

原发性中枢神经系统血管炎的多学科诊治意义探讨 (附 1 例报道并文献复习)

黄 成 徐国政 宋 健 黄文才 任 勇 吴晓飞 熊 飞 张 鹏

【摘要】目的 探讨原发性中枢神经系统血管炎(PACNS)的病因、临床特点、诊断、治疗方法以及多学科协作在其诊治过程中的相关意义。**方法** 回顾性分析 1 例 PACNS 的多学科联合诊治过程,并复习相关文献,总结治疗经验。**结果** 最开始,结合临床表现、影像学表现及活检结果,考虑炎性脱髓鞘病,甲强龙冲击治疗无效;请神经内科、影像科、病理科会诊,再次活检结果仍为炎性病变,结合炎性脱髓鞘治疗过程,基本排除炎性脱髓鞘。经北京宣武医院病理科诊断为 PACNS,再次请神经内科会诊,进行系统免疫治疗(甲强龙+免疫抑制剂他克莫司),3 个月后复查头部 MRI 增强示病变明显缩小,病人神志清楚,失语症状较前改善,左侧中枢性面瘫较前好转,左侧肢体肌力较前恢复。**结论** PACNS 是一种罕见病,其临床表现、影像学表现无特异性,目前病理活检是其主要诊断手段,治疗过程中,多学科协作,可明显提高诊治效率,大幅提高诊治水平。

【关键词】 原发性中枢神经系统血管炎;诊断;治疗;多学科协作模式

【文章编号】 1009-153X(2019)11-0665-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742

Discussion on the meanings of multidisciplinary way in diagnosis and treatment of primary angiitis of the central nervous system (report of one case and literature review)

HUANG Cheng¹, XU Guo-zheng¹, SONG Jian¹, HUANG Wen-cai², REN Yong³, WU Xiao-fei⁴, ZHANG Peng². 1. Department of Neurosurgery, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China; 2. Department of Radiology, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China; 3. Department of Pathology, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China; 4. Department of Neurology, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, diagnosis and treatment of primary angiitis of the central nervous system (PACNS). **Methods** The clinical data of one patient with PACNS was analyzed retrospectively. The experiences were summarized in diagnosing and treating PACNS. **Results** Head MRI enhancement 0.5 and 3 months after the treatment with the hormone and immune inhibitor showed that the intracranial lesions significantly shrank. The patients was conscious, and the aphasia symptoms was improved, the central facial paralysis in the left side was relieved and the muscle power of the left limbs retained to grade V-level 3 months after the treatment. **Conclusions** The PACNS is a rare disease without specific clinical manifestations and imaging features. The pathological biopsy is the main method to diagnose the PACNS

【Key words】 Primary angiitis of the central nervous system; Multidisciplinary team; Diagnosis; Treatment

原发性中枢神经系统血管炎(primary angiitis of the central nervous system, PACNS)是局限于脑实质、脊髓和软脑膜的中小血管的罕见重度免疫炎性疾病。我科 2016 年收治 1 例 PACNS,经多学科协作结合开颅活检术,最终明确诊断,然后采取免疫治疗,取得良好效果,现结合文献复习报道如下。

1 病例资料

33 岁女性,因渐进性左侧肢体麻木伴头痛 50 d

于 2016 年 10 月 31 日入院。入院体格检查:神志清楚,反应稍迟钝,部分感觉性失语,左侧中枢性面瘫,左侧上肢肌力Ⅳ级,左下肢肌力Ⅴ级,左下肢腹股沟以下浅感觉减退,右侧肢体肌力肌张力正常。入院头部 CT 平扫示右侧颞顶叶团块状混杂密度影(图 1A)。MRI 增强示右侧颞顶密度不均团块状强化(图 1B)。入院诊断为高级别胶质瘤可能,不排除炎性脱髓鞘及中枢神经系统淋巴瘤。在神经导航下开颅手术切除病变。术中切取灰白色鱼肉状组织,术后病理结果倾向炎性病变。请湖北省内多家医院病理科会诊都考虑炎性病变,并请我院神经内科会诊后于 2016 年 11 月 26 日以炎性脱髓鞘病变进行诊断性治疗,治疗方案为:激素冲击(甲强龙 500 mg,静脉滴注,1 次/d),满 5 d 后逐渐阶梯减量治疗;行补钾、补

