

炎性瘤样脱髓鞘病变的研究进展

梁松林 荔志云 孙启皓 李 贺 乐利明 孙建军

【关键词】 炎性瘤样脱髓鞘病变; 诊断; 治疗
【文章编号】 1009-153X(2021)11-0887-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41

炎性瘤样脱髓鞘病变(inflammatory tumor-like demyelinating disease, ITDD), 又称脱髓鞘假瘤或瘤样炎性脱髓鞘病, 是中枢神经系统免疫介导的炎性脱髓鞘病变的一种比较特殊的类型^[1]。既往有学者认为 ITDD 介于急性播散性脑脊髓炎和多发性硬化(multiple sclerosis, MS)之间^[2, 3], 但近年来的研究发现, 大多数 ITDD 为单次病程, 少数可转化为复发-缓解型 MS(relapse-remission multiple sclerosis, RRMS)或与视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)重叠^[4]。Vander Velden 在 1979 年首先报道 ITDD。后来, Hanter 等^[5]在总结该院 5 年内 1 220 例怀疑脑肿瘤的病例中, 仅发现 4 例 ITDD。ITDD 多发生于颅内, 脊髓内罕见, 脑内 ITDD 直径通常超过 2 cm^[6-8]。由于 ITDD 占位效应及水肿效应明显, 临床表现无特异性, 多表现为运动、感觉及小脑功能障碍, 因此, 临床上极易与其他疾病相混淆, 尤其难以与脑胶质瘤及原发性中枢神经系统淋巴瘤相鉴别。目前, ITDD 的确诊主要依靠病理学检查, 治疗主要以糖皮质激素治疗为主, 效果欠佳者联合免疫抑制剂、丙种球蛋白或行血浆置换等。本文就 ITDD 的研究进展进行综述。

1 ITDD 的流行病学

ITDD 多为急性或亚急性起病, 部分病人发病前接种过疫苗或受过病毒感染^[7, 9, 10], 发病年龄较年轻。朱宗红等^[11]报道的 48 例 ITDD 的平均年龄为 38 岁, 女性多于男性。

2 临床特点

临床表现并无明显特异性。侯燕^[12]报道, 多数病人一般表现为头晕、头痛、恶心、呕吐等颅内压增高表现, 累及重要脑功能区时可出现四肢无力、癫痫发作、失语、感觉障碍等脑实质受累症状, 一般不会发生视神经损伤。但治疗不及时, 病情延误并转变为 RRMS 时, 典型临床表现为感觉障碍、肢体瘫痪、视力下降、复视等, 可有反复发作和缓解病史。也有发现极少数病人可与 NMOSD 重叠, 主要表现为严重的视神经炎和横贯性脊髓炎等。

3 影像学特点

3.1 CT 检查 平扫主要表现为单发或多发圆形、片状影, 常为低密度, 少数呈等、低混杂密度影, 周围多见低密度水肿带^[10], 有轻、中度占位效应, 强化多不明显^[11]。

3.2 MRI 检查 平扫虽然占位效应和周围水肿较脑恶性肿瘤轻, 但随着病灶的增大, 占位效应和水肿程度也会相应增加^[13]。病灶多累及脑干、小脑、脑室周围的大脑白质, 常不累及大脑皮层及没有癫痫症状^[7]。具体表现在脑内呈现的局限性病灶有单发或多发两种, 边界可清楚, 也可模糊。同时, 病灶 T₁WI、T₂WI 多表现为高信号^[1], 经过激素规范化治疗后, 复查 MRI 可发现大部分病灶缩小。病程≤1 个月 DWI 常可见轻、中度高信号, 而病程>1 个月时 DWI 信号明显减低^[14]。增强扫描呈开环样强化(C 形强化)为本病特征性表现^[11, 13, 15-17], 此外还可发现结节样、闭合环样、火焰状等形式强化。磁共振波谱成像检查, ITDD 和脑肿瘤均可表现为胆碱(Cho)峰升高、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰降低, 少数情况下还伴有乳酸峰升高, 但脑肿瘤 Cho/NAA 多≥2, 即 Cho 峰升高、NAA 降低程度较 ITDD 更加明显。

3.3 PET-CT 检查 脑肿瘤组织常代谢活跃, 生长旺

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.11.023
作者单位: 730050 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院(梁松林、孙启皓); 730050 兰州, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经外科(荔志云、乐利明、孙建军); 750004 银川, 宁夏医科大学研究生院(李 贺)
通讯作者: 孙建军, E-mail: 610231141@qq.com

