

误诊为静脉窦血栓及脑炎的颅内弥漫性脑膜黑色素细胞增生症1例

杨章林^{1,2}, 孙 华¹, 牛 皓¹, 周继坤¹

¹解放军总医院京南医疗区, 北京 100071; ²解放军总医院第一医学中心急诊医学科, 北京 100853

摘要: **背景** 颅内原发性弥漫性脑膜黑色素细胞增生症(diffuse meningeal melanocytic hyperplasia, DLM)是一种罕见的高分化恶性或交界性肿瘤。多见于儿童, 成人病例罕见。**目的** 报告1例颅内原发性弥漫性脑膜黑色素细胞增生症从误诊到确诊、治疗的过程, 为提高临床诊治能力提供参考。**方法** 回顾性分析2018年7月12日于解放军总医院第一医学中心急诊科就诊并随访的1例颅内原发性弥漫性脑膜黑色素细胞增生症病例资料, 并复习相关文献。**结果** 患者为21岁男性青年, 以癫痫、颅内压升高起病。颅脑MRI平扫未见异常, MRI增强显示沿脑沟片状强化, 局部脑膜增厚、强化, 双侧海绵窦增厚、明显强化。先后误诊为静脉窦血栓和病毒性脑炎, 后行侧脑室-腹腔分流及颅内病变活检术, 病理诊断明确为DLM。经过全脑放疗30次, 患者生存4年。**结论** DLM因黑色素含量差异, MRI表现存在差异性, 容易误诊, 确诊依赖病理学检查。早期准确诊断、术中尽量切除病变、辅助放化疗及免疫治疗是提高预后的关键。

关键词: 静脉窦血栓; 脑炎; 脑肿瘤; 黑色素细胞增生症; 误诊学

中图分类号: R739.4

文献标志码: B

文章编号: 2095-5227(2025)08-0805-03

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24103101

引用本文: 杨章林, 孙华, 牛皓, 等. 误诊为静脉窦血栓及脑炎的颅内弥漫性脑膜黑色素细胞增生症1例 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (8): 805-807.

Intracranial diffuse meningeal melanocyte hyperplasia misdiagnosed as venous sinus thrombosis and encephalitis: A case report and literature review

YANG Zhanglin^{1,2}, SUN Hua¹, NIU Hao¹, ZHOU Jikun¹

¹Southern Medical Branch of PLA General Hospital, Beijing 100071, China; ²Department of Emergency Medicine, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SUN Hua. Email: 190612668@qq.com

Abstract: Background Diffuse meningeal melanocytic hyperplasia (DLM) is a rare, well-differentiated malignant or borderline tumor. It is more common in children, and even rarer in adults. **Objective** To report a case of DLM in the brain and provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical data about a patient with intracranial primary diffuse meningeal melanocytic hyperplasia who visited to the Emergency Department of the First Medical Center of PLA General Hospital on July 12, 2018 were retrospectively analyzed, and the relevant literatures were reviewed. **Results** The patient was a 21-year-old male who initially presented with seizures and signs of increased intracranial pressure. The plain cranial MRI showed no abnormalities; however, the contrast-enhanced MRI revealed sheet-like enhancement along the cerebral sulci, with localized thickening and enhancement of the meninges, and notable thickening and enhancement of the bilateral cavernous sinuses. The case was initially misdiagnosed as venous sinus thrombosis and viral encephalitis. Subsequently, the patient underwent a lateral ventricular-peritoneal shunt and intracranial lesion biopsy, with the pathological diagnosis confirming DLM. Following 30 sessions of whole-brain radiotherapy, the patient had a survival period of 4 years. **Conclusion** DLM exhibits varying MRI manifestations due to differences in melanin content, which may lead to misdiagnosis. Definitive diagnosis relies on pathological examination. Key strategies for improving prognosis include early and accurate diagnosis, maximal resection of lesions during surgery, adjuvant radiotherapy and chemotherapy, and immunotherapy.

Keywords: venous sinus thrombosis; encephalitis; brain tumors; melanocyte hyperplasia; misdiagnosics

Cited as: Yang ZHL, Sun H, Niu H, et al. Intracranial diffuse meningeal melanocyte hyperplasia misdiagnosed as venous sinus thrombosis and encephalitis: A case report and literature review [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(8): 805-807.

