

MRI对神经系统免疫重建炎性综合症的诊断价值

马倩, 张志勇, 卢洪洲, 施裕新

【摘要】 高效联合抗逆转录病毒治疗(HAART)已经广泛地运用到艾滋病患者的治疗中,但随着 HAART 的应用却发现部分 HIV-AIDS 患者在开始 HAART 后,尽管血浆 HIV 载量及 CD⁺4-T 淋巴细胞计数两项指标均有改善患者的临床症状却出现恶化甚至死亡。目前将这一现象称为艾滋病的免疫重建炎性综合征(IRIS)或者免疫重建综合征。因为神经系统免疫重建综合征患者病情危重,病理结果难以取得,本文就几种常见病病原体引起神经系统免疫重建所造成的神经影像学改变进行分析和总结。

【关键词】 免疫重建综合征; 病毒感染性疾病; 脑疾病; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R742; R747.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)04-0457-03

免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)或免疫重建综合征多见于 HIV 感染者,多发生于抗病毒治疗后早期(一般为 3 个月内),系因免疫系统过度激活后造成的机体对感染性或非感染性致病原发生过度的炎症反应,尸检结果主要以 CD 4T 细胞、CD8 T 细胞在血管周围及实质内的炎症浸润为主要表现。目前对于免疫重建综合征的诊断,主要通过临床症状、影像学改变及实验室检测来综合判断^[1]。

成年 HIV 感染者在进行抗病毒治疗后约 15%~35% 的患者发生免疫重建^[2],神经系统免疫重建综合征的发生率约为 0.9%^[3]。虽然所占比例较少,但是出现神经系统免疫重建的患者死亡率高,预后欠佳,并且无特异的临床表现,病理标本难以取得,使得其临床诊断很难,影像学检查虽然诊断特异性也不高,但对于检出病变的敏感性较高,并且随着影像学检查技术的进步,可以分析病灶性质,为临床提供更多信息。本文就几种常见病病原体引起神经系统免疫重建所造成的神经影像学改变进行讨论和总结^[4]。

影像学表现

1. 水痘带状疱疹病毒

水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)所引起的免疫重建比较少见,水痘疱疹病毒脑部感染的基本病变主要为因病毒导致的血管病变,继而使脑内血管闭塞导致脑梗死, MRI 增强表现为无强化的脑内病灶, T₁WI 呈低信号, T₂WI 呈高信号,在进行抗病毒治疗后,出现免疫重建的患者, MRI 增强扫描显示脑内出现新的梗死灶,病灶周围、蛛网膜下腔、颅内软脑膜及脊髓均可出现强化,强化区在 FLAIR 序列上示其周围呈片状高信号,并可见血管炎的表现^[5]。

出现水痘疱疹病毒感染的患者 MRI 或者 CT 检查的阳性率约 97%^[6]。若 MRI 或者 CT 表现为阴性,则基本可以不考虑 VZV 感染。脑脊液中检出 VZV-IgG(93.33%)比 PCR 检出 VZV-DNA(30%)有更高的敏感性。

2. 巨细胞病毒

巨细胞病毒(cytomegalovirus)感染而发生的免疫重建综合征多由于 CD8 T 细胞浸润引起,最易侵犯的器官是眼睛^[7]。

巨细胞病毒性脑炎多表现为脑室炎及单发的局灶性病变。发生免疫重建后,过度的炎症反应使得患者在经过抗病毒治疗后,常出现以下表现:①脑实质内出现散在的多发病灶;②可见模糊的实质强化,在 FLAIR 序列和 DWI 上可见脑室内或者室周、胼胝体出现高信号灶^[8],外基底节区、脑干及小脑亦可被累及;③脑实质内的较大病灶可有占位效应,周围出现片状水肿;④巨细胞脑炎出现血管炎改变,类似于亚急性脑梗死的影像学表现; DWI 上呈高信号, T₁WI 上呈低信号, T₂WI 上呈高信号,增强后病变常有强化;⑤脑膜强化^[9]。

3. 隐球菌

隐球菌(cryptococcus)是常引起免疫缺陷患者发生感染的一种真菌,可引起淋巴腺炎、肺炎、隐球菌脑膜炎和隐球菌瘤^[10]。约 10% 的 HIV 患者会感染隐球菌脑膜炎,出现 IRIS 的比例约为 10%~30%,病死率高达 33%~57%^[4]。

出现免疫重建的患者,常见的影像学表现如下:①隐球菌脑膜炎患者早期抗病毒治疗后,出现脑膜明显强化并可伴随交通性脑积水,脑膜强化主要发生在基底池、半球间裂以及上颈段蛛网膜下腔;②出现新的脑膜或者脉络丛强化;③血管周围间隙扩张尤其在基底节区, T₂WI 及 FLAIR 序列上呈高信号, DWI 呈高信号,增强后血管周围间隙强化;④抗病毒治疗后脑实质内出现新病灶,增强后出现强化;⑤部分隐球菌脑膜炎可表现为单纯的腔梗灶,常出现在基底节区及颞顶叶,于 DWI 上呈高信号,增强后有强化;⑥出现在实质内的假性囊肿是隐球菌脑膜炎的特征性改变,在抗病毒治疗前一样可以存在,出现强化可提示患者出现免疫重建^[11-13];⑦另有研究显示更低的 DTI(扩散张量成像)参数、高的 ADC(扩散系数)值以及逐渐减低的各向异性值,可以表明患者出现了过度的炎症反应。

