

急性多发性硬化的临床与磁共振表现及病理变化

朱本亮, 袁 勇, 荣良群

(徐州医学院附属第二医院神经科, 江苏 徐州 221000)

摘要:【目的】分析急性多发性硬化(AMS)临床、MRI和病理特点,初步探讨其发病机制。【方法】收集我院AMS 4例,分别从临床、头颅MRI和病理进行分析。治疗上予3个疗程甲基强的松龙(MPS)冲击,并辅以人体丙种球蛋白(IVIG)治疗。治疗前和治疗后进行功能残疾评定量表(EDSS)评分。【结果】4例AMS中,2例为Marburg型,2例为Balò型。临床共同特点是男性、起病急、亚急性病程、进展快、病情重及有不同程度的意识障碍;头颅MRI Marburg型以大脑半球白质和脑干大块的高信号为主,Balò型DWI病灶呈高、低交替的环形病灶。1例Balò型病理改变与经典MS(CMS)不同,病灶呈同心圆分布,病灶内未见CD4⁺或CD8⁺T细胞浸润,可见大量吞噬髓鞘的巨噬细胞,伴血脑屏障(BBB)破坏。3例患者经过3个疗程MPS冲击治疗,辅以IVIG冲击治疗有效,EDSS平均减少5±1.5分。【结论】与CMS相比,AMS无论在临床、病理,还是在头颅MRI上有明显的异质性;Balò发病机制可能与BBB破坏和巨噬细胞毒性有关;治疗上联合应用大剂量、多疗程MPS与IVIG有效。

关键词: 急性多发性硬化; 临床表现; 病理; 磁共振成像; 发病机制

中图分类号: R744 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-3554(2009)06-0771-04

Clinical, Pathological and MRI Feature of Acute Multiple Sclerosis

ZHU Ben-liang, YUAN Yong, RONG Liang-qun

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the clinical, pathological, pathogenetic and brain MRI features of the patients with acute multiple sclerosis (AMS). 【Methods】To collect AMS cases that were definitely diagnosed by our two neurologists and analyze the characters of their clinic, pathology, and MRI. However, one patient of them, who was suspected as multiple metastatic tumor, was performed with biopsy. All patients were treated with 3-day high-dose methylprednisolone (MPS), assisted by 3-day high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG). Finally, on one day before and 2 months after treatment, disability scale scores (DSS) of multiple sclerosis was evaluated. 【Results】Two of 4 patients are Marburg's type, the others were Balò's type. Almost all patients were male, and they had abrupt onset of illness, subacute course and fast swift deterioration. Their MRI showed multiple T1 hypointensive and T2 hypertensive lesions in cerebral white matter and brain stem. Pathological distribution of AMS was concentric of myelinating area alternating with demyelinating area. The ultrastructure showed amount macrophages infiltrating and demyelination accompanied by obvious BBB damage; All patients were effective to MPS and IVIG treatment. 【Conclusion】AMS is heterogenous to classical MS in clinic, pathology and MRI; the combined therapy with high-dose of MPS and IVIG in AMS is effective.

Key word: acute multiple sclerosis; clinical manifestation; pathology; MRI; pathogenesis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 771-774]

急性多发性硬化 (acute multiple sclerosis, AMS) 是一种非常罕见的、恶性多发性硬化^[1]。发病率不到多发性硬化(MS)的4%。大多数在4年内死亡^[2]。临床难以识别,死亡率极高。我国李大

年^[3]和吕长虹^[4]共报道3例,均为死亡后的病理研究。国内未见有AMS的临床、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、病理和发病机制以及6年随访的报道。我们从2002年以来共收

集经临床确诊的 4 例, 其中对 1 例 Balò 型同心圆硬化行病理活检。现结合参考文献分析临床特点、病理、发病机制、MRI 和治疗转归。

1 材料与方法

1.1 材料

收集我院 2002 年以来临床确诊的 AMS 病例 4 例, 其中对一例 Balò 型同心圆硬化行病理活检。

1.2 方法

1.2.1 确诊标准 参考 2005 年 Polman 等^[1]报道的对 McDonald 标准的修改版。

1.2.2 临床特点分析 分别从发病年龄、性别、起病形式、病程特点、首发症状、主要症状和体征、诊断与鉴别诊断、治疗与转归进行分析。

1.2.3 病理活检 对活检病例, 分别给予髓鞘染色观察脱髓鞘情况, 免疫组化方法分别观察 CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺ 细胞浸润情况, 以及电镜制作切片观察 BBB 内皮细胞、髓鞘、轴索和炎症细胞浸润情况, 方法参考以前报道的^[5], CD4⁺、CD8⁺、CD68⁺ 的一抗是人源性的 (稀释度为 1:100, Invitrogen 公司), 二抗是鼠抗人辣根过氧化物酶标记的 IgG 抗体 (稀释度均为 1:100, Invitrogen 公司)。

