

• 中枢神经影像学 •

血液病异基因造血干细胞移植后中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的 MRI 表现

石玉铸, 郝新民

【摘要】 目的:探讨血液病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的 MRI 表现。**方法:**回顾性分析 2013 年 6 月—2017 年 12 月北京陆道培医院确诊为 allo-HSCT 后并发中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的 12 例血液病患者的临床和影像学资料。其中男 8 例、女 4 例,年龄 3~51 岁,中位年龄 15 岁。发病与移植术的时间间隔为 5~37 个月,中位时间为 10 个月。**结果:**本组 12 例患者以白质受累为主,其中小脑及深部核团受累 3 例,脑干受累 1 例。病灶在 T₁WI 上呈等或稍低信号;T₂WI 上呈等或高信号;T₂-FLAIR 序列上呈等或高信号,2 例病灶可见“核心+晕环”征象;DWI 上 3 例累及深部及皮层下的白质病灶呈高信号,其它病灶呈等信号。增强后 1 例病灶表现为带有小缺口的环状强化,呈“开环”征。**结论:**MRI 是发现血液病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的有效手段,可以提高对本病的诊断及鉴别水平,为临床制订最佳治疗方案提供帮助。

【关键词】 血液病; 异基因造血干细胞移植; 中枢神经系统; 移植物抗宿主病; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R747.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1295-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



MRI manifestations of chronic graft versus host disease in central nervous system after hematopoietic stem cell transplantation SHI Yu-zhu, HAO Xin-min. Department of Radiology, Beijing Ludaopei Hospital, Beijing 100176, China

【Abstract】 Objective: To study the MRI manifestations of chronic graft-versus-host disease (GVHD) in central nervous system after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases (allo-HSCT). **Methods:** The clinical and imaging data of 12 patients with chronic GVHD of the central nervous system after (allo-HSCT) for hematological diseases from June 2013 to December 2017 in Beijing Ludaopei Hospital were retrospectively analyzed. There were 8 males and 4 females, aged 3~51 years, with a median age of 15 years. The interval period between the onset and transplantation of GVHD in central nervous system was 5~37 months, with a median interval of 10 months. **Results:** In the 12 patients, white matter was mainly involved, including cerebellum and deep nucleus involved in 3 cases and brainstem involved in one case. The lesions were iso-intense or slightly hypo-intense on T₁WI, iso- or hyperintense on T₂WI and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence T₂WI, and 2 lesions showed "core+halo ring" sign. On DWI, 3 cases of the lesions located in deep and subcortical white matter showed high signal intensity, while the other lesions showed equal signal intensity. On contrast enhanced images, annular enhancement with small notches presenting as open-loop sign was showed in one case. **Conclusion:** MRI is an effective method to detect chronic graft-versus-host disease in central nervous system after allo-HSCT. It can improve the level of diagnosis and differentiation for the disease, thus can provide help for the best clinical treatment.

【Key words】 Hematopathy; Allogenic hematopoietic stem cell transplantation; Central nervous system; Graft versus host disease; Magnetic resonance imaging

作者单位:100176 北京,北京陆道培医院放射科(石玉铸);315800 宁波,宁波市北仑区中医院放射科(郝新民)

作者简介:石玉铸(1976—),男,黑龙江明水人,主治医师,主要从事造血干细胞移植后并发症研究工作。

通讯作者:郝新民, E-mail:1056964042@qq.com

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗白血病、淋巴瘤和其它恶性血液病及免疫学疾病的有效措施,但是术后并发症的发生显著影响了其治疗作用,其中移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的发生是导致造血干细胞移植失败的最主要原因之一^[1]。目前对于异基因造血干细胞移植后并发中枢神经系统 GVHD 的神经影像学表现的相关报道非常少见。笔者回顾性分析 12 例血液病患者 allo-HSCT 术后并发中枢神经系统慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的 MRI 表现,旨在提高对本病的诊断水平,为临床治疗提供帮助。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性分析 2013 年 6 月—2017 年 12 月北京陆道培医院血液肿瘤中心临床诊断为 allo-HSCT 后中枢神经系统慢性移植物抗宿主病(GVHD)的 12 例患者的临床及影像资料。其中男 8 例、女 4 例,年龄 3~51 岁,中位年龄 15 岁;急性淋巴细胞白血病 6 例,急性髓系白血病 3 例,T 淋巴母细胞瘤 1 例,骨髓异常增生综合征 1 例,再生障碍性贫血 1 例。主要临床表现:言语不清 5 例,其中 2 例伴有眼颤,1 例出现共济失调症状,1 例伴有双侧听力下降;3 例出现视物模糊、失明和凝视表现,其中 2 例合并有抽搐、间断意识丧失;1 例为 8 癫痫发作伴部分记忆丧失;3 例无明显临床症状。12 例患者中枢神经系统 cGVHD 的发病时间为移植术后 5~37 个月,中位数为 10 个月。

