

ASL 灌注成像在 Bickerstaff 脑干脑炎中的诊断价值初探(附 3 例报告)

吕 翔¹,陈蓓蕾¹,徐 俊^{1*},叶 靖²,于海龙¹,朱 艳¹,王 璐¹,李红梅²,刘筱洁¹

(¹扬州大学临床医学院,苏北人民医院神经内科,²影像科,江苏 扬州 225000)

[摘要] 目的:初步探讨磁共振动脉自旋标记灌注成像(arterial spin labeling,ASL)对 Bickerstaff 脑干脑炎(Bickerstaff's brainstem encephalitis,BBE)的诊断价值。方法:对 BBE 患者的临床及影像学资料进行回顾性分析。结果:2 例患者有进展性的眼外肌麻痹和共济失调,也伴一定程度的意识障碍,1 例患者同时存在共济失调和一定程度的意识障碍。3 例患者病程均为单相性,在行常规 MRI 检查时,均未发现脑干、小脑区域异常信号,而行头颅 ASL 检查时却发现了脑干、小脑及颞叶等病灶区的不均匀高灌注。随访 2 例患者康复良好,1 例于 18 个月后发生卒中,治疗后康复良好。结论:ASL 对 BBE 有重要的诊断价值,有望成为 BBE 早期影像学的生物标记物。

[关键词] 脑炎;动脉自旋标记;诊断;生物标记物

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)07-893-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160726

Bickerstaff 脑干脑炎(Bickerstaff's brainstem encephalitis,BBE)简称脑干脑炎,临床较少见,其发病机制尚不明确,一般认为和病毒感染或免疫介导的炎性脱髓鞘有关。现对本院收治的 3 例常规 MRI,包括 T1 加权像(T1 weighted image,T1WI)、T2 加权像(T2 weighted image,T2WI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)、液体抑制反转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR),均未能发现病灶,而动脉自旋标记灌注成像技术(arterial spin labeling,ASL)序列发现脑干、小脑、颞叶灌注不均匀增高的 BBE 患者进行总结分析,探讨 ASL 对 BBE 的诊断价值。

1 病例资料

回顾性分析 2014 年 1—5 月就诊于江苏省苏北人民医院神经内科的 3 例 BBE 患者的临床资料和影像学资料。3 例患者均于治疗前行头颅 MRI 常规扫描(包括 T1WI、T2WI、DWI、ADC、FLAIR)及头

颅 ASL 检查,并对病程不同时期予以共济失调等级量表(scale for the assessment and rating of ataxia,SARA)评分。到 2015 年 11 月对所有患者随访的时间分别为 23、22、19 个月。

病例 1,女,46 岁,因头晕伴行走不稳 1 d,于 2014 年 1 月 25 日入院,既往有结肠炎病史,病前无感染史。查体:体温 36.6℃,心、肺、腹无异常。神清语明,双瞳等大等圆,3.5 mm,光反射灵敏,眼球运动可,双侧额纹、鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射(-),四肢肌力 V 级,四肢肌张力正常,右侧指鼻试验及跟膝胫试验(+),四肢痛觉对称,腱反射正常,双侧病理征(-),颈项强直征和 Kernig 征(-)。1 d 后该患者出现高热、言语不清,双眼睑下垂。查体:体温 38.5℃,嗜睡,构音障碍,双侧瞳孔大,直径 7 mm,对光反射消失,四肢肌力 III 级,四肢肌张力下降,四肢腱反射消失,双侧病理征(-),右侧指鼻试验及跟膝胫试验(+)。辅助检查:入院时腰穿压力 100 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa),脑脊液外观无色透明,白细胞 3×10⁶ 个/L,蛋白 0.27 mg/L,氯化物 142 mmol/L,葡萄糖 5.08 mmol/L。血清及脑脊液单纯疱疹病毒抗体、EB 病毒抗体、柯萨奇病毒抗体测定均阴性。脑脊液细菌培养、抗酸杆菌、新型隐球菌测定均阴性。脑电图示:各导联见稍多散发或短程低幅 5~7 Hz θ 波。肌电图示:双侧胫后神经运动传导速度末端潜伏期延长,双侧腓总神经末端感觉传导速度减慢。头颅 MRI

