

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00053

中枢神经系统血管炎与线粒体脑肌病的诊断与鉴别诊断

赵 瑛, 陈 峰

第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003

[摘要] **目的:**比较中枢神经系统血管炎(central nervous system vasculitis, CNSV)与线粒体脑肌病(MELAS型)临床及影像学特点,分析二者的鉴别诊断特点。**方法:**回顾性分析我科收治的7例CNSV患者和5例线粒体脑肌病(MELAS型)患者的临床资料,比较二者临床表现、实验室检查指标、影像学表现及组织学分析的特点,筛选二者的鉴别诊断要点。**结果:**CNSV患者和线粒体脑肌病(MELAS型)患者头颅MRI检查均为多发病灶。CNSV临床表现以头痛、肢体无力及变态反应改变为主;线粒体脑肌病(MELAS型)以癫痫发作、血清乳酸升高为主要特点。两组疾病的脑电图均异常;CNSV患者以弥漫损害为主,伴局限性改变;线粒体脑肌病患者可捕捉到一性放电证据,与临床表现基本一致。**结论:**CNSV和线粒体脑肌病的临床鉴别较影像学更有意义,CNSV表现为血管病损害和炎症反应,线粒体脑肌病表现为能量代谢障碍,脑灰质损害更为突出,最终诊断依赖于实验室和组织学检查。

[关键词] 中枢神经系统血管炎;线粒体脑肌病;放射摄影术;鉴别诊断

[中图分类号] R 743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0053-04

Differential diagnosis of central nervous system vasculitis and mitochondrial encephalomyopathy

ZHAO Ying, CHEN Feng

Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To compare the clinical and imaging characteristics between central nervous system vasculitis(CNSV) and mitochondrial encephalomyopathy (ME), so as to analyze the differential diagnosis of the two disorders. **Methods:** Clinical data on seven patients with CNSV and five with ME were retrospectively analyzed. The clinical manifestations, laboratory parameters, imaging features and histological characteristics were compared to screen for the evidence of their differential diagnosis. **Results:** The MRI results of both CNSV patients and ME patients (MELAS type) showed a multi-lesion pattern. The symptoms of CNSV patients included headache, limbs weakness, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) increase. The symptoms of MELAS patients included epilepsy and increased serum lactic acid. The electroencephalographic manifestations of both diseases were abnormal; CNSV patients mainly had diffused lesions accompanied with limited alterations; ME patients had evidence of epileptic discharge, which was consistent with the clinical symptoms. **Conclusion:** Clinical manifestations of CNSV and ME patients are more valuable than imaging findings in the diagnosis of the two diseases. CNSV is characterized by vascular disorders and inflammatory reactions; ME is characterized by abnormal energy metabolism and severe damage of gray matter. The final diagnosis should depend on laboratory and histological examinations.

[KEY WORDS] central nervous system vasculitis; mitochondrial encephalomyopathy; radiology; differential diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(1): 53-56]

中枢神经系统血管炎(central nervous system vasculitis, CNSV)和线粒体脑肌病(MELAS型)都属于神经系统少见病,临床都有脑损害的基础,均可以卒中方式起病,合理、有针对性的治疗可以缓解或改善症状。但临床上二者常规检查及头颅MRI均无特异性表现,不易鉴别诊断,误诊或漏诊率很高。本研究对我科近年来(2001—2007年)收治的数例CNSV和线粒体脑肌病确诊病例的临床资料进行

分析,探讨二者在临床及影像学上的特点,以提高对二者的诊断及鉴别诊断能力。

1 资料

1.1 CNSV患者临床资料

1.1.1 一般资料 CNSV患者7例,男3例,女4例,年龄22~64岁,平均(45.86±10.45)岁;病程3d至2年不等,其中4例反复发病。起病方式为突

[收稿日期] 2008-09-01 **[接受日期]** 2008-09-26

[作者简介] 赵 瑛,教授、主任医师, E-mail: zmliu_yzhao@hotmail.com

发性或进行性肢体无力 4 例,头痛 3 例,认知障碍 2 例,肢体抽搐 2 例。既往均无高血压病史,1 例既往有“变应性血管炎”史。入院初始诊断分别为“淋巴瘤”、“脑炎”、“胶质瘤”、“脱髓鞘病”和“脑卒中”。确诊后 7 例患者均经激素或者激素加免疫抑制剂治疗,症状改善或消失。