1.2.4 头颅 MRI 检查 分别于发病前和发病后 2 月行头颅 MRI 检查 (美国 GE 公司 Singna Excite II

1.5T 磁共振)。

1.2.5 治疗方案 治疗上所有病例均给予 MPS 冲击治疗, 每个疗程用 MPS 1 000 mg, 每日 1 次 × 3, 间隙期 5 ~ 7 d, 辅以 IVIG 10.0, × 3, 3 个疗程。

1.2.6 病情评分 所有病例入院前后 2 个月给予 EDSS 评分, 评分标准见参考文献^[6]。

2 结果

2.1 临床特点

4 例的特点总结如表 1。可以看出, 4 例 AMS 中, 2 例为 Marburg 型, 另 2 例为 Balò 型。临床上共同的特点是均为男性患者, 年龄 31 ~ 48 岁, 起病急, 早期症状多样, 分别为: 头晕伴一侧肢体无力、一侧偏瘫、精神症状和智力损害。多呈亚急性病程、进行性加重。MRI 检查结果提示病灶部位多位于双侧大脑半球的半卵圆中心和侧脑室旁, 一例伴有脑干病灶。脑脊液寡克隆带未见异常。其中有 3 例经 3 个疗程的 MPS 和辅以 3 个疗程的 IVIG 脉用大剂量人体丙种球蛋白冲击治疗存活, 2 例随访 6 年无复发, 1 例随访 2 年未复发, 而且 EDSS 评分明显恢复; 1 例 Balò 型 MS 患者经过 3 个疗程 MPS 冲击治疗, 辅以 3 个疗程的 IVIG 冲击治疗, 病情好转明显, EDSS 评分从 7 分转为 3 分。

表 1 急性多发性硬化的临床、实验室和 MRI 特点

Table 1 The features of clinic, oligobands, and MRI with acute multiple sclerosis

No.	Subtype	Age(Y)/sex	Early symptoms	Lesion site	OB	Time to follow up	Relapse
1	Marburg	48/Male	Vertigo, hemiparesis	Bilateral cerebral hemisphere and brainstem	-	6 years	No
2	Marburg	32/Male	Hemiparesis	Bilateral cerebral hemisphere	-	6 years	No
3	Balò	46/Male	Psychiatric disorder	Bilateral cerebral hemisphere	-	6 months	No
4	Balò	31/Male	Cognitive impairment	Left cerebral hemisphere	-	2 years	No

2.2 MRI 特征

两例 Marburg 型 MS 大脑半球白质和脑干 T1 加权像呈低信号, T2 加权像呈多发、圆形、类圆形或大块的高信号为主 (图 1), 第 1 例 T1 增强后病灶呈明显的实质性强化 (图 1C), 第 2 例未见强化 (图 1F)。Balò 患者的 T1 加权像在双侧半卵圆中心可见大小不等的、多发的圆形、椭圆形低信号病灶 (图 2A, E)。T2 加权像和 FLAIR 序列显示上述病灶呈同心圆排列的两个圆形高信号带 (图 2B, C, F, G), DWI 序列显示上述病灶的外层和最外层

水分子的弥散受阻, 病灶中央水分子弥散顺畅, 外层和最外层围绕病灶中央, 呈同心圆排列, ADC 值随同心圆病理的髓鞘保留区与脱髓鞘区相间存在而呈现低高相间变化 (图 2D)。第 2 例 Balò 患者的 T1 增强像显示靠近左侧半卵圆中心的病灶中央有轻微强化, 靠近左侧额叶的病灶没有轻强化 (图 2H)。

2.3 病理特点

我们对第 1 例 Balò 型多发性硬化患者在立体定向仪引导下进行了病理活检。髓鞘染色结果显

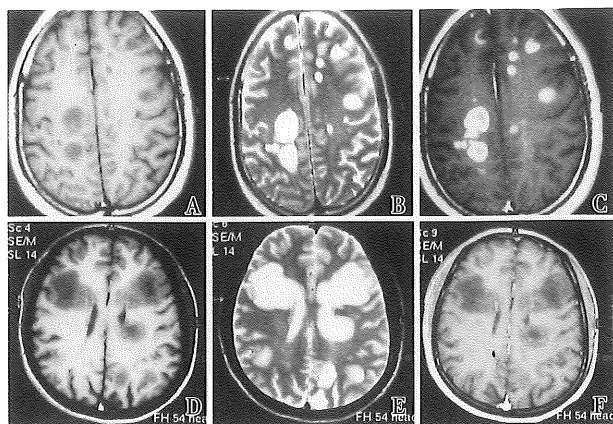


图1 两例 Marburg 型 MS 的头颅 MRI 表现

Fig.1 MRI manifestation of two patients with Marburg's variant of multiple sclerosis

