

# EB 病毒性脑膜脑脊髓炎一例

宋丹丹 王晴晴 郭起峰 戚晓昆 邱峰

【关键词】 疱疹病毒 4 型, 人; 脑膜炎; 脑脊髓炎; 病例报告

【Key words】 Herpesvirus 4, human; Meningitis; Encephalomyelitis; Case reports

## Meningoencephalomyelitis associated with Epstein-Barr virus infection: one case report

SONG Dan-dan, WANG Qing-qing, GUO Qi-feng, QI Xiao-kun, QIU Feng

Department of Neurology, Navy General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100048, China

Corresponding author: QIU Feng (Email: qiufengnet@hotmail.com)

患者 男性, 17 岁, 学生, 主因头痛、头晕、嗜睡伴高热 4 d, 于 2015 年 12 月 3 日入院。患者 4 d 前无明显诱因出现全头部胀痛、头晕, 持续数小时不能自行缓解, 无其他伴随症状, 数小时后出现视物模糊、嗜睡、发热(体温 38.2 °C), 予以抗感染治疗(具体方案不详)3 d, 未见明显好转, 病程中体温最高达 40.2 °C, 高热前常伴全身发抖、寒战。患者自发病以来, 精神可, 睡眠、饮食正常, 大便正常, 发病前 1 周出现尿等待现象, 体重未见明显变化。既往史、个人史和家族史均无特殊, 否认蚊虫叮咬、动物抓咬伤和传染性疾病接触史。入院后体格检查: 体温 39.5 °C, 脉搏 84 次/min, 呼吸 14 次/min, 血压 122/82 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa); 嗜睡, 神志清楚, 语言流利, 高级皮质功能正常; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 视力、视野正常, 眼球各向活动充分, 无眼震; 四肢肌力和肌张力正常, 感觉系统和共济运动未见异常, 双侧腱反射活跃, 生理反射存在, 病理反射未引出; 颈部抵抗, 颏下 4 横指, Kernig 征阳性。实验室检查: 血常规单核细胞比例 0.091(0.03 ~ 0.10, 2015 年 12 月 3 日)、0.134(2015 年 12 月 6 日)和 0.167(12 月 8 日), 单核细胞计数为  $1.09 \times 10^9/L$ [( $0.12 \sim 1.00$ )  $\times 10^9/L$ , 2015 年 12 月 6 日]和  $1.28 \times 10^9/L$ (12 月 9 日), 余各项指标均于正

常水平; 外周血涂片异形淋巴细胞比例 0.02(0.00 ~ 0.02); 外周血 EB 病毒衣壳抗原 IgM(VCA-IgM)呈阳性, 衣壳抗原 IgG(VCA-IgG)呈阳性; 免疫学指标、副肿瘤综合征相关抗体、自身免疫性抗体、甲状腺功能试验、肝肾功能试验、血清红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)均于正常值范围; 伤寒杆菌凝集试验阴性, 结核结明试验(MycDot)阴性, 结核分枝杆菌干扰素- $\gamma$ 释放试验(IGRA)阴性, 寄生虫相关抗体阴性, 聚合酶链反应(PCR)检测外周血 EB 病毒 DNA 阳性。2015 年 12 月 4 日行腰椎穿刺脑脊液检查, 外观浑浊、呈浅黄色、无凝块, 压力 220 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O =  $9.81 \times 10^{-3}$  kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O), 白细胞计数  $357 \times 10^6/L$ [( $0 \sim 6$ )  $\times 10^6/L$ ], 淋巴细胞比例为 0.95、中性粒细胞比例为 0.05, 红细胞计数  $54 \times 10^6/L$ , 蛋白定量 1382 mg/L(150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖水平为 3.20 mmol/L(2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物 119 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L); 细胞学检查可见轻度异形淋巴细胞(图 1a); 脑脊液 EB 病毒 VCA-IgM 阳性, VCA-IgG 阳性; 脑脊液涂片、MycDot 试验、寡克隆区带(OB)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、IgG 合成指数、抗神经节苷脂抗体(AGA)、副肿瘤综合征相关抗体和自身免疫性抗体均呈阴性, PCR 检测脑脊液 EB 病毒 DNA 阴性。2015 年 12 月 7 日再次行腰椎穿刺脑脊液检查, 外观微浑浊、呈浅黄色、无凝块, 压力 265 mm H<sub>2</sub>O, 白细胞计数  $302 \times 10^6/L$ 、淋巴细胞比例 0.95, 蛋白定量 1266 mg/L; 细胞学检查仍可见轻度异形淋巴细胞(图 1b)。骨髓穿刺(2015 年 12 月 14 日)未见明显异常。影像学检查: 头部 MRI 检查

