

论著

文章编号:1000-5404(2013)05-0460-04

儿童结节性硬化症脑白质磁共振弥散加权成像及 ADC 值测量

高雅丽¹, 蔡金华¹, 程敏² (400014 重庆, 重庆医科大学附属儿童医院: 放射科¹, 神经内科²)

[摘要] **目的** 探讨结节性硬化症(TSC)儿童与正常儿童脑白质磁共振表观弥散系数(ADC)值差异以及 TSC 儿童脑白质 ADC 值与临床相关性。**方法** 回顾性分析 52 例经临床确诊的 TSC 的 MRI 图像,按年龄分组,测量脑白质 ADC 值,并以同期性别和年龄相匹配的健康体检儿童作为对照;同时按照临床有无癫痫、智力障碍或孤独症对病情严重程度进行评分,分析病情严重程度与 ADC 值之间的相关性。**结果** 各年龄组 TSC 患者额、顶、枕、颞叶及小脑白质 ADC 值均高于对照组脑白质 ADC 值,其中除 1~3 岁年龄组颞叶和小脑以及 >12~18 岁年龄组小脑外($P>0.05$),其余各年龄组各部位脑白质 ADC 值均与对照组有显著差异($P<0.05$)。大脑各部位脑白质 ADC 值增加与临床病情严重程度之间存在显著相关性($P<0.05$)。**结论** TSC 儿童脑白质 ADC 值升高,反映了脑白质髓鞘破坏或发育障碍,可能是 TSC 临床出现认知障碍的主要基础。

[关键词] 结节性硬化症;儿童;脑白质;表观弥散系数

[中图分类号] R445.2; R742.89; R748

[文献标志码] A

Magnetic resonance diffusion-weighted imaging and ADC value measurement in the white matter of children with tuberous sclerosis complex

Gao Yali¹, Cai Jinhua¹, Cheng Min² (¹Department of Radiology, ²Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] **Objective** To compare the magnetic resonance (MR) apparent diffusion coefficient (ADC) values in the white matter of children suffered from tuberous sclerosis complex (TSC) with those of healthy controls, and to explore the association of ADC values with the severity of neurological symptoms. **Methods** Fifty-two patients with clinically confirmed TSC who underwent MR diffusion-weighted imaging our hospital during December 2007 to June 2012 were enrolled. The ADC values were measured in the frontal, parietal, occipital, temporal and cerebellar white matter, and were compared with those in age-matched healthy controls. According to the presence of epilepsy, mental retardation and autism, the neurological severity scoring was conducted, and the correlation of neurological severity with ADC values was analyzed. **Results** ADC values of the white matter were higher in the TSC patients compared with the healthy controls, and the increase of ADC values reached statistical significance in all regions and all age groups ($P<0.05$) except for the temporal and cerebellar white matter in the age group between 1 and 3 years old and the cerebellar white matter in the age group between 12.1 and 18 years old ($P>0.05$). There was significantly positive correlation between the ADC values and the neurological severity of the TSC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of ADC values in the white matter of TSC children indicates white matter myelination impairment or development disorder, which may be the basis of cognitive disorder in clinic.

[Key words] tuberous sclerosis complex; children; white matter; apparent diffusion coefficient

Supported by the Foundation of Chongqing Municipal Education Committee (KJ080313). Corresponding author: Cai Jinhua, E-mail: cjh710506@tom.com

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种较为常见的神经皮肤综合征,可引起脑、肾、心、肺以及皮肤等多器官受累,但以神经系统受累最为严重,临床常出现难治性癫痫、认知障碍、行为异常等并

发症^[1]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断和评估脑部病变的重要手段,最近研究^[2]发现,TSC患者影像学表现正常的脑白质也可能存在隐匿性病变。MR弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)与常规形态学成像不同,可以在分子水平上敏感地反应脑组织水分子弥散状态,有可能发现脑白质微观结构的潜在病变^[3]。本研究通过一组TSC病例MR弥散加权成像的回顾性分析及表观弥散系数

[基金项目] 重庆市教委基金(KJ080313)