[基金项目] 国家自然科学基金(81471215,81271211);社会发展重点病种规范化诊疗项目(BE2015665);江苏省自然科学基金(BK20151592);江苏省“333”高层次人才(2013-III-0077);江苏省“六大人才高峰”(2012-ws-002);扬州市绿扬金凤领军人才(yzlyjfh2013CX056)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:13611572068@126.com

常规扫描(包括 T1WI、T2WI、DWI、ADC、FLAIR):未见异常(图 1A~D),而行头颅 ASL 示右侧颞叶、小脑、部分脑干灌注增高(图 1E、F)。诊断为 BBE。予以免疫球蛋白 0.4 g/(kg·d) 静脉滴注 5 d,甲强龙 200 mg/d 静脉滴注 8 d 后逐渐减量,2 周

后患者病情好转出院,出院前复查头颅 ASL 示右侧颞叶、小脑灌注仍较对侧增高,而较第 1 次减低。随访至第 23 个月,患者恢复正常工作,行走自如,生活自理,无明显后遗症,瞳孔恢复至 3.5 mm,光敏。复查头颅 ASL 示:右侧小脑灌注较对侧有所减低。

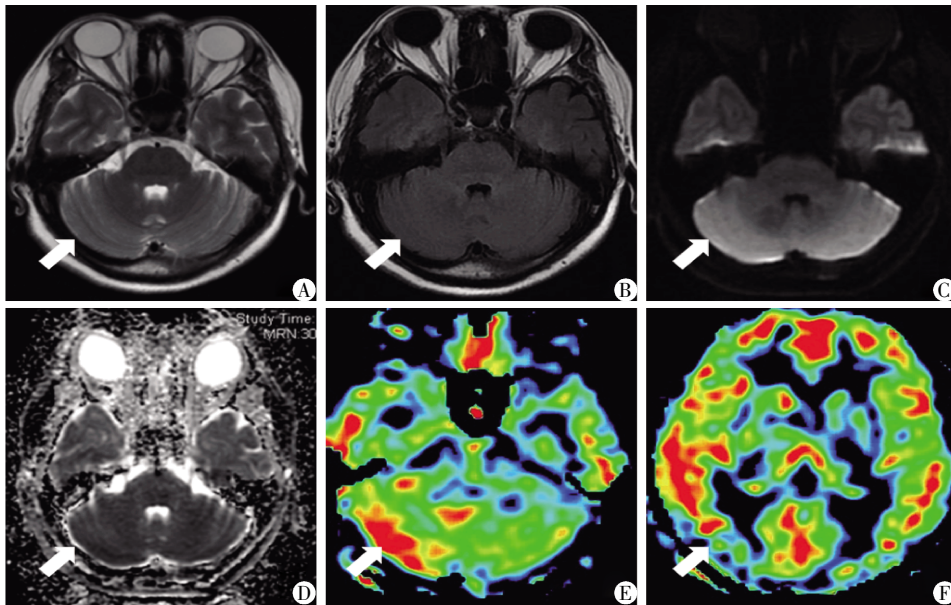


图 1 患者 1 的影像学表现
A:T2WI; B:T1FLAIR; C:DWI; D:ADC, A~D 均未见脑干、小脑异常信号; E~F: ASL 显示脑干灌注不均匀,右侧小脑、颞叶局灶高灌注,与临床症状神经功能受损情况相符合。

