

· 中枢神经影像学 ·

脑内铁沉积性神经变性病的 MRI 表现(附 3 例报告及文献复习)

黎佩君, 黄彪, 梁长虹, 刘红军, 张水兴

【摘要】 目的:总结分析脑内铁沉积性神经变性病(NBIA)的 MRI 表现。方法:回顾性分析 3 例 NBIA 患者的 MRI 表现,3 例均行颅脑常规 MRI 检查,其中 2 例加行磁敏感加权成像(SWI)扫描。结果:3 例患者在 T₂WI 扫描序列上均示双侧苍白球较低信号,边界较清,在低信号的内部对称出现斑点状高信号,即“虎眼征”。SWI 幅度图可见双侧苍白球呈极低信号,SWI 相位图上“虎眼征”更加明显。结论:T₂WI 苍白球区域出现“虎眼征”是 NBIA 的特异性征象,SWI 幅度图能更清晰地显示这一征象,SWI 相位图能定量测量基底节区的铁沉积。

【关键词】 脑内铁沉积性神经变性病; 磁共振成像; 诊断,鉴别

【中图分类号】 R745.1; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)01-0025-04

MR imaging findings of neurodegeneration with cerebral iron accumulation (a report of 3 cases with literature review) LI Pei-jun, HUANG Biao, LIANG Chang-hong, et al. Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, P. R. China

【Abstract】 Objective: To analyse the MRI findings of neurodegeneration with cerebral iron accumulation (NCIA) for the improvement of understanding of this disease. **Methods:** 3 cases with clinically diagnosed NCIA were enrolled in this study. All of them underwent conventional MRI of brain, SWI were performed simultaneously in two cases. Both of the conventional MRI and SWI findings were retrospectively analyzed. **Results:** All cases showed hypo-intensity in bilateral globus pallidus on T₂WI, with clear margin and punctate calcifications inside, known as the “tiger-eye” sign. Extreme hypointensity of globus pallidus was demonstrated on SWI images, the “tiger-eye” sign was more obvious on SWI phase images. **Conclusion:** The “tiger-eye” sign in globus pallidus on T₂-weighted image is the characteristic feature of NCIA, which could be demonstrated more clearly on SWI, also quantitative measurement of iron deposition within basal ganglia area could be obtained on SWI phase images.

【Key words】 Neurodegeneration with brain iron accumulation; Magnetic resonance imaging; Diagnosis, differential

脑内铁沉积性神经变性病(neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA)是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经变性疾病,与铁代谢障碍有关,基底节区铁沉积是其最重要的病理特点,最主要的致病基因是泛酸激酶 2(pantothenate kinase 2, PANK2)基因缺陷。该病主要临床表现为进行性加重的肌张力障碍、构音不清、强直、手足徐动等锥体外系症状。本文搜集 3 例 NBIA 病例,回顾性分析其常规 MRI 及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)影像表现,旨在提高对该病的认识。

材料与方 法

1. 临床资料

搜集我院 2005—2011 年 NBIA 患者 3 例。病例 1,男,8 岁,双手取物困难,与同龄童相比言语含混不清,智力较低;查体:头围 51cm,脊柱侧弯,四肢肌张力正常,坐立欠佳,共济失调试验(+),病理反射(+),双

眼垂直运动差,四肢浅感觉存在,深感觉减退,骨髓穿刺检查未见海蓝细胞。病例 2,女,16 岁,左侧肢体不由自主运动 20 余天,左上肢为甚,左上肢不由自主摸左肩,走路时左下肢足内翻,步态不稳,症状不能控制,紧张性加重,休息时有所改善,睡眠时缓解,症状刻板性,并伴有躯体扭曲;查体:左侧病理征阳性,骨髓穿刺检查未见海蓝细胞。病例 3,女,13 岁,是患者 2 的亲妹妹,右下肢活动障碍 3 年,左下肢活动障碍 1 年;辅助检查:骨髓穿刺检查未见海蓝细胞。病例 2、3 经基因学检查发现存在基因 PANK2 突变。

