论著

文章编号:1000-5404(2014)02-0144-04

颅内瘤样脱髓鞘病变的诊治分析

程 刚[1],黄 楹[2] (300070 天津,天津医科大学研究生院[1];300060 天津,天津市环湖医院颅底外科[2])

[摘要] **目的** 探讨颅内瘤样脱髓鞘病变的影像学表现、病理特征、治疗及预后。**方法** 回顾性分析10例颅内瘤样脱髓鞘患者的临床资料。6例行显微外科手术,4例行立体定向活检,经病理证实后部分患者给予药物治疗;其中6例患者术前未考虑脱髓鞘病变。**结果** MRI显示单发病变8例,多发病变2例;肿物直径20~54 mm;10位患者均有轻中度的周围水肿;8位患者存在脑回、脑室轻中度受压的占位效应,无中线移位;2例行MRS检查示NAA减低、CHO略减低、倒置LAC峰;4例弥散加权成像(DWI)显示病灶中间低信号,周围高信号;6例患者病变MRI强化部分CT为低密度影。本病的病理特征为神经纤维的髓鞘脱失,而轴索和神经纤维保持完整。术后仍有急性期表现患者给予激素治疗,2位患者术后出现肢体运动障碍较前加重,1例颞顶部病变术后出现命名性失语,其余患者症状均明显改善。所有患者行电话或门诊随访3~84个月,平均34个月,8例患者症状明显好转或完全恢复,其中1例病灶变化不明显,其余明显缩小或消失;另外2例患者出院后症状反复出现,且有精神症状,后经内科诊断为多发性硬化(multiple sclerosis, MS)。**结论** 颅内瘤样脱髓鞘病变的临床表现无特征性及影像学不典型是导致术前难以诊断的主要原因。病理检查是确诊该病的最可靠方法,有时需要借助特殊染色同低级别肿瘤相鉴别。类固醇激素治疗后绝大多数患者预后较好,少数情况下还要结合其他治疗方案。

[关键词] 颅内瘤样脱髓鞘病变;诊断;治疗

[中图法分类号] R651.1;R744.51 [文献标志码] A

Diagnosis and treatment analysis of intracranial tumefactive demyelinating lesions

Cheng Gang[1], Huang Ying[2] ([1]Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin, 300070; [2]Department of Basicranial Surgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin, 300060, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the imaging findings, phathological features, treatment and prognosis of intracranial tumefactive demyelinating lesions. **Methods** The clinical data of 10 cases with intracranial tumefactive demyelinating lesions treated in our department from August 2006 to February 2013 were analyzed retrospectively. **Results** In all 10 cases, 6 cases underwent surgical treatment and 4 cases underwent stereotactic biopsy. After confirmation by pathological examinations, some patients took pharmaceutical therapy. Moreover, 6 cases of intracranial tumefactive demyelinating lesions were not diagnosed before operation. Following-up of 3 to 84 months (average 34 months) was carried out. Eight cases showed alleviated symptoms or complete recovery, containing 1 case with unchanged focus and 7 cases with obviously reduced or disappeared foci. Two cases showed recurrence and were diagnosed with multiple sclerosis. **Conclusion** Intracranial tumefactive demyelinating lesions are usually diagnosed based on auxiliary inspections and clinical features. With steroid hormone treatment after operation, the prognosis is good, but a few cases need to combine with other treatments. Non-characteristic clinical features and non-characteristic radiographic manifestations contribute to misdiagnosis.

[**Key words**] tumefactive demyelinating lesions; diagnosis; therapy

Corresponding author: Huang Ying, E-mail: Yinghuang00@aliyun.com

[通信作者] 黄 楹,E-mail:Yinghuang00@aliyun.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131107.1614.009.html(2013-11-07)

