

## MRI manifestations of therapy-induced cerebral complications in leukemia

CHEN Hao, HONG Nan\*, SUN Chao, QUAN Guang-nan

(Department of Radiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the MRI features of cerebral complications induced by therapy in leukemia, and to analyze the causes of these complications. **Methods** Twenty-four leukemia patients underwent cerebral MR examinations, the images were reviewed retrospectively to diagnose and follow up the complications, then possible causes of the complications were analyzed according to medical records. **Results** Among 24 patients, 17 had two or more different complications, including intracranial hemorrhage ( $n=2$ ), cerebral infarction ( $n=2$ ), leukoencephalopathy ( $n=12$ ), cerebral atrophy ( $n=17$ ), posterior reversible encephalopathy syndrome ( $n=6$ ) and fungal infection ( $n=4$ ). Neurotoxicity of chemotherapeutic regimens and immunosuppression after bone marrow transplantation might be related to these complications. **Conclusion** Chemotherapy and immunosuppression might be the causes for cerebral complications in leukemia. MRI is an effective method to detect and follow up these complications.

**[Key words]** Leukemia; Chemotherapy; Bone marrow transplantation; Complications; Magnetic resonance imaging

## 白血病治疗相关的颅脑并发症 MRI 表现

陈 皓, 洪 楠\*, 孙 超, 权光南

(北京大学人民医院放射科, 北京 100044)

**[摘要]** **目的** 探讨白血病治疗相关颅脑并发症的 MRI 表现, 分析其可能原因。 **方法** 24 例经骨髓穿刺证实的白血病患者接受颅脑 MR 检查, 回顾性分析其 MRI 表现及随访后变化, 并结合白血病治疗过程及并发症诊治过程分析其可能原因。 **结果** MRI 发现 24 例患者均有颅脑并发症, 其中 17 例存在 2 种或以上并发症, 包括颅内出血 2 例, 脑梗死 2 例, 脑白质脱髓鞘病变 12 例, 脑萎缩 17 例, 可逆性后部白质脑病综合征 6 例, 真菌感染 4 例。其发生可能与化疗药及骨髓移植后免疫抑制有关。 **结论** 化疗药的神经毒性和移植后免疫功能受抑状态是导致白血病颅脑并发症的重要原因。MRI 是诊断和随访这些并发症的有效手段。

**[关键词]** 白血病; 化学治疗; 骨髓移植; 并发症; 磁共振成像

**[中图分类号]** R733.7; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2011)04-0706-04

白血病(leukemia)是青少年时期最常见的血液系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。近年来,化疗和骨髓移植的联合应用使得白血病的复发率降低,但药物的毒副作用及治疗相关免疫受抑所致的颅脑并发症也相应增多。随着

MRI 对于白血病患者的应用,对这些并发症的检出和诊断水平也逐渐深入。本文探讨治疗白血病导致的颅脑并发症的 MRI 表现及可能原因。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 5 月—2010 年 7 月在我院住院治疗的白血病患者 24 例,男 18 例,女 6 例,年龄 5~47 岁,平均(26.3±12.7)岁,均为骨髓穿刺证实。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)11 例,急性粒细胞白血病(M2)2 例,急性粒-单核细胞白血病(M4)4

[基金项目] 新世纪优秀人才支持计划(985-2-086-113)。

[作者简介] 陈皓(1982—),女,内蒙古赤峰人,博士,主治医师。研究方向:中枢神经系统磁共振研究。E-mail: chene0142@163.com

[通讯作者] 洪楠,北京大学人民医院放射科,100044。

E-mail: hongnan@bjmu.edu.cn

[收稿日期] 2010-10-26 [修回日期] 2010-11-17

例,急性单核细胞白血病(M5)3例,慢性粒细胞白血病(CML)4例。对2例仅进行化疗,对其余22例均进行化疗及骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)。20例有神经系统症状和体征,并均在临床表现出现后3天内接受颅脑MR检查。