2. 影像学检查

MRI 扫描采用 GE Signa Excite II HD 3.0T 超导型磁共振成像系统,8 通道标准头线圈。常规 MRI 成像序列包括:横轴面 T₁WI,液体衰减反转恢复(FLAIR)序列,TR 2700 ms,TE 24 ms,TI 860 ms,矩阵 320×256;横轴面、冠状面及矢状面 FSE T₂WI,TR 5100 ms,TE 130 ms,矩阵 512×288;横轴面 T₂FLAIR,TR 9600 ms,TE 110 ms,TI 2400 ms,矩阵 288×224。层厚 5 mm,间隔 1 mm,激励次数 2。2 例女性患者在行常规 MRI 序列扫描时均加行磁敏感加

作者单位:510080 广州,广东省医学科学院广东省人民医院放射科

作者简介:黎佩君(1986—)女,广东广州人,硕士研究生,主要从事神经影像诊断工作。

通讯作者:黄彪, E-mail: cjr. huangbiao@vip. 163. com

权成像的多回波采集的增强 T_2^* 加权血管成像 (enhanced T_2 star weighted angiography, ESWAN) 序列: 3D GRE 序列, 回波数为 13, 首个回波时间 TE 为 2.9 ms, 回波间隔 5.2 ms, TR 136 ms, 翻转角 30° , 带宽 62.5 Hz, 激励次数 0.69, 层厚 3 mm, 层数 32, 矩阵 320×224 , 视野 $20.0 \text{ cm} \times 19.6 \text{ cm}$, 扫描时间 5 min。对 ESWAN 图像进行后处理。扫描的每一层均得到分别对应 13 个回波的幅度图和相位图。

3. 图像分析

所有图像均由本院放射科神经组两位医师进行观察分析, 分析内容包括病灶部位、数目、大小、形态、范围等, 意见不一时两人协商达成一致。

结 果

3 例患者在 T_1 WI 图像上脑内均无明显异常信号。双侧苍白球在 T_2 WI 图像上均呈低信号 (图 1~2), 边界较清, 在苍白球低信号的前内部均有对称性斑

点状高信号 (图 1a、2a), 即“虎眼征”, 脑内其他部位均未见异常信号。两位女性患者的 SWI 幅度图上双侧苍白球均呈极低信号, 其形态、范围与 T_2 WI 序列上的表现相似, 但在 SWI 幅度图上苍白球与周围组织的对比 T_2 WI 图像更加明显 (图 1b、2b), 幅度图上脑内其他区域未见异常低信号区。SWI 相位图上双侧苍白球的相位值均降低 (图 1c、2c), 双侧苍白球中央区相位值增高, 亦呈明显的“虎眼征”。

讨 论

1. NBIA 的病因、发病机制和临床表现

NBIA 是一种非常罕见的神经变性疾病, 过去称为 Hallervorden-Spatz disease (HSD), 于 1922 年由 Hallervorden 和 Spatz 首先报道, 由于 Hallervorden 曾帮助德国纳粹进行非人道的安乐死研究, 因此有学者建议把 HSD 改称为脑内铁沉积性神经变性病