1.1.2 实验室检查 红细胞沉降率增快 4 例,抗中性粒细胞核周抗体(cANCA)阳性 1 例,抗核抗体 1:1000 阳性 2 例,IgG 和补体 C₄降低 1 例。抗“O”、类风湿因子、C 反应蛋白、抗心磷脂抗体检查均正常。脑脊液检查除 2 例蛋白轻度增高外,常规、生化、免疫球蛋白指数均正常。脑电图异常 5 例中,轻~中度或中~高度弥漫异常 3 例,局限性异常 2 例(1 例可疑性放电),其中 1 例经药物治疗,半年后复查正常,2 例正常。

1.1.3 影像学表现 MRI 检查显示脑内多发病灶 4 例(图 1、图 2),单发病灶 2 例(1 例在入院后 5 d 又

出现第 2 个病灶,图 2A),正常 1 例。病灶位于双侧中脑、桥脑,并延及右侧丘脑 1 例(图 1A),双侧半卵圆区、基底节区异常信号 2 例,其中 1 例延髓也有病灶,右颞叶及右颞顶异常信号各 1 例,左侧侧脑室前角异常信号 1 例;5 例增强扫描,仅 1 例病灶明显增强,1 例脑膜增强(此例 MRV 检查正常),另 3 例病灶无强化。1 例 MRA 左侧大脑中动脉主干不显影(图 2B)。肺 CT 检查 1 例(图 1C)显示肺散在多发结节,结节活检示局灶性组织坏死,周围慢性肉芽组织增生,大量淋巴细胞浸润;少量肺组织还可见出血、坏死,纤维组织增生。腹部皮肤组织检查 1 例显示真皮浅层散在扩张充血的毛细血管,血管周围见少量慢性炎细胞浸润。脑组织活检 2 例,1 例额叶右侧脑组织水肿,血管周围少量淋巴细胞浸润,皮质神经细胞固缩性变,胶质细胞增生;另 1 例左颞部组织,胶质细胞轻微增生,小血管壁淋巴细胞浸润。

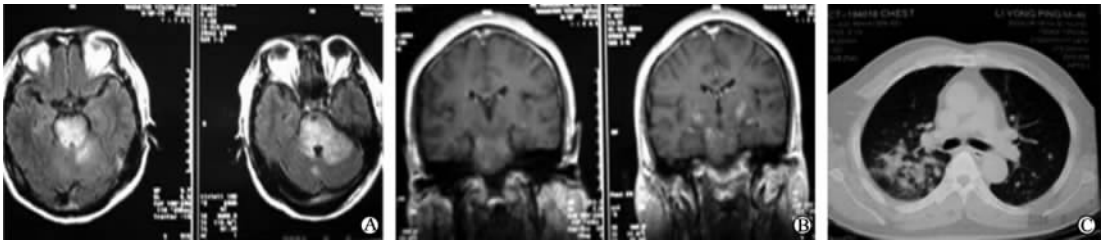


图 1 中枢神经系统血管炎(Wegner 肉芽肿)影像学表现

Fig 1 MRI findings of central nervous system vasculitis (Wegner granuloma)

A: Abnormal high signs focus in pons and left cerebellum(MRI T₂W); B: After hormonal therapy,enhancement disappears(MRI T₁W);C: Scattered nodule focus in lungs(CT)

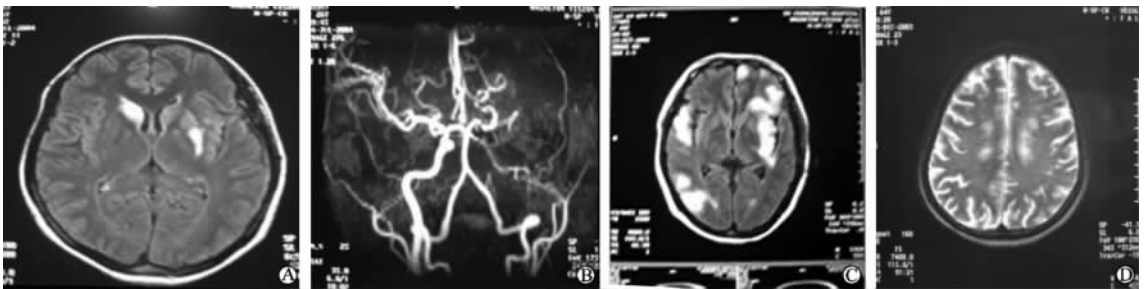


图 2 中枢神经系统血管炎 MRI 和 MRA 改变

Fig 2 MRI and MRA findings of central nervous system vasculitis

A: Abnormal high signs focus in right caudate nucleus and left putamen(MRI T₂W);B: Left middle cerebral arterial occlusion(MRA);C,D: Multifocal high signs in cortex and subcortex of brain (C) and centrum semiovale(D)