1.2 入组标准 包括在白血病治疗过程中出现神经系统的症状和体征,立即行MR检查发现颅脑异常者;以及无神经系统临床表现,但治疗过程中两次MRI表现比较出现颅脑并发症者。所有患者无其他全身性及中枢神经系统疾病,均未接受颅脑放疗。

1.3 检查方法 24例患者在治疗期间接受过至少1次颅脑MR检查。采用GE Signa EXCITE HD 1.5T MR仪,8通道头线圈(8 HRBRAIN),扫描层厚5mm,间隔1.5mm,激励次数1,FOV 24cm。扫描序列包括平扫轴位T1W FLAIR, TR/TE 2200 ms/7.9 ms;轴位FSE T2W和Propeller FSE T2W, TR/TE 3700 ms/106 ms;轴位水抑制序列(FRFSE T2W FLAIR), TR/TE 8000 ms/124 ms;轴位EPI DWI,

TR/TE 5300 ms/66 ms,  $b=0,1000 \text{ s/mm}^2$ ; Gd-DTPA增强扫描包括轴位、矢状位、冠状位T1W FLAIR, TR/TE 1880~2200 ms/7.9~25.2 ms。

1.4 图像分析 由3位神经影像学医生分析MRI,包括颅脑MRI表现、影像学诊断以及部分病例的随访后变化;结合白血病的治疗过程及并发症的诊治过程对颅脑并发症原因进行分析。

## 2 结果

2.1 MRI表现 本组24例患者均在治疗过程中出现颅脑并发症,其中17例有2种或2种以上异常。颅内出血2例,1例为左侧颞叶大面积急性-亚急性期出血,1例为硬膜下出血(图1)。脑梗死2例,1例为左侧基底节区梗死,随访检查结果为DWI信号减低,另1例为左侧基底节区及枕叶梗死(图2),随访呈软化改变。脑白质脱髓鞘改变12例,表现为侧脑室旁白质斑片状或点状异常信号,FLAIR序列高信号(图3),6例随访时加重,2例变化不明显,其余4例未随访,脑白质脱髓鞘者均伴有脑萎缩。脑萎缩共17例,表现为脑



图1 患者男,35岁,CML,硬膜下出血 MRI示双侧硬膜下出血(箭),T1WI混杂信号提示为不同时期的出血 图2 患者男,40岁,ALL,脑梗死,患者化疗中出现右侧肢体乏力 A. MRI示左侧基底节区及枕叶 T2WI高信号病灶; B. DWI病灶为明显高信号,提示急性-亚急性期脑梗死 图3 患者男,14岁,ALL,脑白质脱髓鞘改变,骨髓移植后发生抽搐 FLAIR序列示双侧半卵圆中心斑片状高信号