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统最常见脱髓鞘病变,以慢性持续的脱髓鞘、炎症反应、反复轴索损伤为特点[1],多为缺乏占位效应的小的卵圆形病变,当脱髓鞘病变直径 >2 cm 时称为瘤样脱髓鞘(tumefactive demyelinating lesions,TDLs),它是以神经纤维脱髓鞘及小血管周边炎性细胞浸润为主要病理表现的一组疾病,其临床、影像,甚至术中冰冻切片均难以将其和胶质瘤、淋巴瘤等颅内肿瘤作出鉴别[2]。目前报道的大多病例被诊断为肿瘤行手术或放射治疗[3-4],从而造成不恰当的治疗。本研究对天津环湖医院 2006 年 8 月至 2013 年 2 月的 10 例 TDLs 患者的临床资料进行分析及相关文献复习,为临床医师诊治该病积累资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

男性 6 例,女性 4 例;平均年龄 39(28 ~ 63)岁;病程 0.5 ~ 3 个月,全部经手术或立体定向活检确诊,病理诊断均由神经病理学专业高年资病理科医师做出。

1.2 临床表现

头晕、记忆力减退者 4 例,肢体瘫痪或肌力下降 4 例,癫痫发作 2 例,失语 2 例,精神症状 2 例,小便失禁 1 例,均为急性发病。

1.3 辅助检查

所有患者行 CT 平扫、MRI 平扫及增强检查,2 位患者行 MRS 检查;患者病变影像表现、部位、数量、大小、强化模式、周围水肿及占位情况均被描述。病变周围水肿分为轻度(<1 cm)、中度(1 ~3 cm)、重度(>3 cm);占位情况分为轻度(脑沟受压)、中度(脑室受压)、重度(中线移位,或天幕裂孔疝及大脑镰下疝)。病变强化模式被分为均匀、环形、不均匀、结节、点片状强化[2]。

1.4 手术及病理观察

2 例多发性占位被诊断为转移瘤及 2 例疑为瘤样脱髓鞘病变的患者行立体定向活检,余 6 例患者行开颅手术,其中 2 例行术中冰冻切片诊断为低级别星形细胞瘤。所有病例行冰冻、石蜡切片及勒克素尔固蓝(luxol fast blue,LFB)、勒克素尔固蓝/过碘酸-希夫(luxol fast blue/periodic acid-Schiff,LFB/PAS)、神经丝(neurofilament,NF)等特殊染色。

2 结果

2.1 影像学表现

MRI 显示单发病变 8 例,多发病变 2 例;额叶 5 例,顶叶 3 例,颞顶叶 2 例,枕叶 2 例,脑干 1 例;肿物直径 20 ~ 54 mm(以 T_2WI 的最大径表示),平均 32.4 mm;边界清晰 6 例,模糊 4 例;10 例患者均有轻中度的周围水肿;8 例患者存在脑回、脑室轻中度受压的占位效应,无中线移位;增强扫描不均匀强化 4 例,环形或开环式强化 3 例,无明显强化 2 例;2 例行 MRS 检查示 NAA 减低、CHO 略减低、倒置 LAC 峰;4 例弥散加权成像(DWI)显示病灶中间低信号,周围高信号;6 例患者病变 MRI 强化部分 CT 为低密度影。复查显示病变缩小或消失 7 例,1 例变化不明显,2 例出现新病灶。见图 1。

2.2 病理学观察

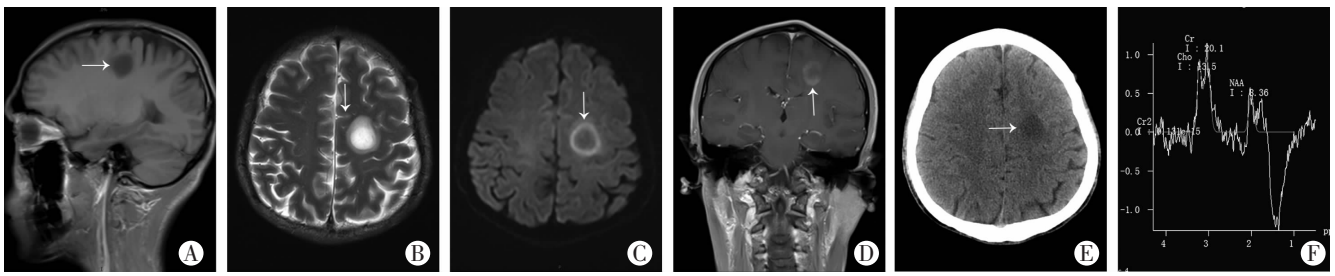
本病的病理特征为神经纤维的髓鞘脱失,而轴索和神经纤维保持完整;特殊染色显示检材局部脑组织大量 CD68(+)为泡沫细胞沉积,泡沫细胞细胞质内可见吞噬 LFB(+)的髓鞘碎片,NF 显示轴索保留,周边胶质细胞增生伴小血管增生,管腔扩张,居灶淋巴套袖形成,诊断为炎性脱髓鞘病。见图 2。