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.11.014

作者单位: 100048 北京, 海军总医院神经内科[宋丹丹(现在兵器工业北京北方医院内科, 邮政编码: 100089)]

通讯作者: 邱峰(Email: qiufengnet@hotmail.com)

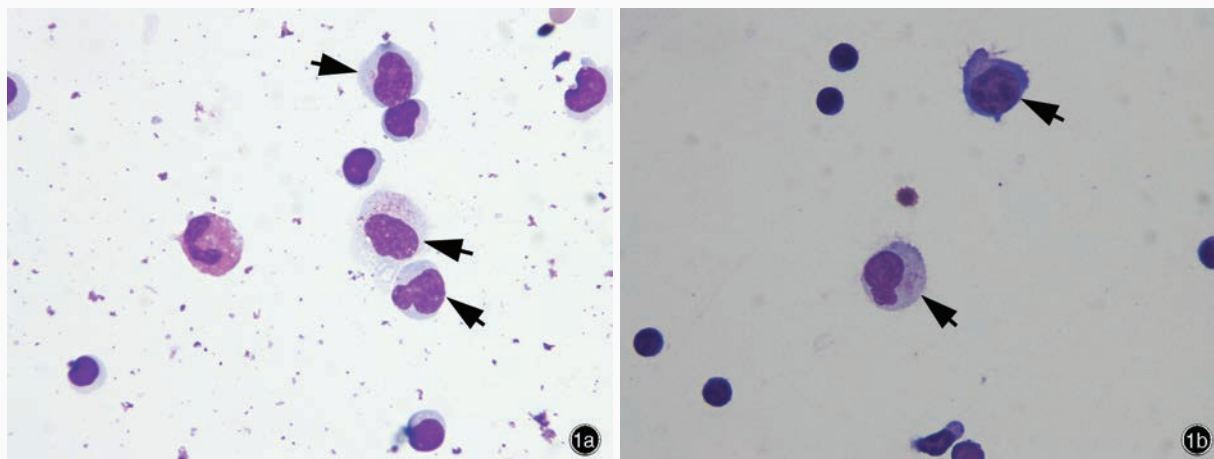


图1 脑脊液细胞学检查光学显微镜观察所见 Wright-Giemsa 染色  $\times 1000$  1a 2015年12月4日可见轻度异形淋巴细胞,胞质深染,胞核不规则,可见异常核分裂象(箭头所示) 1b 2015年12月7日仍可见轻度异形淋巴细胞,胞核不规则,可见异常核分裂象(箭头所示)

**Figure 1** CSF cytology optical microscopy findings Wright-Giemsa staining  $\times 1000$  Mildly atypical lymphocytes with deep-dyed cytoplasm, abnormal karyomorphisms and mitosis were found on December 4, 2015 (arrows indicate, Panel 1a). Mildly atypical lymphocytes with abnormal karyomorphisms and mitosis were found on December 7, 2015 (arrows indicate, Panel 1b).

