

• 中枢神经影像学 •

儿童神经元蜡样质脂褐素沉积病的 MRI 及 MRS 表现

任爱军, 黄敏华, 郭勇, 林伟

【摘要】 目的:分析婴儿型和晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐素沉积病(NCL)的 MRI、磁共振波谱($^1\text{H-MRS}$)表现。**方法:**对 2 例婴儿型和 8 例晚期婴儿型 NCL 患儿行磁共振平扫和磁共振波谱检查。总结分析各种特征性影像表现及 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、总肌酸(Cr)、胆碱复合物(Cho)、NAA/Cr、Cho/Cr 比值的变化规律。**结果:**10 例患儿都表现为逐渐进展的脑萎缩, 婴儿型以大脑萎缩为早期表现, 晚期婴儿型以小脑萎缩为早期表现。2 例婴儿型病例及病史 4~5 年的晚期婴儿型患儿可见大脑半球白质的异常高信号, 脑室旁白质最为明显。婴儿型病例见双侧丘脑和基底节核团 $T_2\text{WI}$ 低信号。8 例发现颅骨板障明显增厚。磁共振波谱显示随着病程延长, 晚期婴儿型病例的 NAA/Cr 比值逐渐降低, Cho/Cr 值未见明显变化。婴儿型病例未观测到 NAA 峰, Cho/Cr 水平降低, 肌醇(mi)水平明显增高。**结论:**MRI 和 $^1\text{H-MRS}$ 可以敏感地发现婴儿型和晚期婴儿型患儿脑内的异常改变, 有助于 NCL 的诊断和分型, 并可以评价疾病的严重程度, 监测病情变化。

【关键词】 神经元蜡样质脂褐素沉积病; 磁共振成像; 磁共振波谱

【中图分类号】 R748; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)01-0014-05

Manifestations of MR Imaging and Proton MR Spectroscopy of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Children REN Ai-jun, HUANG Min-hua, GUO Yong, et al. Department of Radiology, Navy General Hospital, Beijing 100048, P. R. China

【Abstract】 Objective: To analyze the MR imaging and spectroscopic manifestations of infantile and late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL, LINCL) in children. **Methods:** Two patients with INCL and eight patients with LINCL were examined by MR imaging and proton MR spectroscopy (MRS), the normalized peak integral values of N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), the ratios of NAA/Cr, Cho/Cr were calculated. **Results:** Progressive brain atrophy was assessed on MRI in all these 10 patients. The early manifestations in INCL were cerebral atrophy and that of LINCL were cerebellum atrophy. Abnormal hyperintensities in white matter, especially periventricular white matter could be assessed in patients with INCL and LINCL with history of 4~5 years. Hypointensities in thalamus and basal ganglia were detected only in INCL patients. Cranial diploetic thickening was seen in 8 patients. Progressive reduction of NAA and no significant change of Cho/Cr were showed on MRS in LINCL patients following the lengthening of the course of disease. No reduction of Cho/Cr was detected, NAA was not detectable, and the level of myo-inositol (mi) was markedly increased in INCL patients. **Conclusion:** Abnormal manifestations of brain in INCL and LINCL patients could be sensitively detected on MR imaging in combination with proton MR spectroscopy, which is helpful in the diagnosis and classification, as well as to evaluate its seriousness and to monitor the progression of the disease.