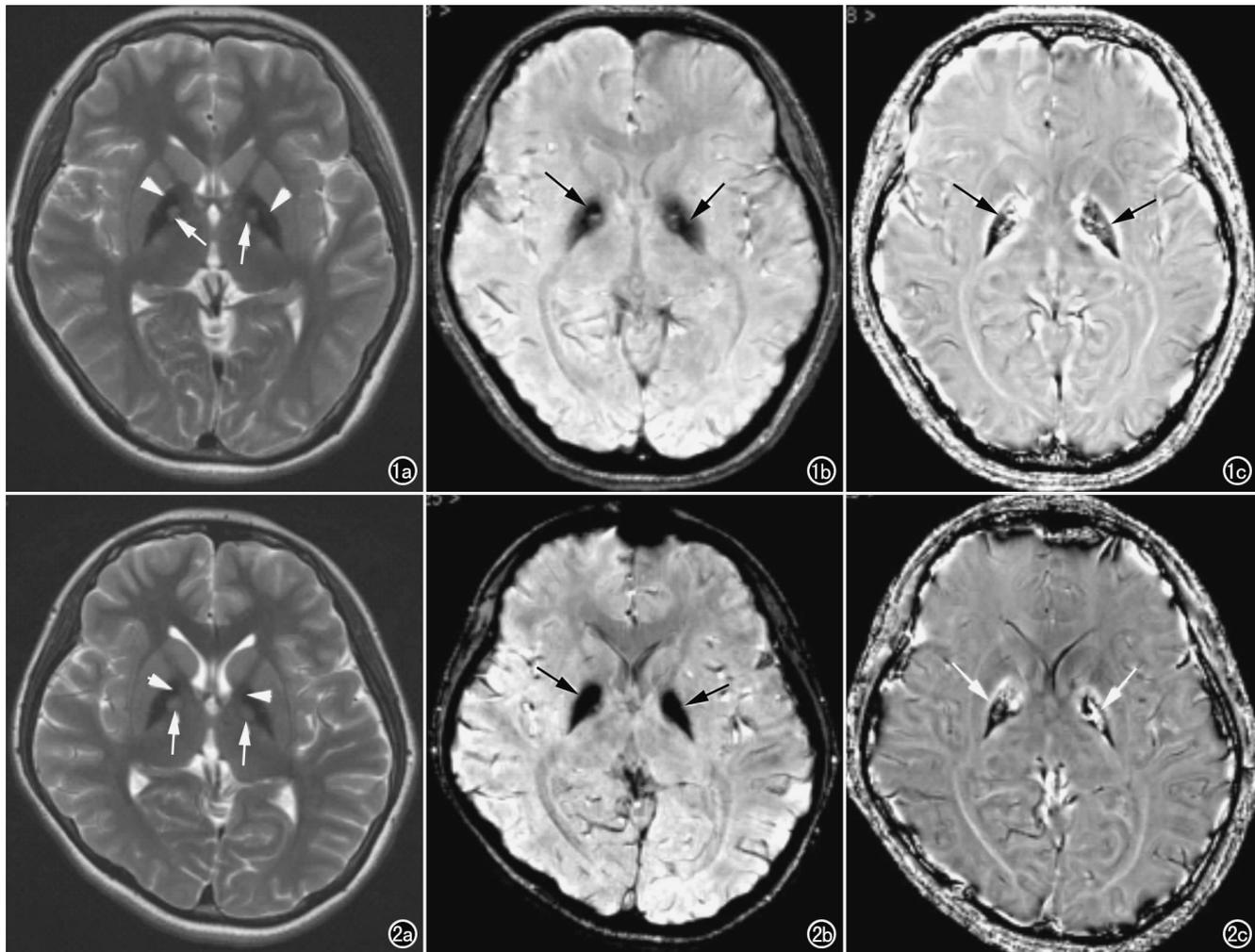


图 1 女, 16 岁, 左侧肢体不自主运动 20 余天。a) 横轴面 T_2 WI 图像示双侧苍白球呈低信号 (箭头), 在低信号区域的前内部对称出现稍高信号 (箭), 呈“虎眼征”; b) 横轴面 SWI 幅度图像示双侧苍白球边界清晰, 呈极低信号 (箭); c) 横轴面 SWI 相位图显示双侧苍白球的相位值降低 (箭), 其内部可见相位值增高区, 亦表现为明显的“虎眼征”。 图 2 女, 13 岁, 右下肢活动障碍 3 年, 左下肢活动障碍 1 年。a) 横轴面 T_2 WI 图像示双侧苍白球呈周边低信号 (箭头)、中央高信号 (箭) 的“虎眼征”; b) 横轴面 SWI 幅度图像示双侧苍白球呈均匀极低信号 (箭); c) 横轴面 SWI 相位图显示双侧苍白球亦表现为明显的“虎眼征” (箭)。