(2015年12月9日)显示,胼胝体压部半月形长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号影(图2a,2b),扩散加权成像(DWI)呈高信号(图2c),增强扫描病灶未见明显强化(图2d)。脊椎MRI检查(2015年12月9日)显示, $T_8$ 水平髓内片状稍长 $T_2$ 信号影(图3a),增强扫描病灶稍强化(图3b)。脑电图、心电图、肌电图、胸部CT和腹部超声检查均未见明显异常。临床诊断为EB病毒性脑膜脑脊髓炎。遂予以阿昔洛韦0.50 g/8 h和地塞米松10 mg/d静脉滴注,连续5 d后头痛症状未见缓解,仍持续高热,复查脑脊液未见明显变化;增加膦甲酸钠3 g/12 h静脉滴注和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)22.50 g/d,连续3 d后体温降至正常,头痛、嗜睡症状消失;维持上述治疗方案4 d后,血常规单核细胞比例降至0.072,连续治疗7 d后小便恢复正常。复查头部和脊椎MRI(2015年12月24日)显示,异常信号消失。腰椎穿刺脑脊液复查(2016年1月4日),白细胞计数 $50 \times 10^6/L$ 、淋巴细胞比例0.90,蛋白定量978 mg/L,细胞学检查未见异形淋巴细胞。患者共住院35 d,出院后6个月随访,未再出现发热、头痛等症状。

## 讨 论

EB病毒是一种嗜淋巴细胞的人类疱疹病毒,人群感染率达95%以上<sup>[1]</sup>。EB病毒感染后的临床表现和转归多样,主要包括原发性急性感染、慢性活动性感染、淋巴细胞增生性疾病和肿瘤等<sup>[2-4]</sup>。免疫

功能正常人群初次感染EB病毒通常无症状或仅表现为以发热、咳嗽、淋巴结和肝脾大等为主的传染性单核细胞增多症(IM)<sup>[5-6]</sup>,少数免疫功能缺陷患者进展为EB病毒相关性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。EB病毒感染可以直接引起脑、脊髓和脑脊膜损伤,甚至累及中枢神经系统和周围神经系统<sup>[7]</sup>,也可诱发免疫反应<sup>[1]</sup>,出现EB病毒感染后免疫介导的脱髓鞘疾病,如急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、吉兰-巴雷综合征(GBS)和横贯性脊髓炎(TM)等<sup>[7-8]</sup>。

该例患者外周血EB病毒DNA测定呈阳性,单核细胞比例增加,外周血和脑脊液EB病毒VCA-IgM和VCA-IgG阳性,出现持续高热,符合EB病毒感染表现;由于EB病毒对抗病毒药敏感性较差,故阿昔洛韦治疗效果欠佳,遂加用膦甲酸钠,与阿昔洛韦有协同抗病毒作用,患者临床症状明显好转,腰椎穿刺脑脊液检查白细胞计数和淋巴细胞比例下降、蛋白定量下降,细胞学检查异形淋巴细胞消失;外周血单核细胞比例降至正常值范围,复查头部和脊椎MRI无异常征象,综合考虑EB病毒感染可能性大,但脑脊液EB病毒DNA测定呈阴性,考虑可能与检测技术、检测时间和试剂有关。然而,该例患者头部和脊椎MRI显示的异常信号,究竟是EB病毒直接感染所致还是与EB病毒感染后急性播散性脑脊髓炎相关,较难区别。急性播散性脑脊髓炎是免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病<sup>[9-10]</sup>,脑和

