

临床神经病理学:迎接现代影像学技术挑战的有力武器

卢德宏 朴月善 陈莉 李存江 徐庚 杨小平

【关键词】 病理学; 磁共振成像; 体层摄影术, X线计算机; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.002

自 20 世纪 70 年代初 X 线计算机体层摄影术 (CT) 问世后的 30 余年来, 神经影像学诊断技术取得了巨大的进展, 诸如高分辨力 CT、磁共振成像 (MRI)、正电子发射体层摄影术 (PET)、数字减影血管造影术 (DSA), 以及 PET-CT 等新型检查技术和手段层出不穷。一方面, 这些高分辨力影像学技术的应用使神经系统疾病的临床诊断, 特别是定位诊断有了极大地提高; 另一方面, 亦将以前肉眼看不到的病变清晰地展现在临床医师的面前。然而, 由于以前放射科和神经科的临床医师从未见过这些病变的影像学改变, 也就无从获得这些影像学改变定性诊断的临床经验, 使得放射科医师和临床医师在得到某些患者的影像学资料后无所适从, 尤其是那些颅内多发、复杂性病变且难以做出定性诊断的患者。如何才能使得我们的知识适应现代影像学技术的进展, 换句话说如何才能迎接现代影像学检查技术发展的挑战, 是神经内、外科临床医师所面临的问题。笔者通过近 30 余年的临床实践体会到: 只有对那些具有特殊影像学改变的患者积极开展脑组织活检, 取得神经病理学这一疾病诊断金标准的支持, 才能获得确切的诊断。神经病理学的诊断可将患者确切的信息反复地反馈给影像学医师和临床医师, 使他们经过反复强化逐渐熟悉并掌握那些具有“特殊”改变的病变性质, 唯有如此, 才能在真正意义上提高临床诊断与治疗质量。在本文中, 笔者将通过临床实例介绍现代影像学给我们带来的困惑, 并应用病理所见来解释临床影像改变的形态学基础。我们主要选择发生在脑膜、皮质和白质交界部位以及深部脑实质多发病变的病例, 目的在于

展示神经病理学在迎接现代影像学挑战中的作用。

例 1 男性, 30 岁。主诉发作性意识丧失伴肢体抽动 7 个月, 反应迟钝 5 月余, 视物不清、听力减退 3 个月, 于 2005 年 10 月 9 日入院。患者于 7 个月前无明显诱因突发意识不清, 伴四肢抽搐, 持续 1~2 min 可自行缓解。5 个月前再次发作, 表现为夜间睡眠中突然尖叫, 继而双眼紧闭、意识丧失、上肢屈曲、下肢伸直, 持续 1~2 min 后意识恢复。此后患者语言减少, 言语表达差, 言语理解尚可, 不会读书、看报, 病情呈进行性加重。3 个月前出现视力及听力减退, 生活逐渐不能自理。自发病以来曾接受地塞米松治疗 (具体剂量不详), 症状无明显改善。既往有关节炎病史 5 年, 每年发作 2~3 次; 慢性腹泻病史 10 年, 每天腹泻 2~4 次。入院后体格检查: 表情淡漠, 混合性失语, 查体不合作; 双眼对光反射灵敏, 眼前有光感, 双侧眼底视乳头水肿, 可见眼底出血; 双耳失聪。四肢肌力 5 级, 肌张力稍高, 双侧病理征未引出, 感觉检查不合作。可疑颈项强直, 双侧克氏征 (Klinefelter 征) 阴性, 共济检查不合作。腰椎穿刺检查 (2005-05-30) 脑脊液压力 $> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$), 细胞总数 $6 \times 10^6/\text{L}$, 白细胞计数 $1 \times 10^6/\text{L}$, 葡萄糖 720 mg/L , 氯化物 125 mmol/L , 蛋白定量 2030 mg/L ; 脑脊液涂片未见肿瘤细胞及病原菌生长。再次施行腰椎穿刺检查 (2005-09-23) 脑脊液压力 $> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$, 细胞总数 $2 \times 10^6/\text{L}$, 脑脊液常规化验白细胞计数为零, 葡萄糖 920 mg/L , 氯化物 126 mmol/L , 蛋白定量 1410 mg/L ; 病原菌培养无异常发现; 巨细胞病毒 IgM 抗体阳性, 单纯疱疹病毒 II 型 (HSV-II) IgM 抗体阳性, 寡克隆区带 (OCB) 阳性, 结核分枝杆菌聚合酶链反应 (PCR) 检测呈阴性反应, 髓鞘碱性蛋白 (MBP) 7.22 nmol/L (正常参考值: $\leq 0.55 \text{ nmol/L}$)。MRI 检查 (2005-02-16) 双侧颞枕叶皮质及皮质下等 T_1 、长 T_2 信号, 以左侧显著, 并