【Key words】 Neuronal ceroid lipofuscinosis; Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

神经元蜡样质脂褐素沉积病(neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)是由于溶酶体和跨膜蛋白等蛋白功能紊乱所引起的一组常见于儿童的进行性神经系统变性疾病,多为常染色体隐性遗传,以具有黄色自发荧光特性的蜡样质和脂褐素样物质在神经细胞和其它非神经细胞溶酶体内沉积为特征。儿童型包括婴儿型、晚期婴儿型及青少年型,本文搜集近 3 年来在本院就诊并经病理证实的 10 例婴儿型(infantile NCL, INCL)和晚期婴儿型(late infantile NCL, LINCL)病例,分析其 MRI 及磁共振波谱($^1\text{H-MRS}$)表现,旨在探讨 MRI 及 $^1\text{H-MRS}$ 对该病在诊断及随访方面的应用价值。

材料与方法

1. 一般资料

本组患者共 10 例,男 6 例,女 4 例,其中包括 INCL 2 例, LINCL 8 例,到我院就诊时年龄 5~9 岁,确诊年龄 6 个月~4 岁,病史最短 2 年,最长 8 年。1 例 INCL 病例出生后 6 个月发病,在 5、7、8 岁时三次来我院就诊,三次接受磁共振检查。1 例 LINCL 病例在发病后 2 年及 3 年两次来我院就诊,两次接受磁共振检查,另外 1 例 LINCL 病例在发病后 4 年及 5 年两次就诊并行磁共振检查,其余病例均接受 1 次磁共振检查。所有病例均为白种人,均经过当地医院皮肤、肌肉活检和基因诊断为 NCL。10 例均以肌张力低下、癫痫、发作性肢体抽搐伴进行性运动智能障碍等症状入院,随着病程延长,临床症状逐渐加重。

作者单位:100048 北京,海军总医院医学影像科

作者简介:任爱军(1972-),男,天津蓟县人,硕士,主治医师,主要从事神经系统影像诊断工作。

2. 检查方法

10 个病例共完成 14 次 MRI 检查, 5 次¹H-MRS 检查。由两位医师在不提供病史情况下分别阅读患者 MRI 片和¹H-MRS 谱线参数值。主要观察指标: 脑萎缩情况; T₂WI 脑白质异常信号及部位; T₂WI 丘脑、基底节低信号情况; 颅骨是否增厚; ¹H-MRS 主要代谢物质谱线特点。

MRI: 采用 GE 1.5T 超导磁共振扫描仪进行检查, 选择 SE 或快速恢复快速自旋回波(fast recovery fast spin echo, FRFSE)序列进行轴面和矢状面扫描, 获得轴面 T₁WI(SE 序列)、T₂WI(FRFSE 序列)图像、矢状面 T₂WI 像, 1 例行轴面 T₁WI IR 序列。扫描参数: 层厚 6 mm, 层间距 2 mm, 矩阵 320×224, 视野 24 cm×18 cm, 激励次数 2。SE T₁WI TR 540 ms, TE 11 ms; T₁ FLAIR TR 1923 ms, TE 9 ms, TI 750 ms; FRFSE T₂WI TR 3540 ms, TE 101 ms。

¹H-MRS: 采用单体素点分辨波谱(point resolved spectroscopy, PRESS)序列采集。TR 1500 ms, TE 144 ms, 视野 24 cm×18 cm, 激励次数 128, 采集时间 3 min 48 s。以轴面 T₂WI 为定位像, 感兴趣区(ROI)定位在左侧额顶叶, 包含大部分白质及部分灰质, ROI 大小为 20 mm×20 mm×20 mm。采集前进行匀场和水抑制。扫描后用 Functool 功能软件进行图像后处理、谱线采集、数据计算。分析各主要代谢物的谱线高度, 包括: N-乙酰天门冬氨酸(NAA), 肌酸(Cr), 胆碱化合物(Cho)。以 Cr 为内标准, 根据各峰下曲线面积积分计算 NAA/Cr、Cho/Cr 比值, 进行半定量分析。

结 果

1. 脑萎缩

2 例 INCL 病例以幕上脑萎缩为主, 小脑萎缩相

对较轻, 其中 1 例两次复查萎缩逐渐加重(图 1)。8 例 LINCL 病例共 10 次行 MRI 检查, 小脑萎缩最早出现后逐渐出现大脑萎缩, 呈进行性发展。病史 2 年的病例只有小脑萎缩, 病史 3 年的病例开始出现幕上脑萎缩, 同时小脑、脑干萎缩加重, 病史 4~5 年的病例, 脑萎缩更加广泛(图 2、3)。萎缩主要以皮质的萎缩变薄造成的脑沟裂增宽、脑室扩大为主。