2. 检查方法

使用 GE Signa HD 3.0T 超导磁共振仪和 8 通道头线圈。扫描序列和参数:横轴面液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列 T₁WI(TR 2000 ms, TE 17 ms)和 T₂WI(TR 7800 ms, TE 145 ms)、横轴面 FSE T₂WI(TR 4100 ms, TE 126 ms)及横轴面 EPI 序列 DWI(TR 6000 ms, TE 90 ms, b=0, 1000 s/mm²),层厚 5 mm,间隔 1 mm,激励次数 2~4,视野 24 cm×24 cm。增强扫描常规采用横轴面 T₁WI,对比剂使用 Gd-DTPA,注射流率 2.5 mL/s,剂量 0.1 mmol/kg。

3. 图像分析

由 2 位有经验的影像科医师分别对 MRI 图像进行分析,主要观察内容包括病灶分布、形态和信号特点,对存在分歧的病例,经共同讨论后达成一致意见。

结 果

1. 病灶分布

本组 12 例患者均以白质受累为主,主要分布于深部、皮层下及侧脑室周围的脑白质区域,其中 3 例同时伴有小脑及深部核团受累,1 例脑干受累。本组所有患儿胼胝体均未见受累,9 例患者伴有不同程度的脑萎缩改变。

2. 病灶形态

病灶累及皮层下白质,呈弧形、U 型、脑回样及条状(图 1a);累及小脑者呈小团片状(图 1b);累及深部及侧脑室周围白质,呈对称或不对称分布、大片状和/或团片状(图 2);累及深部灰质团块及脑干者多呈小斑片状或小细条形(图 3、4)。

3. 信号特点

累及白质、小脑和脑干的病灶,在 T₁WI 上呈等或稍低信号,在 T₂WI 上呈等或高信号,在 FLAIR 序列 T₂WI 上呈等或高信号,2 例病灶表现为“核心+晕环”征;在 DWI 上部分位于深部及皮层下白质的病灶呈高信号,其它病灶呈等信号,2 例病灶可见“晕环”征;增强后 1 例病灶呈带有小缺口的环状强化,表现为“开环”征(图 5)。

讨 论

目前,allo-HSCT 已成为治疗造血系统疾病的重要方法之一,在临床上应用越来越广泛,移植后并发症也受到广泛关注。有研究显示,神经系统并发症是引起移植相关神经系统疾病和死亡的主要原因之一^[2],可占同种异体造血干细胞移植后并发症的 9%~14%^[3]。

GVHD 是指异基因移植物供者的免疫活性细胞(主要为 T 细胞)识别受者组织相容性抗原,并对其细胞进行免疫攻击,导致受者全身性组织损伤的一种疾病,临床上依据其发病时间,术后 100 天以内或以后发病者分别称为急性(acute GVHD, aGVHD)和慢性 GVHD(chronic GVHD, cGVHD)。aGVHD 主要发生于皮肤、肠道和肝脏,而 cGVHD 可发生于大部分器官。然而,对 GVHD 累及中枢神经系统者文献报道并不多^[4-6]。如何能对 allo-HSCT 后并发中枢神经系统 cGVHD 进行早期准确诊断,指导临床早期采取相应的治疗措施,具有重要的临床意义。

目前,相关文献报道中枢神经系统 cGVHD 主要有以下 3 种神经系统疾病相关临床表现:脑血管疾病、脱髓鞘疾病和免疫反应性脑炎^[7]。脑血管疾病主要表现为脑梗死、脑出血和腔隙综合征;脱髓鞘疾病相关表现可类似于急性脱髓鞘性脑脊髓炎或多发性硬化症;免疫性脑炎,则需要通过组织活检来明确诊断^[8]。