图 1 患者 1 的影像学表现

病例 2,女,77 岁,因头晕伴行走不稳 15 d 加重,于 2014 年 2 月 25 日入院,既往体健,病前发热、咳嗽 5 d。查体:体温 36.5℃,心、肺、腹无异常。嗜睡,构音障碍,双瞳等大等圆,3.8 mm,光反射迟钝,双侧额纹、鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射(-),四肢肌 V 级,四肢肌张力正常,双侧指鼻试验及跟膝胫试验(+),左侧显著,闭目难立征(+),四肢痛觉对称,腱反射正常,双侧病理征(+),颈项强直征和 Kernig 征(-)。辅助检查:血细胞分析、肝肾功能、电解质、肿瘤相关抗原未见异常。脑电图未见异常。经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD):①脑动脉硬化血流频谱形态改变。②双侧椎动脉中度狭窄。头颅 MRI 常规扫描(包括 T1WI、T2WI、DWI、ADC、FLAIR):双侧额叶皮层下白质多发小缺血灶。而行头颅 ASL 示左侧颞枕叶白质区、小脑蚓部灌注增高。予以甲强龙 120 mg/d 静脉滴注 5 d 后逐渐减量,4 d 后患者病情好转出院。患者于 2015 年 9 月 2 日因“反复发作性右侧肢体无力 1 d”再入院,查体:心、肺、腹无异常。神清语明,双瞳等大等圆,3.5 mm,光反射灵敏,双侧额纹、鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射(-),四肢肌力 V 级,四肢肌张力正常,双侧指鼻试

验及跟膝胫试验(-),四肢痛觉对称,腱反射正常,双侧病理征(-),颈项强直征和 Kernig 征(-)。复查 TCD:脑动脉多发性硬化狭窄:①左侧颈内动脉终末段轻度狭窄。②左侧大脑后动脉中度狭窄。双侧椎动脉中度狭窄。复查头颅 MRI:①左侧放射冠区及左侧顶枕叶急性梗死。②左侧顶枕叶陈旧性出血灶;颅内多发微出血灶。头颅 ASL:左侧额颞顶叶低灌注。诊断为急性脑梗死,予以改善循环、营养神经治疗 5 d 后康复出院。随访至第 22 个月,患者行走自如,生活自理,无明显后遗症。

病例 3,女,75 岁,因头晕、走路不稳 10 d 加重伴嗜睡 3 d,于 2014 年 5 月 26 日入院,既往有高血压病史,病前腹泻 3 d。查体:体温 36.5℃,心、肺、腹无异常。嗜睡,言语清晰,双瞳等大等圆,3.0 mm,光敏,双侧额纹、鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射(-),四肢肌力 V 级,四肢肌张力正常,右侧指鼻试验及跟膝胫试验(+),闭目难立征(+),四肢痛觉对称,腱反射正常,双侧病理征(-),颈项强直征和 Kernig 征(-)。辅助检查:血细胞分析、肝肾功能、电解质、肿瘤相关抗原未见异常。头颅 MRI 常规扫描(包括 T1WI、T2WI、DWI、ADC、FLAIR):未见异常。而行头

颅 ASL 示右侧颞叶、小脑灌注增高。予以甲强龙 120 mg/d 静脉滴注 4 d 后逐渐减量, 5 d 后患者病情好转出院。随访至第 19 个月, 患者恢复正常工作, 行走自如, 生活自理, 无明显后遗症。