盛,而 ITDD 病灶则表现为代谢低下^[18]。

4 立体定向活检术

立体定向活检术是颅内病变定性诊断的重要手段,特别是结合临床及影像学表现难以鉴别时,运用 CT、MRI 引导下立体定向活检术,定位精确,创伤小,并发症少,现已成为脑深部疑难病变定性鉴别诊断的有效工具^[19]。ITDD 易误诊,可选择立体定向脑内病变活检术,有以下优点^[20]:精确定位体积很小的脑内病灶(<5 mm);对脑组织深部、开颅手术难以达到的部位病灶进行微侵袭取材。曹澄和左玉江^[21]研究表明 MRI 引导下立体定向脑活检术的诊断阳性率明显优于 CT 引导下活检术。目前,立体定向脑内病变活检术是明确颅内疑难病灶病理学性质的有效方法,既补充了影像技术对病变定性诊断的不足,又避免了深部病变开颅手术导致的神经功能损害^[22]。

5 病理学检查

ITDD 患者病理学检查结果显示^[1,8,12]:病灶肉眼见多为灰白色软组织,镜下观察呈白质疏松,有大片脱髓鞘区,胶质细胞及小血管增生,同时病灶血管周围大量“套袖样”淋巴细胞胞浸润,以 T 淋巴细胞渗出为主,还有散在大量泡沫样吞噬细胞;髓鞘染色显示部分区域髓鞘缺失;免疫组化结果常显示吞噬细胞 CD68(+),血管 CD34(+),血管周围淋巴细胞 CD3、LCA(+),增生的星形细胞 GFAP(+)

6 诊断

ITDD 的明确诊断需要将临床表现、影像学检查、病理学检查紧密结合,其中病理学检查最重要,仍为目前的金标准。2017 年,我国发布 ITDD 诊治指南,即《中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊疗指南》^[1]。因此,凡是临床上遇到以白质为主的占位效应且难以明确诊断的疾病时,就应该考虑到 ITDD。

若出现下列情况,有助于诊断:①起病较急,病程较短;②发病前曾有疫苗接种或病毒感染史;③既往有脱髓鞘病史;④脑内病灶组织以白质分布为主, MRI 增强后出现开环样强化;⑤激素治疗有明显效果。但 ITDD 的临床特点及影像学表现常无明显特异性,临床上易误诊为肿瘤,分析其原因主要是^[23]:①本病发病率较低,临床医生对此病认识不足;②临床表现无特异性;③对影像学资料分析不彻底;④辅助检查不全面;⑤糖皮质激素的不规范使用;⑥医疗条件的限制。

7 鉴别诊断

7.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤,尤其是低级别胶质瘤,与 ITDD 鉴别困难。两者均可表现出运动、感觉功能障碍,无明显特异性,不易鉴别;两者均好发于白质,但 ITDD 的 MRI 平扫通常占位及水肿效应情况较轻,增强扫描可出现开环样强化,且病灶内没有不成熟的肿瘤血管;而脑胶质瘤的 MRI 平扫通常水肿及占位效应较重,增强病灶内常可发现不成熟的肿瘤血管,病灶明显团块状、花环样强化,且环状占大多数。有研究显示 ITDD 相对脑血容量较脑胶质瘤明显减少,相对血流容量明显低,相对平均通过时间也较短^[6]。

7.2 淋巴瘤 淋巴瘤,尤其是原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL),与 ITDD 鉴别苦难。PCNSL 病人平均年龄相对较大,常有免疫功能异常,临床多表现为记忆力下降、认知功能减退等;影像学表现多样,典型者病灶多发生在幕上脑深部、邻近脑室位置^[23,24], T₁WI、T₂WI 常呈等或稍低信号,其周围也可见轻、中度水肿;增强扫描时多表现为均匀强化,典型者可出现“握拳样”、“团块状”强化,特征性改变是出现“尖角征”、“缺口征”等^[24];MRS 特征性改变是高乳酸/脂质峰的出现^[25]。陈晨等^[26]研究发现 PCNSL 的表观扩散系数值小于 ITDD, PCNSL 的最大对比增强率大于 DPT。此外, PET 检查显示 ITDD 通常倾向于代谢不足,而 PCNSL 常表现出代谢亢进^[27]。

7.3 脑脓肿 两者都可出现颅内压增高症状,例如头痛、恶心、呕吐等,但是脑脓肿还可出现发热、全身乏力、肌肉酸痛等。两者头颅 CT 都可呈现低密度占位效应。但脑脓肿 DWI 常表现出高信号, ADC 值较低,而 ITDD 多为低或稍高信号, ADC 值较高;因此, DWI 序列及 ADC 值检查有助于二者的鉴别^[28]。

7.4 其他疾病 当 ITDD 表现为多发病灶时,常需与脑转移瘤鉴别,后者多继发于肺癌、乳腺癌等,病人年龄、性别等与原发肿瘤密切相关,病灶多位于颅内皮层下血流丰富的区域, MRI 也可出现环形强化。

