

## 神经外科免疫相关疾病

陈磊 杨学军

**【摘要】** 某些原发性或继发性中枢神经系统疾病与人体免疫功能密切相关:系统性自身免疫性疾病如多发性大动脉炎可造成颅内血管病变,自身免疫系统功能紊乱可造成边缘性脑炎、自身免疫性垂体炎等,免疫系统功能缺陷患者易罹患神经系统机会性感染和恶性淋巴瘤等。但很多神经外科免疫相关疾病发病机制尚不明确,缺乏诊断“金标准”,部分神经外科免疫相关疾病如人类免疫缺陷病毒脑病、神经系统副肿瘤综合征等存在发病率低、临床误诊率高等特点。本文通过对相对常见的神经外科免疫相关疾病病理生理学、临床和影像学表现、治疗进行简要阐述,以期提高临床医师对此类疾病的认识。

**【关键词】** 中枢神经系统疾病; 神经外科(学); 自身免疫疾病; 综述

### Immune-related diseases in neurosurgery

CHEN Lei<sup>1</sup>, YANG Xue-jun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

**【Abstract】** Some primary or secondary diseases of the central nervous system are closely related to human immune system. Autoimmune diseases such as multiple Takayasu arteritis (MTA) can cause intracranial vascular lesions. The disorder of autoimmune system can cause limbic encephalitis (LE) and autoimmune hypophysitis (AH). Patients with immunodeficiency disease are prone to opportunistic infections of the nervous system and malignant lymphoma. At present, the pathogenesis of many immune-related diseases in neurosurgery are not clear, and there is a lack of "golden standard" for diagnosis. Some immune-related diseases in neurosurgery, such as human immunodeficiency virus (HIV) encephalopathy and paraneoplastic neurological syndrome (PNS), have low incidence and high clinical misdiagnosis rate. Most of the immune-related diseases in neurosurgery have their own characteristics in terms of pathophysiology, clinical and imaging feature, etc. Understanding these characteristics will be of great help to the diagnosis and differential diagnosis of relevant clinical diseases. This paper intends to briefly describe the common immune-related diseases in neurosurgery, so as to improve clinicians' understanding of immune-related diseases in neurosurgery and even save more patients' lives.

**【Key words】** Central nervous system diseases; Neurosurgery; Autoimmune diseases; Review

**Conflicts of interest:** none declared

恶性脑胶质瘤免疫微环境和免疫治疗是脑肿瘤研究的热点,一些原发性或继发性中枢神经系统疾病均与人体免疫功能密切相关。系统性自身免疫性疾病如多发性大动脉炎(MTA)可累及神经系统导致脑缺血,自身免疫系统功能紊乱可造成边缘性脑炎(LE)、自身免疫性垂体炎(AH)等神经系统疾病,免疫系统功能缺陷患者易罹患神经系统机会

性感染和恶性淋巴瘤等疾病。目前,许多神经外科免疫相关疾病发病机制尚不明确,诊断较为困难。随着临床诊治水平的进步,临床医师对此类疾病的认识也不断深入,多数神经外科免疫相关疾病在病理生理学、临床和影像学表现等方面均有其自身特点,认识和掌握这些特点,有助于疾病的早期诊治。

#### 一、多发性大动脉炎

多发性大动脉炎是一种慢性、特发性、肉芽肿性大血管炎症性病变,主要累及主动脉及其主要分支<sup>[1]</sup>,表现为眩晕、无脉和间歇性跛行等,通常不会累及颅内动脉,临床上以神经系统症状首发者十分少见。大动脉炎可引起颈动脉和椎动脉狭窄或闭

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.010

作者单位:300192 天津市第一中心医院神经外科(陈磊);  
300052 天津医科大学总医院神经外科(杨学军)

