

·临床研究·

以瘤样脱髓鞘病变为首发表现的多发性硬化1例报道及文献复习

罗欣彤¹,陈景红¹,赵景茹¹,王建华¹,曹国辉²,王新平²

作者单位

1. 河北省人民医院
神经内科

石家庄 050000

2. 河北大学附属医院
急诊科

河北 保定 071000

基金项目

河北省医学科学研究
课题计划(No. 2

0200730)

收稿日期

2019-08-07

通讯作者

罗欣彤

xintong881127@

163.com

摘要 目的:分析以瘤样脱髓鞘病变(TDL)为首发表现的多发性硬化(MS)的临床特点、影像学表现、病理学改变。**方法:**分析本院收治的以TDL为首发表现的MS患者的临床、影像学特点及诊疗经过。**结果:**影像学表现主要为颅内巨大病灶、T₂WI高信号、明显占位效应伴周围水肿等,多为单向病程,病理学改变与MS有交叉,可向MS转变。**结论:**TDL临床表现缺乏特异性,TDL临床表现与病灶部位相关,影像学特点与经典的MS类似,病理学改变与经典的MS相互交叉。

关键词 瘤样脱髓鞘病变;多发性硬化;中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病

中图分类号 R741;R744.5+1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191031

本文引用格式:罗欣彤,陈景红,赵景茹,王建华,曹国辉,王新平.以瘤样脱髓鞘病变为首发表现的多发性硬化1例报道及文献复习[J].神经损伤与功能重建,2021,16(9):532-534.

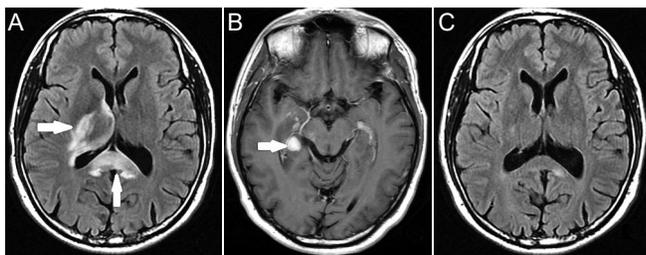
多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统白质脱髓鞘疾病,在亚洲人群发病率较低^[1],疾病初期表现多样,诊断困难,尤其是临床症状及影像学表现不典型的病例。瘤样脱髓鞘病变(tumefactive demyelinating lesions, TDL)是一种特殊类型的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,病情严重程度与影像学不符。近年来发现两种疾病在发病机制及临床表现上有一定交叉,本文报道1例以TDL为首发表现的MS患者的长期随访,并进行文献复习。

1 临床资料

患者,男性,45岁,既往脑膜炎病史40余年,因“感冒后出现耳鸣、复视,症状持续半月不缓解”于2014年9月24日首次入院。既往体健。查体:神清语利,粗测眼球各方向运动正常,面纹对称,伸舌居中,四肢肌力肌张力正常,双侧病理征阴性。入院后查头颅MR示:胼胝体压部、右侧放射冠、右侧内囊后支、右侧丘脑、右侧颞叶及右侧中脑大脑脚大片状病变,考虑炎性脱髓鞘病变(图1);体感、视觉、听觉诱发电位未见明显异常;腰椎穿刺测脑脊液压力150 mmH₂O,蛋白90 mg/dL,脑脊液常规中细胞数为2个/L、墨汁染色、抗酸染色等未见异常,脑脊液及血清寡克隆区带(oligoclonal band, OB)阴性,脑脊液及血清IgG正常范围。考虑TDL,给予大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠1 000 mg每日1次冲击治疗5 d,逐渐减量至口服激素,鉴于患者病灶大,与患者协商后给予静脉用丙种球蛋白0.4 g/kg冲击治疗5 d。20 d后复查头颅MR示原有病灶较前范围缩小,患者出院时耳鸣及复视症状较入院时明显减轻,出院诊断为:“中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变”。出院后患者自行逐渐停用口服激素治疗,病情相对稳定。2016年2月10日患者主因头昏、困倦、右手乏力半