1.2 线粒体脑肌病(MELAS 型)患者临床资料

1.2.1 一般资料 线粒体脑肌病(MELAS 型)患者 5 例,男 2 例,女 3 例,年龄 12~51 岁,平均(35.8±7.46)岁。病程 18 d~6 年。起病方式中,反复抽搐发作 3 例,急性头痛、行为紊乱 1 例,缓慢性一侧肢体僵硬、行动不便 1 例。4 例入院诊断“线粒体脑肌病”,1

例第一次入院诊断“进展性卒中”,第二次因癫痫发作再次入院经肌肉活检诊断线粒体脑肌病。

1.2.2 实验室检查 5 例患者中红细胞沉降率正常 2 例,3 例未查;肌肉酶谱无异常;运动前后的血清乳酸水平均明显增高(表 1)。4 例脑电图异常,3 例呈颞顶局灶改变,1 例中~重度弥漫性改变,均有

尖波、尖-慢波发放。肌电图检查3例均异常,2例呈神经源性损害(自发电位,多相电位增多),1例呈肌源性损害(短棘波多相电位)。

表1 患者血清乳酸水平

Tab 1 Serum lactic acid level of patients

| Case No. | Age(year) | Serum lactic acid [$C_B/(mmol \cdot L^{-1})$] | |
|----------|-----------|---|---------------|
| | | Pro-exercise | Post-exercise |
| 1 | 51 | 4.0 | 7.6 |
| 2 | 41 | 3.1 | 4.1 |
| 3 | 32 | 5.0 | 9.1 |
| 4 | 43 | 4.5 | 6.8 |
| 5 | 12 | >12 | >12 |

Normal reference value of serum lactic acid is 0.7-2.1 mmol/L

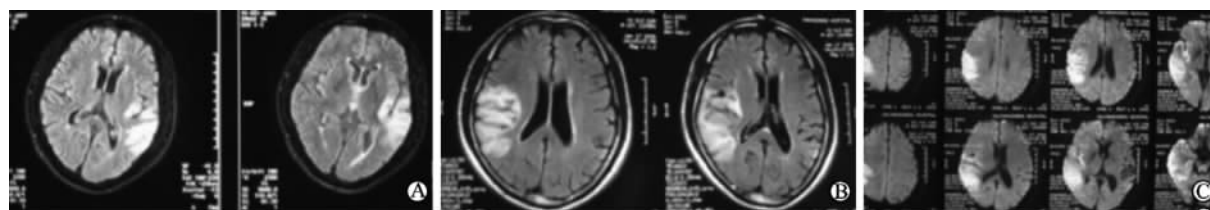


图3 线粒体脑肌病影像学表现

Fig 3 MRI findings of mitochondrial encephalomyopathy

A: Abnormal high signs focus in left lobus temporal and parietalis(MRI T₂W); B: Abnormal high sign focus of right temporal lobe(MRI T₂W); C: Abnormal high sign focus(DWI)

2 讨论

2.1 临床表现的分析 7例 CNSV 患者均以急性起病、肢体无力、头痛作为主要主诉,癫痫发作所占比例较小,符合血管性疾病的总体特征。4例在病程中出现症状反复,时间跨越在2年内,大部分对激素反应好,甚至非常好,这种反复、波动,甚至完全缓解的病程,与变态反应性疾病的过程相似。线粒体脑肌病5例,起病相对缓慢,病程长,突出和首发症状是癫痫发作,这是诊断线粒体脑肌病的重要指征,也是与脑梗死鉴别的主要依据^[1-2]。癫痫发作与疾病受累的部位相关,线粒体脑肌病累及的是机体能量需求高的组织,肌肉和脑组织最容易受累。由于一般灰质核团神经细胞的代谢活动较白质活跃,比白质更容易受累。颞顶叶、顶枕叶的慢性损害可能是癫痫发作的主要原因,也是线粒体脑肌病最容易受累部位。两组疾病发病年龄相当,中青年更为多见。

