文章编号:1000-5404(2010)07-0715-04

论著

13例脑多发结核瘤诊断及治疗的临床特点分析

周 瑜[1],王景周[1],李敬诚[1],杨清武[1],张云东[2] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:神经内科[1],神经外科[2])

[摘要] **目的** 探讨脑多发结核瘤的临床、脑脊液及病理特点在诊断中的价值及其治疗。**方法** 回顾性分析我院神经内科2002年1月至2008年12月诊治脑多发结核瘤患者13例的临床资料。患者均行3次以上常规腰穿脑脊液检查、头颅CT及MRI检查。采取临床诊断(7例)和脑活检病理诊断(6例)。均予以抗结核治疗,其中6例行手术治疗。13例随访时间10个月至4.5年。**结果** 患者症状多以发热、头痛急性起病,意识障碍4例,瘫痪4例,抽搐3例,脑膜刺激征8例,眼肌麻痹3例。脑脊液检查:压力升高10例,蛋白增高12例,糖减低9例,氯化物减低7例。脑脊液白细胞升高7例、正常6例,细胞学2例见混合性细胞反应,3例呈淋巴-单核细胞反应。头颅MRI均显示颅内多发结节或占位病变,增强提示强化,部分病例呈典型"环靶征"。6例开颅脑活检确诊为结核性肉芽肿。抗酸染色2例呈阳性。13例经过正规的抗结核治疗及手术治疗后,痊愈11例,死亡2例。**结论** 脑脊液及MRI检查特点在脑多发结核瘤的诊断中具有重要地位,确诊依靠脑组织病理检查。一旦确诊应正规抗结核治疗,必要时行手术治疗。

[关键词] 结核瘤,颅内;脑脊髓液;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像;病理学,临床
[中图法分类号] R529.3; R741.04; R741.05 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment of multiple intracerebral tuberculoma: an analysis of 13 cases

Zhou Yu[1], Wang Jingzhou[1], Li Jingcheng[1], Yang Qingwu[1], Zhang Yundong[2] ([1]Department of Neurology, [2]Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[Abstract] Objective To explore the clinical features of multiple intracerebral tuberculoma and its treatment. Methods Thirteen cases admitted in our department from January 2002 to December 2008 were retrospectively analyzed, and their medical data, radiography, cerebrospinal fluid study and pathological feature were evaluated. Meanwhile, their diagnosis and treatment were discussed in combination with literatures. Results The clinical presentations mostly consisted of fever, headache, and focal neurological deficits such as drowsiness (4/13), hemiparesis (4/13), convulsion (3/13), ophthalmoplegia (3/13) and mild meningeal signs (8/13). Cerebrospinal fluid assay results showed that the pressure of CSF elevated (10/13), protein elevated (12/13), glucose decreased (9/13), chlorine (Cl) decreased (7/13) and normal (6/11) WBC count or moderately elevated (7/11). CSF cytology showed that 2 cases had combined cells reaction and 3 cases had lymphocyte-monocyte reaction. MRI revealed that multiple nodules or diffuse solitary lesions (13/13). Immature tuberculoma showed hypointense signal on T_1WI and hyperintense signal on T_2WI and nodular enhancement after contrast injection, and were surround by obvious edema tissue. Some cases showed typical target sign on T_2WI. Histopathological examination revealed tuberculosis granulomatous inflammation in 6 cases and 2 cases of positive anti-acid staining. After standard treatment with antituberculosis drug and surgery operation, 11 cases were recovered and 2 cases died. Conclusion The characteristics of cerebrospinal fluid assay and MRI images play important role in the diagnosis of brain multiple tuberculoma, and positive diagnosis should be identified through brain histopathologic examination. The antituberculosis drug treatment is efficient but it must be standard and in a long term.