4. 结核分支杆菌

艾滋病合并结核的患者在抗病毒治疗后约有 16% 发生免疫重建,其中病死率约 3%。最常见的引起 IRIS 颅外感染的是结核。IRIS 中单独发生于脑内的结核病变很少^[14]。结核细菌引起的免疫重建,常发生于抗病毒治疗前 CD4 计数低和 HIV RNA 水平高的患者。抗病毒治疗第一个月内 CD4 计数增高 12%,或者 CD4/CD8 大于 33% 的患者,发生免疫重建的概率相对较高。

作者单位:201500 上海,复旦大学附属上海市公共卫生临床中心
作者简介:马倩(1988-),女,江苏徐州人,硕士研究生,主要从事艾滋病免疫重建综合征及病毒性肺炎的相关研究工作。
通讯作者:施裕新, E-mail: shiyx@shathc.org
基金项目:国家自然科学基金资助(81110506)

艾滋病合并结核的患者,在颅内的主要表现多是发生结核性脑膜炎,病变多发生在基底池脑膜,多出现弥漫基底部软脑膜的强化或脑室室管膜强化。结核渗出可以阻塞 CSF 的自由流动,引起脑积水,并可引起大小血管的闭塞,从而引起闭塞性动脉炎,脑内出现梗死灶^[13,15]。结核球也是结核性脑膜炎的典型表现,可以单发,比较常见的是与软脑膜病变并发。

结核性脑膜炎的主要影像学表现:①T₁WI 显示鞍上池周围软脑膜明显强化,延伸到大脑侧裂及环池,侧脑室下角常增宽;②脑沟以及大脑侧裂池强化,DWI 显示大脑侧裂池旁可见片状低信号,考虑水肿;③脑积水,一般为交通性,包括增大的侧脑室及第三脑室;④脑垂体窝及下丘脑受累;⑤增强扫描显示,脑内多发或者单发结节样强化灶,主要为实质病灶,增强后可见环形强化,可有占位效应,可有水肿,也可见室管膜及软脑膜强化;⑥增强扫描可发现大的结节样占位灶,呈环形强化,可伴病灶周围水肿;⑦脑实质内可见多发腔梗灶,并见基底池周围脑膜广泛强化^[3,16]。

当增强 CT 或者 MRI 显示软脑膜强化(尤其是基底部)、脑积水、结核球的环形强化时,可以考虑为结核性脑膜炎。在抗病毒治疗后,脑实质内病灶增加,或者脑膜强化范围扩大、程度加重,并在使用抗结核、抗病毒以及甾体类固醇药物治疗后,患者神经系统改变逐渐恢复正常,影像学检查显示软脑膜强化减退,包括基底池脑膜的强化、脑积水、结核球或者梗死灶好转^[17,18],可以考虑患者发生了免疫重建。根据文献报道,现在尚不能明显区分结核性脑膜炎(不合并 HIV 阴性),结核性脑膜炎合并 HIV,以及结核性脑膜炎合并 HIV 并发生免疫重建的病人,并且在死亡率上也没有区别^[2,18]。

5. 弓形虫

弓形虫引起的免疫重建较为少见,常可见此类 IRIS 患者有 CD8 及 CD68 T 细胞在血管周围浸润。

影像学改变,早期感染也可以只出现局灶或多发结节样占位(肉芽肿样结节),DWI 及 FLAIR 呈高信号,出现中度强化,强化较为均匀,没有水肿表现;病变周围水肿是弓形虫感染后期较为明显的改变,是由虫体死后的变态反应引起,增强后病灶仍强化。出现与不出现免疫重建的患者在 MR 图像上不易区分。也有报道弓形虫感染后,增强可出现不典型的斑点样强化及脑膜强化^[6]。

6. 进行性多灶性白质脑病

一项研究统计了进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)的发生率,艾滋病占其中的 82.0%,8.4%为血液性癌症,2.8%器官移植,0.95%风湿病,只有 6%的患者没有 PML 的危险因素。约有 5%的艾滋病患者出现 PML,其中出现 IRIS 的比例约为 19%,预后较差。

PML 主要发生于皮层下白质,位于小脑角和颅后窝者占 58%,典型病变位置为小脑角中部^[19]。病变在 T₁WI 呈低信号,在 T₂WI 及 FLAIR 呈高信号,境界相对清晰,非对称,多脑叶内白质内的病变增大融合,但无占位效应,不侵犯血管,增强后不出现明显强化。在病变进展期,周围可出现水肿,出现免疫重建的患者,病变会出现强化,并有占位效应,T₂WI 及 FLAIR 上病灶信号较没有重建的患者增高。DWI 对于诊断新发或者陈旧 PML 有非常重要的意义,DWI 病变区内部可见低信号灶,ADC 图上病灶中心一般为低信号,边缘呈低信号。