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.11.009
作者单位:4360070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(黄 成、徐国政、宋 健),影像医学科(黄文才、熊 飞),病理科(任 勇、张 鹏),神经内科(吴晓飞)

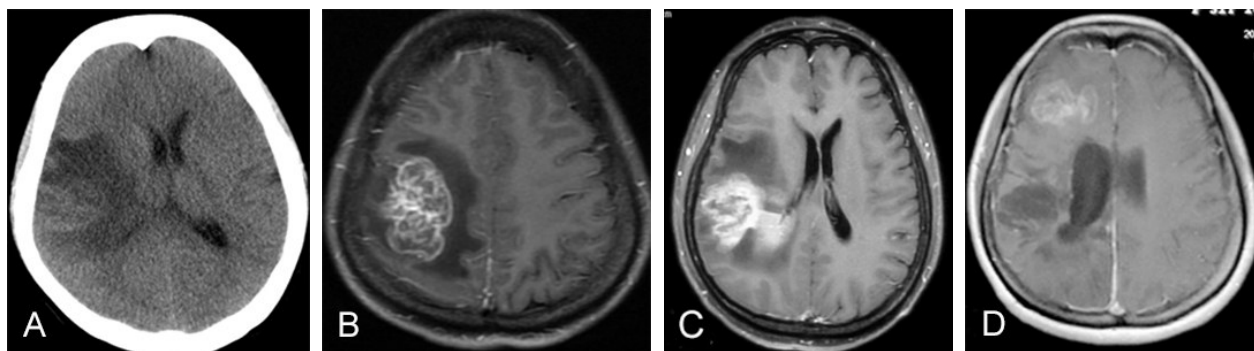


图 1 原发性中枢神经系统血管炎治疗前后影像学表现

A. 入院头部 CT 平扫示右侧颞顶叶团块状混杂密度影;B. 入院头部 MRI 增强示右侧颞顶密度不均团块状强化;C. 以炎性脱髓鞘病变进行甲强龙冲击治疗后 1 个月,复查头部 MRI 增强示右侧颞顶叶病变较前增大;D. 以原发性中枢神经系统血管炎进行系统免疫治疗 3 个月复查头部 MRI 增强示病变明显缩小

钙、抑酸处理;治疗后症状无明显好转,2016 年 12 月 12 日复查头部 MRI 增强示右侧颞顶叶病变较前增大(图 1C)。请我院神经内科、医学影像科及病理科多学科协作会诊后于 2017 年 1 月 9 日再次行开颅病变活检术。术后病理结果仍为炎性病变,结合炎性脱髓鞘治疗过程,基本排除炎性脱髓鞘,请神经内科及病理科协作考虑为炎性疾病,不排除 PACNS,并以病理标本送其他医院会诊。北京宣武医院病理科诊断为 PACNS,再次请我院神经内科会诊后以 PACNS 进行系统免疫治疗,治疗方案为:甲强龙 500 mg,静脉滴注,1 次/d,满 5 d 后序贯减量至口服激素;免疫抑制剂他克莫司 1 mg,口服,2 次/d;辅助联用抗血小板聚集、调脂药物。免疫治疗 0.5、3 个月复查头部 MRI 增强示颅内病变明显缩小(图 1D)。症状较前明显好转:神志清楚,失语症状较前改善,左侧中枢性面瘫较前好转,左侧肢体肌力恢复为 V 级。

2 讨论

2.1 PACNS 病因及发病机制 PACNS 是一种非动脉粥样硬化性管壁炎症和坏死性病变,常累及软脑膜和脑实质的中小血管^[1],由 Cravioto 和 Feign^[2]于 1959 年首次报道,当时被称为中枢神经系统非感染性肉芽肿性血管炎,其后又被称为孤立性中枢神经系统血管炎、肉芽肿性血管炎。目前,临床一直采用 PACNS 这一名称。其病因尚不明确,也未找到明确的 PACNS 相关基因突变的遗传特征。与继发性中枢神经系统血管炎不同的是,PACNS 无外周血管受累表现,并且外周血免疫炎症相关指标多基本正常。多数中枢神经系统血管炎可能由微生物感染所诱发的自身免疫异常所致,表现为血管壁的炎性细胞浸润、血管壁坏死、渗出和血栓形成,在炎症后期