颅内原发性弥漫性脑膜黑色素细胞增生症(diffuse meningeal melanocytic hyperplasia, DLM)是近年来逐渐被认识的一类罕见肿瘤^[1]。随着影像

学和病理学技术的不断进步, 国内外关于DLM的报道逐渐增多。其主要特征为黑色素细胞广泛侵犯软脑膜, 以脑桥、颞叶和小脑为主。由于其临床表现缺乏特异性, 部分病例在头颅MRI平扫中未见异常, 致使早期误诊和误治的发生率较高。临床医师对于MRI平扫阴性但颅内压升高的患者,

收稿日期: 2024-10-31

第一作者: 杨章林, 主治医师。Email: 214540972@qq.com

通信作者: 孙华, 主治医师。Email: 190612668@qq.com

应考虑排除脑膜黑色素细胞增生症的可能。现报告解放军总医院第一医学中心收治的1例病理活检前诊断为静脉窦血栓、病毒性脑炎的DLM,并结合相关文献资料对该病进行总结,以提高临床医师及放射科医师对该病的认识。

1 病例资料

患者,男,21岁,因“发作性抽搐、头痛伴记忆力减退4个月余,双眼视力下降20 d”于2018年7月12日就诊于解放军总医院第一医学中心急诊科。患者以反复抽搐起病,发作时意识丧失,双眼向右侧凝视,伴随颈项强直、四肢僵硬,发作数次后出现反应迟钝,记忆力减退,动作不协调,头痛、呕吐等症状,逐渐加重,无发热。入解放军总医院第一医学中心急诊科前20 d,患者出现双眼视物模糊,逐渐加重,外院查眼底示双眼视盘高度水肿,眼压正常,头颅CT及MRI正常,头颅MRV示左侧横窦及乙状窦纤细,左侧横窦局部信号缺失。外院诊断为颅内静脉窦血栓,经抗凝等治疗效果差。

入院查体:意识清楚,反应迟钝,远近记忆力差,眼眶周围及全身皮肤未见黑色素瘤。神经系统检查:双眼视力明显下降,双眼球上视、下视及外展均受限。颈项强直,右上肢肌力近端IV级+,远端V级,双侧病理征未引出。眼底检查视盘水肿。复查颅脑MRI平扫、MRV未见明显异常。腰穿脑脊液测压大于330 mmH₂O,脑脊液蛋白略升高;脑脊液I型单纯疱疹病毒IgG抗阳性,IgM抗体阴性,初始诊断考虑病毒性脑炎可能,给予更昔洛韦抗病毒,丙戊酸钠缓释片、卡马西平片、左乙拉西坦片抗癫痫,脱水降颅压等治疗,病情无明显改善。2018年7月18日完善头颅MRI增强扫描提示双侧额叶沿脑沟走行可见片状强化,双颞、小脑幕、大脑前纵裂局部脑膜增厚、强化,双侧海绵窦增厚、明显强化,影像学方面脑膜细胞癌不排除、癌性脑膜炎可能性大。脑脊液细胞学检查未见明确肿瘤细胞,进一步查PET-CT提示脑室扩大、右侧额叶(额上回)较对侧略肿胀、基底节区及小脑代谢减低。7月24日全院多学科会诊考虑脑膜来源肿瘤可能性大。7月29日行侧脑室-腹腔分流及颅内病变活检术,术中见蛛网膜呈黑色,术中留取脑脊液细胞学检查检出异型肿瘤细胞;病理镜下可见硬脑膜及少许软脑膜,以软脑膜为主及部分硬脑膜内均可见体积较大的卵圆形细胞,

伴圆形明显核仁及粉染胞浆,轻度-中度异型,但未见核分裂象及片状坏死。免疫组化结果:Melan-A(+),HMB45(部分+),S-100(+),Ki-67(8%+)。基因检测结果显示BRAF V600突变阴性。诊断为弥漫性脑膜黑色素细胞肿瘤(弥漫性脑膜黑色素细胞增生症)。患者转外院进行全脑放疗(每次2 Gy,共30次)及支持对症等综合治疗,症状缓解出院,后续加用免疫治疗(纳武利尤单抗注射液,240 mg/次,每2周1次)。患者病情缓解4年后复发,对症治疗5个月后死亡。