[Key words] tuberculoma, intracranial; cerebrospinal fluid; tomography, X-ray computed; magnetic resonance imaging; pathology, clinical

Supported by the "1135" Excellent Talent Engineering Foundation of Institute of Surgery Research, Daping Hospital of Third Military Medical University (2006112). Corresponding author: Yang Qingwu, Tel: 86-23-68757842, E-mail: yangqwmlys@163.com

[基金项目] 第三军医大学大坪医院野战外科研究所"1135"优秀人才工程专项基金(2006112)
[通信作者] 杨清武,电话:(023)68757842,E-mail:yangqwmlys@163.com

近年来结核病发病率及病死率逐渐升高,约6%的结核病可侵及神经系统,其中以结核性脑膜炎最常见[1]。颅内结核瘤相对较少见,是位于脑实质内具有占位效应的结核性肉芽肿病变。一般以独立单发常见,多发结核瘤更为少见。而且它是相对特殊的临床类型,误诊率高,且确诊困难,特别是获得有确诊意义的病理学及病原学证据极为困难[2-5]。本研究回顾分析了2002年1月至2008年12月我院诊治的13例脑内多发结核瘤的临床特点,对其主要临床表现、脑脊液检查、影像学检查、脑活检病理资料及治疗、结果转归进行总结分析。并结合新近文献对脑多发结核瘤的诊治进行讨论,以期为颅内多发结核瘤的临床诊治提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院神经内科2002年1月至2008年12月住院脑多发结核瘤患者13例。男性5例,女性8例;年龄13~46岁,平均31.5岁。均以中枢神经系统结核感染收入院。既往病史:肺结核2例(痊愈),结核性脑膜炎1例(痊愈)。糖尿病1例。有慢性发热病史(1~8个月)4例,近期发热7例。入院前近期有活动性结核5例,包括慢性粟粒性肺结核3例,急性血性播散性肺结核1例,骨结核1例。因外院误诊为多发性硬化接受大剂量糖皮质激素治疗后3例,误诊为囊虫病给予驱虫治疗2例。

1.2 神经系统表现

主要临床表现:头痛10例,伴恶心、呕吐9例;脑膜刺激征:颈阻阳性6例,Kernig征阳性2例;4例有不同程度的意识障碍(谵妄至中度昏迷,1例为首次入院,3例为外院转入);肢体瘫痪4例,眼肌麻痹3例(周围性损害2例,核性麻痹1例);抽搐3例。急性起病9例,亚急性起病3例,慢性起病1例。

1.3 脑脊液检查

13例患者均进行了3次以上的常规腰穿脑脊液检查,以最显著的一次记录,记录其常规、生化及染色变化。脑脊液细胞学采用迈-格-姬(May-Grunwald-Giemsa,MCG)染色法[6]进行检查,具体为以1 ml脑脊液沉淀池法制片,染色后光镜观察。

1.4 神经影像学检查

主要进行了常规头颅CT、头颅磁共振成像(MRI)及增强扫描检查。11例行头颅CT,9例显示多发低密度灶,建议行头颅MRI检查,2例未见异常。13例均行头颅MRI,采用T_1WI,T_1flair、T_2WI、T_2flair及Gd2DTPA增强T_1WI检查。

1.5 诊断治疗

诊断采取临床诊断结合脑活检病理诊断。6例经脑活检确诊,7例临床诊断。主要参照文献[7]标准:既往结核病史或者存在中枢神经系统(CNS)以外活动性结核感染的证据,脑脊液和神经影像学支持,抗结核治疗有效。均予以规范抗结核治疗,6例在正规抗结核治疗的基础上,给予外科手术治疗。

1.6 病情随访

采取门诊、住院及电话随访。13例随访时间10个月至4.5年。

2 结果

2.1 临床表现

13例脑多发结核瘤人口学资料、临床表现(主要为神经系统)、影像学检查(头颅MRI检查)、脑脊液检查及临床转归见表1。

2.2 脑脊液及脑脊液细胞学的变化

脑脊液压力升高10例[230~400 mmH_2O(1 mmH_2O = 0.009 8 kPa)],12例脑脊液蛋白升高(0.70~3.88 g/L),糖减低9例(0.12~2.54 mmol/L),氯化物减低7例(91~113 mmol/L)。脑脊液常规细胞总数:白细胞计数正常6例[(0~4)×10^6/L],升高7例[(6~39)×10^6/L]。脑脊液多次(平均3次)抗酸染色、墨汁染色阴性,细菌、真菌和结核菌培养均阴性。