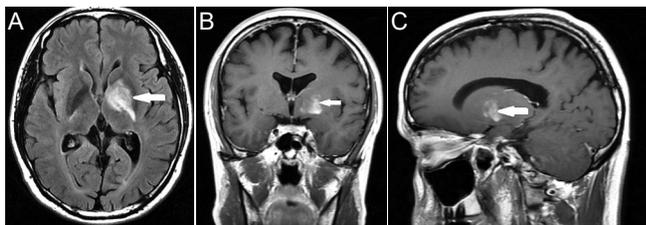
月再次入院,查体:神清语利,颅神经检查未见明显异常,右手肌力V-级,四肢肌张力正常,双侧病理征阴性。头颅核磁平扫+强化示:左侧苍白球及左侧内丘脑前部斑片影伴小片状明显强化,与既往相比表现形式类似,右侧内囊后肢短条影,较前范围缩小(图2),视觉诱发电位:左眼P100潜伏期较右侧延长,仍诊断为:“中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变”。给予甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg每日1次冲击治疗5 d,逐渐减量至口服激素,症状好转出院,并口服甲泼尼龙15 mg每日一次维持治疗半年,患者停用激素。2017年1月18日患者主因行走无力1周入院,查体:神志清楚,言语流利,双侧瞳孔正大等圆,对光反射存在,双眼球向各方向活动可,无眼震及复视,双侧额纹及鼻唇沟对称,示齿口角不偏,伸舌居中,右上肢远端肌力V-级,右下肢肌力IV级,左侧肢体肌力V级,肌张力正常,右侧轮替试验、跟膝胫试验均欠稳准,双侧腱反射一致对称,双侧肢体深浅感觉一致对称,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。头颅核磁示:右侧额叶及胼胝体干部异常信号为新发,考虑MS可能性大,右侧内囊后肢及左侧基底节区异常信号影范围未见明显改变(图3)。进一步检查MRS:右侧额叶异常信号影为感兴趣区,波谱显示双L峰明显增高,NAA峰减低,Cho峰增高,胼胝体体部异常信号影为感兴趣区,波谱显示双L峰明显增高,右侧额叶及胼胝体体部异常信号区高灌注。脑脊液及血清OB阳性,脑脊液IgG 79.8 mg/L,给予甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg每日1次冲击治疗5 d,逐渐减量至口服激素,症状好转出院,并口服甲泼尼龙维持治疗,本次出院诊断为“多发性硬化”。2018年12月10日患者再次以“右侧肢体无力半月”为主诉入院治疗,查体:神志清楚,言语流利,双侧瞳孔正大等圆,对光反射存在,双眼球向各方向活动可,无眼震及复视,双侧额纹

及鼻唇沟对称,示齿口角不偏,伸舌居中,右侧肢体肌力IV级,左侧肢体肌力V级,肌张力正常,双侧轮替试验、跟膝胫试验右侧均欠稳准,双侧腱反射一致对称,双侧肢体深浅感觉一致对称,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。入院后给予查头颅核磁强化、DWI示:右侧枕叶、胼胝体体部-压部、右侧基底节区、双侧顶叶及左侧额叶多发不规则及类圆形DWI高信号,大部分病灶ADC值稍减低,呈较均匀明显强化,边界较清,周围见大片状无明显强化影,右侧侧脑室受压变形,中线结构稍右移,考虑脱髓鞘假瘤可能性大,与2017年2月6日影像学结果相比较为新发,原右侧额叶及胼胝体体部异常信号此次未见明确显示,双侧基底节区异常信号较前无明显变化。头颅MRS示:右侧顶叶异常信号影为感兴趣区,波谱显示双L峰增高,NAA峰减低,Cho峰增高;胼胝体体部异常信号影为感兴趣区,波谱显示双L峰稍增高,NAA峰未见减低,Cho峰明显增高,Cr峰减低,左侧额叶为感兴趣区,波谱显示为正常波形(图4)。腰椎穿刺术示压力150 mmH₂O,脑脊液蛋白171.75 mg/dL,糖105.96 mg/dL,潘氏反应强阳性,白细胞 $26 \times 10^6/L$,血清及脑脊液AQP-4-Ab阴性,血清及脑脊液NMO-IgG阴性,脑脊液髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)3.31 nmol/L,IgG 169 mg/L,OB阳性,血清OB阳性。给予甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg冲击治疗5 d,每3 d剂量减半直至60 mg,后复查头颅核磁示颅内病灶较前大部分减少,患者出院时右侧肢体肌力较入院时好转,出院诊断“多发性硬化”。



注:A:患者首次发病时头MRI(FLAIR轴位)表现:胼胝体压部、右侧放射冠、右侧内囊后支、右侧丘脑病灶;B:病灶可见强化;C:治疗结束后1月复查头MRI示原有病灶基本消失