与高血压动脉硬化性脑卒中相比,血管炎患者发病年龄明显偏小,但本组仍有1例64岁患者,表现急性认知障碍,cANCA阳性,经激素治疗恢复较好。因此临床对于无法解释的头痛和青年人卒中,

1.2.3 影像学表现 头颅MRI检查显示:例1右侧基底节区条形异常信号,双侧大脑半卵圆区、双侧额叶及双侧侧脑室周围点片状略高信号影(T₂WI),无占位效应;例2右颞顶叶、左颞叶皮质及皮质下多发异常信号,长T₁长T₂(图3);例3双侧颞叶及枕叶皮质及皮质下多发病灶,长T₁长T₂;例4右侧顶叶、额叶及双侧颞叶多发异常信号,无占位效应;例5MR正常,MRA未见异常。增强扫描4例中3例无强化,1例出现脑回样强化。接受肌肉组织活检者4例有不同程度肌纤维变性、萎缩,肌核呈串珠样,肌纤维间可见脂肪细胞浸润。组织化学染色RRF阳性1例。2例电镜检查发现线粒体数目异常增多且形态异常,未找到包涵体,提示线粒体脑肌病。

或者没有血管危险因素和动脉硬化性疾病的老年卒中患者,要考虑到血管炎的可能。头痛也是两者需要鉴别的主要症状之一。线粒体脑肌病患者可以出现偏头痛样发作,而头痛更是血管炎的突出症状,而且对传统治疗无反应。这类患者需要结合其他临床症状,以及实验室和影像学依据,综合分析诊断。

2.2 实验室检查指标的分析 机体的自身免疫异常在 CNSV 发病中具有重要作用,这些异常可以持续数天或全部过程。主要表现:(1)红细胞沉降率快、贫血、白细胞计数升高,血小板计数升高。本组7例中有4例血沉增快,白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$,给血管炎的诊断提供了重要依据。(2)循环免疫复合物和抗中性粒细胞抗体(ANCA)、抗内皮细胞抗体阳性。本组仅1例cANCA阳性。ANCA阳性几乎无例外地是原发性小血管炎,但ANCA特异性高,敏感性却较差,因此不能将其作为 CNSV 的唯一诊断。(3)补体水平是否异常。本组1例IgG和补体C₃降低。提示该患者是免疫复合物介导的继发性血管炎,不是ANCA相关的原发性血管炎。

血清和脑脊液的乳酸水平和乳酸/丙酮酸比值对线粒体脑肌病的诊断极为重要。本组5例血清乳

酸水平无论在运动前还是运动后都明显升高,血清乳酸水平一旦超过 0.25 g/L,乳酸/丙酮酸比值大于 20 时,强烈提示线粒体呼吸链氧化酶功能障碍,因此乳酸检查对可疑线粒体脑肌病是非常必要的诊断筛选。可以多次重复,尤其第一次正常者,或者做运动负荷试验^[3]或葡萄糖负荷试验,清晨空腹口服葡萄糖 1.75 g/kg,分别在服用前和服用后 30、60、90 min 采血检测乳酸和丙酮酸水平,健康人口服葡萄糖后乳酸水平仅轻度增高,而线粒体脑肌病患者往往呈倍数增加。脑脊液中乳酸水平升高常提示中枢神经系统受累。Carroll^[2]曾报道 1 例临床诊断血管炎而基因检测(A3243G 位点突变)证实为线粒体脑肌病病例。因此,临床诊断不明确的有条件患者建议行基因水平检查。

两组疾病的脑电图均异常。CNSV 患者以弥漫损害为主,伴局限性改变;线粒体脑肌病患者可捕捉到 性放电证据,与临床表现基本一致。因此,脑电图对于伴有癲 样发作的线粒体脑肌病的诊断有极大帮助^[4],对两组疾病的鉴别有较重要意义。脑脊液改变在两组疾病均无明显异常,进行脑脊液检查的主要目的是排除感染引起的大脑动脉炎,如真菌、结核、苍白螺旋体感染等;脑脊液乳酸水平增高对异常影像学诊断也有帮助。