2. T₂WI 脑白质异常信号

2 例 INCL 病例 T₂WI 大脑半球白质见广泛高信号, 其中 1 例两次复查, 白质高信号范围逐渐扩大。病史 4~5 年的 LINCL 病例, T₂WI 侧脑室旁见明显的高信号, 主要在侧脑室前后角旁, 病史 5 年的病例白质高信号范围更大, 外周白质也可见异常高信号(图 4)。

3. T₂WI 丘脑和基底节低信号

2 例 INCL 病例在双侧丘脑和基底节见 T₂WI 低信号(图 1b)。8 例 LINCL 未见异常低信号。

4. 颅骨增厚

6 例 LINCL 和 2 例 INCL 可见到明显的颅骨板障增厚, 为正常骨髓信号(图 1b、3a、4a、4b)。

5. ¹H-MRS

1 例 INCL 患者在发病后 6 年行¹H-MRS 检查, 未检测到 NAA 峰, Cho/Cr 峰明显降低, 在 3.65 ppm 处见明显高耸的肌醇(Myoinositol, Mi)峰, Cho/Cr 值为 0.91, mi/Cr 比值为 1.35(图 1c)。4 例 LINCL 患者行 MRS 检查, 病史分别为 2、3、4、5 年, 对应的 NAA/Cr 值逐渐降低, 分别为: 1.64、1.24、1.07、0.56, Cho/Cr 变化不明显, 比值分别为: 1.19、1.27、1.33、1.18(图 2d、3b、4c、5)。

讨 论

1. 一般情况

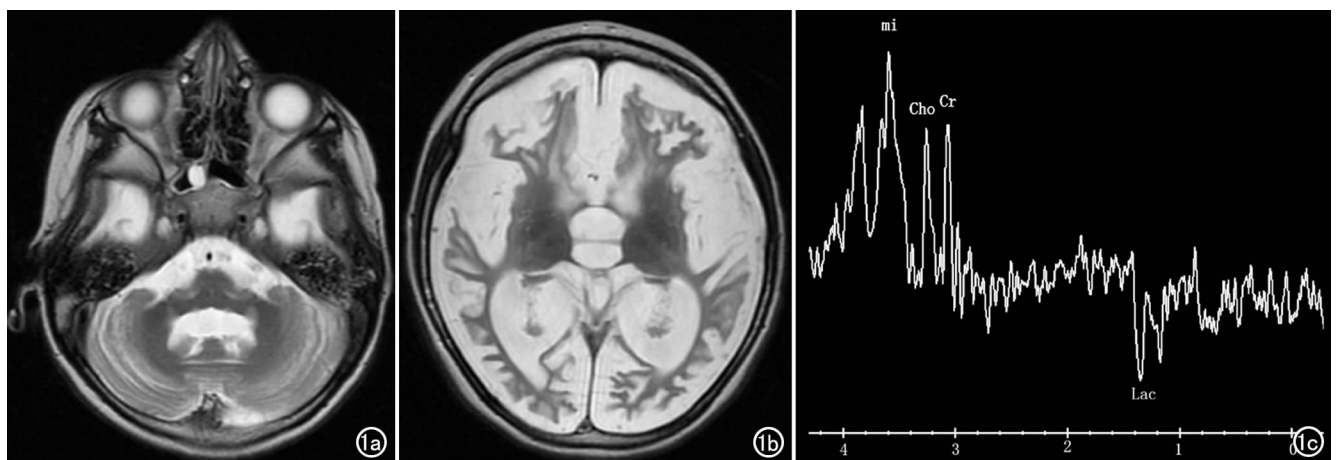


图 1 INCL 病例。a) 发病后 5 年轴面 T₂WI 示小脑沟裂增宽, 四脑室扩大; b) 发病后 5 年轴面 T₂WI 示双侧脑室及三脑室明显扩大, 大脑沟裂明显增宽, 大脑萎缩较小脑萎缩明显。脑室旁白质见少许高信号, 双侧丘脑和基底节信号降低。额部骨板见增厚; c) 发病后 6 年磁共振谱线示无 NAA 峰, Cho、Cr 水平降低, 见高耸的 mi 峰。