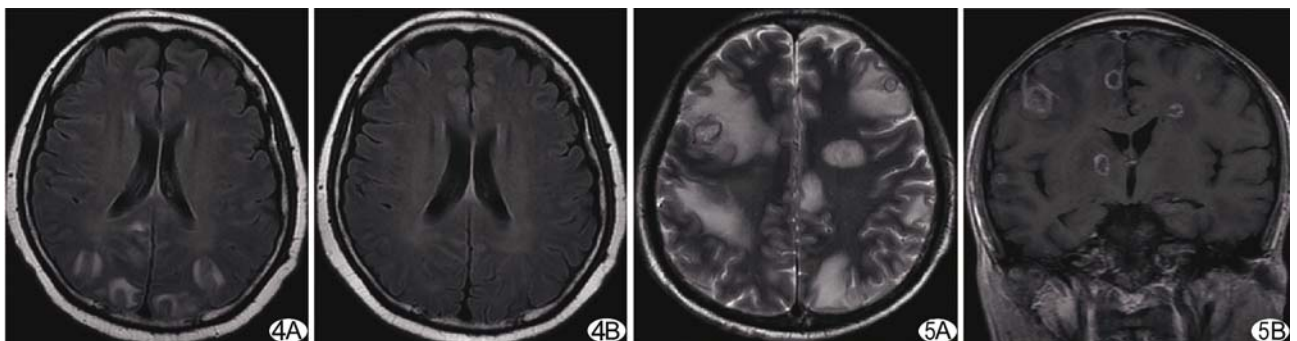


图4 患者女,31岁,ALL,PRES,骨髓移植后,增加CsA剂量后四肢抽搐 A. FLAIR序列示双侧顶枕叶皮质及皮层下环形高信号; B. 停用CsA后13天,症状好转,复查MRI示病变基本消失,诊断为PRES 图5 患者男,47岁,M4,真菌感染,骨髓移植后癫痫发作 A. 平扫T2WI示颅内多发病灶,周围水肿; B. 增强后环形强化,经穿刺证实为真菌感染

室扩大、脑沟脑池增宽,5 例随访时萎缩加重,8 例变化不显著,另 4 例未随访。6 例可逆性后部白质脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES),MRI 表现为主要累及双侧顶枕叶的脑后部异常,5 例治疗后明显好转(图 4),1 例未复查但症状好转。真菌感染 4 例,表现为颅内多发环形强化或轻度强化病灶(图 5),2 例穿刺病理证实为真菌感染,其余 2 例抗真菌治疗后 MRI 复查病变明显减小,临床诊断为真菌感染。

**2.2 临床过程与并发症的关系** 本组中出现脑血管并发症的 4 例患者中,2 例为 ALL,在化疗过程中均应用过左旋门冬酰胺酶(L-Asp);另 2 例为 CML,应用羟基脲及别嘌呤等治疗。17 例脑萎缩,其中 12 例伴有白质脱髓鞘改变,主要化疗用药包括环磷酰胺(CTX)、氨甲蝶呤(MTX)、阿糖胞苷(ara-C)及 L-Asp 等,均接受 BMT,术后为预防移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)及复发进行化疗,主要用药包括环孢菌素 A(CsA)、MTX、激素类药物,如地塞米松(DEX)等,且为预防或治疗中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL),治疗过程中进行过数次 ara-C+MTX+DEX 鞘内注射(1 例除外)。6 例 PRES 均发生于 BMT 后免疫抑制治疗过程中,2 例在增加 CsA 剂量后发生 PRES,另外 4 例接受常规 CsA 治疗,但发病后 CsA 血药浓度偏高,这些患者在 CsA 停用或减量后,临床症状和(或)影像学表现均明显好转。4 例真菌感染亦发生于免疫抑制治疗期间。

### 3 讨论

白血病化疗及移植相关颅脑并发症大致可归结如下:脑血管并发症、脑白质病变、PRES、脑萎缩、颅内感染以及继发颅内第二肿瘤<sup>[2]</sup>。应用于白血病的化疗药物的神经毒性、化疗及 BMT 后机体免疫受抑状态是导致颅脑并发症的主要原因。

本研究发现的脑血管并发症包括颅内出血及梗死。一些化疗药物,如治疗 ALL 的 L-Asp 可影响凝血因子的合成,导致凝血及抗凝功能减弱,增加出血和血栓形成的发生率<sup>[3]</sup>。白血病颅内出血可发生于脑内及脑外,以脑内出血常见,MRI 信号依血肿时期不同有所变化。本组 1 例 ALL 并发脑实质出血表现为左侧颞叶急性-亚急性期血肿,T1WI 等低信号、T2WI 低信号为主,杂以少许高信号。此例 ALL 患者的颅内出血可能与化疗中长期应用 L-Asp 有关。1 例 CML 患者在治疗过程中出现双侧硬膜下血肿,推测可能与