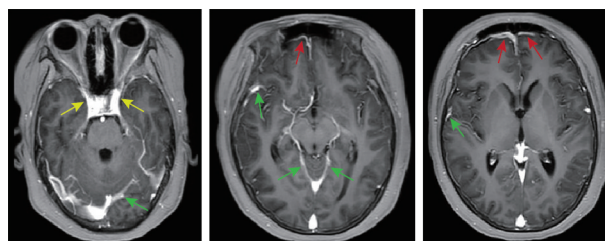


图1 所示颅脑增强MRI
双侧海绵窦增厚、明显强化(黄色箭头);双额叶沿脑沟走行可见片状强化(红色箭头),双颞、小脑幕、大脑前纵裂局部脑膜增厚、强化(绿色箭头)。

图1 所示颅脑增强MRI
Fig. 1 Enhanced cranial MRI

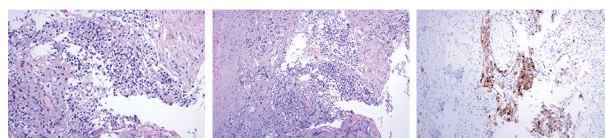


图2 脑活检病理
(软脑膜内)可见体积较大的卵圆形细胞,伴圆形明显核仁及粉染胞浆,轻度-中度异型;Ki-67(8%+)(HE, 100×)。结合影像结果,考虑弥漫性脑膜黑色素细胞肿瘤(弥漫性脑膜黑色素细胞增生症)。

图2 脑活检病理
Fig. 2 Pathology of brain biopsy

2 讨论

黑色素瘤是黑色素细胞来源的一种高度恶性肿瘤,多发于皮肤,其次为(内脏)黏膜、眼部虹膜、睫状体、脉络膜及视网膜,约占全部肿瘤的3%。中枢神经系统原发性黑色素细胞肿瘤占有脑瘤的0.07%,占全身黑色素瘤的比例不足1%^[2]。原发性脑膜黑色素细胞肿瘤是一种极为罕见的肿瘤,年发病率约为1/10 000 000,早期诊断有较大难度,容易误诊。根据2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类(第5版),原发性黑色素细胞肿瘤分为弥漫性和局限性两大类。弥漫性肿瘤包括脑膜黑色素细胞增生症和脑膜黑色素瘤病,局限性肿瘤包括脑膜黑色素细胞瘤和脑膜黑色素瘤^[3-4]。弥漫性可脑内/脑外病灶,以多发脊髓或软脑膜病变并椎

管内占位为主,可侵及硬膜;局限性主要为颅内实质内结节状病灶。原发性脑膜黑色素细胞肿瘤各年龄段均可发病,有学者认为其好发于中老年人,男性高于女性^[5];原发性脑膜黑色素细胞增生症好发于儿童,通常颅内局限生长,较少转移到全身其他器官。本例DLM青年男性,颅内弥漫性软硬脑膜浸润,无转移病变,与文献报道基本一致。

早期病理学家认为颅内黑色素瘤均为颅外黑色素瘤转移而来,直到1972年Limas等通过电子显微镜证实软脑膜广泛存在黑色素细胞,且颅内原发性黑色素瘤的肿瘤细胞起源于软脑(脊)膜黑色素细胞而非脑膜上皮细胞^[5]。脑膜黑色素细胞增多症主要侵犯软脑膜,通常累及大片蛛网膜下腔,浸润到血管周围淋巴间隙。偶尔出现局灶性或多灶性结节性。出现最多的部位包括颞叶、小脑、脑桥、髓质和脊髓。典型的颅内黑色素瘤CT上一般为高密度灶,对碘剂呈均一或环状强化^[6]。MRI表现主要取决于瘤内黑色素含量的多少,含量越高,T1T2弛豫时间越短,典型核磁表现T1WI等或高信号,T2WI低信号^[7],有顺磁性。本例患者属于不典型病例,CT与MRI未见明显阳性表现考虑与瘤内黑色素含量偏低相关。可通过进一步完善增强MRI、PET-CT来弥补不足。当病变的临床及影像学表现均不典型时,准确诊断比较困难,易与脑胶质瘤、急性亚急性脑血肿、脑膜瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤等相混淆。