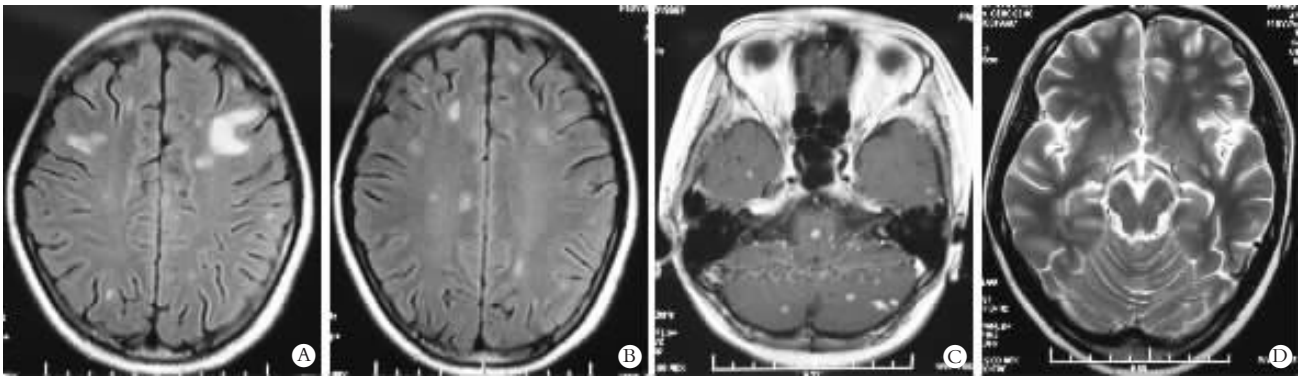
13例患者中,9例进行了脑脊液细胞学检查,4例未查。其中4例未见异常,5例脑脊液细胞学异常,主要表现为炎症细胞学改变:以混合性炎性细胞反应及淋巴单核细胞反应为主,由中性粒细胞、单核细胞、小淋巴细胞、转化型淋巴细胞多组细胞组成的炎症反应,均未见多核巨细胞。同时对2例行结核菌抗原免疫细胞化学染色,结果均为阴性。

2.3 头颅MRI检查结果

脑内病灶数量10~80余个,11例幕上和幕下均有分布,2例病灶只分布于幕上脑内;6例为粟粒样弥漫分布。病灶绝大多数位于灰白质交界处及基底节区,合并软脑膜病灶者3例,显示脑膜不同程度强化。未成熟结核结节呈长T_1长T_2信号,灶周水肿明显,结节状强化;成熟结核结节呈典型"环靶征",灶周水肿。病灶中心T_1WI为低信号,T_2WI病灶为高信号,外周可有等或略低信号环;病灶周围水肿明显;增强后多呈环状强化;粟粒性结核瘤则以结节状为主,或呈小的环形强化(图1),未见脑室扩张。

表1 13例脑多发结核瘤患者的临床特征及脑脊液检查结果

病例	性别	年龄(岁)	神经系统表现					既往结核病史	神经影像	脑脊液检查				脑脊液细胞学	临床转归(随访)
			发热	头痛	脑膜刺激征	意识障碍	偏瘫			压力(mmH_2O)	白细胞(×10^6/L)	蛋白(g/L)	糖(mmol/L)		
1	女	21	+	+	+	+	+	−	弥漫粟粒	380	39	3.88	0.12	淋巴单核细胞反应	痊愈
2	女	38	+	+	+	−	−	−	多发结节	260	4	1.35	3.8	未查	痊愈
3	女	42	−	−	−	−	−	+	多发结节	120	0	2.24	2.35	未见异常	痊愈
4	男	28	+	+	+	−	+	−	多发结节	290	25	1.36	1.83	混合性细胞反应	痊愈
5	女	13	−	+	−	−	−	−	弥漫粟粒	240	14	0.90	2.03	未见异常	痊愈
6	女	41	+	+	+	+	+	−	多发脓肿	320	0	3.12	0.80	混合性细胞反应	痊愈
7	女	16	−	−	−	−	−	−	多发结节	90	2	0.30	4.2	未查	死亡
8	男	29	+	+	+	−	−	−	多发结节	230	24	2.40	1.58	未查	痊愈
9	男	37	−	−	−	−	−	+	多发脓肿	170	4	0.70	5.2	未见异常	死亡
10	男	46	+	+	+	+	+	−	多发结节	300	28	1.25	2.54	淋巴单核细胞反应	痊愈
11	女	39	+	+	+	+	−	+	多发结节	290	25	2.64	1.88	未查	痊愈
12	女	31	−	+	+	−	−	−	弥漫粟粒	400	6	1.87	2.00	未见异常	痊愈
13	男	29	−	+	−	−	−	−	多发结节	260	0	1.02	6.1	淋巴单核细胞反应	痊愈