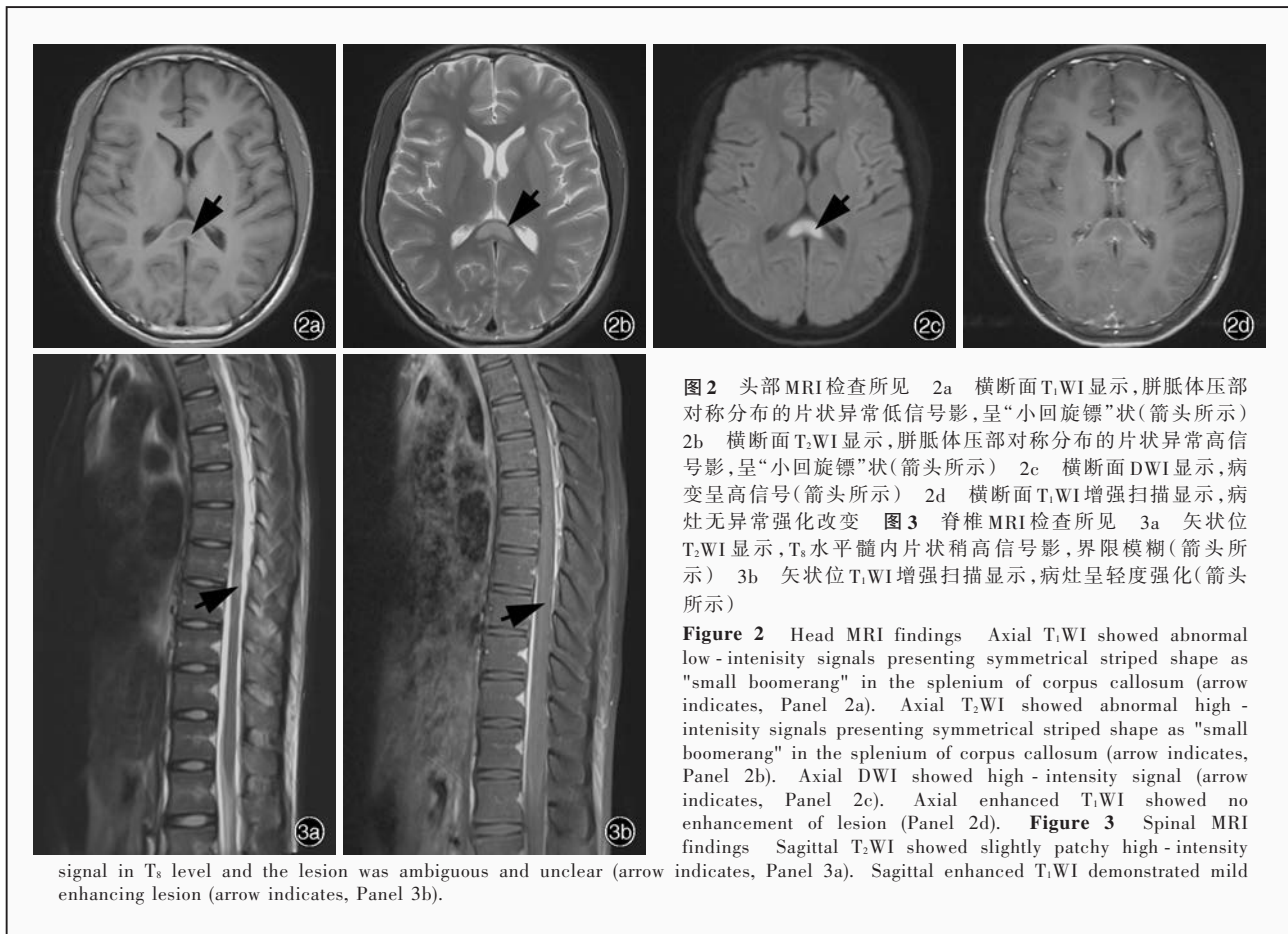


图 2 头部 MRI 检查所见 2a 横断面 T<sub>1</sub>WI 显示,胼胝体压部对称分布的片状异常低信号影,呈“小回旋镖”状(箭头所示) 2b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示,胼胝体压部对称分布的片状异常高信号影,呈“小回旋镖”状(箭头所示) 2c 横断面 DWI 显示,病变呈高信号(箭头所示) 2d 横断面 T<sub>1</sub>WI 增强扫描显示,病灶无异常强化改变 图 3 颈椎 MRI 检查所见 3a 矢状位 T<sub>2</sub>WI 显示, T<sub>8</sub> 水平髓内片状稍高信号影,界限模糊(箭头所示) 3b 矢状位 T<sub>1</sub>WI 增强扫描显示,病灶呈轻度强化(箭头所示)

**Figure 2** Head MRI findings Axial T<sub>1</sub>WI showed abnormal low-intensity signals presenting symmetrical striped shape as "small boomerang" in the splenium of corpus callosum (arrow indicates, Panel 2a). Axial T<sub>2</sub>WI showed abnormal high-intensity signals presenting symmetrical striped shape as "small boomerang" in the splenium of corpus callosum (arrow indicates, Panel 2b). Axial DWI showed high-intensity signal (arrow indicates, Panel 2c). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed no enhancement of lesion (Panel 2d). **Figure 3** Spinal MRI findings Sagittal T<sub>2</sub>WI showed slightly patchy high-intensity signals in T<sub>8</sub> level and the lesion was ambiguous and unclear (arrow indicates, Panel 3a). Sagittal enhanced T<sub>1</sub>WI demonstrated mild enhancing lesion (arrow indicates, Panel 3b).