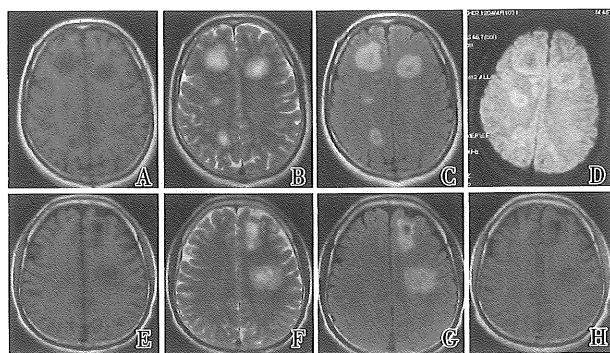


图2 两例 Baló 型同心圆硬化的头颅 MRI 表现

Fig.2 Brain MRI manifestation of two patient with Baló's concentric sclerosis

示有髓鞘区与脱髓鞘区呈同心圆分布(图 3A)。病灶内见大量的 CD68⁺ 细胞浸润(图 3D)。病灶内未见 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞浸润(图 3B, C)。为了进一步证实 CD68⁺ 细胞浸润是 Baló 型 MS 的主要致病细胞,我们进行了电镜下超微结构检查,电镜结果显示毛细血管的基底膜破坏,管腔变窄,血管周围有大量的吞噬脂滴和髓鞘的巨噬细胞(图 3E, F)。

2.4 治疗与转归

两例 Marburg 型和一例 Baló 型 MS 患者经过 3 个疗程 MPS 冲击治疗,辅以 IVIG 冲击治疗有效,治疗后 2 个月 EDSS 评分平均减少 5 ± 1.5 分,2 例 Marburg 型随访 6 年未见复发,1 例 Baló 型 MS 患者随访 2 年未见复发(表 1),1 例 Baló 型 MS 患者经过 3 个疗程 MPS 冲击治疗,辅以 3 个疗程的 IVIG 冲击治疗,病情好转,EDSS 评分从 7 分转 3(表 1)。

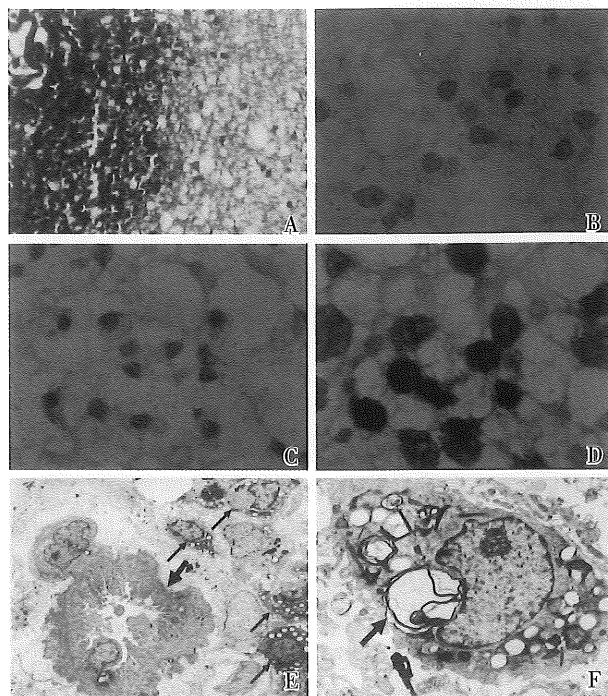


图3 Baló 型同心圆硬化的病理改变

Fig.3 Histopathology of the first Baló's patient

3 讨论

3.1 AMS 的临床特点

Victor^[6]将 AMS 分为 3 型:Shilder、Baló 和 Marburg 型。Shilder 常见于儿童,Baló 型常见于 20 ~ 30 岁的青年,而 Marburg 常见于成人,急性或亚急性起病,病程往往在几周内达到高峰。临床上常有昏睡、昏迷和去皮层状态,伴有明显的脑神经受损和锥体束征。大多数患者在几周至几月内死亡,往往不超过一年,没有缓解发生^[2]。我们报道 4 例 AMS,其中 2 例为 Marburg 型,另 2 例为 Baló 型,均为男性,与国外学者认为的男性多见结果相符^[7]。其中有 3 例经 3 个疗程的 MPS,辅以 IVIG 冲击治疗存活,2 例随访 6 年无复发,1 例随访 2 年未复发,而且 EDSS 评分明显恢复;1 例 Baló 型 MS 患者经过 1 个疗程 MPS 冲击治疗,辅以 IVIG 冲击治疗,病情好转明显,EDSS 评分从 7 分转为 3 分。因此,本文发现,反复大剂量 MPS 辅以 IVIG 冲击治疗可以明显改善 AMS 预后。

