

· 临床病理(例)讨论 ·

头痛伴复视 3 月余

高彬洋 卢强 黄颜 崔丽英

【关键词】 血管炎; 抗体, 抗中性粒细胞胞质; 脑膜炎; 病例报告

【Key words】 Vasculitis; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic; Meningitis; Case reports

Headache and double vision for three months

GAO Bin-yang¹, LU Qiang¹, HUANG Yan¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

This study was supported by the Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118).

病历摘要

患者 男性, 61 岁, 主因头痛伴复视 3 月余, 于 2017 年 11 月 21 日入院。患者 3 月余前(2017 年 8 月)受凉后流清涕, 伴左侧头痛, 日间表现为左侧额顶部过电样疼痛, 数字评价量表(NRS)4~5 分, 持续无缓解, 夜间疼痛症状加重, 表现为左侧额顶部搏动性胀痛, NRS 评分 7~8 分, 无法入睡, 自行服用布洛芬或氨芬咖匹林片(具体方案不详)后, 头痛短暂性缓解, 无恶心、呕吐, 无发热。外院最初诊断不详, 予头孢菌素类抗生素(具体方案不详)治疗 5 d, 症状未见改善, 并逐渐出现眩晕、复视、左眼外展内收受限、遮盖左眼后眩晕, 复视可缓解, 左眼左右视不能、上下视尚可, 进一步行头部 CT 检查, 临床考虑“缺血性卒中可能”, 予药物治疗(具体方案不详)1.50 个月, 无明显缓解。14 d 前(2017 年 11 月 7 日)无明显诱因出现左侧齿龈和面部感觉减退, 双耳偶有轰鸣音; 11 d 前(11 月 10 日)出现饮水呛咳、吞咽困难、言语不清、鼻音重, 症状进行性加重至无法正常饮食, 仅能进流食; 外院行头部 MRI 增强扫描(11 月 11 日)显示, 左侧颅底硬脑膜增厚伴强化征象, 眼眶 CT 未见明显异常, 未予特殊治疗; 5 d 前(11 月 16 日)出现间断性午后发热, 伴盗汗、乏力, 体温最高 38.5 °C, 多发生于 19:00~20:00, 持续 1~2 h 后体温自行恢

复, 无畏寒、寒战, 无咳嗽、咳痰、咯血。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊。患者自发病以来, 精神尚可, 睡眠较差, 因饮水呛咳、吞咽困难而饮食欠佳, 小便正常, 便秘, 体重下降 7 kg, 否认口干、眼干、光过敏、皮疹、口腔溃疡、关节肿痛和雷诺现象等。

既往史、个人史及家族史 患者既往有慢性鼻炎史, 发病前鼻窦炎发作, 经治疗后缓解。平素身体健康, 无高热惊厥史和颅脑创伤史, 无特殊物品接触史。患者吸烟史 20 余年、20 支/d, 已戒烟 20 年; 不饮酒。否认家族中类似疾病病史, 否认家族遗传性疾病病史。

入院后体格检查 体温 36.2 °C, 脉搏 110 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 120/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度(SpO₂)0.94(0.90~1.00); 神志清楚, 对答切题, 粗测高级智力正常; 双侧眼底未见明显异常, 左侧眼裂大于右侧, 左眼瞬目反射减少、辐辏反射无法完成, 左眼闭目偏弱, 示齿口角右偏, 语音低、鼻音重, 悬雍垂右偏, 右侧咽弓稍高, 双侧咽反射减弱; 四肢肌容积和肌力正常、肌张力增高, 共济运动和深浅感觉检查未见明显异常, 可直线行走, 腱反射亢进, 病理征阴性, 脑膜刺激征阴性, 自主神经系统未见明显异常。

辅助检查 实验室检查: 血常规白细胞计数为 13.40 × 10⁹/L[(4~10) × 10⁹/L], 中性粒细胞比例 0.87(0.50~0.75); 肝功能试验血清丙氨酸转氨酶(ALT)282 U/L(7~40 U/L), 天冬氨酸转氨酶(AST)190 U/L(13~55 U/L); 尿常规和尿沉渣 24 h 尿蛋白定量 52 g(0~150 g), 红细胞潜血 25 个/μl(<25 个/μl), 红细胞计数 9.70 个/μl(≤7.50 个/μl); 尿常规、便常规、肾功能试验、电解质和凝血功能均于正常值范围; 感染相关检测结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)、血清结核分枝杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、血清巨细胞病毒(CMV)/EB 病毒(EBV)DNA、感染四项[乙型肝炎病毒表面抗原