[通信作者] 蔡金华, E-mail: cjh710506@tom.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121229.1008.006.html> (2012-12-29)

(apparent diffusion coefficient, ADC)值测量,观察 TSC 儿童脑白质与正常儿童脑白质的差异,并初步探讨 TSC 患儿脑白质 ADC 值异常与临床表现的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年12月至2012年6月在重庆医科大学附属儿童医院就诊且临床及影像学资料完整的 TSC 52例,其中男性34例,女性18例,年龄1.2~18(8.6±3.5)岁。所有病例按1998年美国 TSC 协会诊断标准明确诊断。患者按1~3岁、>3~6岁、>6~12岁、>12~18岁分为4组。选择同期行颅脑 MR 检查的性别和年龄相匹配的健康体检者52例为对照组,其中男性34例,女性18例,年龄1.2~17.5(8.6±3.5)岁。

1.2 方法

1.2.1 MR 扫描 MR 检查使用美国通用电器公司1.5 T Signa HD 磁共振仪,所有患者及正常对照组行 MR T₁加权(T₁WI)、T₂加权(T₂WI)、T₂液体衰减反转恢复(fluid attenuation inversion recovery, T₂Flair)及 DWI 成像,其中 DWI 采用回波平面成像(echo planar imaging, EPI),层厚5 mm,层间距0.5 mm,视野:220 mm×260 mm,矩阵:256×256,TR 5 000 ms,TE 130 ms,在相互垂直的 x、y、z 轴3个方向施加弥散梯度,弥散敏感系数 b 值分别为0和1 000。

1.2.2 ADC 值测量 在 AW4.4 后处理工作站上利用随机软件重建出 ADC 图,并测量 ADC 值,感兴趣区分别选择额叶(侧脑室前角水平)、顶叶(侧脑室顶部水平)、枕叶(侧脑室后角水

平)、颞叶(侧脑室颞角水平)及小脑(四脑室水平),尽量避开脑室、皮层及病灶,ADC 值取双侧平均值。

1.2.3 临床病情严重程度评分 根据 Chou 等^[4]的评分系统,由1名高年资神经科医师评估,癫痫、智力发育落后以及孤独症分别计1分,所得评分代表患者临床病情严重程度。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件分析。两组 ADC 值之间差异采用独立样本 t 检验,TSC 临床病情严重程度与 ADC 值变化的相关性采用 Spearman 相关分析。

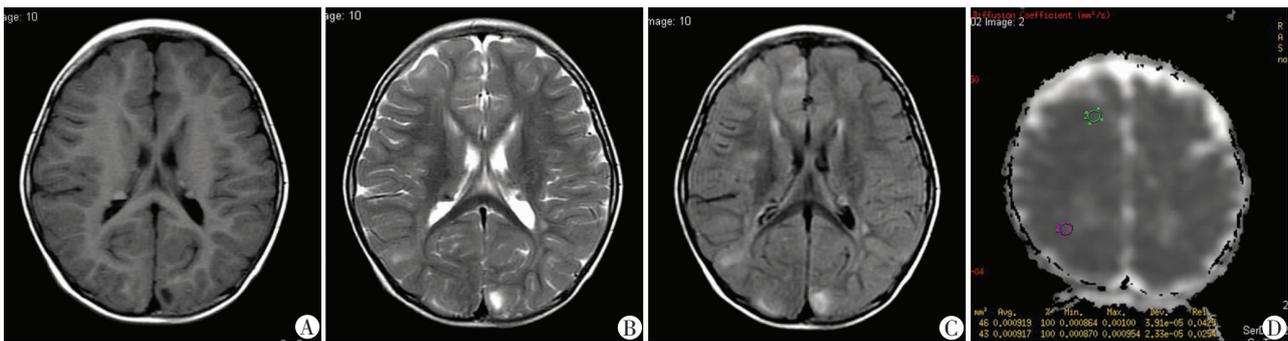
2 结果

2.1 TSC 常规 MRI 表现

47例均发现室管膜下多发结节影,T₁WI呈高或稍高信号(图1A、2A),T₂WI呈稍低信号(图1B、2B),结节大小不一,边界清楚,多位于侧脑室壁,并向脑室内不同程度突入。45例发现皮层或皮层下结节影,T₁WI呈稍低信号,T₂WI呈稍高信号,T₂Flair呈明显高信号(图1C、2C),病灶多位于额叶、顶叶及枕叶,双侧不对称,部分病灶发生囊变。所有病例深部脑白质未见明显信号改变。