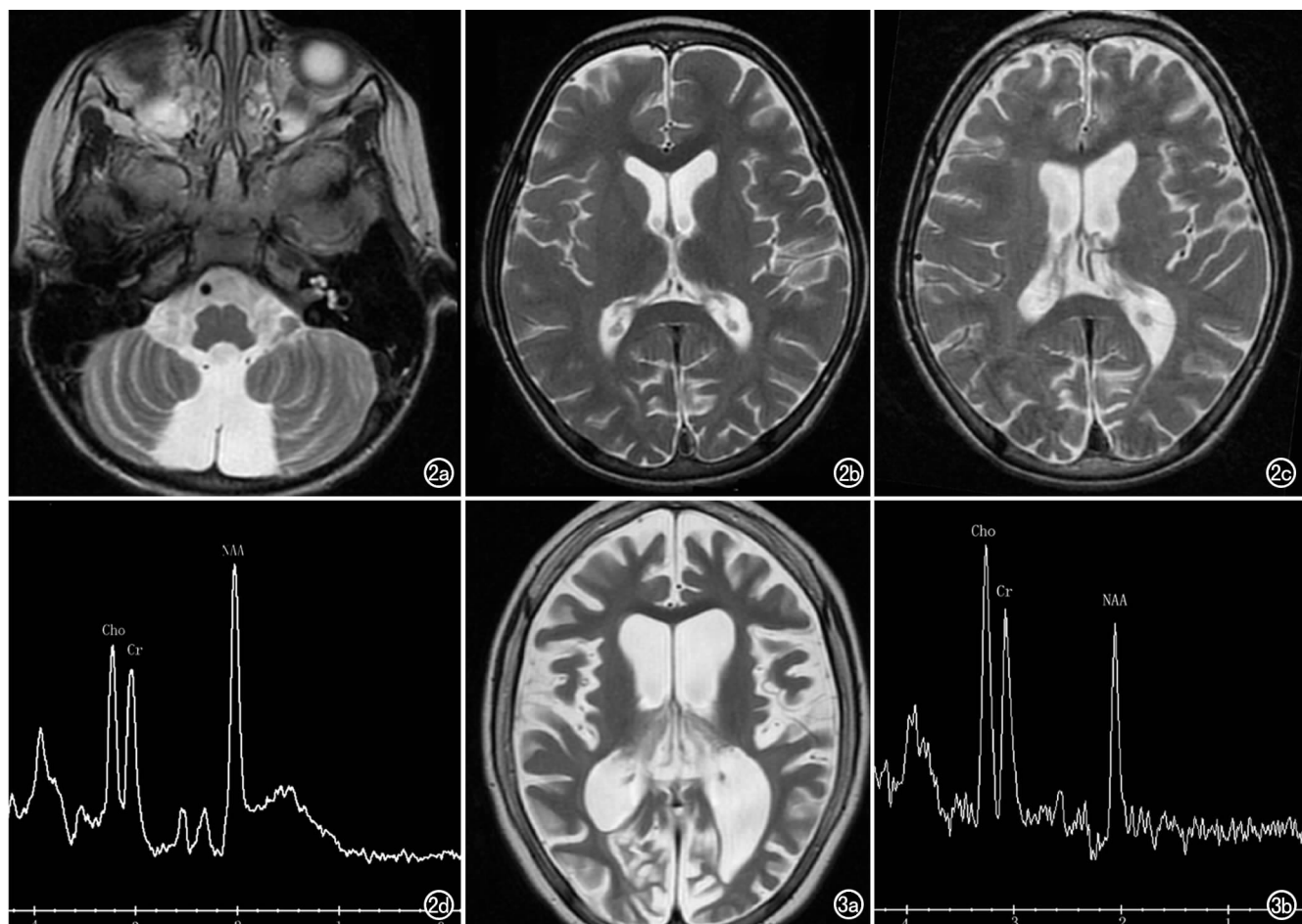


图 2 LINCL 病例。a) 发病后 2 年轴面 T_2 WI 示小脑半球脑沟增宽明显, 四脑室及脑池扩大; b) 发病后 2 年轴面 T_2 WI 示双侧脑室稍扩大, 大脑半球脑沟稍增宽, 小脑萎缩较大脑萎缩明显; c) 1 年后复查, 轴面 T_2 WI 示脑沟裂进一步增宽, 双侧脑室、三脑室较前扩大; d) 发病后 2 年磁共振谱线示 NAA/Cr 值 1.64, Cho/Cr 值 1.19。图 3 LINCL 病例, 病史 4 年。a) 轴面 T_2 WI 示脑萎缩明显, 萎缩程度较严重, 颅骨板障增厚; b) 磁共振波谱线示 NAA 峰降低, NAA/Cr 值 1.07, Cho/Cr 值 1.33。

NCL 是一组常见于儿童的神经系统退行性疾病, 欧洲国家特别是芬兰报道最多, 在中国属于罕见病。根据患者的发病年龄、临床表现、神经电生理异常、活检组织的超微结构特点和基因突变类型, NCL 主要分为婴儿型 (INCL)、晚期婴儿型 (LINCL)、青少年型 (juvenile NCL, JNCL)、成人型 (adult NCL, ANCL) 四种类型及多种变异型^[1], JNCL 发病率最高, 其次是 LINCL, INCL 少见。INCL 是由于 CLN1 基因突变造成的, 以神经细胞内出现颗粒状嗜酸性脂褐素沉积物为特征。LINCL 是由于 CLN2 基因突变造成的, 有多种变异型, 以神经细胞内出现指纹体沉积物为特征^[2]。