脊髓白质可见广泛性多灶性病变<sup>[11-13]</sup>。该例患者同时出现胼胝体压部和脊髓病变,最初予阿昔洛韦 0.50 g/8 h 和地塞米松 10 mg/d 静脉滴注,效果欠佳,联合磷甲酸钠 3 g/12 h 静脉滴注和静脉注射免疫球蛋白 22.50 g/d 后,症状明显改善,故考虑 EB 病毒感染合并免疫反应可能性大,但发热前即有脊髓损伤表现且脑病症状较轻为不支持点。

该例患者胼胝体压部病变呈现可逆性,发病后 15 天影像学检查显示病灶完全消失,考虑为可逆性胼胝体压部病变综合征(RESLES)。可逆性胼胝体压部病变综合征又称伴有可逆性胼胝体压部病变的临床轻微脑炎或脑病,是以影像学呈现胼胝体压部可逆性病变为表现的新型综合征,临床较少见,病因多样,如感染、抗癫痫药物(AEDs)突然停药和严重代谢障碍<sup>[14]</sup>等,感染性病因中以病毒感染最为常见。多数患者头部 MRI 检查可见胼胝体压部呈孤立性、边界清楚的类圆形病灶,少数位于胼胝体膝部或全部胼胝体,甚至累及胼胝体外,如深部白质或皮质下白质,增强扫描病灶无强化征象。

中枢神经系统病毒感染后,脑脊液出现异形淋

巴细胞较为少见,主要见于 EB 病毒感染和巨细胞病毒感染<sup>[15]</sup>,为人体受到病毒感染后正常淋巴细胞激活和发生生物学作用时的形态改变,若脑脊液中出现异形淋巴细胞,应注意与恶性肿瘤相鉴别,该例患者骨髓穿刺未见明显异常,经抗病毒治疗后脑脊液异形淋巴细胞消失,故排除肿瘤。如果重度感染患者脑脊液细胞学显示胞核深染或核分裂象时,应考虑病毒感染的可能,积极予抗病毒治疗并定期复查脑脊液细胞学。

#### 参 考 文 献

- [1] Saeed M, Dabbagh O, Al-Muhaizae M, Dhalaan H, Chedrawi A. Acute disseminated encephalomyelitis and thrombocytopenia following Epstein-Barr virus infection. J Coll Physicians Surg Pak, 2014, 24 Suppl 3:216-218.
- [2] Ok CY, Li L, Young KH. EBV - driven B - cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. Exp Mol Med, 2015, 47:E132.
- [3] Xie J, Wang HL, Qiu ZF, Li TS. An analysis of immunophenotyping of peripheral lymphocytes in adult patients with infectious mononucleosis and chronic active Epstein-Barr virus infection. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2016, 55:455-459.[谢静,王焕玲,邱志峰,李天生.成人传染性单核细胞增多症和