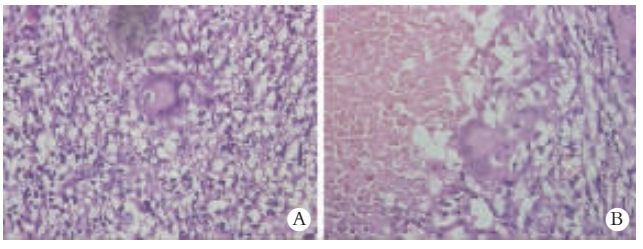


A:T_2WI 影像;B:T_2flair 影像;C:T_1WI 增强影像;D:治疗后的 MRI 影像

图1 脑多发结核瘤患者的头颅 MRI 表现

2.4 脑组织病理观察结果

共6例经脑活检确诊,主要通过外科手术取病灶病理检查。术中大体见:脑膜无明显病变,未见脑膜充血渗出等。所检病灶位于皮质浅表及深处,或灰白质交界,周围组织明显水肿;3例病灶呈圆形结节状,边界清楚,表面光滑,易从脑组织中剥离,结节质地实性,切面灰粉色;HE染色:6例均见典型的结核病理改变:结核性肉芽肿,中心区为干酪样坏死物,其中有部分液化,形成脓肿,外围为上皮样细胞、单核细胞、淋巴细胞和成纤维细胞等组成肉芽肿组织,其间可见朗格尔汉斯多核巨细胞等(图2)。抗酸染色:阳性2例;高碘酸2雪夫(PAS)染色和六胺银染色未见菌丝。



A:干酪样坏死及朗格尔汉斯多核巨细胞;B:干酪样坏死病灶

图2 脑多发结核瘤患者脑组织活检的病理观察 (HE×200)

3 讨论

颅内结核瘤多由体内原发结核经血性播散所致,与一般的中枢神经系统结核感染不同,多发结核瘤是颅内结核的一种特殊表现,是结核杆菌在脑内形成的一种肉芽肿病变,临床表现不典型,容易误诊,特别是多发的颅内结核的系统临床报道较少[8,9]。本研究回顾性分析了13例多发脑结核瘤患者的临床资料,并提供了部分病例的脑脊液细胞学检查以及脑组织的病理资料。本组病例具有如下特点:①发病年龄多为青壮年,女性多见,与其他报道[6,10]相似。②既往有脑外结核的病史少见,而发病期合并活动性脑外结核多见。③大多急性起病,但临床表现缺乏特异性,有脑膜刺激征的病例不多(低于50%),容易误诊为其他颅内多发病变,如本组病例就有3例院外误诊为多发性硬化而给于激素治疗后使病情加重。④脑脊液蛋白升高,糖、氯降低明显,而细胞数改变不明显。⑤所有病例均进行了MRI及增强扫描检查,多发广泛病灶,出现典型的环靶征。⑥对6例病例进行了开颅活检(近50%活检率),病例得到确诊。⑦正规的抗结核治疗结合手术治疗,临床效果好,11例痊愈。我们的经验是对于临床表现疑为颅内结核的患者应多次进行腰穿检查,影像学应尽早行头颅MRI及增强扫描检查,应积极开展脑活检,明确诊断。在正规抗结核治疗的基础上,结合手术治疗效果好。