图1 患者头颅影像学

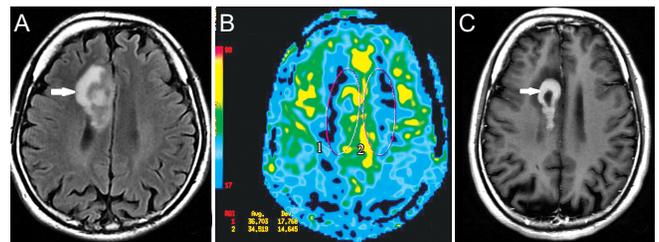


注:A:轴位;B:冠状位;C:矢状位

图2 患者第二次发病时头MRI(FLAIR)示左侧苍白球及左侧丘脑前部病灶

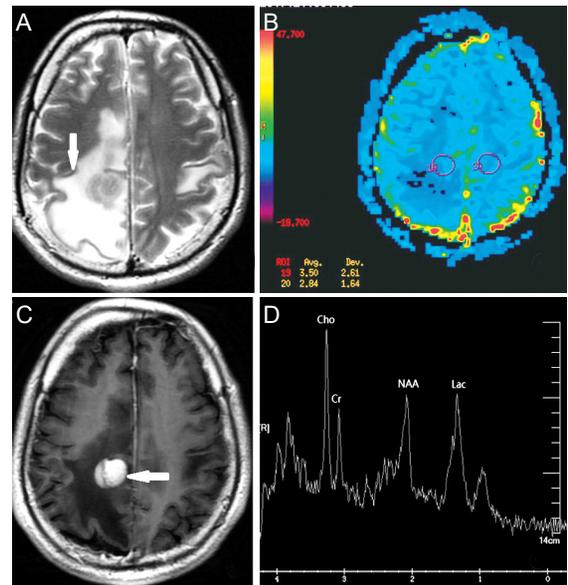
1.2 方法

通过Pubmed数据库,输入关键词“multiple sclerosis”、“tumefactive demyelinating lesions”,收集所有相关文献(检索时间截止2019年5月1日),得到所有关于TDL与MS的相关病例报道。采用描述性统计对符合条件的所有病例从临床表现、影像学表现、病理分析及预后等方面进行分析。



注:A:头MRI(FLAIR轴位)示右侧额叶异常信号;B:感兴趣区1、2 BF值分别为36.703、34.519;C:病灶可见“开环样”强化

图3 患者第三次入院头MRI(FLAIR)



注:A:此次患者入院头MRI(T₂轴位)右侧枕叶异常信号;B:感兴趣区1、2的BF值分别为3.50、2.84;C:病灶中心可见强化;D:波谱可见Cho峰增高,NAA峰减低

图4 此次患者入院头MRI

2 结果

通过关键词“multiple sclerosis”和“tumefactive demyelinating lesions”,共检索文献168篇(不含综述)。共搜索到TDL的MS患者381例。①临床表现:与典型的MS相比,TDL样病变更容易引起皮质症状,比如记忆力下降(17%)、失语(17%)、失用症(4%)、古茨曼综合征(4%),另外还可能出现脑病症状(19%)以及其他症状,包括昏迷、肢体无力等。②影像学表现:TDL样病灶大小超过2 cm,且常伴占位效应及水肿效应,好发于幕上脑组织,尤其是额叶及顶叶。增强扫描通常显示开环样强化。③病理分析:TDL病理学改变主要包括:髓鞘脱失、巨噬细胞浸润、反应性增生的星形胶质细胞、血管周围淋巴细胞浸润等。④预后:整体预后良好,第二次复发时间较经典MS长。

3 讨论

MS是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘为主的自身免疫性疾病,病因不明,其主要的临床特点是症状体征的空间多发性及病程的时间多发性,典型病灶通常位于胼胝体、侧脑室周围、深部白质、近皮质及幕下等部位。TDL是一种特殊类型的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,影像学主要表现为:病灶体积较大,直

径 ≥ 2 cm、T₂WI及FLAIR序列高信号、占位效应及病灶周围水肿等^[2],临床多为单向病程,鲜有复发。既往有研究认为TDL是介于播散性脑脊髓炎(disseminated encephalomyelitis, DEM)与MS之间的一种特殊疾病实体^[3],也有研究认为TDL是MS的一种变异型^[4]。TDL发病率约为3/100万,0.1%~0.2%的MS患者合并TDL^[5]。

本例患者为中年男性,亚急性起病,首次发病主要表现为耳鸣复视,有前驱感染史,头颅MR示脑白质为主的巨大病灶,最大直径超过2 cm,伴明显占位效应,T₁WI、T₂WI均为高信号,脑脊液压力正常,蛋白偏高,OB阴性,病灶可见结节样强化,符合TDL诊断标准^[6]。此后患者先后3次以肢体无力、头晕等症状复发,头颅核磁示不同部位白质脱髓鞘改变,血清及脑脊液OB阳性,脑脊液MBP、IgG阳性,符合MS诊断标准^[7],最终转变为MS。分析本例起初发病诊为TDL原因如下:①TDL临床表现缺乏特异性,主要与病灶累及部位相关,可以表现为头痛、言语不清、肢体力弱等,这与MS临床表现并无太大区别。②TDL影像学表现可与MS相重叠,TDL以脑白质受累为主,少数也可以累及皮质及皮质下白质,通常额叶受累最为常见,其次为颞叶、顶叶、基底节区、胼胝体及半卵圆中心,MS典型病灶通常位于胼胝体、侧脑室周围、深部白质、近皮质及幕下等部位,两者难以区分。③多数TDL呈单向病程,少数也可有复发,因此复发型TDL易与复发缓解型MS相混淆。