通讯作者:杨学军,Email:ydenny@126.com

塞,从而导致不同程度脑缺血改变,而继发动脉瘤破裂出血者则更为少见。多发性大动脉炎的病因尚未阐明,目前研究表明遗传因素和细胞免疫均可能是其致病因素<sup>[2]</sup>。人类白细胞抗原(HLA)与大动脉炎发病具有相关性,*HLA-B\*52 01*是较为确定的大动脉炎易感基因<sup>[3]</sup>。病理学特点呈现受累动脉全层非特异性炎症反应性破坏和增生,导致血管狭窄甚至闭塞。治疗方法包括药物治疗和手术治疗等。急性期通常首选糖皮质激素,对于规律、规范激素治疗后仍未达到临床缓解或对激素过敏的患者,也可联合应用免疫抑制剂;至慢性期,对于受累血管狭窄或闭塞致脑低灌注的患者,可考虑手术治疗,包括介入手术和血管搭桥术。介入手术创伤小且可重复,但术后再狭窄率较高;药物和介入手术治疗无效时,可采用血管搭桥术。总体而言,大动脉炎属于慢性血管炎炎症性病变,经积极治疗后大多数患者预后良好。

## 二、烟雾病

烟雾病(MMD)是以慢性、进展性双侧颈内动脉末端闭塞,颅底烟雾状血管形成为典型特征的脑血管病<sup>[4]</sup>。烟雾综合征(MMS)是指由某些确定病因引起的类烟雾病表现,如1型神经纤维瘤病(NF1)、甲状腺疾病、镰状细胞贫血等<sup>[5]</sup>。烟雾病临床表现为颅内动脉狭窄或闭塞引起的脑缺血和颅底异常血管网破裂所致脑出血。成年患者以烟雾状血管破裂及并发的微小动脉瘤破裂引起的颅内出血较为常见,儿童患者则主要表现为脑缺血发作。烟雾病的发病机制至今尚未明确,有研究表明,遗传因素、免疫炎症反应等可能与其发病相关,已确定*RNF213*是其易感基因<sup>[6]</sup>。病理改变表现为病变血管内膜存在免疫细胞浸润,外周血多种炎症因子表达水平升高<sup>[7]</sup>。有研究显示,烟雾病患者存在多达165种自身免疫抗体水平显著升高,其中6种抗体与烟雾病的发病密切相关<sup>[8]</sup>,包括针对 $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)、G蛋白通路抑制因子1(GPS1)、视黄酸激活因子13(STRA13)、 $\beta$ -连环蛋白、受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)和EDIL3的抗体。脑血管造影术是明确诊断烟雾病的“金标准”,不同发病阶段脑血管造影表现不同,以双侧颈内动脉末端狭窄或闭塞、颅底烟雾状异常血管形成为典型影像学表现。目前尚无有效治疗药物,其主要治疗方法是颅内外血管搭桥术,一经明确诊断建议尽早施行手术治疗。

## 三、边缘性脑炎

边缘性脑炎是指选择性累及大脑边缘系统致其功能障碍的中枢神经系统炎症性病变,分为感染性和自身免疫性边缘性脑炎。病毒感染是感染性边缘性脑炎最常见的病因,尤以单纯疱疹病毒(HSV)感染最为常见。自身免疫性边缘性脑炎系指自身免疫机制介导的边缘性脑炎,根据是否伴发肿瘤,可进一步分为副肿瘤边缘性脑炎(PLE)和非副肿瘤边缘性脑炎。副肿瘤边缘性脑炎是指由恶性肿瘤引起的神经系统副肿瘤综合征,病因尚不明确,可能源于肿瘤抗原和正常神经系统抗原交叉导致的T淋巴细胞(以下简称T细胞)介导的自身免疫反应<sup>[9]</sup>,常见于小细胞肺癌,亦可见于睾丸生殖细胞瘤、乳腺癌、恶性胸腺瘤、卵巢癌、畸胎瘤等肿瘤。临床通常呈亚急性发病,特征性表现为意识障碍、短时记忆显著下降,可伴癫痫发作<sup>[10]</sup>。影像学表现为边缘系统稍长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号,FLAIR成像呈高信号,增强扫描病灶无明显强化,病灶分布亦可超出边缘系统范围。脑脊液检测呈轻度淋巴细胞计数增加和蛋白定量升高,血浆和脑脊液抗Hu、Ma2等特征性抗体检测阳性有助于明确诊断。治疗方面,感染性边缘性脑炎应尽早行抗感染治疗;对于非副肿瘤边缘性脑炎,激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换等免疫治疗有效;对于副肿瘤边缘性脑炎,手术切除肿瘤的同时联合免疫治疗可取得良好疗效。