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院病理科 (卢德宏、朴月善、陈莉), 神经内科 (李存江), 神经外科 (徐庚), 放射科 (杨小平)

通信作者: 卢德宏 (Email: ludehong@yahoo.com.cn)

呈斑片状强化;第2次检查(2005-06-03)双侧额顶枕叶可见多发斑片状异常信号,T₁WI呈略低信号、少许高信号,T₂WI及FLAIR成像为高信号,周围脑组织大片水肿;第3次检查(2005-10-14)病变范围进一步扩大,累及双侧颞枕叶全部、双侧顶叶后部和左侧额叶,T₁WI显示高低混杂信号,T₂WI和FLAIR成像以高信号为主,有混杂信号,水肿明显,病灶呈斑片状或不规则强化(图1)。临床诊断:颅内多发病变,性质待定;疑似中枢神经系统特殊感染。为了缓解患者颅内高压症状并尽可能明确诊断,于入院

后1个月施行双侧额颞叶去骨瓣减压术,术中可见硬脑膜压力极高,静脉注射甘露醇后剪开硬脑膜,沟回消失,行左侧额叶病变切除及额极部分切除术。手术后切除标本肉眼观察显示,病变脑组织水肿,灰白质分界欠清晰,脑组织出血、坏死(图2)。光学显微镜下观察,病变内散在分布以淋巴细胞为主的慢性炎性细胞浸润,脑组织大片出血、坏死,坏死灶内可见大量体积较大的吞噬细胞,胞质丰富、内含脂质空泡。高碘酸-雪夫(PAS)染色,吞噬细胞胞质内可见PAS染色呈阳性反应的颗粒状物质(图