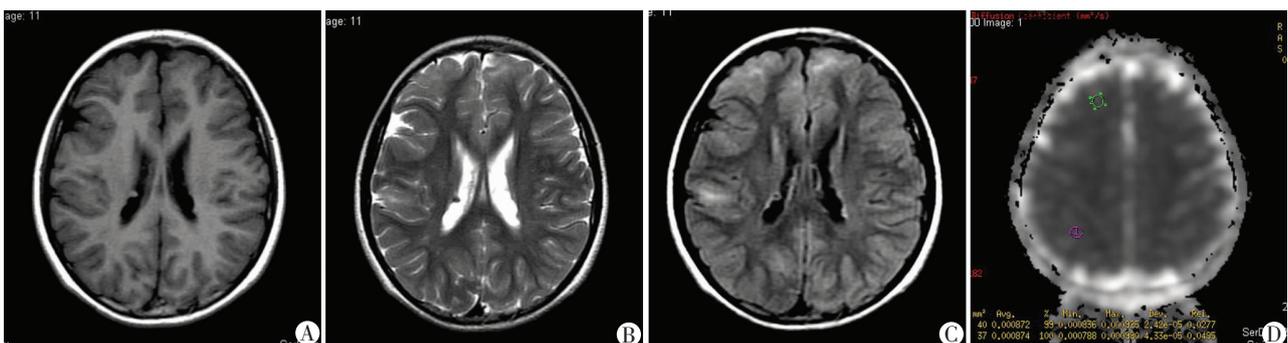
2.2 TSC 组与正常对照组 ADC 值比较

各年龄组所选感兴趣区脑白质 ADC 值均高于对照组(图1D、2D),除1~3岁年龄组颞叶和小脑、>12~18岁年龄组小脑 ADC 值与对照组无显著差异外($P>0.05$),其余各年龄组各部位脑白质 ADC 值与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。



A: T₁WI 呈稍高信号;B: T₂WI 呈稍低信号;C: T₂Flair 示右额叶及双顶叶皮层多发斑片状高信号;D: ADC 图像;右侧顶、额叶脑白质 ADC 均值分别为 $919 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ 和 $917 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$;双侧侧脑室室管膜下示多发结节影

图1 3岁结节性硬化症男孩脑 MRI 表现



A: T₁WI 呈稍高信号;B: T₂WI 呈稍低信号;C: T₂Flair 示双侧额叶及右顶叶皮层斑片状高信号;D: ADC 图像;右侧顶、额叶脑白质 ADC 均值分别为 $872 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ 和 $874 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$;双侧侧脑室室管膜下示多发结节影

图2 15岁结节性硬化症男孩脑 MRI 表现

表1 不同年龄段 TSC 组与对照组不同部位 ADC 值比较 ($\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)