出现血管壁的纤维化和动脉瘤形成。导致此疾病原因可能有:免疫复合物沉积于血管壁引起血管炎,单核细胞和中性粒细胞介导血管壁损伤,并通过释放某些降解酶和活性氧而引起脑血管组织的损伤^[3];抗嗜中性粒细胞胞浆抗体可与嗜中性粒细胞的颗粒及单核细胞的溶酶体反应,释放细胞和体液免疫炎症介质,内皮细胞调节功能紊乱和分泌大量细胞因子致脑血管病变^[4];CD4 细胞对脑血管的直接损害。PACNS 常见的病理类型有 3 型:肉芽肿性血管炎,约占 58%;淋巴细胞性血管炎和坏死性血管炎; β 淀粉样蛋白相关性脑血管炎,其肉芽肿性血管最常见,其形成机制可能为小血管壁损伤后破坏血-脑屏障,局部水肿,从而形成占位效应。病理分级还分为 3 期:急性期,血管壁被淋巴细胞、浆细胞、大单核细胞和巨细胞浸润,纤维坏死;慢性期,出现淋巴细胞和多核巨细胞伴血管壁局灶纤维样坏死,肉芽肿性动脉血管炎中可见朗格汉斯细胞;稳定期,以瘢痕组织形成为主^[5]。

2.2 PACNS 的诊断及多学科协作意义

2.2.1 PACNS 临床表现及影像学表现无特异性 Rodriguez-Pla 和 Monach^[6]报道 PACNS 发病率为每年 2.4/100 万,中青年多发,病变范围较广,以幕上较为多见,病灶多累及双侧大脑半球,分布于皮质、皮层下白质、深部灰质及白质、基底节区,脑干小脑也可受累,偶可有脊髓病灶。多呈急性或亚急性起病,病程较长,以亚急性或慢性波动进展为特征,一般从出现症状到临床确诊平均需 5 个月。PACNS 无明显或仅有轻度全身非特异性症状,临床表现因病灶部位、性质以及累及血管大小而异,主要有头痛、局灶性神经功能缺失和弥漫性脑损害等相关症状。由于 PACNS 临床表现不具有特异性,且临床罕见,因此极

易误诊。本文病例初期亦未考虑 PACNS。MRI 是 PACNS 最敏感的影像学检查方法,90% 以上的 PACNS 病人 MRI 检查有阳性发现^[7],大脑球皮质、皮质下区多发病灶,点状、脑回状强化,多发微出血灶,病灶区域灌注减低。本文病例 MRI 检查为皮质下脑回状强化符合常见中枢性血管炎的表现。但 PACNS 的影像学表现复杂多样,5%~15% 的 PACNS 表现为肿块样病变^[8],临床易误诊为高级别胶质瘤或淋巴瘤等肿瘤性病变。本文病例初期即考虑为高级别胶质瘤可能。由于 PACNS 炎性病变只累及血管某一节段,与脑梗死典型的血管分布区不同,病变形态和部位变化多样,缺乏特征性,多数呈斑片状,病变区域有水肿但占位不明显,以长 T₁、长 T₂/T₂ FLAIR 信号多见;PACNS 多累及直径 200~300 μm 的中小血管,MRA 对于直径大于 500 μm 的血管敏感,故 MRA 检查常无法判断 PACNS 的病变血管。目前,DSA 被公认为是 PACNS 的最佳影像诊断手段,其典型的 DSA 表现包括交替出现狭窄和扩张的病变血管,形似串珠,可以是光滑或不规则的,通常发生在双侧但也可出现在单支血管^[9]。但总体看来,PACNS 临床症状、影像学表现均无特异性或不具有通用性,术前诊断困难。