TDL可以是MS的首发表现,也可以在MS病程进展过程中出现,国外研究表明53%~78%的TDL在多年后最终转变为经典的MS^[8],但转变为视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis Optica, NMO)的报道较为罕见^[9]。颅内斑块巨大、占位效应明显、边界清楚的TDL易向MS转变^[10],T₂高信号病灶越多,TDL越易转变为MS^[11]。脑脊液OB阳性可以作为TDL向MS转变的独立预测因子,Hardy等^[12]研究发现首发症状为TDL且脑脊液OB阳性的患者约有52%最终转变为MS,此外鞘内IgG合成指数的增高也预示TDL有向MS转化的风险,而血清NMO-IgG抗体阳性则高度提示TDL最终可能发展为NMO,因此对颅内瘤样脱髓鞘患者进行脑脊液及血清化验,对早期诊断及预测病情发展具有重要意义。Lucchinetti等^[8]通过对168例TDL进行病理学研究发现,TDL病理学改变主要包括:髓鞘脱失、脱失部位轴索相对完整、含有髓鞘碎片的泡沫样巨噬细胞浸润、反应性增生的星形胶质细胞(有些包含Creutzfeldt细胞)、血管周围淋巴细胞浸润等,而这些病理改变被认为与经典的MS及临床孤立综合征(Clinical isolation syndrome, CIS)差异不大,这也许可认为是TDL易向MS转变的病理基础。TDL急性期的首选治疗为大剂量糖皮质激素冲击,缓慢阶梯减量,绝大多数TDL对激素治疗较为敏感,多数症状可获得缓解,对于少数激素冲击治疗效果不佳的病例,可以联合免疫抑制剂治疗,血清AQP4抗体阳性

及免疫抑制剂不耐受的患者也可以使用静注人免疫球蛋白治疗。对于符合MS空间与时间多发性的复发性TDL,可按MS给予免疫抑制剂治疗^[6]。此外还可加用神经修复、对症治疗及康复训练等。此例患者每次发病经激素冲击治疗后病灶均明显缩小,临床症状也明显改善。TDL颅内病灶虽然巨大,但相关研究表明,病灶大小并不影响预后,且从长远来看,这种病灶甚至能够起到阻止疾病进展的效果^[13]。单纯TDL患者平均第二次复发年限为4.8年,而经典的MS患者第二次复发年限仅为1.9~3年,这可能与TDL患者更积极启动免疫治疗相关^[14],本例患者病程近5年,虽反复复发但每次预后均良好。

因此对于TDL特别是临床有复发的TDL应进行长期随访,注意定期复查脑脊液OB、IgG、MBP以及血清AQP-4抗体,若阳性应警惕向MS或NMO转变可能。

参考文献

- [1] Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, et al. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review[J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 46: 209-221.
- [2] Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22: 986-992.
- [3] Francis G. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain[J]. *Ann Neurol*, 1993, 34: 871-873.
- [4] Ayrignac X, Carra-Dallière C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis[J]. *Rev Neurol*, 2018, 174: 408-418.
- [5] Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16: 1-7.
- [6] 戚晓昆, 刘建国. 中枢神经系统瘤样脱髓鞘病变诊治指南[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24: 305-317.
- [7] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2011版)[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45: 274-280.
- [8] Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2008, 131: 1759-1775.
- [9] Popescu BFG, Yong G, Jentoft ME, et al. Diagnostic utility of aquaporin-4 in the analysis of active demyelinating lesions[J]. *Neurology*, 2015, 84: 148-158.
- [10] 黄鑫, 戚晓昆, 刘建国, 等. 经病理证实的以瘤样脱髓鞘病为首发表现的多发性硬化临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 23: 83-88.
- [11] Ciccarelli O, Toosy AT. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study[J]. *Mult Scler*, 2015, 21: 1013-1024.
- [12] Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84: 1047-1053.
- [13] Balloy G, Pelletier J, Suchet L, et al. Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in 87 patients[J]. *J Neurol*, 2018, 265: 1-9.
- [14] Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 14: 72-79.

(本文编辑:王晶)