| 年龄段 | 组别 | n | 额叶 | 顶叶 | 枕叶 | 颞叶 | 小脑 |
|---------|------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1~3岁 | TSC组 | 7 | 918.3 ± 17.9 ^a | 913.5 ± 19.8 ^a | 920.2 ± 15.6 ^a | 888.6 ± 14.6 | 899.8 ± 16.2 |
| | 对照组 | 7 | 881.4 ± 32.7 | 880.3 ± 29.2 | 878.5 ± 35.1 | 875.9 ± 22.0 | 891.4 ± 18.5 |
| | P值 | | 0.023 | 0.036 | 0.020 | 0.230 | 0.120 |
| >3~6岁 | TSC组 | 11 | 908.9 ± 25.6 ^a | 915.9 ± 30.3 ^a | 924.7 ± 28.4 ^a | 913.4 ± 25.3 ^a | 912.1 ± 24.8 ^a |
| | 对照组 | 11 | 876.9 ± 27.0 | 876.8 ± 26.2 | 872.6 ± 25.6 | 874.4 ± 33.9 | 869.9 ± 32.8 |
| | P值 | | 0.042 | 0.026 | 0.004 | 0.031 | 0.025 |
| >6~12岁 | TSC组 | 23 | 900.7 ± 39.8 ^a | 895.4 ± 41.9 ^a | 914.2 ± 28.3 ^a | 882.7 ± 35.9 ^a | 890.3 ± 41.7 ^a |
| | 对照组 | 23 | 856.6 ± 33.0 | 848.4 ± 37.6 | 870.0 ± 34.5 | 836.7 ± 29.2 | 853.2 ± 32.0 |
| | P值 | | 0.043 | 0.047 | 0.027 | 0.022 | 0.041 |
| >12~18岁 | TSC组 | 11 | 875.7 ± 33.0 ^a | 877.7 ± 33.5 ^a | 862.0 ± 35.3 ^a | 832.7 ± 38.4 ^a | 823.6 ± 53.1 |
| | 对照组 | 11 | 832.4 ± 27.5 | 830.7 ± 29.3 | 817.1 ± 36.7 | 780.1 ± 38.1 | 797.3 ± 34.0 |
| | P值 | | 0.021 | 0.016 | 0.037 | 0.025 | 0.292 |

2.3 ADC 值变化与 TSC 临床病情严重程度的关系

52例中,有癫痫发作48例(92.3%),智力发育落后35例(67.3%),孤独症15例(28.8%)。病情分级评分3分者11例,2分者24例,1分者17例。除小脑白质外,大脑各部位脑白质ADC值升高程度与临床病情分级之间存在显著相关性($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同部位 ADC 值变化与临床病情严重程度(病情分级评分)相关性分析

| 病情分级评分 | n | 额叶白质 | 顶叶白质 | 枕叶白质 | 颞叶白质 | 小脑白质 |
|--------|----|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1分 | 17 | 33.6 ± 6.8 | 34.2 ± 5.7 | 34.3 ± 10.3 | 31.3 ± 7.9 | 37.4 ± 8.7 |
| 2分 | 24 | 44.5 ± 9.2 | 41.1 ± 11.2 | 43.7 ± 12.2 | 48.8 ± 13.2 | 42.5 ± 11.7 |
| 3分 | 11 | 59.4 ± 4.3 | 56.8 ± 8.4 | 49.8 ± 8.9 | 63.0 ± 6.9 | 45.1 ± 9.6 |
| r值 | | 0.355 | 0.321 | 0.279 | 0.445 | 0.244 |
| P值 | | 0.010 | 0.020 | 0.045 | 0.001 | 0.081 |

3 讨论

TSC是由TSC1和TSC2基因突变所致的一种常染色体显性遗传性疾病,基因突变引起相应蛋白产物Hamartin和Tuberin生成不足,影响发育早期个体的细胞分化、增殖及迁移,从而导致脑、肾、心脏、肺等多器官多系统错构瘤样损伤^[5]。中枢神经系统受累是TSC的常见表现,也是引起并发症和导致死亡的主要原因。近年来,神经影像学的发展使TSC的早期诊断和预后评估成为可能,目前有关TSC的神经影像学研究多集中在皮层/皮层下结节、室管膜下结节以及巨细胞型星形细胞瘤等并发症方面^[6-7],而对于TSC患者脑白质病变的研究报道则较少,最近国外部分研究^[8-10]发现,TSC除了皮层/皮层下病变外,脑白质也可能存在微结构的变化,这种变化主要表现在脑白质内水分子弥散特性的改变,其病理基础可能是脑白质纤维髓鞘结构的异常。由于儿童处于生长发育期,各年龄段因脑白质髓鞘化程度不同,其ADC值可能存在较大差异。鉴于此,本研究对一组儿童TSC患者按年龄进行分组测量了脑白质ADC值,并以年龄相匹配的健康儿童作为对照,结果发现各年龄段各部位脑白质ADC值