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.04.012

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(高彬洋, 卢强, 黄颜, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@sina.com)

(HbsAg)、丙型肝炎病毒(HCV)抗体、梅毒螺旋体(TP)抗体、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体]均呈阴性,2次痰培养均呈阴性,包括细菌和真菌培养、奴卡菌涂片、抗酸染色、六胺银(PASM)染色、墨汁染色、结核分枝杆菌(MTB)/非结核分枝杆菌(NTM)DNA均呈阴性;免疫相关检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)158.95 mg/L(0~3 mg/L)、红细胞沉降率(ESR) > 140 mm/h(0~20 mm/h),血清抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)IgG型免疫荧光法(IFA)呈阳性(< 1:10)、髓过氧化物酶型 ANCA(MPO-ANCA)137 RU/ml(< 20 RU/ml),抗核抗体(ANA)谱、抗可提取性核抗原(ENA)抗体(4+7项)和类风湿性关节炎(RA)相关自身抗体谱于正常值范围,血清IgG及其亚型(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)均于正常值范围。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明,压力58 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O),细胞总数28 × 10⁶/L[(0~8) × 10⁶/L]、白细胞计数22 × 10⁶/L[(0~5) × 10⁶/L]、单核细胞计数22 × 10⁶/L[(0~5) × 10⁶/L],蛋白定量980 mg/L(150~450 mg/L)、葡萄糖和氯化物均于正常值范围;病原学筛查呈阴性,包括细菌涂片和培养、真菌涂片、奴卡菌涂片和培养、墨汁染色、抗酸染色、结核分枝杆菌/非结核分枝杆菌DNA测定、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)和快速血浆反应素试验(RPR)、TORCH 10项[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)]、EB病毒衣壳抗原IgM(VCA-IgM)、布氏杆菌虎红平板凝集试验、隐球菌抗原、抗莱姆抗体、脑囊虫抗体均呈阴性;细胞学白细胞计数1000个/0.50 ml(< 200个/0.50 ml)、淋巴细胞比例0.90(0.60~0.70),激活淋巴细胞阴性,细胞溶解阴性,呈淋巴细胞性炎症反应;寡克隆区带(OB)和副肿瘤相关抗体(抗Hu、Yo、Ri抗体等)于正常值范围。影像学检查:头部MRI增强扫描(2017年11月11日)显示,左侧海绵窦、小脑幕和颅底硬脑膜增厚伴强化征象(图1),考虑炎症性病变可能性大。PET-CT显示,右侧肺尖斑片影,代谢稍增高,双肺支气管血管束走行区多发代谢增高,考虑炎症性病变。胸部增强CT和高分辨力CT显示,双肺支气管血管束增粗,支气管壁多发增厚,双肺散在索条影,右肺下叶钙化点,双侧肺门和纵隔多发小淋巴结,部分钙化。眼眶CT未见明显异常。

诊断与治疗经过 临床诊断为抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎,继发性肥厚性硬脑膜炎(HP)。为排除感染,明确病理性质后指导治疗,建议行硬脑膜组织活检术,患者及其家属顾虑相关风险拒绝。予泼尼松50 mg/次、1次/d口服,每2周减量5 mg,莫昔沙星0.40 g/次、1次/d口服抗感染,曲马朵50 mg/次、1次/晚口服镇痛,治疗10 d后肝功能试验明显升高,考虑药物相关肝损伤可能,停用莫昔沙星和曲马朵,改为必需磷脂(易善复)456 mg/次、3次/d和甘草酸二铵(甘利欣)150 mg/次、3次/d口服改善肝功能,体温恢复正常,症状明显好转。患者共住院28 d,出院后1个月门诊随访,症状无反复,复查增强MRI显示,增厚的硬脑膜变薄,强化征象减轻,病变范围缩小(图2)。