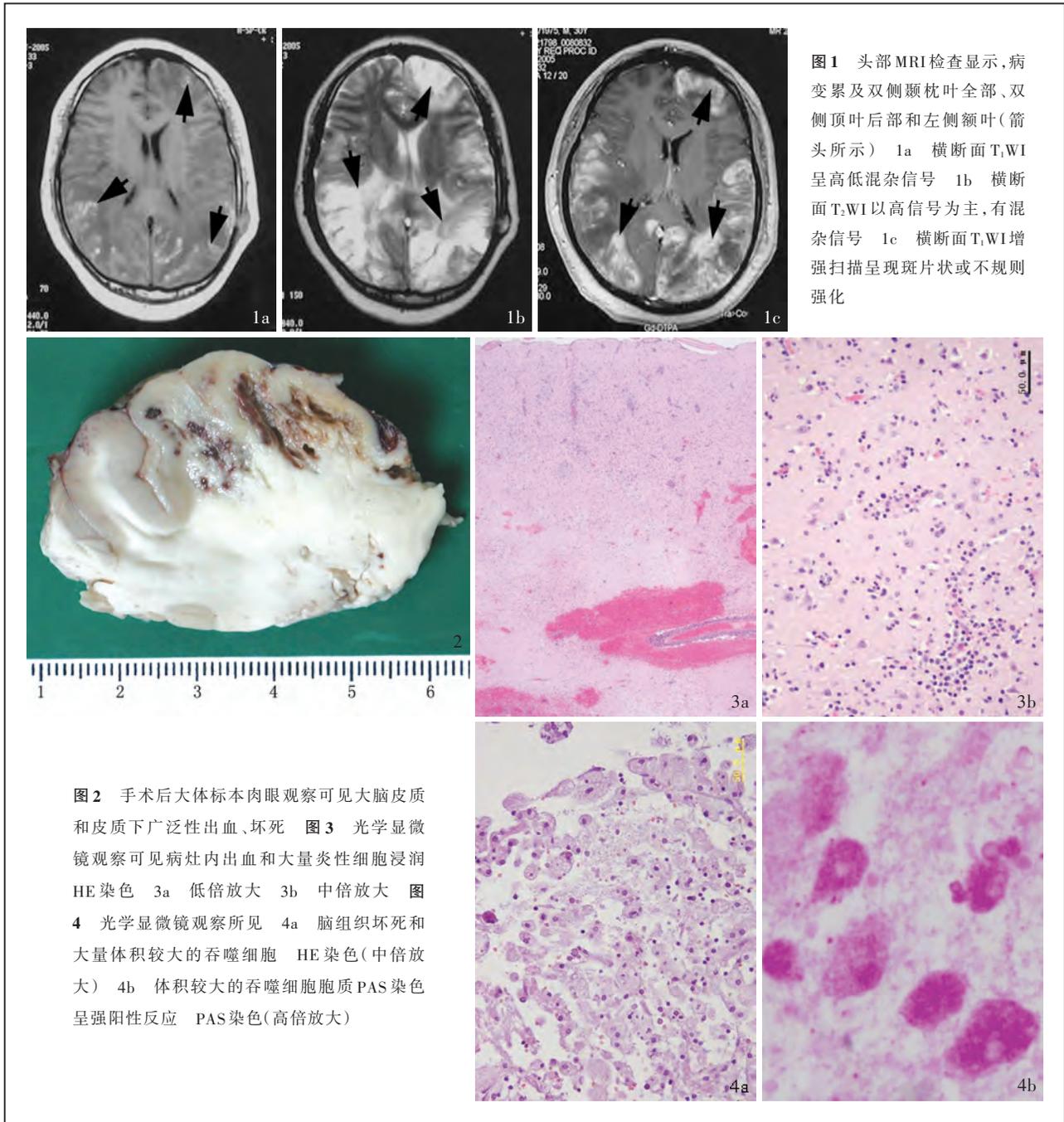


图1 头部MRI检查显示,病变累及双侧颞枕叶全部、双侧顶叶后部和左侧额叶(箭头所示) 1a 横断面T₁WI呈高低混杂信号 1b 横断面T₂WI以高信号为主,有混杂信号 1c 横断面T₁WI增强扫描呈现斑片状或不规则强化

图2 手术后大体标本肉眼观察可见大脑皮质和皮质下广泛性出血、坏死 图3 光学显微镜观察可见病灶内出血和大量炎性细胞浸润 HE染色 3a 低倍放大 3b 中倍放大 图4 光学显微镜观察所见 4a 脑组织坏死和大量体积较大的吞噬细胞 HE染色(中倍放大) 4b 体积较大的吞噬细胞胞质PAS染色呈强阳性反应 PAS染色(高倍放大)

3,4)。经六胺银和抗酸染色,病灶内未发现其他细菌、霉菌和寄生虫病变。根据该患者脑组织病理学改变,结合既往有腹泻和关节炎病史,病理诊断为中枢神经系统 Whipple 病。经抗生素及对症治疗,颅内高压症状明显缓解,出院。