2.2.2 PACNS 诊断金标准 Elbers 等^[10]研究标明 PACNS 仅累及中枢神经系统,临床表现多样且不具特异性,因此确诊常需依据病理检查。临床上,PACNS 常常需与一些疾病相鉴别,如血管内淋巴瘤、胶质瘤、瘤样脱髓鞘病、继发性中枢神经系统血管炎等。病理检查是 PACNS 诊断的金标准^[11],其特征性的病理表现为皮层和软脑膜血管透壁性单核炎性细胞浸润。由于病变的阶段性和取材的局限性,脑组织活检术会有 25% 的阴性率。由于 PACNS 系斑片状侵犯脑组织,脑深部取材受限,在 MRI 异常区域靶向取材、脑实质软脑膜联合取材以及开放式活检等都可以增加阳性率。炎症性血管病变可累及脑实质及软脑膜上任何血管,且病变呈阶段性,所以活检有很大的局限性,敏感性仅 53%~80%。选择合适的活检部位可提高阳性率,如选择产生相应神经系统体征的部位、影像学异常区域尤其是可增强部位,都有可能增加阳性率。有文献报道对于缺乏局灶性损害的病例,常将非优势半球的颞极作为取材部位^[12]。由于临床经验、病变阶段性及取材较少等原因,25%~50% 病人病理可能为假阴性。本文病例初期诊断考虑为高级别胶质瘤,遂先行开颅活检术,术后病理考虑炎性病变可能。由于 PACNS 的临床表现

和影像学特点无明确特异性,与炎性脱髓鞘无法鉴别,遂再次行开颅病变活检术得以最终确诊。本文病例经临床诊断并请多方会诊后最终得出 PACNS 诊断。

2.2.3 多学科协作在 PACNS 诊断中的意义 结合本文病例的诊断过程,对于疑难病例,多学科协作可明显提高诊断效率和病理检出率,准确的病理诊断有赖于临床医师结合病人临床症状及影像学特点提出可能的疾病诊断,请影像科、病理科等相关科室提示可能的诊断以及相关手术取材标准,并指导外科医生行进一步活检,对疾病的早期诊断及治疗起到了重要的作用。

目前,PACNS 的诊断标准存在较大争议。有学者提出关于 PACNS 的诊断标准^[13]:①有仅限于中枢神经系统的脑损害症状和体征;②脑脊液检查无异常或仅有轻度非特异性异常;③符合上述血管炎性改变的 MRI 病灶特点及血管成像学特点;④对免疫抑制剂治疗较敏感;⑤经持续 3~6 个月的随访,除可有复发病变外,未发现其他相关性血管炎改变的疾病,可排除系统性、感染性血管炎;经病理检查有符合 PACNS 证据。符合上述①~④、⑥项,可确诊;符合①~⑤项,为临床确诊;符合①~④项,为可能。目前,广泛应用的是 2005 年 Mac Laren 等^[14]提出 PACNS 新的诊断标准:脑活检阳性;特征性血管造影结果;与颅内动脉供血范围白质和灰质的多发性梗死有关;复发时 MRI 可发现新的梗死灶;对免疫抑制疗法敏感。但 2017 年 7 月,我国免疫学会神经免疫学分会、中华医学会神经病学分会神经免疫学组和中国医师协会神经内科医师分会神经免疫专员委员会联合发布了《PACNS 诊断和治疗中国专家共识》^[12]。未来需要开展国际合作多中心研究,对疾病的临床特征进行梳理,建立标准化的分类及诊断标准。

2.3 PACNS 的治疗及多学科协作在其治疗中的意义

目前,PACNS 的治疗尚无统一标准,缺乏有关 PACNS 治疗的随机对照试验。激素仍是目前治疗 PACNS 的主要手段,但一半以上病人需要增加免疫抑制剂治疗,其中 20% 左右病人病情好转不明显,需要根据病人神经功能障碍影响程度对治疗方案进行调整。泼尼松联合环磷酰胺是治疗 PACNS 的常用药物组合,对于病情危重的 PACNS 病人,诱导期给予大剂量甲泼尼龙或联合环磷酰胺序贯治疗 3~6 个月;对于轻症的 PACNS 病人,口服泼尼松或必要时联合免疫抑制剂治疗,启动治疗 3~6 个月或直至病人症状缓解。本文病例以激素(甲强龙)+联合免疫