当 ITDD 进展,转化为 RRMS 或与 MNOSD 重叠时,鉴别主要依靠脑成像检查,主要标准特征是^[29]:至少存在一个邻近侧脑室和颞下叶的病变;存在皮质下 U 纤维病变; Dawson 手指征;三者中最具特征性的表现是 Dawson 手指征,强烈提示 RRMS。

8 治疗

8.1 糖皮质激素治疗 临床怀疑 ITDD 时,为避免开

颅手术,可先进行规范化糖皮质激素诊断性治疗^[10,12,13,17]。为了实行精准、个体化治疗,在治疗过程中,应严格把控好适应证及禁忌症,同时密切随访 MRI,对于有条件的医院还应及时行病理学检查^[30]。一旦确诊,可参考《中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊疗指南》^[1]和《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识 2018 版》^[31]治疗标准进行规范化治疗。经过规范化激素治疗后,绝大多数 ITDD 可获缓解;而对于激素治疗不敏感的病人,可根据具体情况联合免疫抑制剂、丙种球蛋白或血浆置换治疗。此外,有文献报道,对 ITDD 的治疗,联合两种糖皮质激素比单一药物效果更好^[30]。

8.2 放射治疗 仅少数病人有效,适用于对激素不敏感、激素治疗后复发、激素联合其他药物治疗仍无效或对激素治疗有禁忌症的病人。

8.3 手术治疗 适用于占位效应明显、有颅内压增高危象而危及病人生命的情况。对于手术完全切除病灶的病人,应按时复查,并根据复查结果决定是否需要进行激素治疗;对于未完全切除病灶的病人,术后密切随访同时进行激素治疗。

总之,ITDD 作为一种易与脑肿瘤相混淆的疾病,最重要的是及时、有效的明确诊断,这也是目前此病诊治的难点,现有的诊断金标准是病理学检查,但大多数情况下可能无法及时确诊,此时,应该详细分析病人的临床表现及影像学资料,尤其是要将影像学资料中的 DWI 和 MRS 结果与 CT、MRI 进行综合分析,往往对疾病的鉴别有一定的帮助。同时,为了不延误病人的病情,常可以对临床诊断为 ITDD 的病人行糖皮质激素诊断性治疗,并密切随访 MRI。切忌在诊疗过程中随意切除病灶,以免因手术造成病灶以外的脑组织,特别是脑功能区受损。随着医学的进步,关于 ITDD 的诊断能否有更精准、简便的方法及更确切的认识,仍有待进一步的研究。

【参考文献】

[1] 戚晓昆,刘建国. 中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(5):305-317.

[2] 谷芙蓉,阎晓玲,秦洁,等. 脱髓鞘假瘤五例临床分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2017,17(3):214-222.

[3] Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis [J]. Clin Neurol Neurosurg. 2004, 106(3): 159-171.

[4] Jeong IH, Kim SH, Hyun JW, *et al.* Tumefactive demyeli-

nating lesions as a first clinical event: clinical, imaging, and follow-up observations [J]. J Neurol Sci, 2015, 358(1-2): 118-124.

[5] Hunter SB, Ballinger WE Jr, Rubin JJ. Multiple sclerosis mimicking primary brain tumor [J]. Arch Pathol Lab Med, 1987, 111(5): 464-468.

[6] Li Y, Li YM. Advances in imaging studies of tumor like lesions of the disease [J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2015, 6(3): 225-229.

[7] 徐 铭,钟 平,徐 健,等. 11 例炎性脱髓鞘疾病的临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2009,35(4):249-251.

[8] 黄 鑫,刘建国,王晓风,等. 以瘤样脱髓鞘病为首发的视神经脊髓炎二例报道[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2015,22(4):300-302.

[9] 赵 文,钱伟军. 炎性脱髓鞘假瘤 MRI 表现及临床特征表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(2):125-126,152.

[10] 荔志云,武 弋,季 玮,等. 脑内脱髓鞘性假瘤的诊断与治疗(附 3 例报告)[J]. 中国临床神经外科杂志,2012,17(11):648-650.

[11] 朱宗红,刘丹蕊,范本娇. 假瘤样脱髓鞘病 48 例的护理[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(26):6458-6459.

[12] 侯 燕. 中枢神经系统瘤样炎性脱髓鞘病的临床特点及治疗探讨[J]. 中国实用医药,2015,10(14):60-61.

[13] 佟 晶,卑贵光,李松柏,等. 3 例颅内脱髓鞘假瘤的影像学表现[J]. 中国医科大学学报,2016,45(11):1046-1048.

[14] Tanaka K, Tanaka M. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Brain Nerve, 2010, 62(9): 953-960.

[15] 刘鹏飞,张文川. 中枢神经系统炎性脱髓鞘性假瘤 1 例并文献复习[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2017,22(1): 38-39.

[16] 李红英. 瘤样炎性脱髓鞘病影像特征及鉴别诊断[J]. 磁共振成像,2015,6(12):937-940.