作为一种特殊的中枢神经系统结核,颅内多发结核瘤发病率较低,由于具有多发病灶,有明显占位效应,加之临床表现不典型,故颅内结核瘤的诊断相当困难,误诊率高。临床需要与脑转移瘤、脑脓肿、胶质瘤、血吸虫肉芽肿和脑囊虫病等鉴别[11]。本组病例除3例误诊为多发性硬化外,有1例误诊为脑寄生虫病。临床诊断主要依靠既往结核病史或者存在中枢神经系统(CNS)以外活动性结核感染的证据,脑脊液和神经影像学支持,抗结核治疗有效。脑组织活检发现典型的结核性肉芽肿病理特点可确诊。

脑脊液常规及细胞学对于多发结核瘤的诊断有重要的诊断意义,特别是反复多次CSF检查更有临床意义,不仅可以发现有中枢神经系统细菌感染的证据,同时可以作为治疗及疗效判断的重要指标。本组病例显示,脑脊液压力增高,糖、氯降低明显,而细胞数变化不明显。根据这些结果可以和脑胶质瘤、脑转移瘤、多发性硬化及脑寄生虫病进行初步鉴别。本组3例误诊为多发性硬化的病例就忽视了脑脊液检查及多次检查。另外,有2个病例我们经过连续3次CSF检查才发现典型的结核感染变化。所以,要强调CSF及多次CSF检查在多发脑结核瘤中的诊断价值。但本组病例反复多次涂片均未发现结核杆菌,说明脑多发结核瘤CSF涂片的阳性检出率低。对于CSF细胞数正常或改变不明显的病例,CSF的细胞学检查尤为重要。其中嗜

中性粒细胞占一定比例的混合细胞反应多见于CNS多发结核的早期并可持续较长的时间,具有一定的特征性[6]。因此,对于CSF白细胞计数"正常"或处于临界值时,更要注意参考细胞学结果。

国内外研究表明,头颅影像学检查在诊断颅内多发结核瘤诊断有重要的诊断价值。既往报道头颅CT诊断结核瘤的敏感性为100%,特异性为86%,但阳性预测值仅为33%[12]。本组病例11例行头颅CT检查,9例显示多发低密度灶,建议行头颅MRI检查,2例未见异常。由此可见CT对颅内多发结核的诊断价值较低。而全部病例均进行了头颅MRI及增强扫描检查,结合组织病理检查13例均得到诊断。孟亚丰等[13]报道MRI对脑结核瘤的诊断价值远大于CT,增强扫描可发现更多的病灶,而且不同类型及不同阶段的结核瘤的MRI表现可不同。胡兴荣等[14]报道了经过手术、病理证实的脑多发结核瘤的MRI特点,发现绝大多数病灶位于灰白质交界区及基底节区,未成熟结核结节呈长T_1长T_2信号,灶周水肿明显,结节强化;成熟的结核结节呈典型的"环靶征",环形强化,T_2flair和增强扫描显示病灶效果好,提出MRI诊断脑多发结核瘤具有特征性。本组病例MRI发现与文献报道相似,但发现的病灶多,易可见脑干、小脑等多发病灶,同时3例可见脑膜有不同程度强化。因此,我们认为,怀疑脑多发结核瘤的患者应行头颅MRI检查,MRI可作为脑内多发结核瘤的首选影像学检查方法。

典型的脑多发结核,根据临床表现、脑脊液检查及典型的MRI改变一般能确诊。但对于不典型的病灶仍需行脑穿刺或手术活检确诊。本组共进行了6例经脑活检,均见典型的结核病理改变,但抗酸染色阳性低(33.3%)例,与文献[15]报道结核瘤标本抗酸染色和细菌培养阳性率均不足60%结果相似。尽管抗酸染色阳性率低,但疑为脑多发结核瘤患者要尽可能开展脑活检进行病理确诊,以便早期诊断和及时治疗。