例2 女性,28岁。主因左侧肢体无力1个月,加重10d入院。入院后体格检查:神志清楚,语言流利。头部MRI检查显示,额叶、顶叶、丘脑多发类圆形长T₁、长T₂信号,最大径约4.50cm×3.40cm×3.20cm(图5);增强后多呈环形强化。腰椎穿刺检查:脑脊液压力为21cmH₂O;血液生化检查无异常;囊虫补体结合试验(CFT)和血清肝包虫酶联免疫吸附试验(ELISA)均呈阴性反应。腹部B超检查未见异常。胸部CT扫描左肺可见团块状阴影(图6)。临床诊断:脑内多发囊性病变;可疑寄生虫感染。遂于头部CT引导下立体定向穿刺检查,左侧顶叶、右侧额叶抽出黄色透明液体进行涂片,光学显微镜观察显示,以均质性粉染物为背景,其中可见红细胞和淋巴细胞,以及散在的小细胞性肿瘤细胞。左侧额叶脑组织活检,光学显微镜下观察可见破碎的脑组织内呈灶状分布的肿瘤组织,与脑组织间无移行,肿瘤细胞呈圆形、卵圆形,胞质少,核染色质粗糙,可见核分裂象。免疫组织化学标志物检测,肿瘤细胞表达上皮膜抗原(EMA)和细胞角蛋白(图7,8)。病理诊断:(脑内)多发性囊性小细胞未分化癌转移。

例3 男性,18岁。于6个月前出现头痛、头晕,8d前症状加重,伴恶心、呕吐。该患者入院后经神经内科抗炎、脱水治疗症状无缓解且头痛加剧,难以控制。MRI检查显示,左侧大脑半球多发结节状病灶,呈环形强化,病变周围组织水肿明显,考虑为囊虫感染或转移癌可能性大(图9)。为了明确诊断,手术切除病灶。手术切除标本肉眼所见为多发结节状病变,外形似“生姜块”状(图10),切面可见黄色坏死灶和微小囊性变。光学显微镜观察,病变由多个上皮样细胞结节融合而成,结节中心呈干酪样坏死,结节内可见多核巨细胞(图11);抗酸染色病灶内有阳性杆菌生长。病理诊断:脑内结核瘤。

以上3例患者均为颅内多发病变,累及脑膜、皮质、灰白质交界区,或位于深部脑白质。光学显微镜观察病变或呈弥漫性分布、界限不清,或为多发囊性,或为多发实性融合块状。均因影像学检查难以作出定性诊断,最终通过手术后病理学研究而明