3.2 AMS 的病理特点

Cedric 等^[8]认为 AMS 大脑半球的脑白质和脑干多见,脊髓和视神经少见,这有别于视神经脊髓

炎和经典的多发性硬化。本组2例AMS的MRI表现也提示病变以大脑半球和脑干为主。

Lindquist等^[9]认为Baló型主要病理改变为脑白质内脱髓鞘病灶与有髓鞘病灶交替分布,按同心圆排列,脱髓鞘病灶的血管周围有大量的淋巴细胞和巨噬细胞浸润,免疫组化发现,淋巴细胞主要是CD3和CD8阳性T细胞,浸润的巨噬细胞分别是KiM1P阳性的外周血来源的巨噬细胞或小胶质细胞。

近来,人们对AMS的发病机制开始重视。有学者认为急性多发性硬化的脱髓鞘改变是由于血脑屏障破坏造成炎症细胞在血管周围浸润,然后发生脱髓鞘。Wakefield等^[10]对3例AMS进行脑活检发现血脑屏障的内皮细胞明显激活,有的血管发生闭塞,提示AMS有明显的血脑屏障破坏。我们的病理结果发现血脑屏障破坏,血管闭塞,血管周围大量巨噬细胞浸润,巨噬细胞内有吞噬的髓鞘,但未见CD4和CD8阳性T细胞,我们认为毒性的巨噬细胞可能是Baló型AMS的重要发病机制,与上述国外学者^[9-10]研究结果基本一致。

3.3 AMS的头颅MRI特点

Marburg型MS在MRI上常表现为多发的大块瘤样脱髓鞘病灶,容易误诊为肿瘤。但Marburg型激素治疗往往有效,而且,在磁共振波谱(MR spectroscopy)上多表现为NAA峰下降和Cho峰上升,这两点对鉴别脱髓鞘病和肿瘤非常有价值^[2]。本文两例Marburg型MS第一例T1增强后病灶呈明显的实质性强化,第二例在脑室旁成多发的瘤样病灶,但T1增强后未见强化,与上述文献^[2]报道相符。

Baló型MS,除了在T2和FLAIR序列表现为高低信号交替出现的同心圆分布外,近年来现代的MRI技术如:弥散加权技术已使人们理解急性MS的发病机制成为可能^[11]。2006年Kavanagh等^[11]首次发现,DWI的最外层高信号带与表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图的水分子弥散受阻一致,代表了水分子弥散受阻。然而,Lindquist^[9]发现这一最外层的高信号带与病理上的急性MS的活动性脱髓鞘病灶一致。因此,目前认为DWI的最外层高信号带代表了活动性脱髓鞘病灶。我们报道的两例Baló型MS的MRI T2

加权像和FLAIR序列显示上述病灶呈同心圆排列的两个圆形高信号带。DWI序列显示上述病灶的最外层呈高信号改变,与本文病理上的活动性脱髓鞘改变相一致,与Kavanagh^[11]报道的相符。

参考文献:

- [1] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(6): 840-846.
- [2] Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Baló's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis [J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(Suppl 4): S361-S363.
- [3] 李大年,王振升,吴金玲,等. 急性多发性硬化:附1例临床病理报告 [J]. *临床神经病学杂志*, 1996, 9(2): 80-82.
- [4] 吕长虹,李志荣,徐越. 急性多发性硬化的临床病理研究 [J]. *中华病理杂志*, 1996, 25(2): 93-95.
- [5] 陆正齐,胡学强,饶丛志,等. 猴急性实验性变应性脑脊髓炎的病理研究 [J]. *中华神经科杂志*, 1999, 32(4): 211-213.
- [6] Victor M, Ropper AH. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases // Adams and Victor's principle of Neurology. 7th ed [M]. Columbus: McGraw Hill Inc, 2001: 954-982.
- [7] Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Baló's concentric sclerosis presenting as a stroke-like syndrome [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(6): 349-354.
- [8] Cedric SR. Demyelinating diseases // Richard LD, David MR. Textbook of Neuropathology. 3th ed. St. Louis [M]. Mosby Year Book Inc, 1997: 627-691.
- [9] Lindquist S, Bodammer N, Kaufmann J, et al. Histopathology and serial, multimodal magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis variant [J]. *Mult Scler*, 2007, 13(4): 471-482.
- [10] Wakefield AJ, More LJ, Difford J, et al. Immunohistochemical study of vascular injury acute multiple sclerosis [J]. *J Clin Pathol*, 1994, 47(2): 129-133.
- [11] Kavanagh EC, Heran MKS, Fenton DM, et al. Diffusion-weighted imaging findings in Baló concentric sclerosis [J]. *Br J Radiol*, 2006, 79(943): e28-e31.

(编辑 刘清海)