本组患者主要以脑白质受累为主,当病灶累及皮层下白质时,多表现为弧形、U 型、脑回样及条状,累

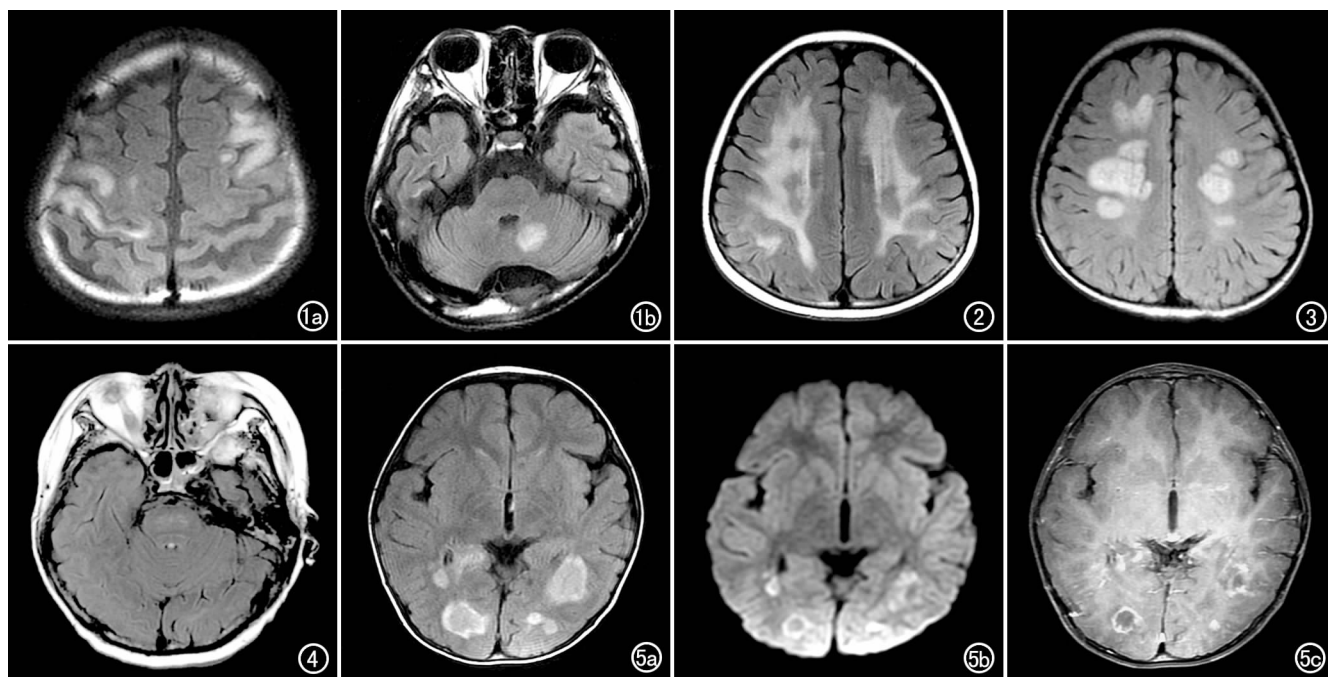


图 1 再生障碍性贫血患者,男,15 岁,行 allo-HSCT 术后 30 个月,全身皮肤呈皮革样改变,血压间断升高。

a) T_2 -FLAIR 序列显示双侧额叶皮层下有弧形、U 型和条状高信号灶;b) 颅底层面 T_2 -FLAIR 序列,显示左侧小脑内有类圆形高信号灶。

图 2 急性淋巴细胞白血病患者,男,10 岁,行 allo-HSCT 术后 8 个月,无明显临床症状。 T_2 -FLAIR 序列显示双侧额顶叶深部脑白质内可见呈对称分布的大片状高信号区。

图 3 急性淋巴细胞白血病患者,男,3 岁,allo-HSCT 术后 8 个月,言语不清。 T_2 -FLAIR 序列显示双侧额顶叶深部白质区内有多发团片状高信号灶,非对称分布。

图 4 急性髓系白血病患者,女,48 岁,行 allo-HSCT 术后 22 个月,无明显临床症状。 T_2 -FLAIR 序列显示脑干内多发细小条形高信号灶。

图 5 急性髓系白血病患者,男,4 岁,allo-HSCT 术后 11 个月,视物模糊,偶伴有失明。a) T_2 -FLAIR 序列显示双侧额枕叶深部白质内有呈非对称分布的多发团片状病灶,中心呈稍低信号,周围有高信号环绕,呈“核心+晕环”征;b)

DWI 序列上病灶表现为“晕征”;c) 增强扫描显示病灶表现为带有小缺口的环形强化,即“开环”征。

及深部白质者呈对称(或不对称)分布的大片状和(或)团片状病灶,累及小脑内白质呈团片状,累及脑干及深部核团者则呈小条形病灶。累及白质、小脑和脑干的病灶,在 T_1 WI 上呈等或稍低信号,在 T_2 WI 上呈等或高信号,在 T_2 -FLAIR 序列上呈等或高信号,部分病灶可见“核心+晕环”征象;DWI 上部分累及深部及皮层下白质病灶呈高信号,其它病灶则呈等信号,部分累及深部白质的病灶可见“晕环”征;增强后 1 例病灶呈带有小缺口的环状强化,表现为“开环”征。笔者认为,以上 MRI 表现的病理机制如下:①血管周围(或)血管壁内 T 细胞浸润所致的血管炎,造成脑血管周围的血脑屏障破坏,甚至导致血管壁坏死、血管腔破坏;②类似于多发性硬化样的脱髓鞘改变^[9-10]。亦有文献报道,当中枢神经系统慢性 GVHD 累及深部和皮层下白质区时, MRI 钆剂增强后可见点状及曲线样强化区域,本组病例中未见此征象^[9]。另有文献报道,造血干细胞移植后可并发脑膜移植抗宿主病, MRI 钆剂增强后显示幕上及幕下脑膜均可见点状及曲线样强化改