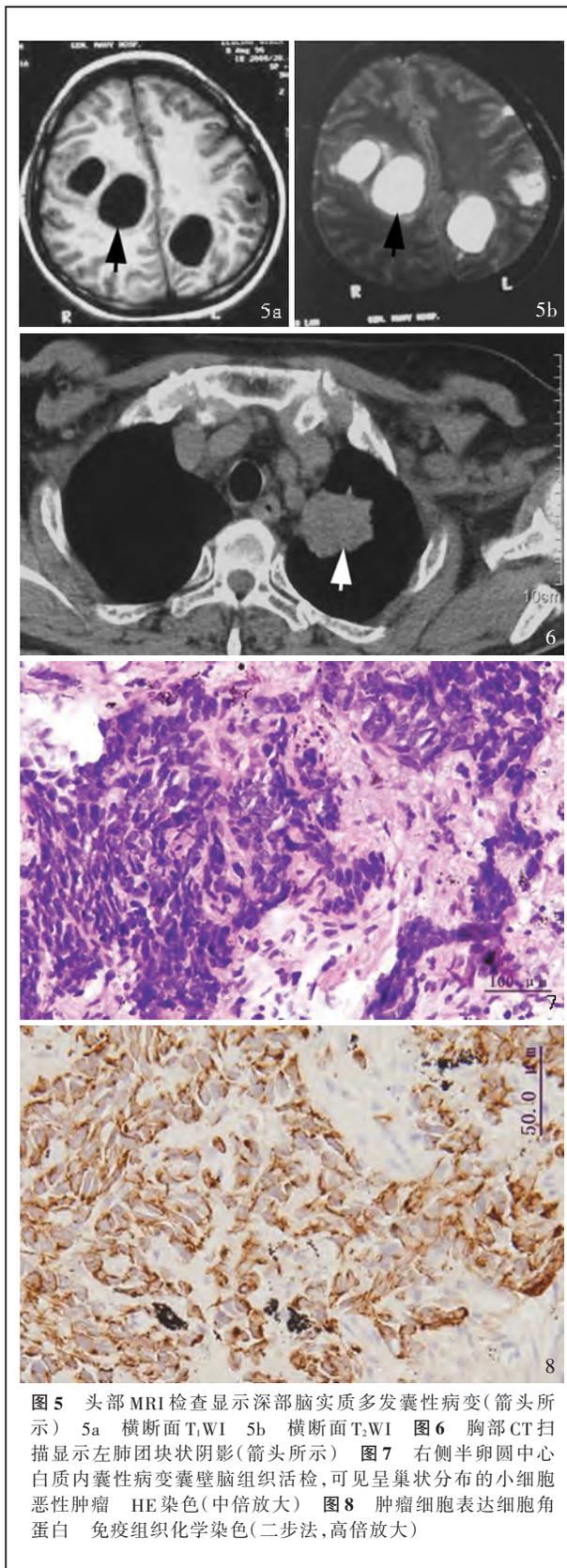


图5 头部MRI检查显示深部脑实质多发囊性病变(箭头所示) 5a 横断面T₁WI 5b 横断面T₂WI 图6 胸部CT扫描显示左肺团块状阴影(箭头所示) 图7 右侧半卵圆中心白质内囊性病变囊壁脑组织活检,可见呈巢状分布的小细胞恶性肿瘤 HE染色(中倍放大) 图8 肿瘤细胞表达细胞角蛋白 免疫组织化学染色(二步法,高倍放大)