DWI 病灶边缘呈高信号时可考虑病灶为活动性^[20]。

这篇综述主要总结了几种常见病原菌引起神经系统免疫重建后的 MRI 改变。免疫重建综合征属于一种排它,影像学尤其是 MRI 对于早期病变的检出敏感性较高,并且对于神经系统过度的炎性反应有提示作用,增强后脑膜强化、DWI 及 FLAIR 序列上出现高信号、占位效应(尤其是判断 PML 是否发生免疫重建)等都是诊断 IRIS 的线索,加之不断恶化的神经精神症状及好转的实验室检查,均可为临床医师做出免疫重建的诊断提供证据,及时判断病情、及时控制患者免疫反应,患者的长期预后将会得到明显改善。

参考文献:

- [1] Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection (Part 1)[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(7):1308-1318.
- [2] Buckingham SJ, Haddow LJ, Shaw PJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with mycobacterial infections starting highly active anti-retroviral therapy[J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(6):505-513.
- [3] Rajeswaran G, Becker JL, Michailidis C, et al. The radiology of IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) in patients with mycobacterial tuberculosis and HIV co-infection: appearances in 11 patients[J]. *Clin Radiol*, 2006, 61(10):833-843.
- [4] Zaffiri L, Verma R, Struzzi K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the central nervous system in a patient with HIV infection: a case report and review of literature[J]. *New Microbiol*, 2013, 36(1):89-92.
- [5] Newsome SD, Nath A. Varicella-zoster virus vasculopathy and central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome with human immunodeficiency virus infection treated with steroids[J]. *J Neurovirol*, 2009, 15(3):288-291.
- [6] Pfeffer G, Prout A, Hooge J, et al. Biopsy-proven immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis [J]. *Neurology*, 2009, 73(4):321-322.
- [7] Steingard C, Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)[J]. *J Clin Virol*, 2006, 37(1):1-9.
- [8] Toriyama K, Suzuki T, Hara Y, et al. Cytomegalovirus retinitis after multiple ocular surgeries in an immunocompetent patient[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2012, 3(3):356-359.
- [9] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(11):2152-2161.
- [10] Schulze K, Schmiedel S, van Lunzen J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cryptococcal meningitis: a rare phenomenon? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137(16):834-837.
- [11] Chen KC, Chen JY, Tung GA. Case 149: immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Radiology*, 2009, 252(3):924-928.
- [12] Guevara-Silva EA, Ramirez-Crescencio MA, Soto-Hernandez JL, et al. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS: experience of a mexican neurological centre [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(7):852-861.
- [13] Arendt G, Nolting T. Neurological complications of HIV infection [J]. *Nervenarzt*, 2008, 79(12):1449-1462, 1463.

- [14] Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. From the archives of the AFIP; central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection; radiologic-pathologic correlation[J]. Radiographics, 2008, 28(7):2033-2058.
- [15] Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184(1):106-120.
- [16] Breton G, Bourgarit A, Pavy S, et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(10):1365-1370.
- [17] Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder[J]. Neurology, 2006, 67(9):1692-1694.
- [18] Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, et al. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by Mycobacterium parascrofulaceum infection in a patient with AIDS[J]. Pathol Res Pract, 2011, 207(4):262-270.
- [19] Aksamit AJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(6):1374-1391.
- [20] Mascarello M, Lanzafame M, Lattuada E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient receiving successful long-term HAART[J]. J Neurovirol, 2011, 17(2):196-199.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-12-11)



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

- 中国出版政府奖先进出版单位
- 全国科普工作先进集体

- 全国百佳图书出版单位
- 全国新闻出版行业抗震救灾先进集体

《CT和MRI诊断重点、热点问题精讲》第2辑

作者: 全冠民 袁 涛 耿左军
 定价: ¥160.00元
 ISBN: 9787509166123

本书是《CT和MRI诊断重点、热点问题精讲》第1辑的姊妹篇,为作者们多年继续教育工作的结晶,并前承第1辑的写作风格,选择影像科医生关心和感到困惑的常见和热点问题,搜集大量亲手经历的病例资料,并参考了近5年的国内国际文献。编写深入细致、资料丰富、图文并茂,写作独具一格,更多着眼于新技术应用以及疾病的鉴别诊断,既有实用性,又具有较好的先进性和时效性。对于影像学研究生、青年医师、实习生与进修医师以及相关专业的医师均有较高的参考价值,也可作为高年资医师专题指导学习和参考。

各新华书店、当地医学书店和当当、卓越、京东网上书店均有销售。为方便读者购买,出版社可以邮购。

邮购联系人: 林 露 电话: 010-51927252
 编辑联系人: 高爱英 电话010-51927300-8172 E-mail: 34113850@qq.com
 地址: 复兴路22号院人民军医出版社
 邮编: 100842