均高于正常对照组,这一结果说明,TSC脑部病变除了目前常规MR成像所能发现的一些形态和信号改变外,表现正常的脑白质也存在隐匿性病变,DWI成像以及ADC值测量可以敏感地发现这些病变,这为TSC的影像学评估提供了又一量化指标。

DWI成像是在分子水平上的MR成像技术,主要反映组织内水分子弥散状态,其主要量化指标为ADC值,可通过图像重建获得,组织内水分子弥散较快,则ADC值升高,反之,ADC值降低。脑白质ADC值与髓鞘化程度有关,随年龄增加,脑白质髓鞘不断成熟,ADC值逐渐降低,本组健康对照者的脑白质ADC值测量也说明了这一规律。在TSC患者,ADC值升高可能主要源自脑白质髓鞘化的异常,包括髓鞘脱失和髓鞘发育的延迟,髓鞘结构的异常导致神经纤维内的水分子弥散运动呈现无方向性增强,从而引起ADC值升高^[8];其次,由于基因突变导致发育过程中脑白质内结构紊乱,包括胶质增生、神经元和胶质细胞肥大及数量增多等,引起水分子弥散状态的改变,也可能是导致脑白质ADC值升高的原因之一^[8-9];另外,癫痫的反复发作导致相邻脑白质水肿,细胞外水含量增多,水分子自由度增加,从而也可引起ADC值增加。本组病例中,1~3岁年龄组颞叶和小脑、>12~18岁年龄组小脑ADC值与对照组无显著差异,这可能主要与所测脑区远离病变有关,回顾分析这两组患者的MRI图像,相应脑区没有明显的皮层或皮层下结节,这也从另一个角度说明,脑白质隐匿性病灶的存在及严重程度可能与相邻皮层或皮层下结节性病灶的反复发作有关。此外,这2组病例样本量相对较小,不能完全排除测量误差所致。至于各年龄组中各部位ADC值差异的不同,我们认为可能与病变的严重程度有关,病变严重的年龄组和部位,其脑白质受累的程度可能较重,另外发病时间可能也是影响因素之一,由于脑白质髓鞘化是一个不断成熟的过程,发病时间越早,病程越长,脑白质髓鞘受累的可能性就越大,髓鞘损害的程度也就越严重。

本研究采用Chou等^[4]的评分方法,根据有无癫

痫、智力障碍、孤独症对临床病情严重程度进行评分,并将ADC值与临床病情严重程度进行了相关性分析,结果发现ADC值与临床病情严重程度之间存在明显的相关性,本组中评分较低者多以单纯的癫痫为主要表现,ADC值增加较少,而评分较高者均伴有智力低下和孤独症等认知障碍,ADC值增加较明显。脑部ADC值增加的病理基础主要是脑白质髓鞘的破坏或发育异常,髓鞘结构的不完整性导致了神经传导速度的降低和传导方向的紊乱,这可能是引起TSC某些临床表现,特别是认知障碍的主要原因之一^[2, 10]。

总之,TSC患儿脑白质ADC值高于正常儿童,反映了脑白质髓鞘化受损或发育延迟,这一脑白质微观结构的改变可能是TSC临床上出现认知障碍的主要病理基础。ADC值测量在TSC病情评估及判断预后等方面具有一定的价值。

参考文献:

[1] Franz D N, Bissler J J, McCormack F X. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations[J]. *Neuropediatrics*, 2010, 41(5): 199-208.
[2] Peters J M, Sahin M, Vogel-Farley V K, et al. Loss of white matter microstructural integrity is associated with adverse neurological outcome in tuberous sclerosis complex[J]. *Acad Radiol*, 2012, 19(1): 17-25.
[3] 张艳伟, 胡俊, 黎海涛, 等. 兔严重烧伤早期脑水肿MR弥散成像

的实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(24): 2619-2622.