颅内黑色素瘤脑脊液典型改变常表现为压力升高,白细胞、蛋白增高、糖和氯化物降低,但不具有特异性,因此易误诊为其他疾病。本例患者脑脊液常规正常、生化脑脊液蛋白略升高,因此初步诊断为病毒性脑炎。颅内黑色素瘤脑脊液细胞学检查多见异型细胞较多(>40%),表现为胞体大,染色深,核仁多而明显,胞浆嗜碱性,胞浆内含有黑色颗粒^[8]。当胞浆膜边缘出现空泡花边样改变时,高度提示来源于颅内原发病灶。脑脊液细胞学特异性高,但敏感性低,可通过反复多次脑脊液细胞学检查找到黑色素瘤细胞提高阳性率^[9]。本例患者第1次脑脊液检查阴性,第2次脑脊液检查阳性。但过度依赖脑脊液检测结果可能延误确诊,及时取得脑膜活检标本进行病理检查才能提高确诊率,同时为深入探索脑膜黑色素瘤分子机制研究提供可能。

原发性脑膜黑色素瘤区别于其他脑肿瘤的特

征是未发现有向颅外转移的病例,故必须排除身体其他部位黑色素瘤的存在,才能诊断原发性。有学者提出诊断原发性脑膜黑色素瘤必须具备3个条件^[5,7-8,10]:(1)皮肤及眼球未发现黑色素瘤;(2)未做过切除黑色素瘤的手术;(3)内脏没有黑色素瘤的转移。本例患者病理确诊,遗憾的是治疗过程未完善检查排除是否存在内脏黑色素瘤的转移。脑活检病理是确诊颅内原发肿瘤的金标准^[11],免疫组化染色中,Melan-A(+)、S-100蛋白和黑色素瘤特异性抗体HMB-45呈阳性改变,上皮膜抗原EMA阴性具有特征性意义^[12]。有研究表明,DLM与神经皮肤黑变病、神经纤维瘤病-1型、Dandy Walker综合征和Sturge-Weber综合征存在高度相关性^[13]。治疗方式主要为手术切除,手术困难或肿瘤切除不完整可以辅助放疗、化疗和鞘内注射治疗以相对改善预后,总体预后较差^[14-15]。Ki-67阳性表达提示肿瘤细胞处于增殖周期。阳性率越高,提示恶性程度越高,预后越差。本例患者颅外未发现黑色素瘤,免疫组化明确诊断为DLM,病程中未发现伴生疾病,生存期4年余,考虑与Ki-67阳性表达比率偏低相关。

DLM临床较少见,且缺乏早期典型的临床特征及诊断标志物,很容易误漏诊。结合本例患者常见误诊原因分析:(1)接诊医师对本病认识不足,诊断不明朗时,缺乏发散思维,很难考虑本病进而针对性寻找诊断依据。对于临床表现不典型,尤其反复头颅CT、核磁平扫阴性时容易漏诊,生前或术前诊断困难。当病变局限于脑膜,脑膜刺激征阳性,反复癫痫发作,极易误诊为脑膜炎、继发性癫痫。肿瘤占位效应引起颅内压升高,压迫视神经容易误诊为静脉窦血栓。本例患者初期因颅内压升高、头痛、视力受限考虑颅内静脉窦血栓,继发性癫痫。(2)过度依赖影像学检查结果,未对病情进行系统深入的分析。颅内原发性黑色素细胞肿瘤病变原发于脑膜,肿瘤细胞可脱落随脑脊液转移,故脑脊液细胞学检查有助于诊断,但脑脊液假阴性率较高,会影响医师的思维,而忽视本病的诊断,导致误诊或延迟诊断。CSF细胞学阳性检查可以作为确诊依据,但阳性率低,导致早期容易漏诊。最终确诊还需依靠病理及免疫组织化学检查,但是脑膜活检创伤较大,家属接受度低,影响早期正确诊断。本例DLM第1次脑脊液假阴性导致延迟诊断。

(下转封三)