2.3 治疗

术后仍有急性期表现患者给予激素治疗,2 位患者因肿物切除范围较大累及运动区,术后出现肢体运动障碍较前加重,1 例颞顶部病变术后出现命名性失语,其余患者症状均明显改善。

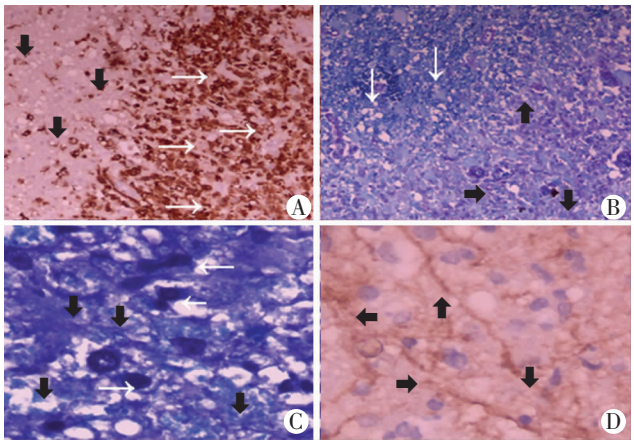
2.4 随访

所有患者行电话或门诊随访 3 ~ 84 个月,平均 34 个月,8 例患者症状明显好转或完全恢复,其中 1 例病灶变化不明显,其余明显缩小或消失;另外 2 例患者出院后症状反复出现,且有精神症状,后经内科诊断为 MS。



A:T_1 示低信号(↑);B:T_2 示高信号(↑);C:DWI 示病灶周围高信号(↑);D:增强信号,示半环形强化,开环部位朝向皮质(↑);E:CT 表现示强化部位低密度(↑);F:MRS 示 NAA 减低、Cho 略减低、Lac 峰倒置

图 1 脱髓鞘病变的影像学表现



A:临界部位 CD68 染色(×40) ↑示大量 CD68(+)的泡沫细胞增生,⬆示正常区域;B:同区域 LFB/PAS 染色(×40) ↑示正常区域,⬆为脱髓鞘部位;C:高倍镜下的 LFB 染色(×400) ⬆示泡沫细胞细胞质内可见吞噬的 LFB(+)的髓鞘碎片,↑示泡沫细胞细胞核;D:同区域 NF 染色(×200) ⬆显示该区域轴索保留

图2 脱髓鞘临界部位的不同染色病理学观察

3 讨论

瘤样脱髓鞘病变较为罕见,国外报道1 200余例活检的患者中仅4例确诊为本病[5]。TDLs的发病率没有明确统计,为1~2人/1 000 MS患者;报道中病灶直径多为2~6 cm,但有12 cm的报道[6-7];以孤立病灶为主,多位于额叶和顶叶,有时病变可累及胼胝体、基底核、幕下甚至脊髓,多发病例占少数[1,8]。临床表现取决于病变的部位和大小,以多发症状为主,常有麻木、偏瘫、平衡障碍、语言障碍、癫痫、病理征阳性等脑实质受损的局灶性症状和体征[1,8]。我院自2006年以来,仅发现10例该病患者,年龄及性别分布、发病过程、临床表现与文献报道相似。