INCL 在出生后 5~13 个月左右开始出现症状, 首发症状是肌张力降低^[1,3], 而后逐渐出现小头畸形、兴奋性增高、视力下降、共济失调、癫痫发作, 病情逐渐恶化, 3 岁前出现各种生活能力的丧失, 通常在 8~11 岁死亡。LNCL 通常在 2~4 岁发病, 始发症状是难治性癫痫, 进行性加重, 而后出现共济失调、视力下降、肌张力低下以及智力下降等^[1,3,4]。

2. 影像表现及其病理基础

脑萎缩: 不断进展的脑萎缩是 NCL 的一个共同特点。INCL 以大脑萎缩为主, 表现为脑室的扩大、脑沟裂的增宽, 进展快速, 小脑萎缩进展相对缓慢^[5]。与 INCL 以幕上大脑萎缩为主不同, LINCL 以幕下特别小脑萎缩为早期表现, 进展快速, 并逐渐出现脑干及幕上结构的萎缩^[6,7]。本组 2 例 INCL 都表现为广泛脑萎缩, 大脑萎缩明显, 病史延长, 萎缩程度也逐渐加重。在 LINCL 病例中, 病史 2 年时只见明显的小脑萎缩, 病史 3 年时幕上萎缩明显, 同时小脑萎缩也加重, 病史 4~5 年的病例见广泛的脑萎缩, 以皮质萎缩变薄、脑室扩大为著。随着病程的延长, 患者的临床症状也逐渐加重, 因此笔者认为 MRI 所揭示的脑萎缩程度与临床病情严重程度存在明显的相关性, 脑萎缩程度的判断对病情评价有重要意义。脂褐素样物质的沉积造成皮层神经元的气球样肿胀变性、脱失以及由此引发的脑组织代谢功能的障碍是造成脑萎缩的主要原因^[8]。