变^[11]。本组所有患者胼胝体均未见受累及。

本组 9 例患者伴有不同程度的脑萎缩样改变,表现为幕上脑室扩大、脑沟脑裂增宽,以脑皮质萎缩为著,与相关文献报道相同,考虑为移植后长期应用激素类及环孢素类药物有关^[12]。

本组患者的主要临床表现为言语不清、眼颤,共济失调、视物模糊、失明、凝视、抽搐、癫痫及间断意识丧失等,与其它造血干细胞移植后中枢神经系统并发症的临床表现相似,无明显特殊症状。本组患者出现中枢神经系统 cGVHD 相关症状距移植术的时间间隔为 5~37 个月,中位间隔时间为 10 个月,其是否为造血干细胞移植后中枢神经系统慢性 GVHD 的好发时间范围,有待进一步研究。

造血干细胞移植后并发中枢神经系统 cGVHD 主要应与进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)进行鉴别:后者是一种罕见的中枢系统脱髓鞘病变,由多瘤病毒种属中的 JC 病毒在体内激活所致。在接受免疫抑制治疗的血液病

造血干细胞移植或实体器官移植术后患者并发 PML 的报道近年来呈现增多趋势,其原因可能与新型强力免疫抑制药物的广泛应用有关^[13],MRI 表现为双侧脑白质区非对称分布圆形或椭圆形病灶,一般多发且远离脑室周围,好发于顶枕叶皮质下白质内,且有逐步融合增大的趋势;病灶在 T₁WI 上呈低信号,T₂WI 上呈高信号,T₂-FLAIR 序列上呈高信号,无占位效应,增强后多数病灶不强化^[14-15]。

综上所述,MRI 是发现血液病异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的有效手段,对本病的诊断及鉴别诊断具有重要价值,有利于指导临床制订最佳治疗方案。

参考文献:

- [1] 胡晓丽,李志强. 移植物抗宿主病与 T 细胞调控研究新进展[J]. 临床输血与检验,2017,19(3):309-312.
- [2] Uckan D,Cetin M,Yigitkanli I,et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children[J]. Bone Marrow Transplant,2005,35(1):71-76.
- [3] Syed FI,Couriel DR,Frame D,et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2016,30(4):887-898.
- [4] Armstrong D,Hawkins E,Rouah E,et al. Graft-Vs-host disease in the central nervous system[J]. Am J Clin Pathol,1997,107(3):379-379.
- [5] Rouah E,Gruber R,Shearer W,et al. Graft-versus-host disease in the central nervous system: a real entity[J]. Am J Clin Pathol,1988,89(4):543-546.
- [6] Focosi D,Kast RE,Maggi F,et al. Central nervous system graft-versus-host disease: consider progressive multifocal leukoencephalopathy among the differential diagnoses[J]. Bone Marrow Transplant,2007,40(11):1095-1096.
- [7] Grauer O,Wolff D,Bertz H,et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease[J]. Brain,2010,133(10):2852-2865.
- [8] Ruggiu M,Cuccuini W,Mokhtari K,et al. Case report: central nervous system involvement of human graft versus host disease: report of 7 cases and a review of literature[J/OL]. Medicine,2017,96(42):e8303. DOI:10.1097/MD.0000000000008303.
- [9] Terada M,Nakamagoe K,Obara N,et al. Chronic graft-versus-host disease presenting with multiple punctate intracranial lesions on contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. Intern Med,2017,56(3):363-368.
- [10] Sostak P,Padovan CS,Eigenbrod S,et al. Cerebral angiitis in four patients with chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant,2010,45(7):1181-1188.
- [11] Pechey V,Parratt J,Vo L,et al. Successful treatment of meningeal graft-versus-host disease in a haematopoietic stem cell transplant recipient[J]. Int J Hematol,2015,101(2):203-206.
- [12] 钱江潮,王菊香,周海霞,等. 急性淋巴细胞性白血病患者化疗后的脑 MRI 表现[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2005,10(3):123-124.
- [13] 范宇. 移植术后进行性多灶性脑白质病的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(17):3110-3112.
- [14] Singh N,Bonham A,Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients[J]. Transplantation,2000,69(4):467-472.
- [15] 李曼,李悦,高帅. 缺血性脑白质病变 DCE-MRI 药代动力学模型选择[J]. 放射学实践,2017,32(11):1122-1125.

(收稿日期:2019-02-17 修回日期:2019-05-15)