>。DLGNT 通常具有低级别神经上皮肿瘤的组织学形态,但由于软脑膜或脊膜广泛浸润,伴有间变特征的 DLGNT 也有报道<sup>[5-7]</sup>。DLGNT 影像学具有一定特异性,增强后显示沿脑表面和基底池的软脑膜弥漫性强化并增厚;脊髓和软脑膜也可见线性或结节样强化征象;特征性改变是软脑膜下和脊髓多部位散在分布的小囊腔。一般不累及脑实质的,脊髓受累表现为脊髓外周膜下囊肿和髓内实性囊性肿瘤成分实质,可能与脊髓空洞积水充血有关<sup>[8-10]</sup>。本文病例呈现典型的颅内 DLGNT 影像学表现,右侧颞叶软脑膜明显异常强化,部分呈结节状强化,未累及脑实质。

Lyle MR 等<sup>[10]</sup>研究发现,在 15 例 DLGNT 病例中有 7 例脊髓受累,并发现脊髓结节早于颅内病灶出现,提示脊髓病灶是一种脊髓原发性肿瘤可能。Deng MY 等<sup>[3]</sup>在 15 例患者的综合影像数据分析显示,14 例(93%)脊髓受累。这些报道表明,脊髓受累在 DLGNT 中很常见,本文中病例只发生软脑膜病灶,未累及脊髓。在 DLGNT 早期阶段可能没有典型的软脑膜囊性改变,给诊断带来困难,在后期发展中软脑膜和实质中出现囊性改变,其数量和大小随着疾病的进展而增加出现典型的影像特征。本文病例中尽管出现典型软脑膜强化,但未见软脑膜下囊性改变,故在诊断中增加了困难。

DLGNT 的组织学具有胶质细胞形态,除了表达 OLIG2 和 S-100 外,还表达突触素。但与少突胶质瘤不同,这些肿瘤没有 IDH 突变<sup>[11]</sup>。大多数 DLGNT 的

组织分级较低,有丝分裂指数较低(中值为1.5%),少数病例细胞不典型增生,有丝分裂率增加,微血管增生,此时肿瘤更具侵袭性。多数 DLGNT 患者存在 KIAA1549-BRAF 基因融合和染色体 1p 的缺失,偶 1p/19q 共缺失,未见 IDH 突变,BRAF V600E 基因突变少见。本文存在 BRAF V600E 基因突变, Dodgshun AJ 等<sup>[12]</sup>发现 9 例 DLGNT 患者也存在 BRAF V600E 基因突变,这表明 DLGNT 具有肿瘤异质性。此肿瘤的疾病分类学仍不清楚,有些病理和基因特征提示与毛细胞型星形细胞瘤或胶质神经元肿瘤有关。由于病例数较少和随访程度有限,目前 WHO 尚未具体分级。Deng MY 等<sup>[3]</sup>研究基于基因组 DNA 甲基化谱,DLGNTs 包括两个甲基化类别(methylation classe,MC),分别是 DLGNT-MC-1 和 DLGNT-MC-2,其中所有 DLGNT-MC-2 均观察到了染色体 1q,而在 DLGNT-MC-1 中则较少,并提议将 DLGNT-MC-1 归为 WHO 的 I 级肿瘤,而 DLGNT-MC-2 则归为 WHO II~III 级肿瘤。他们的研究为当前 DLGNT 的组织病理学分类提供了新的诊断依据,对于组织学和神经影像学并不典型的少数患者来说,这一点尤其重要。相关文献<sup>[12]</sup>也证明此类观点,并建议将染色体 1q 的获得作为 DLGNT 预后不良的指标。DLGNT 肿瘤生长缓慢,从发病到继发性脑积水,死亡率为 20%,伴有间变特征的 DLGNT 死亡率更高<sup>[13]</sup>。当然,预后不良是否与生长方式及手术不易切除干净有关,还有待更多临床数据的总结论证。作为一个罕见的新肿瘤实体,目前还没有建立 DLGNT 治疗指南。Aguilera D 等<sup>[5]</sup>认为 DLGNT 患者可以首先考虑使用低级别胶质瘤的标准化疗方案(如卡铂/长春新碱)。Lyle MR 等<sup>[10]</sup>推荐替莫唑胺治疗具有更强侵袭性 DLGNT 肿瘤的患者。另外,丙戊酸可作为辅助治疗用于治疗有癫痫发作的患者。因此,致力于研究该肿瘤的分子遗传学特征,以期开发出更为精准的靶向治疗。