T_2 WI 脑白质异常信号: NCL 患者在 T_2 WI 可以

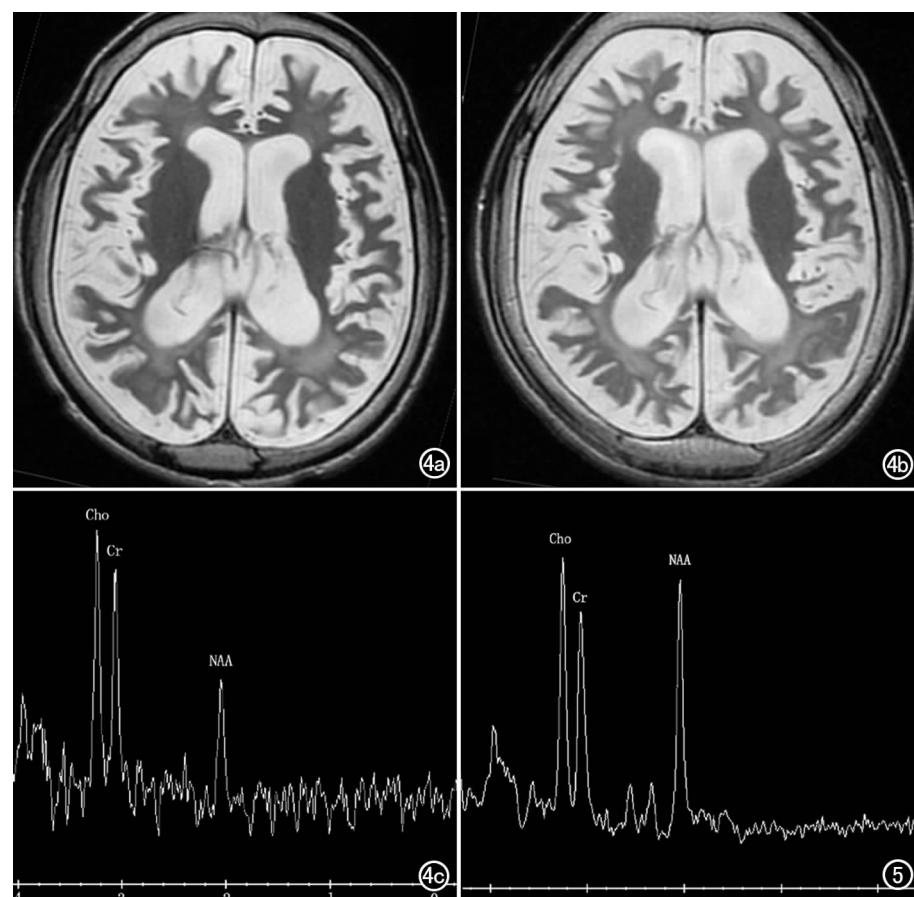


图 4 LINCL 病例。a) 发病后 4 年轴面 T_2 WI 示双侧脑室、三脑室扩大,脑沟明显增宽,脑室前后角旁白质见明显异常高信号;b) 1 年后复查轴面 T_2 WI 示脑室较前扩大,脑沟进一步增宽,脑室旁白质信号范围扩大,尤以侧脑室前角旁扩大明显。颅骨板障可见增厚;c) 发病后 5 年磁共振波谱线示 NAA 峰明显降低,NAA/Cr 值 0.56,Cho/Cr 值 1.18。图 5 LINCL 病例,病史 3 年,磁共振谱线示 NAA 峰降低,NAA/Cr 值 1.24,Cho/Cr 值 1.27。