确病变性质。由此可见,准确的病理学诊断,一方面可使患者得到正确而有效的治疗;另一方面亦使我们积累了影像学方面的经验,使得我们在后来遇

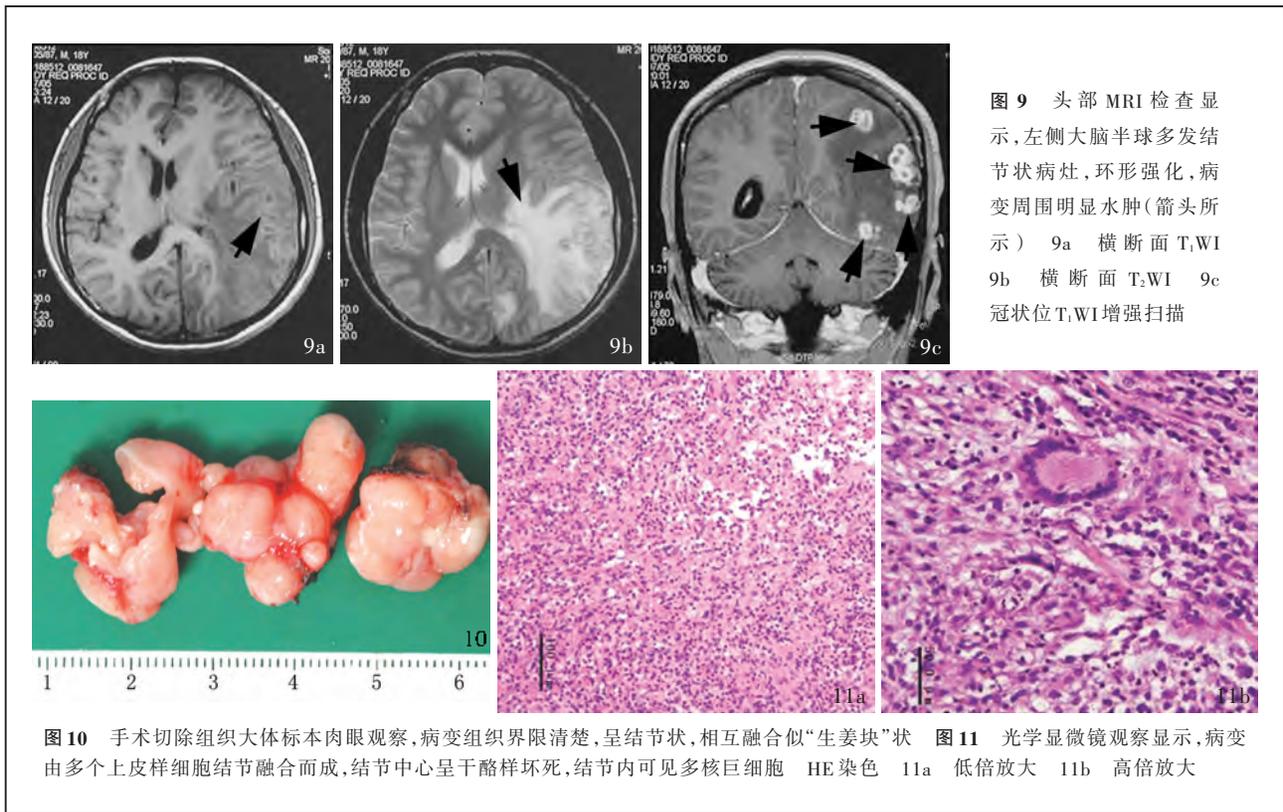


图9 头部MRI检查显示,左侧大脑半球多发结节状病灶,环形强化,病变周围明显水肿(箭头所示) 9a 横断面 T₁WI 9b 横断面 T₂WI 9c 冠状位 T₁WI增强扫描

图10 手术切除组织大体标本肉眼观察,病变组织界限清楚,呈结节状,相互融合似“生姜块”状 图11 光学显微镜观察显示,病变由多个上皮样细胞结节融合而成,结节中心呈干酪样坏死,结节内可见多核巨细胞 HE染色 11a 低倍放大 11b 高倍放大

到的多例囊性转移癌、神经系统 Whipple 病和脑内多发结核性肉芽肿患者得以及时明确诊断。多年的临床实践证明,积极开展颅内多发病变脑组织活检,提倡临床、影像与病理学密切结合,是迎接现代影像学检查技术挑战行之有效的办法。如何做好脑组织活检,通过多年实践,笔者的体会是:(1)手术前应组织临床、影像和病理科的相关医师进行认真讨论,确定活检部位,从解剖、功能、手术入路和病变程度进行综合分析。手术入路要相对简单,选择既要尽可能保留功能,又能代表疾病本质的病灶进行活检。(2)尽量取得足够量的标本供病理诊断。日常会诊中经常见到脑组织活检标本太小,不能完全反映影像学的改变,因此很难作出明确的病理诊断。我们的经验是:选择病灶要相对表浅,避开功能区,尤其选择能够代表疾病本质的病灶直接手术切开进行活检,这样方能获得满足病理观察及诊断的组织标本。只有对病变部位较深且位于主要功能区(丘脑或脑干等)的病变,才建议行立体定向穿刺活检。(3)手术中应行冰冻切片检查,确保活检的准确性。为了避免活检取不到病变实质和所取得的标本不能代表病变本质,主张在活检术中行冰冻切片快速明确诊断,以获取能代表病变本质的脑组织为目的。特别是行立体定向穿刺活检的病

例,常因穿刺局限而取不到关键病变组织,因此,更应在穿刺术中进行冰冻切片检查,验证诊断。(4)在达到诊断目的的同时,也应考虑治疗的效果。颅内多发性病变由于病变范围广泛,患者多有头痛、颅内高压等症状,症状严重者甚至可危及生命。因此,行脑组织活检时除获取能够反映病变本质的脑组织标本外,还可在尽可能保存功能的前提下,更多地切除病变组织(特别是肿瘤患者),充分减压,从而缓解患者头痛和颅内压升高引起的临床症状。如果影像学显示为多发囊性病变,可通过立体定向穿刺充分抽吸囊液,这样可在活检的同时起到缓解患者头痛症状和降低颅内高压的作用。

通过脑组织活检可以对一些临床和影像学表现较疑难的病明确定性诊断,同时能够积累相关的临床和影像学经验,以利于今后的临床实践。我们的另一体会是:在获得准确的诊断后,要不失时机地开展神经科临床病理讨论会,邀请更多的临床科室、影像科和病理科医师参加,通过临床病理讨论会推广经验和体会,让更多的临床医师了解和掌握疑难病例的临床、影像学及病理学表现特点。这无疑是我们迎接现代影像学检查技术挑战、提高神经科临床诊断与治疗水平最为有效的手段。

(收稿日期:2010-08-31)