2 讨论

1951 年, Bickerstaff 和 Cloake 报道了 3 例主要症状为眼外肌麻痹、共济失调和意识障碍的病例, 并命名为“中脑炎和菱脑炎”^[1]。1957 年, Bickerstaff 又追加了 5 例类似的病例, 做了进一步的观察和描述^[2]。1966 年, Maran 做了进一步研究, 最终把这些以脑干、小脑症状为主的类似脑炎命名为 BBE。BBE 的诊断没有特异性, 目前主要依靠临床诊断^[3], 并不需要病原学的支持。2014 年由多国参与的“吉兰-巴雷综合征分型小组”(GBS Classification Group) 重新修订了脑干脑炎的诊断标准^[4]: ①进展性的眼外肌麻痹和共济失调, 且为单相病程, 多在 4 周内达到高峰期; ②伴有一定程度的意识障碍, 包括嗜睡、昏睡、昏迷, 并可出现病理征; ③仅有共济失调和一定程度的意识障碍, 而没有眼外肌麻痹者可归类于特殊类型的 BBE, 称为“急性共济失调嗜睡综合征”; ④脑脊液抗 GQ1b 抗体阳性可支持脑干脑炎的诊断。该病病因并不是十分清楚, 大多数患者均有单纯疱疹病毒、流感嗜血杆菌、空肠弯曲菌、巨细胞病毒、EB 病毒、带状疱疹病毒等前驱感染史。近年来, 有多项研究发现米勒费雪综合征(Miller Fisher syndrome, MFS) 和 BBE 患者的血清中均存在抗 GQ1b IgG 抗体, 免疫组化更证实了 GQ1b 在人体的动眼、滑车、外展、舌咽、迷走神经的髓外部分及神经-肌肉接头表面高表达, 故这二者被认为是同一连续性疾病谱的不同表现, 并有学者进一步提出“Fisher-Bickerstaff 综合征”的概念^[5-6]。本组的 3 例患者的 SARA 评分在治疗前均逐步升高, 治疗后则逐步下降, 提示病程呈单相性, 病例 1 和病例 2 有进展性的眼外肌麻痹和共济失调, 也均伴一定程度的意识障碍, 符合 BBE 的临床诊断标准; 而病例 3 虽无眼外肌麻痹, 但是同时存在共济失调和一定程度的意识障碍, 符合“急性共济失调嗜睡综合征”的临床诊断标准, 属于特殊类型的 BBE。而这 3 例患者在行常规 MRI 检查(包括 T1WI、T2WI、DWI、ADC 和 FLAIR 序列)时, 均未发现脑干、小脑区域异常信号, 而行头颅 ASL 检查时却发现了脑干、小脑及颞叶等病灶区的不均匀高灌注, 这一现象引起我们的关注。

病毒直接侵犯以脑干、小脑为主体的脑组织和

感染后通过免疫介导发生迟发性过敏反应被考虑为 Bickerstaff 脑干脑炎的两个可能的发病机制^[7]。其病理可表现为静脉周围广泛的小片样脱髓鞘, 血管壁纤维素样变, 及以淋巴细胞为主的炎性细胞血管轴套样或弥漫性浸润。而在影像学上, 多数患者可以发现以脑桥、延髓为主的脑干区域及以丘脑、小脑为主的脑干邻近区域等出现异常信号, 其机制考虑为在炎症早期, 因病灶区充血、小血管周围炎性细胞套状聚集和血栓形成, 导致神经元上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 泵功能失调, 局部渗透压增高, 继而出现细胞毒性水肿。MRI 可有长 T1、长 T2 改变, FLAIR 高信号, ADC 值下降, 而 DWI 相可有轻度信号增高; 而随着病程进展, 炎症细胞浸润、脱髓鞘及神经元坏死加重, 血-脑脊液屏障进一步破坏, 细胞外间隙扩大, 转而表现为血管源性水肿为主, 此时细胞外间隙水分子运动加快可致局部 ADC 值升高^[8-9], 但以上影像学改变缺乏特异性, Ito 等^[5]对 Bickerstaff 脑干脑炎患者的大样本临床分析提示仅有 10% 的患者常规 MRI 提示 T2WI 有高信号的异常表现。

ASL 是近年发展起来的一种无需对比剂增强的脑灌注成像技术, 可用于无损测量脑血流量(cerebral blood flow, CBF), 反映组织微血管分布, 评价脑血流灌注情况, 具有非侵袭性、无放射性、可重复性的优点。该技术通过用电磁标记脑供血动脉血中的水分子, 并在一段延迟时间后观察标记的反转, 计算其差值进而得到相关脑血流信息及灌注图像^[10]。ASL 技术目前在国内外主要应用于脑血管病领域, 如用于对缺血性脑血管病的侧支循环建立情况的评估^[11], 及对急性脑梗死、动静脉畸形、烟雾病及血管性痴呆的诊断支持^[12]。研究人员发现, 对于急性缺血性脑卒中脑部灌注情况的检测, 其与动态磁敏感对比成像(dynamic susceptibility weighted contrast enhanced, DSC) 所检测到的灌注-扩散不匹配区域具有相同的有效性^[13], 并且与正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET) 结果基本一致^[14]。而 ASL 应用于脑炎及中枢神经系统感染的研究则很少, 仅有的少量研究显示单纯疱疹病毒性脑炎患者的 ASL 检查结果可有大脑皮层灰质病灶区灌注增高的表现^[15-16]。也有研究发现, Rasmussen 脑炎急性感染病灶区灌注有增高表现^[17]。但与此同时, Wolf 等^[18]的研究提示脑脓肿中心液化坏死区和脓肿壁周围水肿带可有低灌注表现, 而对于非特异性的 BBE, 目前国内外尚无专门的研究报道。