显示大脑半球脑白质的异常高信号,以脑室旁深部白质最为明显,外周白质相对较轻,随着疾病进展白质异常信号逐渐增加,在疾病晚期,整个脑室旁白质及外周白质信号都呈明显的高信号,这种异常信号改变 LINCL 不如 INCL 严重^[5-9]。本组 2 例 INCL 病例见广泛的大脑半球白质高信号,1 例 NCL 两次复查,白质信号范围逐渐扩大,3 例病史在 4~5 年的 LINCL 患者可观察到脑白质的异常高信号,尤其以侧脑室后角、前角部位显著,病史 5 年的患者异常高信号范围扩大,在外周白质也可见明显高信号,说明随着疾病进展,白质异常高信号逐渐增加。由于神经元内异常物质沉积,神经细胞脱失造成远端神经纤维的华勒氏变性、脱髓鞘以及反应性胶质增生是造成白质异常信号的原因,血流低灌注使得脑室旁白质较外周白质更容易受累及^[8]。

丘脑和基底节 T_2 WI 低信号:INCL 和 JNCL 在 T_2 WI 都可以观察到丘脑和基底节如壳核、尾状核的低信号,在发病的早期就可以出现^[5,10]。但是,经典的

LINCL 可以没有丘脑和基底节的异常低信号改变,但是在各种变异型可出现低信号^[6,7,11],这一特点有助于经典型和变异型 LINCL 的区别。本组 2 例 INCL 都可见丘脑、壳核、尾状核 T_2 WI 低信号,8 例 LINCL 未见异常低信号改变。这种低信号的原因尚不清楚,丘脑的脂褐素样物质沉积、神经元脱失变性、脱髓鞘、胶质增生与丘脑的低信号并无显著的相关性^[8]。有研究者推测:丘脑和基底节的低信号可能受白质信号增高的衬托影响,并受到异常物质沉积、髓鞘脱失、胶质增生等多种因素的影响^[10]。

颅骨的改变:本组病例中有 8 例患者的颅骨板障明显增厚,呈正常骨髓组织信号,病情进展后,没有观察到颅骨明显变化。已有的文献内没有见到关于 NCL 患者颅骨改变的报道,这可能是 LINCL 患者一个新的影像表现。由于没有组织病理结果,并且缺乏相关文献报道,颅骨增厚原因不清楚。蜡样质脂褐素样物质的异常沉积干扰骨基质蛋白的合成可能是其中的一个原因。确切原因还有待今后积累病例进一步观察及病理检查。

查。

$^1\text{H-MRS}$:蜡样质及脂褐素物质在脑内的异常沉积造成神经元的脱失、脱髓鞘,脑内代谢物质必然发生变化,质子磁共振波谱可以敏感地发现这种代谢物质的变化。 $^1\text{H-MRS}$ 可以在 INCL 患者出生后 3~5 个月时发现 NAA 的降低、Cho 的升高,病程延长,疾病晚期 NAA、Cho 都明显减低^[12]。LINCL 患者 NAA 水平也随着病程的进展逐渐降低,但 Cho/Cr 变化不明显,在短 TE(35 ms)时观察到肌醇峰的增高,Mi/Cr 比值与疾病严重程度正相关^[7,9]。本组 1 例 INCL 患者病史 6 年,脑萎缩严重, $^1\text{H-MRS}$ 没有探测到 NAA 峰,同时 Cho、Cr 水平明显降低,谱线以高耸的肌醇(Mi)峰为特征,说明脑内存在严重的胶质细胞增生。通过研究 4 例 LINCL 患者的波谱线发现,随着病程的延长及病情的进展,NAA/Cr 的比值逐渐降低,Cho/Cr 变化不显著。本研究是 TE 144 ms 波谱检查,对 Mi 峰的检测不敏感,没有看到明显的 Mi 峰。