[4] Chou J J, Lin K L, Wong A M, et al. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2008, 12(2): 108-112.
[5] Boer K, Crino P B, Gorter J A, et al. Gene expression analysis of tuberous sclerosis complex cortical tubers reveals increased expression of adhesion and inflammatory factors[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(4): 704-719.
[6] Gallagher A, Grant E P, Madan N, et al. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex[J]. *J Neurol*, 2010, 257(8): 1373-1381.
[7] Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, et al. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review[J]. *Folia Neuropathol*, 2010, 48(3): 139-149.
[8] Krishnan M L, Commowick O, Jeste S S, et al. Diffusion features of white matter in tuberous sclerosis with tractography[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(2): 101-106.
[9] Arulrajah S, Ertan G, Jordan L, et al. Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in children and young adults with tuberous sclerosis complex[J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(11): 781-786.
[10] Carson R P, Van-Nielen D L, Winzenburger P A, et al. Neuronal and glia abnormalities in Tsc1-deficient forebrain and partial rescue by rapamycin[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 369-380.

(收稿:2012-09-22;修回:2012-12-10)

(编辑 汪勤俭)

(上接 455 页)

2 讨论

AEF是食管异物最严重的并发症,发生率低,死亡率高。其典型的临床表现为Chiari's三联征^[2],即胸骨后疼痛、信号性出血、致命性大出血。由于AEF发病凶险,早期诊断及对损伤进行准确定位对患者的预后尤为重要。胸部增强CT能有效观察食管壁的完整性及纵隔血管损伤情况,具有重要诊断价值。对食管异物较尖锐、存留时间较长,尤其是嵌顿在食管第2狭窄处的患者,其进展为纵隔感染及AEF风险较大,异物取出前必须行胸部增强CT检查。临床医生应具备一定阅片能力,以便结合临床症状及影像学表现对患者病情作出及时正确的判断。食管异物压迫损伤和继发感染,是形成假性动脉瘤进而发展为AEF的重要因素。因此,饮食管理及合理使用抗生素在控制疾病进展中起着重要作用。在异物取出前后采取严格禁食,并预防性使用广谱抗生素是减少AEF发生的有效途径。AEF形成初期,由于瘘口较小,患者可出现少量呕血,称为信号性出血,此时出血可被凝血块阻塞而暂时停止。但随着炎症的发展和反复出血,瘘口也逐渐增大,最终破裂发生致命性大出血。因此,信号性出血往往是发生致命性大出血的先兆^[3],其间隔时间为2h至3d不等,一旦出现应引起高度重视,须立即复查胸部增强CT以了解疾病进展情况。目前尚无保守治疗食管异物并发AEF成功的报道,一经确诊应立即行开胸手术或血管腔内支架修复术,但成功率不高^[4-5]。这类患者多因术前感染未

完全控制,术后感染持续存在甚至加重,进而引起主动脉修补部位再次破裂出血,导致患者死亡。因此,抗感染在整个治疗环节具有十分重要的意义。临床医生只有通过提高对本病的认识,做到早预防、早诊断、早治疗,才能有效降低其死亡率,改善患者预后。

参考文献:

[1] Jonker F H, Heijmen R, Trimarchi S, et al. Acute management of aortobronchial and aorto-esophageal fistulas using thoracic endovascular aortic repair[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(5): 999-1004.
[2] Hunt I, Hartley S, Alwahab Y, et al. Aorto-esophageal perforation following ingestion of razorblades with massive haemothorax[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31(5): 946-948.
[3] Chen A P, Yu H, Li H M, et al. Aorto-esophageal fistula and aortic pseudoaneurysm induced by swallowed fish bone: a report of two cases[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(Suppl 2): S17-S19.
[4] Chen X, Li J, Chen J, et al. A combined minimally invasive approach for the treatment of aorto-esophageal fistula caused by the ingestion of a chicken bone: case report and literature review[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 67(2): 195-197.
[5] Zhang X, Liu J, Li J, et al. Diagnosis and treatment of 32 cases with aorto-esophageal fistula due to esophageal foreign body[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(2): 267-272.

(收稿:2012-12-04;修回:2012-12-17)

(编辑 王红)