本组 BBE 患者行常规 MRI 检查未发现脑干、小脑区域异常信号,而头颅 ASL 却提示脑干、小脑及颞叶等病灶区的不均匀高灌注,其机制可能是:早期或轻症的 BBE,其病理变化主要为炎症反应导致血管通透性增高,从而引起微循环中血管的舒缩和血流速度及血流量的变化。而此时 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 泵尚未达到衰竭的程度,故未引起明显的细胞毒性水肿或脱髓鞘病变,从而出现了 ASL 发现异常而常规 MRI 未发现异常的现象。而病例 2 在第 2 年再入院时复查 TCD 显示首次脑炎病灶侧出现明显的血管狭窄,而复查 ASL 亦显示其灌注较对侧降低;病例 1 在 23 个月随访复查头颅 ASL 也显示病灶侧灌注较对侧降低,更提示脑干脑炎可对血管造成不同程度的损伤,临床医师应重视非特异性脑炎感染后对脑卒中的预防。

ASL 灌注成像技术已逐步应用于临床,但其对于中枢神经系统感染性及自身免疫性疾病的研究仍刚起步,尤其国内外对其应用于 BBE 的诊断尚无针对性研究。本研究虽仅局限于数例临床观察到的特殊病例,但已显示出 ASL 相对于常规 MRI 有重大优势,提示 ASL 有成为 BBE 早期诊断影像学生物标记物的前景,也为进一步开展随机、对照研究提供了思路。

[参考文献]

- [1] Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis[J]. Br Med J, 1951, 2(4723): 77-81
- [2] Bickerstaff ER. Brain stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis[J]. Br Med J, 1957, 1(5032): 1384-1387
- [3] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher Bickerstaff syndrome)[J]. J Neuroimmunol, 2009, 215(1-2): 1-9
- [4] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(9): 537-544
- [5] Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases[J]. J Neurol, 2008, 255(5): 674-682
- [6] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti GQ1b antibody syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(5): 576-583
- [7] Odaka M, Yuki N, Yemada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome[J]. Brain, 2003, 126(pt10): 2279-2290
- [8] Lee KY, Cho WH, Kim SH, et al. Acute encephalitis associated with measles: MRI feature[J]. Neuroradiol, 2003, 45(2): 100-106
- [9] Akasaka M, Sasaki M, Ehara S, et al. Transient decrease in cerebral white matter diffusivity on MR imaging in human herpes virus-6 encephalopathy[J]. Brain Dev, 2005, 27(1): 30-33
- [10] Zappe AC, Pfeuffer J, Merkle H, et al. The effect of labeling parameters on perfusion-based fMRI in nonhuman primates[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(3): 640-652
- [11] Watts JM, Whitlow CT, Maldjian JA. Clinical applications of arterial spin labeling [J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 892-900
- [12] Hendrikse J, Petersen ET, Golay X. Vascular disorders: insights from arterial spin labeling[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2012, 22(2): 259-269
- [13] Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, et al. Wholebrain, arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke[J]. Stroke, 2012, 43(5): 1290-1294
- [14] Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery stenocclusive disease: correlation with (15)O-PET[J]. Aeta Radiol, 2013, 54(1): 99-106
- [15] Pollock JM, Tan H, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 315-338
- [16] Telischak NA, Detre JA, Zaharchuk G. Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 41(5): 1165-1180
- [17] Hauf M, Wiest R, Nirkko A, et al. Dissociation of epileptic and inflammatory activity in Rasmussen Encephalitis[J]. Epilepsy Res, 2009, 83(2): 265-268
- [18] Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging [J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(3): 346-359

[收稿日期] 2016-02-04