## 四、自身免疫性垂体炎

自身免疫性垂体炎是临床罕见的自身免疫介导的垂体慢性炎症性病变,典型表现为垂体功能减退和垂体肿大<sup>[11]</sup>,根据病因可以分为原发性和继发性垂体炎。原发性垂体炎以淋巴细胞性垂体炎(LYH)最为常见,其他还包括黄瘤病性垂体炎、肉芽肿性垂体炎等<sup>[12]</sup>;继发性垂体炎指继发于结节病、大动脉炎、梅毒等系统性疾病,或者继发于无功能垂体腺瘤、生殖细胞瘤和颅咽管瘤等鞍区局灶性病变的自身免疫性垂体炎。自身免疫性垂体炎是自身免疫抗体引起的慢性炎症反应,但具体发病机制尚不明确<sup>[13]</sup>。临床主要表现为鞍区占位效应、垂体功能减退症和高催乳素血症等。原发性垂体炎主要表现为中枢性尿崩;最常见的影像学表现为垂体柄增粗但通常无偏移,垂体弥漫性增大,增强扫描呈均匀强化征象,可见硬脑膜“尾征”,至疾病后期可出现垂体缩小,甚至空蝶鞍现象。自身免疫性垂体炎的临床诊断主要依靠排除性诊断,垂体组织活

检术是“金标准”,垂体抗体特别是抗生长激素(GH)抗体水平升高具有重要诊断意义<sup>[14-15]</sup>。有文献报道,自身免疫性垂体炎可能出现自发性缓解<sup>[16]</sup>。治疗方面主要以缩小鞍区占位性病变、激素替代疗法和缓解高催乳素血症为原则。首选以糖皮质激素为主的药物治疗,其他治疗方案还包括免疫抑制剂和放射治疗等,如果存在视力损害等需外科干预的紧急情况,应及时手术治疗;放射治疗主要用于药物治疗和手术治疗无效或复发的患者。垂体功能减退症患者需行相应的激素替代疗法。溴隐亭可用于改善高催乳素血症患者的临床症状。

#### 五、人类免疫缺陷病毒脑病

获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)患者并发的中枢神经系统病变,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染导致的中枢神经系统损害和免疫缺陷引起的中枢神经系统疾病。HIV具有嗜神经性,最初感染即侵犯中枢神经系统。HIV侵袭中枢神经系统引发的炎症反应可以导致HIV脑白质病、HIV脑炎等HIV脑病。病理改变为弥漫性脑白质脱髓鞘、神经胶质增生和血管周围炎性细胞浸润病变等。影像学检查表现为弥漫性脑萎缩、双侧侧脑室周围和半卵圆中心弥漫性、对称性白质病变。临床表现呈进行性皮质下痴呆,称为艾滋病痴呆综合征(ADC),是艾滋病最常见的神经系统并发症。治疗方面主要采用高效抗逆转录病毒疗法(HAART)。艾滋病患者免疫缺陷引起的中枢神经系统病变包括以弓形体脑病为主的机会性感染和以恶性淋巴瘤为主的恶性肿瘤,其中机会性感染以弓形虫和隐球菌多见。弓形体脑病患者的影像学表现呈现弥漫性基底节区 and 大脑皮质-髓质交界区长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号,增强扫描呈环形或结节状不规则强化;治疗原则采取乙胺嘧啶和磺胺嘧啶联合治疗方案。原发性恶性淋巴瘤是艾滋病患者最常合并的恶性肿瘤,以弥漫性大B细胞淋巴瘤为主,其发病机制与EB病毒感染有关<sup>[17]</sup>。颅内原发性淋巴瘤大多位于脑室周围白质和基底节区,亦可见于小脑,一般为单发或多发,边界清晰,周围水肿轻微,增强扫描呈均匀一致的强化征象。中枢神经系统淋巴瘤与弓形体脑病的临床表现相似,在病情允许的情况下可先行诊断性抗弓形虫治疗;治疗方面还可以考虑以甲氨蝶呤为基础的化疗联合抗逆转录病毒疗法的联合方案<sup>[18]</sup>。如果患者出现颅内占位效应明显或频发癫痫发作,应施以手术治疗,尽量全切除病灶,同时辅