[17] 尹慧敏,丁秋勤,景黎君,等. 中枢神经系统脱髓鞘假瘤与胶质瘤的鉴别诊断和临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2017,30(3):213-216.

[18] 徐评议,刘卫彬,张 成,等. 类似肿瘤样表现的不明原因脑炎的临床特点分析[J]. 中华神经科杂志,2004,50(6): 30-34.

[19] 史雪峰,李明兰,韩彦明,等. 立体定向脑活检在中枢神经系统疾病诊断中的应用分析[J]. 宁夏医学杂志,2021,43(8):743-745.

[20] 田增民,王亚明,于 新,等. 立体定向脑内病灶活检的临

床意义[J]. 中华外科杂志, 2010, 60(19): 1459-1462.

[21] 曹 澄, 左玉江. CT 与 MRI 导向立体定向活检手术在诊断颅内疑难病例中的应用分析[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(3): 516-517.

[22] 何文斌, 沈云娟, 杨文桢, 等. 立体定向脑活检术的临床诊断价值[J]. 微创医学, 2020, 15(3): 315-317.

[23] 黄德晖, 钟定荣, 吴卫平. 貌似肿瘤的中枢神经系统脱髓鞘病[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(3): 180-182, 243.

[24] 杨 莉, 苗延巍, 常佩佩, 等. 小脑原发性中枢神经系统淋巴瘤误诊为脱髓鞘病变个例分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(9): 670-672.

[25] Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy detection of high lipid levels in intra-axial tumors without central necrosis: a characteristic of malignant lymphoma [J]. J Neurosurg, 2015, 122(6): 1370-1379.

[26] 陈 晨, 任翠萍, 赵瑞琛, 等. ADC 及 DCE-MRI 对鉴别诊断血管瘤型脑膜瘤与血管周细胞瘤的价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(10): 1603-1607.

[27] Biswas S, Nagaraj C, Mangalore S, *et al.* Tumefactive demyelination versus primary central nervous system lymphoma on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a twist in the tale [J]. Indian J Nucl Med, 2019, 34(3): 237-240.

[28] 刘 丹, 文 明. DWI 高信号在中枢神经系统病变的应用价值[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(10): 1375-1378.

[29] Cai MT, Zhang YX, Zheng Y, *et al.* Brain lesion distribution criteria distinguish demyelinating diseases in China [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(10): 2048-2053.

[30] 牛慧莉. 地塞米松联合甲泼尼龙治疗中枢神经系统脱髓鞘疗效分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(5): 102-104.

[31] 邱 伟, 徐 雁. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 387-394.

(2020-03-16 收稿, 2021-11-03 修回)

~~~~~

(上接第 829 页)

[3] 于炎冰. 三叉神经痛的外科治疗: 医生如何抉择可使患者最终受益[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(11): 1081-1084.

[4] Lu W, Wang H, Yan Z, *et al.* Microvascular decompression for the treatment of neurogenic hypertension with trigeminal neuralgia [J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 341.

[5] 秦 瑜, 和华元, 马 建, 等. 原发性三叉神经痛微血管减压术后面部麻木的危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(11): 783-784.

[6] 马召儒, 王晓嵩, 魏晓明, 等. 显微血管减压术治疗老年原发性三叉神经痛的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(8): 554-555.

[7] Sindou M, Leston J, Decullier E, *et al.* Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression [J]. J Neurosurg, 2007, 107(6): 1144.

[8] 杨吉鹏, 邱 翔, 李晓瞳. 3D Slicer 软件在乙状窦后入路开颅术中的应用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(2): 97-101.

[9] Nandish S, Prabhu G, Rajagopal KV. Multiresolution image registration for multimodal brain images and fusion for better neurosurgical planning [J]. Biomed J, 2017, 40(6): 329-338.

[10] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, *et al.* 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1323-134.

[11] 焦迎斌, 段 峰, 闫志勇, 等. 3D-TOF-MRA 和 3D-FIESTA 三维融合图像在判断原发性三叉神经痛责任血管中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(9): 928-932.

[12] 郭 楠, 秦 响, 汪秀玲. MRI 3D-TOF 联合 3D-FIESTA 对原发性三叉神经痛三叉神经形态学和疼痛程度相关性的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(1): 48-50.

[13] 齐 猛, 孙 澎, 陆 夏, 等. 术前 3D-CISS 联合 3D-TOF 序列 MRI 判断原发性三叉神经痛责任血管的效果[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(10): 684-686.

[14] 刘 嘉, 陆建平, 黄文才. CTA 与 CE-MRA 评价头颈部动脉狭窄的应用价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(1): 14-16.

[15] 栗志弘, 康 凯, 赵德强. 数字三维重建影像在神经外科手术规划中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(2): 118-119.

(2020-12-24 收稿, 2021-05-28 修回)