临床讨论

神经内科主治医师 患者老年男性,急性发病,病程3月余;临床以左侧额顶部胀痛、复视、左眼外展受限为主要表现,进展迅速,出现饮水呛咳、吞咽困难,伴发热、盗汗、体重下降;既往有鼻炎病史;体格检查可见左侧眼裂偏大,左眼瞬目反射减少、闭目反射偏弱,示齿口角右偏,语音低、鼻音重,悬雍垂右偏;头部MRI增强扫描提示左侧颅底硬脑膜增厚伴强化征象。定位诊断:患者临床症状与体征提示第5~10对脑神经受累,头部MRI增强扫描提示硬脑膜受累,临床表现、体格检查与影像学结果相符,定位于左侧硬脑膜。定性诊断:患者急性发病,有头痛等刺激性症状,多对脑神经受累,结合头部MRI增强扫描,肥厚性硬脑膜炎诊断明确。病因方面,(1)自身免疫性脑膜炎:①抗中性粒细胞胞质抗体相关脑膜炎,患者血清ANCA阳性,其中MPO-ANCA显著升高;免疫学指标升高;尿常规和尿沉渣24 h检测、胸部增强CT和高分辨力CT提示肾脏和肺受累,抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎诊断明确。腰椎穿刺脑脊液检查提示非特异性炎症性改变,考虑肥厚性硬脑膜炎继发于抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎可能性大,必要时可行硬脑膜组织活检术明确诊断。②IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎,患者血清IgG及其亚型均于正常值范围,为不支持点。(2)中枢神经系统感染:①结核性脑膜炎,患者有发热,伴盗汗、消瘦等全身症状;免疫学指标升高;PET-CT提示右肺尖斑片影,考虑全身炎症反应明显。且结核分枝杆菌感染易于颅底出现脑膜炎和硬脑膜炎,与该例患者病变部位一致,故不能排除结核分枝杆菌感染,但结核分枝杆菌感染常同时累及硬脑膜和软脑膜,而该例患者无软脑膜受累,且PPD试验和T.SPOT-TB试验、痰液和脑脊液抗酸染色、结核分枝杆菌/非结核分枝杆菌DNA测定均呈阴性,为不支持点。②其他,患者既往有鼻炎史,此次有鼻窦炎发作,不能排除其他细菌、真菌感染,但血液、痰液和脑脊液细菌、真菌、病毒等病原学检测均呈阴性,为不支持点。(3)肿瘤相关脑膜炎:患者老年男性,病程中消瘦现象明显,不能排除肿瘤,尤其是转移瘤,但肿瘤标志物筛查均呈阴性,PET-CT未见明显肿瘤征象,考虑恶性肿瘤可能性较小,必要时可行脑膜组织活检术以进一步排除。

神经科教授 患者以头痛为首发症状,病程中消瘦明显,一般状况较差;血清免疫学指标(超敏C-反应蛋白、红细胞沉降率)明显升高;头部MRI增强扫描显示,左侧颅底硬脑膜增厚伴强化征象;既往有鼻炎病史,发病前鼻窦炎发作;结合临床表现、实验室和影像学检查,肥厚性硬脑膜炎诊断明确。病因方面考虑中枢神经系统感染或免疫性疾病所致。患者病程中的脑神经症状具有一定可复性,脑脊液细胞学以淋巴细胞反应为主,未见中性粒细胞,故考虑免疫因素介导,抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎可能性大。但患者病变主要累及单侧颅中窝底,范围较局限,有发热症状,既往有鼻炎史,发病前有鼻窦炎发作,仍不能完全排除感染因素,且抗



图 1 治疗前头部 MRI 增强扫描显示 1a 冠状位增强 T₁WI 显示,左侧小脑幕增厚伴强化征象(箭头所示) 1b 矢状位增强 T₁WI 显示,硬脑膜广泛性增厚伴线样强化征象(箭头所示) 1c 横断面增强 T₁WI 显示,左侧海绵窦、颞区硬脑膜增厚伴强化征象(箭头所示)

Figure 1 Head enhanced MRI findings before treatment Coronal enhanced T₁WI showed thickened and enhanced left tentorium cerebella (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal enhanced T₁WI showed extensively thickened dura with linear enhancement (arrows indicate, Panel 1b). Axial enhanced T₁WI showed thickened and enhanced dura in left cavernous sinus and temporal region (arrow indicates, Panel 1c).