助术后放化疗。

#### 六、神经系统副肿瘤综合征

神经系统副肿瘤综合征(PNS)是指一些恶性肿瘤尚未发生转移时即引起神经系统功能异常,其发病机制尚不十分明确,目前认为主要是由于机体对肿瘤表达的抗原发生免疫反应而产生抗体以及对正常神经组织发生的交叉免疫反应<sup>[19]</sup>。神经系统副肿瘤综合征可以引起严重的神经功能障碍,且常早于原发肿瘤症状的出现,提示机体罹患处于隐匿阶段的肿瘤,因此,早期诊断对神经功能恢复和及早治疗具有重要意义。神经系统副肿瘤综合征可在数天至数月内迅速进展,总体预后较差,如病残甚至病死。神经外科相关神经系统副肿瘤综合征根据累及部位的不同分为副肿瘤性小脑变性(PCD,亦称亚急性小脑变性)、副肿瘤边缘性脑炎、进行性多灶性白质脑病(PML)、弥漫性进行性脑灰质变性综合征(亦称Alpers综合征)等。几乎所有肿瘤患者均可发生副肿瘤综合征,但以神经母细胞瘤和小细胞肺癌最为常见,绝大多数副肿瘤综合征均有代表性特殊肿瘤,例如,最常见的神经系统副肿瘤综合征是副肿瘤性小脑变性,原发肿瘤以小细胞肺癌多见,亦可见于卵巢癌、乳腺癌和宫颈癌等,临床主要表现为小脑损害所致共济失调、构音障碍、眼球震颤等;早期影像学多无明显异常,晚期可见小脑萎缩。副肿瘤边缘性脑炎作为边缘性脑炎的一种亚型,已在边缘性脑炎部分阐述,此处不再赘述。进行性多灶性白质脑病是白质脱髓鞘性病变,见于慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴肉瘤等,临床主要表现为智力下降和精神异常;影像学表现为皮质下白质长 $T_2$ 信号。弥漫性进行性脑灰质变性综合征的主要病理改变是皮质灰质神经细胞凋亡伴血管间隙淋巴细胞浸润,见于支气管肺癌、霍奇金淋巴瘤(HL)等肿瘤晚期,临床上常先出现记忆力减退、抑郁、焦虑等精神症状,并呈进行性加重,最终进展至痴呆。几乎所有的神经系统副肿瘤综合征患者脑脊液检测均呈现细胞计数增加、蛋白定量升高等表现<sup>[20]</sup>。诊断主要依靠典型临床表现,根据其特殊的神经系统表现寻找相关原发肿瘤,测定特异性抗神经元抗体(如抗Hu、Ri、Yo抗体等)有助于寻找原发肿瘤。治疗原则以针对肿瘤自身和神经系统副肿瘤综合征的治疗为主,针对原发肿瘤的治疗方法包括手术治疗和放化疗等。无论何种类型的神经系统副肿瘤综合征,最好的治疗都是使原发肿瘤获得

完全缓解。针对神经系统副肿瘤综合征的神经肌肉接头(NMJ)病变和周围神经病变,免疫抑制治疗有一定效果,包括糖皮质激素、环磷酰胺等,但大多数神经系统副肿瘤综合征患者免疫治疗效果欠佳,而根除肿瘤的治疗是主要且较有效的治疗措施。

### 七、原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病是指由于免疫系统基因突变,导致免疫细胞和免疫功能缺陷,使机体对多种病原体易感性增加的一类疾病,临床表现为患者易患感染性疾病,且在某些恶性肿瘤和自身免疫性疾病中具有较高的发病率<sup>[21]</sup>。原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是临床较为罕见的结外淋巴瘤,在Wiskott-Aldrich综合征(WAS)等原发性免疫缺陷病患者中发病率相对较高,发病机制目前尚不明确。病理类型以B细胞来源的中高度恶性非霍奇金淋巴瘤(NHL)为主。影像学表现为单发性或多发性、位于实质内、血管周围或脑膜等部位的病变,占位效应和周围水肿较轻微,增强扫描病灶呈均匀一致的强化征象。临床表现与其他颅内肿瘤无明显差异,主要表现为头痛、恶心、呕吐等颅内高压症状及占位效应引起的神经功能障碍。脑脊液指标无明显特异性,压力正常或增高,蛋白定量升高。病理学检查是诊断的“金标准”。原发性中枢神经系统淋巴瘤对放化疗较为敏感,目前尚无最佳治疗方案。手术切除病灶对延长患者生存期和改善生活质量无明显获益;立体定向组织活检术对疾病诊断具有重要意义。目前倾向以大剂量甲氨蝶呤为主的多药化疗联合全脑放射治疗(WBRT),可显著改善患者生活质量和延长生存期,但总体预后较差<sup>[22]</sup>。