3.1 瘤样脱髓鞘同颅内肿瘤的区别

从发病年龄来看,颅内肿瘤的平均发病年龄相对较大[2];从起病过程来看,TDLs多为急性、亚急性起病,而颅内肿瘤多起病隐匿或缓慢;症状上,TDLs发展快且对纤维束的功能有直接影响,而颅内肿瘤主要通过形成肿块挤压正常的神经组织来产生相应的症候,因此,TDLs患者运动、感觉功能障碍,大小便失禁较肿瘤更加明显。另外,TDLs患者占位较轻,一般无眼底视乳头水肿,脑脊液压力正常或轻度增高,而脑肿瘤则常见视乳头水肿,脑脊液压力也多明显增高。

3.2 目前常用诊断方法

影像检查是目前TDLs诊断的主要途径,最早报道的特征性影像表现是朝向灰质或基底核团的半环形强化以及线样征[6-7,9-10]。随影像技术的发展及大家对该病认识的提高,文献[1-3,6]报道MRS成像、灌注成像(PWI)、弥散张量成像(DTI)、扩散加权成像(DWI)、正电子成像术(PET)及病变MRI强化部分CT低密度均有助于TDLs和颅内肿瘤的鉴别。本院的10例患者术前主要通过影像资料对其进行诊断,其中3例有环形强化而被确立为TDLs;1例行MRS检查示NAA减低、CHO略减低、倒置LAC峰,经激素治疗后病情改善而确定为TDLs;余6例因无特征性影像学表现被诊为颅内肿瘤。此外,脑脊液髓鞘碱性蛋白(glioblastoma multiforme,MBP)、脑脊液寡克隆(oligoclonal bands,OCBs)等实验室检查对该病诊断也有指导作用[6]。最后,同其他脱髓鞘病变,应用激素后病情明显改善对本病也有提示作用。

3.3 难以确诊原因分析

首先,之前不同文献报道的各种影像特征的敏感性和特异性差别较大[6-7,9]。最早Tan等[10]研究表明,非闭合性环形增强是鉴别TDLs与肿瘤、炎性病变的有效方法。文献[7]及随后国内的研究[9]发现其敏感性和特异性明显不如最初报道。本组中开环征仅占30%,无线样征表现,因此,这些影像特征很难作为独立的判断标准。其次,该病进展快,各种影像学特征会随病情发展有所减轻或消退;而颅内肿瘤会随时间延长越来越显著[10-11],故动态复查对该病有效,但国内大多医院很难做到。最后,许多不典型患者需要结合各种检查及病史综合分析,甚至需要神经内、外科及辅助科室专家配合来作出诊断。本组行CT检查的患者中6例有病灶强化部位低密度影;行DWI检查的4位患者显示病灶周围环形强化,若综合考虑这些影像特征可能会提升该病的诊断率。

3.4 治疗方法及预后分析

由于病例罕见,对TDLs治疗主要依据个别病例分析和医师的临床经验,无法进行随机对照试验。除个别报道认为紧急颅压升高患者需手术减压;对于不易确诊患者,若病变处于功能区,可以选择密切观察病情变化、立体定向及诊断性激素治疗;对于急性期病变,正如MS急性发作,糖皮质激素为急性病变的一线用药,这已得到广泛认可。有研究[8]认为超过80%的患者对糖皮质激素敏感,其余患者对激素反应有限。本组10例患者,有2例对激素无效,最终发展为MS。对于这类患者,有专家认为应尽早使用干扰素等改变病程性治疗,可减轻损害及向MS的转变,改善

患者预后[12]。最近报道认为CD20 B细胞的单克隆抗体利妥昔单抗、血浆置换(PEX)等对TDLs有较好疗效[12]。对于TDLs的预后,之前研究认为绝大多数预后较好;然而,还有报道认为其复发和进一步发展的比例很高[1,7],据有限数据分析,约1/3患者可完全恢复,1/3患者病程较长并有功能损害,剩余1/3发展为MS[13]。另外,孤立的TDLs、MS病变后的TDLs及再次复发的TDLs可能存在差别。因此,更深入的研究仍需进行。