- 慢性活动性 EB 病毒感染外周血淋巴细胞亚群分析. 中华内科杂志, 2016, 55:455-459.]
- [4] Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:E792.
- [5] Guerrero-Ramos A, Patel M, Kadakia K, Haque T. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21:817-823.
- [6] Arai A, Yamaguchi T, Komatsu H, Imadome K, Kurata M, Nagata K, Miura O. Infectious mononucleosis accompanied by clonal proliferation of EBV-infected cells and infection of CD8-positive cells. *Int J Hematol*, 2014, 99:671-675.
- [7] Zhang S, Feng J, Shi Y. Transient widespread cortical and splenic lesions in acute encephalitis/encephalopathy associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Int J Infect Dis*, 2016, 42:7-10.
- [8] Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol*, 2014, 123:285-305.
- [9] Atherton DS, Perez SR, Gundacker ND, Franco R, Han X. Acute disseminated encephalomyelitis presenting as a brainstem encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143:76-79.
- [10] Song ZH, Wang RJ, Zhang SC, Liu L, Dai FF, Wang JW. The analysis on 12 cases of acute disseminated encephalomyelitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:166-170. [宋兆慧, 王瑞金, 张善超, 刘磊, 代飞飞, 王佳伟. 急性播散性脑脊髓炎 12 例临床分析. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:166-170.]
- [11] Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, Mastroli MV, Rigante D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev*, 2015, 14:923-929.
- [12] Yamada A, Miyachi N, Miura T, Suzuki M, Watanabe N, Akechi T. Long-term poor rapport, lack of spontaneity and passive social withdrawal related to acute post-infectious encephalitis: a case report. *Springerplus*, 2016, 5:345.
- [13] Liu Z, Dong HQ. Acute disseminated encephalomyelitis: a comprehensive review. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:816-820. [刘峥, 董会卿. 急性播散性脑脊髓炎的研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:816-820.]
- [14] Yang Q, Qiu ZY, Zhang J, Wei JP, Xing Y. Reversible splenic lesion syndrome caused by insulinoma: one case report. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:391-394. [杨琼, 邱志勇, 张洁, 卫景沛, 邢岩. 胰岛素瘤致可逆性脾脏体压部病变综合征一例. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:391-394.]
- [15] Cunha BA, Strollo S, Durie N, Ibrahim MS. Facial herpes zoster complicated by varicella zoster virus (VZV) encephalitis: the diagnostic significance of atypical lymphocytes in cerebrospinal fluid (CSF). *Heart Lung*, 2011, 40:164-167.

(收稿日期:2017-10-25)

## 天津市脑卒中综合防控策略研讨会通知

由天津市卫生计生委、天津医科大学联合举办的天津市脑卒中综合防控策略研讨会拟定于 2017 年 12 月 2 日在天津医科大学研究生院精术厅召开。会议旨在推进脑卒中高危人群筛查和脑卒中综合防控,对脑卒中筛查与防治策略、脑卒中流行病学特征与趋势、膳食营养与脑血管病防治、预防脑卒中民生工程工作进展、脑卒中临床治疗进行学术讲座。

1. 征文内容 (1)论著、综述类:脑卒中预防、治疗、预后、健康管理,脑卒中防控政策研究,脑卒中研究国内外进展及动向,糖尿病与脑卒中,高血压与脑卒中,血脂异常与脑卒中,心房颤动与脑卒中,肥胖与脑卒中,脑卒中流行病学调查,社区脑卒中健康管理与健康宣教等。(2)脑卒中筛查与干预、脑卒中中心建设工作经验总结与交流:脑卒中防控、脑卒中诊断与治疗流程改进、多学科合作、院前院中对接等相关工作体会、经验总结、工作中存在的问题分析和建议等。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议公开宣读或国内外期刊公开发表的论著全文或摘要,综述和经验交流全文,内容要求科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。(1)论著全文:请按照文题、作者、单位、邮政编码、中文摘要(800 字以内,包含研究背景或目的、方法、结果和结论四部分)、关键词、正文、参考文献格式书写;具体撰稿要求请参照《中国现代神经疾病杂志》投稿指南(<http://manu21.magtech.com.cn/cjcn/CN/column/column292.shtml>)。(2)论著摘要:字数 500~1000 字,请参照文题、作者、单位、邮政编码、关键词、目的、材料与方法、结果和结论格式书写。(3)综述和经验交流:字数不超过 2000 字,请按照文题、作者、单位、邮政编码、中文摘要、关键词、正文、参考文献格式书写。如果已经在国内外学术会议上宣读或已经发表的论文仍希望在会议上交流,请在投稿时注明“已宣读或已发表”。优秀论文将推荐至《中国现代神经疾病杂志》择期发表。

3. 投稿方式 会议仅接受电子版投稿,请发送至:stroketc@163.com,并在邮件中注明投稿类型、第一作者和通讯作者联系方式 and Email 地址。

4. 联系方式 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学,天津市卫生计生委疾控处。邮政编码:300070,300171。联系人:郑森爽,张磊。联系电话:13512266389,(020)23337676,18622220573。Email:stroketc@163.com。