NAA 的降低或消失反应了神经元的脱失和轴突损伤,Cho 是细胞膜特别是髓鞘的主要成分,是髓鞘崩解的标志,LINCL 病例的 Cho/Cr 没有显著变化可能是因为白质纤维脱髓鞘程度轻,1 例 INCL 患者 Cho/Cr 明显减低,说明此例患者有严重的脱髓鞘改变。¹H-MRS 通过检测脑内代谢物质的变化,为 NCL 的诊断提供更加丰富的信息,有助于确定病变程度、病情严重程度程度的随访观察。

总之,MRI 能够敏感地发现 INCL 和 LINCL 患者脑的异常,¹H-MRS 又提供了脑内代谢物质的信息,这些表现大多与病程、病情的严重程度密切相关,因此,MRI、¹H-MRS 有助于 NCL 的诊断和分型,并可以评价疾病的严重程度、监测病情变化。

参考文献:

- [1] Dyken P, Wisniewsky K. Classification of the Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Expansion of the Atypical Forms[J]. Am J Med Genet, 1995, 57(2): 150-154.
- [2] Mole SE. The Genetic Spectrum of Human Neuronal Ceroid-lipofuscinoses (Review)[J]. Brain Pathol, 2004, 14(1): 70-76.
- [3] Goebel HH. The Neuronal Ceroid-lipofuscinoses[J]. J Child Neurol, 1995, 10(6): 424-437.
- [4] Santavuori P, Rapola J, Nuutila A, et al. The Spectrum of Jansky-Bielschowski Disease[J]. Neuropediatrics, 1991, 22(2): 92-96.
- [5] Vanhanen SL, Raininko R, Autti T, et al. MRI Evaluation of the Brain in Infantile Neuronal Ceroid-lipofuscinosis (Part 2: MRI Findings in 21 Patients)[J]. J Child Neurol, 1995, 10(6): 444-

450.

- [6] Petersen B, Handwerker M, Huppertz HI. Neuroradiological Findings in Classical Late Infantile Neuronal Ceroid-lipofuscinosis[J]. Pediatr Neurol, 1996, 15(4): 344-347.
- [7] Seitz D, Grodd W, Schwab A, et al. MR Imaging and Localized Proton MR Spectroscopy in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis[J]. AJNR, 1998, 19(7): 1373-1377.
- [8] Autti T, Raininko R, Santavuori P, et al. MRI of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. II. Postmortem MRI and Histopathological Study of the Brain in 16 Cases of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis of Juvenile or Late Infantile Type[J]. Neuroradiology, 1997, 39(5): 371-377.
- [9] Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, et al. Neurological Deterioration in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis[J]. Neurology, 2007, 69(10): 521-535.
- [10] Autti T, Raininko R, Vanhanen SL, et al. MRI of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. 1. Cranial MRI of 30 Patients with Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis [J]. Neuroradiology, 1996, 38(5): 476-482.
- [11] Pena JA, Cardozo JJ, Montiel CM, et al. Serial MRI Findings in the Costa Rican Variant of Neuronal Ceroid-lipofuscinosis[J]. Pediatr Neurol, 2001, 25(1): 78-80.
- [12] Vanhanen SL, Puranen J, Autti T, et al. Neuroradiological Findings (MRS, MRI, SPECT) in Infantile Neuronal Ceroid-lipofuscinosis (Infantile 1NCL) at Different Stages of the Disease[J]. Neuropediatrics, 2004, 35(1): 27-35.

(收稿日期: 2009-07-06 修回日期: 2009-09-17)

欢迎订阅 2010 年《放射学实践》

2009 年《放射学实践》入选北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》特种医学类核心期刊。

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 由国内著名影像专家郭俊洲教授担任主编, 创刊至今已 25 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

主要栏目: 论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 120 页, 每册 12 元, 全年定价 144 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话: (027) 83662875 传真: (027) 83662887

E-mail: fsxsj@yahoo.cn radio@tjh.tjmu.edu.cn 网址: <http://www.chmed.net>

编辑部地址: 430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部