神经外科免疫相关疾病是一类较宽泛且复杂的疾病,目前多种疾病尚无明确的诊断“金标准”,部分疾病临床发病率较低且鉴别诊断困难。本文通过对相对常见的神经外科免疫相关疾病病因,临床、影像学 and 病理学表现,治疗等方面进行简要描述及归纳,以期增加临床医师对此类疾病的认识和理解,提高诊断与鉴别诊断能力,减少误诊率。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Russo RA, Katsicas MM. Takayasu arteritis[J]. Front Pediatr, 2018, 6:265.
- [2] Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58:206-219.
- [3] Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis[J]. Circ J, 2012, 76:1697-1702.
- [4] Kim JE, Jeon JS. An update on the diagnosis and treatment of adult Moyamoya disease taking into consideration controversial issues[J]. Neurol Res, 2014, 36:407-416.
- [5] Phi JH, Wang KC, Lee JY, Kim SK. Moyamoya syndrome: a window of Moyamoya disease [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 57:408-414.
- [6] Kim JS. Moyamoya disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis[J]. J Stroke, 2016, 18:2-11.
- [7] Lin R, Xie Z, Zhang J, Xu H, Su H, Tan X, Tian D, Su M. Clinical and immunopathological features of Moyamoya disease [J]. PLoS One, 2012, 7:E36386.
- [8] Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, Li L, Butte AJ, Sarwal MM, Steinberg GK. Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8:45.
- [9] Mahawish K, Teinert L, Cavanagh K, Brennan J. Limbic encephalitis[J]. BMJ Case Rep, 2014:ID2014204591.
- [10] Toudou - Daouda M, Filali - Adib A, Slassi A, Belahsen MF, Souirti Z. Limbic encephalitis: experience of a moroccan center [J]. Brain Behav, 2019, 9:E01177.
- [11] Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73:18-21.
- [12] Kanoke A, Ogawa Y, Watanabe M, Kumabe T, Tominaga T. Autoimmune hypophysitis presenting with intracranial multi-organ involvement: three case reports and review of the literature [J]. BMC Res Notes, 2013, 6:560.
- [13] Takahashi Y. Autoimmune hypophysitis: new developments[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 124:417-422.
- [14] Smith TJ. Advances in understanding autoimmune pituitary disease: standardized methods for autoantibody detection [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99:1589-1592.
- [15] De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A. Pituitary antibodies and lymphocytic hypophysitis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19:67-84.
- [16] Khare S, Jagtap VS, Budyal SR, Kasaliwal R, Kakade HR, Bukan A, Sankhe S, Lila AR, Bandgar T, Menon PS, Shah NS. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience [J]. Pituitary, 2015, 18:16-22.
- [17] Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma - herpesviruses [J]. Blood, 2009, 113:1213-1224.
- [18] Gupta NK, Nolan A, Omuro A, Reid EG, Wang CC, Mannis G, Jaglal M, Chavez JC, Rubinstein PG, Griffin A, Abrams DI, Hwang J, Kaplan LD, Luce JA, Volberding P, Treseler PA, Rubenstein JL. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma[J]. Neuro Oncol, 2017, 19:99-108.
- [19] Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83:638-645.
- [20] Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma[J]. Cancer, 2004, 100:801-806.
- [21] Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases [J]. Immunity, 2007, 27:835-845.
- [22] Lin TK, Yeh TH, Hsu PW, Chuang CC, Tu PH, Chen PY, Jung SM, Wei KC, Huang YC. Primary central nervous system lymphomas of the brain: a retrospective analysis in a single institution[J]. World Neurosurg, 2017, 103:550-556.

(收稿日期:2020-01-30)