化疗药引起血管壁损伤等原因有关,MRI 信号混杂,提示混合存在不同时期的出血。脑梗死 2 例,MRI 表现为 T1WI 低、T2WI 高信号,FLAIR 及 DWI 为高信号,随访时表现符合脑梗死的影像学变化过程。梗死的发生可能与 L-Asp 所致抗凝功能障碍或白血病本身相关。L-Asp 导致最常见的颅内并发症是静脉窦血栓<sup>[4]</sup>,急性血栓表现为 T1WI、T2WI 高信号,静脉流空效应减弱或消失,磁共振静脉血管成像可直观地显示充盈缺损,但本组未发现此并发症。此外,白血病在诱导治疗期可发生弥散性血管内凝血,颅内表现为脑实质内多发小出血灶合并水肿,本组中亦未观察到此表现。

12 例脑白质脱髓鞘改变,MRI 表现为侧脑室旁多发斑点状或对称性斑片状 T1WI 低、T2WI 高信号病灶。化疗药尤其是 MTX 会导致脑白质病变,特别是鞘内注射或大剂量静脉注射时<sup>[5]</sup>,其机制可能是 MTX 引起神经胶质细胞的缺血性损伤,从而发生白质脱髓鞘改变。本组 12 例患者,除 1 例外,均为预防或治疗 CNSL 接受数次鞘内 MTX 注射,且均接受 BMT,可能是导致白质病发生的重要原因。其余化疗药如 ara-C、激素类药物等也可导致白质病变。MRI 是发现脑白质病变敏感的影像学方法,表现为侧脑室旁白质异常信号<sup>[6]</sup>,一般不累及灰质、皮质下 U 型纤维及胼胝体,占位效应少见,病变可逆或不可逆,严重者有进行性加重趋势,晚期可能有脑萎缩改变。本组患者 MRI 表现与此相符,且均伴有脑萎缩。8 例随访病例中,6 例白质病变加重,2 例变化不显著,但尚不能由此判断这些白质病变或脑萎缩是一过性或永久性的,原因是随访期间内化疗尚在进行。

脑萎缩患者 17 例,表现为两次 MRI 对比出现明显的脑室扩大、脑沟及脑池增宽,以白质萎缩为著。化疗或 BMT 均可导致可逆或不可逆的脑萎缩,特别是应用大剂量 MTX,激素类药物也是导致脑萎缩的原因之一<sup>[7-8]</sup>。本组 17 例均有 BMT 及 MTX 或激素用药史,可以解释脑萎缩的发生。

PRES 是一组主要累及后循环的综合征,及时治疗后可恢复,病因包括高血压脑病、子痫、慢性肾功能不全、应用免疫抑制剂和细胞毒性药物等<sup>[9-11]</sup>。免疫抑制剂 CsA 是白血病并发 PRES 的最常见原因,其机制可能与药物的直接毒副作用破坏血脑屏障有关<sup>[9]</sup>。MRI 是诊断 PRES 的首选影像学方法,表现为以双侧顶枕叶为主的皮质及皮质下 T1WI 低、T2WI 高信号病变,FLAIR 为高信号,额叶、颞叶、小脑、脑干及基底

节区等亦可发生,病灶多为双侧性,可不完全对称,皮质及皮质下病变为环形,其余部位则呈片状,增强后无强化或轻度脑回状强化。因病变主要为血管源性水肿,DWI 多为等或低信号。发生 PRES 后,若及时停用致病药物,患者的临床及影像学表现可恢复正常或发病前水平;若不及时治疗,病变可能恶化为细胞毒性水肿,DWI 信号增高,易发展为不可逆的脑梗死。本组 6 例 PRES 患者,MRI 表现与既往研究所见相符<sup>[11]</sup>。所有患者均发生在 BMT 后,其中 2 例在增加 CsA 剂量后出现,另外 4 例为常规 CsA 治疗,但发病后查 CsA 血药浓度偏高。5 例在 CsA 停用或减量后症状好转,MRI 随访亦明显好转,1 例未复查 MRI 但症状好转,推测 CsA 毒性作用可能正是导致 PRES 发生的原因。