DLGNT 的主要影像学鉴别诊断包括慢性感染性脑膜炎、结核性脑膜炎、结节病、弥漫性星形细胞瘤的软脑膜播散和多细胞性星形细胞瘤。由于该肿瘤的罕见以及某些影像学特征与感染性脑膜炎及部分胶质瘤重叠,常被误诊为感染性脑膜炎或胶质瘤。然而,T<sub>2</sub>序列下软脑膜与脑实质间囊性病变的存在及 ASL 序列低灌注改变,应该有助于确诊。

综上所述,DLGNT 是一种低级别的混合性胶质神经元肿瘤,具有特征性影像学、病理组织学特征和生物学行为。影像学表现为软脑膜下及脊髓多发囊性病变,伴弥漫性软脑膜斑块样强化,临床需要提高对这一肿瘤的认知,在诊断困难的情况下,应及时进行病理活检,以防误诊以及感染或炎症条件下的不

必要治疗。

## 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]Fiaschi P,Badaloni F,Cagetti B,et al.Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor in the adult: case report and review of the literature[J].World Neurosurg,2018,114(2):53-57.
- [3]Deng MY,Sill M,Chiang J,et al.Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features [J].Acta Neuropathol,2018,136(2):239-253.
- [4]王玮,朴月善,王雷明,等.关于 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类修订版新增肿瘤的临床实体会[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(5):301-309.
- [5]Aguilera D,Castellino RC,Janss A,et al.Clinical responses of patients with diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors to chemotherapy[J].Childs Nerv Syst,2018,34(2):329-334.
- [6]Schwetye KE,Kansagra AP,McEachern J,et al.Unusual high-grade features in pediatric diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: comparison with a typical low-grade example [J].Hum Pathol,2017,70(6):105-112.
- [7]Yamasaki T,Sakai N,Shinmura K,et al.Anaplastic changes of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor with pilocytic glioblastoma pattern[J].Brain Tumor Pathol,2018,35(4):209-216.
- [8]Tiwari S,Yadav T,Pamnani J,et al.Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumor: A Unique Leptomeningeal Tumor Entity [J].World Neurosurg,2020(135):297-300.
- [9]Tiwari N,Tamrazi B,Robison N,et al.Unusual radiological and histological presentation of a diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) in a 13-year-old girl [J].Childs Nerv Syst,2019,135(9):1609-1614.
- [10]Lyle MR,Dolia JN,Fratkin J,et al.Newly identified characteristics and suggestions for diagnosis and treatment of diffuse leptomeningeal glioneuronal/neuroepithelial tumors:a case report and review of the literature [J].Child Neurol Open,2015,2(1):2329048X14567531
- [11]Kang JH,Buckley AF,Nagpal S,et al.A diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor without diffuse leptomeningeal involvement:detailed molecular and clinical characterization [J].J Neuropathol Exp Neurol,2018,77(9):751-756.
- [12]Dodgshun AJ,SantaCruz N,Hwang J,et al.Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood:treatment outcomes and BRAF alterations including V600E mutation[J].J Neurooncol,2016,128(2):293-302.
- [13]Chiang J,Dalton J,Upadhyaya SA,et al.Chromosome arm 1q gain is an adverse prognostic factor in localized and diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors with BRAF gene fusion and 1p deletion[J].Acta Neuropathol,2019,137(1):179-181.

收稿日期:2020-10-27;修回日期:2020-12-02

编辑/杨倩