(NBIA)。此病一般为常染色体隐性遗传,具体发病机制不清,但与铁代谢障碍有关。Zhou等^[1]发现许多NBIA患者存在泛酸盐激酶2(PANK2)基因的突变,该基因所编码的泛酸激酶为辅酶A生物合成的关键酶。因此存在PANK2基因突变的又被称为泛酸盐激酶相关神经变性(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN)。本研究中的两姐妹均存在PANK2基因突变,研究普遍认为NBIA存在较多的亚型。有学者把NBIA从分子遗传学水平上分成4个亚型:泛酸盐激酶相关神经变性(PKAN)、无血浆铜蓝蛋白(neuroferritinopathy)、幼儿神经轴索性营养不良(infantile neuroaxonal dystrophy, INAD)、铁蛋白相关的神经退行性疾病(aceruloplasminemia)^[2]。也有学者把具有苍白球异常铁沉积同时伴发其他脑内表现的NBIA分为8个亚型^[3],并指出可能存在不伴有脑内异常铁沉积的NBIA。若MRI上有“虎眼征”同时合并棘红细胞增多、前 β 脂蛋白明显减少甚至缺如以及视网膜色素变性,则称低前 β 脂蛋白血症-棘红细胞增多症-视网膜色素变性-苍白球变性综合征^[4]。

NBIA主要临床表现为锥体外系症状,如肌张力障碍、构音不清、强直和手足徐动等,肌张力障碍是最常见的症状。部分患者合并智力减退、精神症状和视力下降(视网膜色素变性)等。根据发病年龄、临床表现及疾病进展速度将NBIA分为两型:①经典型(早发型),发病年龄 <10 岁,病情进展较快,一般发病15年内不能行走,20岁前生活不能自理;②不典型(迟发型),发病年龄 ≥ 10 岁,病情缓慢进展,多数患者到后期仍能行走。目前尚缺乏对NBIA的有效治疗方法,Zorzi等^[5]发现去铁酮可提高NBIA患者的耐受性,并在MRI复查中发现苍白球铁含量减少,但临床症状并无明显改善。NBIA患者出现症状的平均生存期为11.8年^[6]。

2. NBIA的病理基础和影像学表现

NBIA的病理基础是铁盐主要沉积在星形细胞、小胶质细胞及神经元细胞内外。铁沉积致神经轴索损害、细胞变性、空泡形成,轴索肿胀导致球形体形成。NBIA患者颅脑 T_1 WI一般无明显异常改变,有报道称严重的胶质增生和大量的铁沉积可致 T_1 WI上双侧苍白球出现低信号改变^[7]。 T_2 WI双侧苍白球呈周围低信号、中央斑点状高信号改变,形似虎眼,称为“虎眼征”。低信号对应病理上铁盐沉着和神经轴索肿胀区,这是由于顺磁性物质铁的 T_2^* 效应导致低信号;高信号对应病理上细胞死亡、胶质细胞增生、含水量增加及空泡形成区域,即所谓的“疏松组织区”^[8]。疾病晚期大量铁沉积, T_2 WI苍白球可完全变成低信号,其他脑结构如黑质等也可受累,表现为 T_2 WI信号下降。本