白血病化疗及 BMT 后为预防 GVHD 及复发所使用免疫抑制和激素类药物都会导致免疫功能受损,而真菌感染是常见并发症。颅内真菌感染 MRI 特征包括 T1WI 低、等或稍高信号,T2WI 等或高信号,增强后呈结节状、环状明显或轻度强化,病变内可出血。本组 4 例均发生于 BMT 术后,MRI 表现为灰白质交界或深部实质多发环形强化病灶,诊为颅内感染,2 例病理证实为真菌感染,另外 2 例经抗真菌治疗后复查,病变均有缩小,亦诊为真菌感染。此外,细菌、病毒、弓形体等也是免疫受抑后颅内感染的致病菌,有相应影像学表现,但本组未涉及这些感染类型。

白血病在化疗及 BMT 后继发第二肿瘤的危险性增高,特别是移植后长期存活的患者<sup>[12-13]</sup>,最常见的继发肿瘤为胶质瘤,其余还包括脑膜瘤、淋巴瘤及肉瘤等。本组中无颅内继发肿瘤的病例,可能与随访时间较短有关。此外,颅脑放疗也是颅脑并发症产生的原因之一,可导致脑血管病变、白质病变、脑萎缩及继发肿瘤等<sup>[1]</sup>,本组研究对象因未进行过颅脑放疗,所以本文未涉及此类并发症,但不能排除有些并发症是白血病本身导致的可能性,如脑出血、脑梗死及颅内感染。

白血病治疗相关颅脑并发症有时需与白血病的颅脑浸润相鉴别。白血病脑实质浸润表现为明显强化的脑内肿块,周围水肿及占位效应不显著,与感染灶及其他继发肿瘤不同;白质浸润多为单侧脑白质受累,而脑白质病则表现为双侧病变。粒细胞肉瘤侵犯颅内 MRI 表现为 T1WI 等或低、T2WI 等或高信号,增强

后均匀明显强化,囊变、坏死少见,瘤内无钙化,可与继发脑膜瘤相鉴别。

总之,白血病化疗药物及 BMT 后免疫功能受抑是导致颅脑并发症的重要原因,颅脑 MR 是检出、诊断及随访这些并发症的有效手段。

#### [参考文献]

- [1] 周仲佑,陈武标,葛湛,等.白血病的 CT、MRI 诊断价值.中国医学影像技术,2009,25(13):111-113.
- [2] Vazquez E, Lucaya J, Castellote A, et al. Neuroimaging in pediatric leukemia and lymphoma: differential diagnosis. *RadioGraphics*, 2002,22(6):141-1428.
- [3] 武万水,刘桂兰,张乐萍.左旋门冬酰胺酶治疗白血病患儿对凝血功能的影响.实用儿科临床杂志,2006,21(9):555-556.
- [4] Ho CL, Chen CY, Chen YC, et al. Cerebral dural sinus thrombosis in acute lymphoblastic leukemia with early diagnosis by fast fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR image: a case report and review of the literature. *Annals of Hematology*, 2000, 79(2):90-94.
- [5] Shuper A, Stark B, Kornreich L, et al. Methotrexate treatment protocols and the CNS: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol*, 2000,15(9):573-580.
- [6] Ball WS Jr, Prenger EC, Ballard ET. Neurotoxicity of radio/chemotherapy in children: pathologic and MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1992,13(2):761-776.
- [7] Jager HR, Williams EJ, Savage DG, et al. Assessment of brain changes with registered MR before and after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996,17(7):1275-1282.
- [8] 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.中国小儿血液,2005,10(3):123-124.
- [9] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500.
- [10] Weidauer S, Gaa J, Sitzer M, et al. Posterior encephalopathy with vasospasm: MRI and angiography. *Neuroradiology*, 2003, 45(12):869-876.
- [11] 胡洁,赵红军,徐勋华,等.可逆性后部脑病综合症的影像学表现及诊断.临床放射学杂志,2009,28(1):128-131.
- [12] Benya EC, Goldman S. Bone marrow transplantation in children: imaging assessment of complications. *Pediatr Clin North Am*, 1997,44(3):741-761.
- [13] Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1997, 336(13): 897-904.