2.3 影像学表现的分析 两组疾病的头颅 MRI 均可表现病变范围广泛、单发或多发、对称或不对称、强化或不强化、影像特点与脑梗死类似的异常病灶,但病灶往往不符合特定的血管分布,这些改变极易扰乱医生的诊断思路。从本研究两组疾病的影像学分析看,病灶基本为多发性;CNSV 的病灶分布较线粒体脑肌病更广泛,皮质、髓质、脑干(桥脑、延髓)及肺脏均有累及。影像学上的这种多发病灶与炎症累及的血管大小相关,CNSV 主要累及软脑膜及皮质、皮质下的中、小动脉(直径 < 200 μm),影像学表现弥漫性病灶加局限性病灶。由于是炎症性破坏,病灶反复呈现,通过 MRI 弥散加权成像结合表面弥散系数,可以反映血管炎不同时期病变。线粒体脑肌病(MELAS 型)则以灰质损害为主,如大脑皮质额颞叶、颞顶叶,或枕叶、顶枕叶损害,大脑深部也以对称性核团损害为主(Leigh 型等)^[3],这一点也可与脑梗死鉴别。增强效应两组疾病均无特异性。MRS 能够在体检测组织器官的能量代谢和生化改变,可以显示线粒体脑肌病病灶内的乳酸含量,也可以在 MRI 正常的区域内发现乳酸增高,提高线粒体脑肌病的诊断率。而 MRA 和 DSA 是 CNSV 一个重要的检查手段^[5],典型的血管炎改变是多发性的小血

管交替狭窄和扩张(60%,串珠样),管壁不规整,也可以表现为血管闭塞。不过,将近 40% 被证实的原发性 CNSV 的血管造影是正常的^[6],而且血管异常决非诊断依据,只能提示有血管病变,仍需要与多发性脑梗死鉴别诊断。MRA 对线粒体脑肌病的诊断无特异性^[7]。

2.4 组织学分析 本组线粒体脑肌病患者 4 例肌肉活检有 3 例异常,尤其电镜发现线粒体数量增多及形态异常。对临床可疑的线粒体脑肌病,尽管肌肉无症状,肌肉活检显微镜下和超微结构检查都是首选诊断性检查,较脑组织活检更容易接受。肌活检同时取皮肤进行成纤维细胞培养,再用培养的成纤维细胞做呼吸链酶复合体活性测定,可以减少误差^[8]。CNSV 的病变呈阶段性,脑组织活检有较大的局限性,在同一个脑标本内可以见到一系列处于不同时期以及不同组织学类型的血管炎改变;而且检查本身受到一定的限制,检出率为 53%~80%,一般进行的是占位病灶的立体定向活检^[9]。本组 2 例脑组织活检都有一定程度的发现和提示。

综上所述,CNSV 体现的是血管病和炎症反应,头痛、肢体无力以及变态反应改变更为突出;线粒体脑肌病体现的是能量代谢障碍,脑的灰质损害更为突出,常伴发癲 发作、血清乳酸升高。二者影像学表现较类似,最终确诊依赖于实验室、组织学和基因检查。

[参考文献]

- [1] 邢海芳,戴建平,高培毅,李少武,任海涛,朱明旺,等.成人线粒体脑肌病的临床与影像学表现特征分析[J].中华放射学杂志,2005,39:630-633.
- [2] Carroll M B. MELAS masquerading as a systemic vasculitis [J]. J Clin Rheumatol,2007,13:334-337.
- [3] 焉传祝,李大年.线粒体病诊断中的若干问题[J].中华神经科杂志,2005,38:533-534.
- [4] 郑天衡,李盛棣.线粒体脑肌病研究进展[J].华夏医学,2005,18:290-292.
- [5] Appenzeller S, Faria A V, Zanardi V A, Fernandes S R, Costalat L T, Cendes F. Vascular involvement of the central nervous system and systemic diseases: etiologies and MRI findings[J]. Rheumatol Int,2008,28:1229-1237.
- [6] 张蔚,张东友,罗述祥,刘翼程,阳义,刘海峰,等.线粒体脑肌病的影像学诊断与鉴别诊断:附 2 例报告并文献复习[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2006,4:36-37.
- [7] Greenan T J, Grossman R I, Goldberg H I. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation[J]. Radiology,1992,182:65-72.
- [8] 许蕾,薛平,李春岩,雷建章,刘瑞春.线粒体肌病与线粒体脑肌病的酶组织化学和超微结构改变[J].中华神经科杂志,2002,35:227-230.
- [9] 杨小平,李坤成,卢洁,李德鹏.线粒体脑肌病的影像诊断价值[J].中华放射学杂志,2004,38:414-417.