目前多数研究报道脑多发结核瘤与一般中枢神经系统结核感染的治疗相似,但有其自己的特点。治疗上多主张早期、合理、联合、合理用药。当临床诊断基本确定,临床症状体征及CSF检查高度提示本病时,应立即三联或四联抗结核治疗[16]。在抗结核治疗早期,少数病例可能出现病情加重或颅高压危象,可能与结核瘤的干酪样核心液化形成脓肿、加重脑水肿有关,不要误认为抗结核无效。在经典的抗结核治疗的基础上加用氧氟沙星和糖皮质激素可能有较好的效果。同时,对于抗结核效果不好的病例可行手术治疗[17]。本组病例在下列情况下考虑手术治疗:①病灶位于幕上单发或同一部位多发,较表浅,直径大于4 cm,引起明显占位效应者;②有明显梗阻性脑积水者;③抗结核治疗效果不佳者。需要手术者,一般于术前2周开始抗痨治疗,以减少结核菌扩散,术中力争完整切除病灶以避免结核菌颅内扩散并发结核性脑膜炎。本组6个病例进行手术治疗后,随访结果均为痊愈。在抗结核的基础上辅助手术治疗不仅可取得很好的效果,同时也可取组织病理活检,进行确诊。

参考文献:

[1] Bernaerts A, Vanhoenacker F M, Paizel P M, *et al*. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings [J]. Eur Radiol, 2003, 13(8): 1876-1890.

[2] Basta M, Lydakis C, Daskalogiannaki M, *et al*. Multi-focal tuberculosis with multiple intracranial tuberculomas in a non-immunocompromised patient[J]. Respir Med, 2001, 95(10): 841-843.

[3] Thwaites G E, Schoeman J F. Update on tuberculosis of the central nervous system: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Clin Chest Med, 2009, 30(4): 745-754.

[4] Katti M K. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis [J]. Med Sci Monit, 2004, 10(9): RA215-RA229.

[5] Lammie G A, Hewlett R H, Schoeman J F, *et al*. Tuberculous cerebrovascular disease: a review[J]. J Infect, 2009, 59(3): 156-166.

[6] 关鸿志, 周祥琴, 陈琳, 等. 脑多发性结核瘤11例的临床、脑脊液细胞学与病理特点[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(12): 810-813.

[7] 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 670.

[8] 周玲, 任传成, 余桂军, 等. 脑结核瘤的临床分析及文献回顾[J]. 中国临床神经科学, 2004, 12(3): 281-285.

[9] 邹建勋, 项万青, 贾玮玮. 多发性脑结核瘤的MRI表现: 附11例分析[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(2): 270-271.

[10] Kelly J, Kinirons M. Intracranial tuberculomas[J]. Lancet, 2003, 362(9386): 797.

[11] 彭娟,罗天友,吕发金,等. 氢质子MR波谱对脑结核瘤、胶质瘤及脑转移瘤的鉴别诊断价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(12): 1213-1216.

[12] 周文辉, 沈继平, 周 进, 等. 多发脑结核瘤的MRI诊断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2005, 3(1): 18-20.

[13] 孟亚丰, 李坤成, 张念察. 颅内结核瘤的MRI诊断[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33(10): 680-683.

[14] 胡兴荣, 张家权, 李顺振, 等. 脑多发性结核瘤的MRI诊断[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(2): 132-134.

[15] Yen H L, Lee R J, Lin J W, *et al*. Multiple tuberculomas in the brain and spinal cord: a case report[J]. Spine, 2003, 28(23): E499-E502.

[16] Diyora B, Kumar R, Modgi R, *et al*. Calvarial tuberculosis: A report of eleven patients[J]. Neurol India, 2009, 57(5): 607-612.

[17] Chugh A, Husain M, Gupta R K, *et al*. Surgical outcome of tuberculous meningitis hydrocephalus treated by endoscopic third ventriculostomy: prognostic factors and postoperative neuroimaging for functional assessment of ventriculostomy[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 3(5): 371-377.

(**收稿**:2009-12-25;**修回**:2010-01-04)

(编辑 栾 嘉)