抑制剂(他克莫司)序贯治疗,同时加用扩管及抑制血小板聚集药物,病人颅内病变较前明显缩小,取得明显治疗效果。虽然,病理检查是诊断 PACNS 的金标准,但目前文献报道检出率并不高。2015 年,Salvarani 等^[15]报道 163 例 PACNS 中仅有 58 例取得了明确活检结果,因此临床上需要鉴别诊断并行 PACNS 的诊断性治疗,确定方案前多学科会诊进一步缩小诊断范围,并提出合理的治疗方案,并根据治疗的情况动态复查并多学科会诊并适时调整治疗方案。本文病例后期请神经内科、病理科协助会诊后提出治疗方案后期得到良好治疗效果;但目前有学者提出对根据临床表现、影像学 and 实验室检查考虑为 PACNS,未进行脑组织活检术的病人不支持使用免疫抑制剂,因其可能对部分病人身体造成不可逆伤害,此观点有待进一步论证。由于有关 PACNS 的免疫治疗仍有很多问题亟待解决,如免疫治疗药物的安全性以及有效性评价,何时开始免疫治疗以及用何种免疫药物治疗、疗程长短等,为特异性免疫治疗提供理论依据。有学者建议临床开展多中心随机双盲对照临床试验,科学评估免疫治疗的有效性及其安全性^[16]。我们认为此疾病治疗存在部分争议,因此治疗前神经内外科、药理科、病理科等多学科协作可得到优先最佳方案。

综上所述,PACNS 是一种罕见重度免疫炎性疾病,病因不明确,临床表现、影像学表现无特异性,目前病理检查是主要诊断手段,但检出率受多因素影响且存在相当部分漏诊可能,临床治疗确诊时间往往较长,易误诊,给病人带来不必要痛苦和经济负担。在治疗过程中,多学科协作,在诊断中带着目的检查,在病理活检中带着取材标准取材,往往可明显提高诊治效率,大幅提高诊治水平,是将来疑难疾病和罕见病的一个诊疗趋势。

【参考文献】

[1] Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis [J]. *Lancet*, 2012, 380: 767-777.
[2] Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system [J]. *Neurology*, 1959, 9: 599-609.
[3] Yang JJ, Tuttle RH, Hogan JC, *et al*. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are on

the surface of primed and apoptotic but not unstimulated neutrophils [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121 (1): 165-172.
[4] Cuchacovich R. Immunopathogenesis of vasculitis [J]. *Curr Rheuma-tol Rep*, 2002, 4 (1): 9-17.
[5] 王晴晴,戚晓昆. PVCNS 的鉴别诊断[J]. *中华医学信息导报*, 2016, 31: 21
[6] Rodriguez-Pla A, Monach PA. Primary angiitis of the central nervous system in adults and children [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41: 47-62.
[7] de Boysson H, Zuber M, Naggara O, *et al*. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (5): 1315-1326.
[8] Moritani T, Hiwatashi A, Shier DA, *et al*. CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging [J]. *J Clin Imaging*, 2004, 28 (4): 261-270.
[9] Zuccoli G, Pipitone N, Haldipur A, *et al*. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29 (1Suppl 64): S104-109.
[10] Elbers J, Halliday W, Hawkins C, *et al*. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(5): 602.
[11] Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (6): 704-709.
[12] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国医师协会神经内科医师分会神经免疫专委会.PVCNS 诊断和治疗中国专家共识 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*.
[13] 李建章. PVCNS 及诊断商讨 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20: 1-3.
[14] Mac Laren K, Gillespie J, Shrestha S, *et al*. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants [J]. *QJM*, 2005, 98(9): 643-654.
[15] Salvarani C, Brown RD, Jr Christianson T, *et al*. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e738.
[16] 张星虎. PVCNS 的免疫治疗及评价[J]. *中华医学信息导报*, 2016, 31: 21.

(2019-09-04 收稿, 2019-09-15 修回)