3.5 病理诊断

研究[14]表明,TDLs患者术中冰冻显示细胞显著增多,并合并有多形性星形细胞及轻度不规则核分裂,暗示低级别胶质瘤。因此,有时术中冰冻很难对该病进行诊断。其次,该病星形细胞可以表现为核物质的特殊分割,类似不典型有丝分裂,这些特征很容易被诊为星形细胞瘤或稀有的少突胶质细胞瘤。另外,胶质边缘容易和胶质瘤的边缘混淆,尤其在立体定向标本有限时[10]。最后,脱髓鞘病变的晚期,残存胶质增生,脂质巨噬细胞及明显的髓鞘变性都会为诊断带来困难。但反应性星形胶质细胞有序排列及巨噬细胞的存在会提示有经验的医师进行相关组织免疫学染色,从而对该病进行诊断[10]。因此,有经验的病理医师根据其组织学特点及特殊染色对TDLs和肿瘤病变进行鉴别是可行的。

3.6 机制研究

该病的病理机理目前尚不清楚,研究认为其可能是MS的一种特殊类型,或者是MS与急性播散性脑脊髓炎之间的过渡类型[2]。此病和丙型肝炎及HIV感染相关的报道及病灶区以T淋巴细胞浸润为主,经激素治疗有效,均支持其发病可能与病毒感染诱发的变态反应有关。还有报道该病与免疫性药物治疗有关。然而,确切原因仍需进一步研究。

总之,对于该病的报道越来越多,其发病机制、发展过程及术前诊断取得一定的进展。但由于病例数较少,各报道跨年度较长,随访时间短并且许多报道描述不详细,所以对于该病的认识仍不够全面,仍需进行更多研究。

参考文献:

[1] Kiriyama T, Kataoka H, Taoka T, *et al*. Characteristic neuroimaging in patients with tumefactive demyelinating lesions exceeding 30 mm [J]. J Neuroimaging, 2011, 21(2): e69 – e77.

[2] Xia L, Lin S, Wang Z C, *et al*. Tumefactive demyelinating lesions: nine cases and a review of the literature[J]. Neurosurg Rev, 2009, 32(2): 171 – 179.

[3] Toh C H, Wei K C, Ng S H, *et al*. Differentiation of tumefactive demyelinating lesions from high-grade gliomas with the use of diffusion tensor imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(5): 846 – 851.

[4] Kim D S, Na D G, Kim K H. *et al*. Distinguishing tumefactive demyelinating lesions from glioma or central nervous system lymphoma: added value of unenhanced CT compared with conventional contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2009, 251(2): 467 – 475.

[5] Hunter S B, Ballinger W E Jr, Rubin J J. Multiple sclerosis mimicking primary brain tumor[J]. Arch Pathol Lab Med, 1987, 111(5): 464 – 468.

[6] Hardy T A, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(9): 1047 – 1053.

[7] Lucchinetti C F, Gavrilova R H, Metz I, *et al*. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis[J]. Brain, 2008, 131(Pt 7): 1759 – 1775.

[8] Altintas A, Petek B, Isik N, *et al*. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study[J]. Mult Scler, 2012, 18(10): 1448 – 1453.

[9] 廖波, 韩福刚, 何晓鹏, 等. “半月征”和“垂直征”在中枢神经肿瘤样脱髓鞘病磁共振诊断中价值探讨[J]. 泸州医学院学报, 2012, 35(2): 165 – 168.

[10] Tan H M, Chan L L, Chuah K L, *et al*. Monophasic, solitary tumefactive demyelinating lesion: neuroimaging features and neuropathological diagnosis[J]. Br J Radiol, 2004, 77(914): 153 – 156.

[11] 余锋, 刘晓敏, 胡向阳, 等. 经病理证实颅内肿瘤样脱髓鞘病变患者临床及影像学分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2013, 26(2): 80 – 84.

[12] Miller D H, Chard D T, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(2): 157 – 169.

[13] Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms[J]. Neurol Sci, 2004, 25(Suppl 4): S374 – S379.

[14] Kimura N, Kumamoto T, Hanaoka T, *et al*. Monofocal large inflammatory demyelinating lesion, mimicking brain glioma[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(3): 296 – 299.

(**收稿**:2013-08-09;**修回**:2013-10-21)

(编辑 王小宴)