研究中3例NBIA患者均出现典型的虎眼征改变,与大多数文献报道一致。Hayflick等^[9]报道的一组有PAKN基因突变的NBIA患者中均可发现虎眼征。Delgado等^[7]发现少数NBIA患者没有虎眼征,仅表现为双侧苍白球 T_2 WI呈对称性低信号,对于病程中虎眼征的遮盖或者消失,可能属继发的病程改变,与随时间不断沉积的磁性物质覆盖原先的 T_2 WI高信号区域有关。值得注意的是,“虎眼征”也可见于其他神经变性病,Erro等^[10]报道1例73岁行动迟缓与步态冻结的男性患者, T_2 WI图像上也可见典型的“虎眼征”,但这种老年性神经退变性疾病患者年龄较大,与NBIA较容易鉴别。

磁敏感加权成像是一种利用不同组织间磁敏感度的差异产生图像对比的磁共振成像技术。它实际上是一种 T_2^* 技术,通过采用完全流动补偿(3个方向均有流动补偿)的3D梯度回波序列,获得相位图像和幅度图像。SWI通过引入相位信息来获得组织磁敏感的对比如,相比于其他影像方法,SWI图像可敏感地显示静脉血管、出血、铁沉积和钙化^[11]。铁是能够引起相位改变的磁敏感效应较强的物质(顺磁性),可引起去相位改变。本研究2例NBIA患者的SWI幅度图像上均可明确显示病变,均呈双侧苍白球对称性低信号;在相位图上,双侧苍白球的相位值降低(呈低信号),双侧苍白球中央区相位值增高(呈高信号),呈典型的“虎眼征”,比 T_2 WI更敏感。因此,SWI对于颅内铁质异常沉积疾病的诊断有较高价值。有学者提出NBIA疾病的严重程度与铁沉积量呈正相关^[12]。Szumowski等^[13]利用脑内组织间相位值的差别定量测定出铁含量,以期通过测量相位值的改变来监测病程的进展及疗效。Hajek等^[14]利用氢质子MR波谱研究发现NBIA患者苍白球NAA峰比健康人明显下降。Delgado等^[7]利用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究发现NBIA患者双侧苍白球区FA值和平均扩散率(mean diffusion, MD)升高,原因是铁沉积干扰局部磁场,但NBIA不同于其他累及基底节区及丘脑的变性疾病,如亨廷顿病或进行性核上行麻痹,DTI显示NBIA患者白质纤维仍正常。Awasthi等^[15]发现在苍白球区域,“虎眼征” T_2 WI高信号区的FA值比低信号区的要低,但仍然高于健康人群组。

3. 鉴别诊断

诊断NBIA时,必须与临床相结合,注意与以下几种具有类似MRI表现的疾病相鉴别。一氧化碳中毒性脑病、甲醇中毒性脑病等代谢中毒性疾病,均可表现为双侧苍白球对称性病变,但均表现为双侧苍白球 T_2 WI信号增高,没有 T_2 WI低信号改变,结合相关病史即可明确诊断;进行性核上性麻痹有特征性的核上

性凝视麻痹,有智力障碍和步态异常,多为中老年患者发病,MRI 显示中脑萎缩^[16]。肝豆状核变性为遗传性铜代谢障碍引起的肝硬化和脑变性疾病,患者有肝硬化病史,血清铜蓝蛋白显著降低,可见角膜色素环 K-F 环,双侧豆状核 T₂WI 呈高信号改变;少年型亨廷顿病以弥漫性脑萎缩为主,头颅 MRI 常可见尾状核头部和壳核萎缩^[8]。

总之,MRI 是 NBIA 患者最重要的影像检查方法,“虎眼征”是 NBIA 的特异性征象,SWI 幅度图能更清晰地显示苍白球的病变区域,SWI 相位图不仅能敏感地显示“虎眼征”,而且可定量测量苍白球基底节区的铁沉积。

参考文献:

- [1] Zhou B, Westerway SK, Levison B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hollervorden-Spatz syndrome [J]. *Nat Genet*, 2001, 28(4): 345-349.
- [2] McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, et al. T₂* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation [J]. *Neurology*, 2008, 70(18): 1614-1619.
- [3] Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation [J]. *AJNR*, 2012, 33(3): 407-414.
- [4] 张玉虎. Hallervorden-Spatz 综合征的临床与遗传学研究进展 [J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(2): 151-152.
- [5] Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(9): 1756-1759.
- [6] Sharma MC, Aggarwal N, Bihari M, et al. Hallervorden spatiz disease; MR and pathological findings of a rare case [J]. *Neurol India*, 2005, 53(1): 102-104.
- [7] Delgado RF, Sanchez PR, Speckter H, et al. Missense PANK2 mutation without “eye of the tiger” sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(4): 788-794.
- [8] 梁碧玲, 黄穗乔, 黄力, 等. 中枢神经系统疑难病例影像诊断 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 253-255.
- [9] Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations [J]. *AJNR*, 2006, 27(6): 1230-1233.
- [10] Erro R, Amboni M, Vitale C, et al. The “eye of the tiger” sign in pure akinesia with gait freezing [J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(4): 703-705.
- [11] 舒红格, 漆剑频, 朱文珍, 等. 磁敏感成像在颅内钙化灶和铁沉积鉴别中的运用 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2009, (1): 87-90.
- [12] Hayflick SJ, Westerway SK, Levison B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(1): 33-40.
- [13] Szumowski J, Bas E, Gaarder K, et al. Measurement of brain iron distribution in Hallervorden-Spatz syndrome [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(2): 482-489.
- [14] Hajek M, Adamovicova M, Herynek V, et al. MR relaxometry and ¹H-MR spectroscopy for the determination of iron and metabolite concentrations in PKAN patients [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(5): 1060-1068.
- [15] Awasthi R, Gupta RK, Trivedi R, et al. Diffusion tensor MR imaging in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration with brain iron accumulation and their siblings [J]. *AJNR*, 2010, 31(3): 442-447.
- [16] 严新翔. Hallervorden-Spatz 病的临床和 MRI 特点(附 2 例分析) [J]. *中国医学影像学杂志*, 2005, 13(3): 167-169.

(收稿日期: 2012-05-17 修回日期: 2012-07-25)

中华医学会放射学分会《2013 年头颈部影像学术年会》 暨《头颈部影像解剖提高班》通知

由中华医学会放射学分会头颈学组和中华放射学杂志编辑委员会主办的中华医学会放射学分会 2013 年头颈部影像学术年会暨头颈部影像解剖提高班将于 2013 年 3 月 15 日~17 日在北京召开。

会议将邀请国内著名专家进行专题讲座,内容涉及头颈部影像诊断进展、新技术的临床应用等,重点讲解和讨论头颈部临床对影像学的需求、临床和影像学进展、存在的问题和未来发展方向;同时举行的头颈部影像解剖提高班详细讲解头颈部影像解剖与解剖变异以及在疾病诊断和治疗中的应用价值。参会代表可免费参加学习班。欢迎同道踊跃投稿或报名参加。本次会议为国家级继续教育项目,授予国家级 I 类继续教育学分 10 分。

征文内容:凡未正式公开发表过的有关头颈部影像技术、诊断与鉴别诊断、介入治疗和新进展等方面的论文以及个案报道、疑难病例讨论均可投稿。

投稿要求:中文或英文摘要,中文 800 字以内,摘要应包括:目的、方法、结果、结论四要素。

会议报到时间为 2013 年 3 月 15 日(全天),会议撤离时间为 2013 年 3 月 17 日下午 2 点之前,提前网上注册缴费可以优惠,2012 年 12 月 31 日前注册费 600 元,2012 年 2 月 28 日前注册费 800 元,3 月 1 日后及现场注册费 900 元,住宿费自理。会议地址:再另行通知。

此次会议投稿、注册均在中华医学会放射学分会网站上进行,联系人:胡凌,电话:18601955009, E-mail: huling_pumch@hotmail.com。

(中华医学会放射学分会头颈学组 中华放射学杂志编辑委员会)