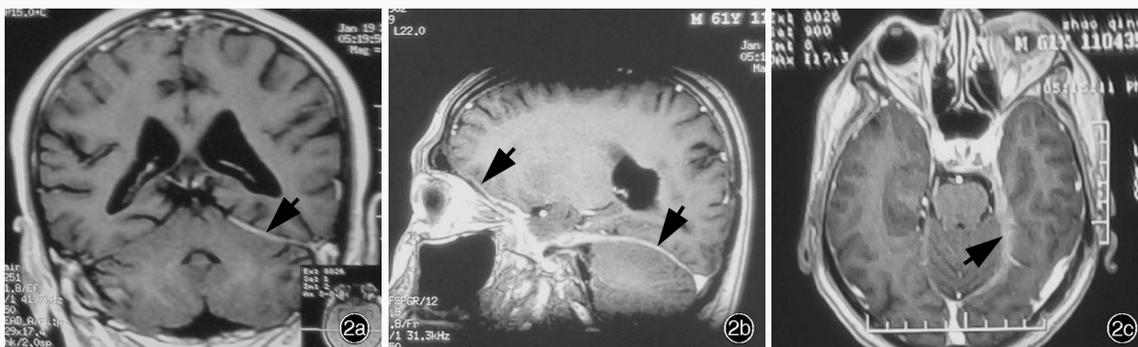


图 2 治疗后复查头部 MRI 增强扫描所见 2a 冠状位增强 T₁WI 显示,左侧小脑幕病变范围缩小(箭头所示) 2b 矢状位增强 T₁WI 显示,增厚的硬脑膜变薄,病变范围缩小(箭头所示) 2c 横断面增强 T₁WI 显示,左侧海绵窦、颞区硬脑膜变薄,病变范围缩小(箭头所示)

Figure 2 Head enhanced MRI findings after treatment Coronal enhanced T₁WI showed shrunken lesion in left tentorium cerebella (arrow indicates, Panel 2a). Sagittal enhanced T₁WI showed thickened dura was thinned and the lesion was shrunken (arrows indicate, Panel 2b). Axial enhanced T₁WI showed thickened dura in left cavernous sinus and temporal region was thinned and the lesion was shrunken (arrow indicates, Panel 2c).

中性粒细胞胞质抗体相关血管炎易合并感染,考虑先予激素治疗,观察病情变化,警惕免疫抑制治疗后可能继发的感染或原有感染加重,若激素疗效不佳,待肝功能恢复正常后,在充分排除感染的基础上,谨慎加用免疫抑制剂。建议行硬脑膜组织活检术明确病变性质,向患者及其家属充分告知病情,交代相关风险和获益,但患者本人及其家属均拒绝行硬脑膜组织活检术。

讨 论

肥厚性硬脑膜炎是以硬脑膜肥厚和纤维化炎症反应过程为特征的少见疾病^[1],由 Charcot 和 Joffroy^[2]于 1869 年首次描述。近年来,国内外文献报道增多,Yonekawa 等^[3]报告 159 例肥厚性硬脑膜炎患者,主要发生于颅底、小脑幕和大脑镰等部位,好发于成人,男性比例略高于女性,平均发病年龄约 58 岁,呈急性或亚急性发病,多为复发-缓解病程。研究显示,其临床特征主要是慢性头痛和多发性脑神经功能障

碍^[4-6],慢性剧烈头痛为最常见的首发症状,多数患者同时出现相应部位的脑神经损伤;肥厚的硬脑膜直接压迫邻近脑组织或影响静脉回流,也可以出现相应脑实质受累,以小脑共济失调、癫痫发作常见;少数患者可以出现颅内静脉窦血栓形成(CVST)、广泛性自主神经功能障碍、阻塞性脑积水等。

MRI 对肥厚性硬脑膜炎有重要诊断价值,主要表现为硬脑膜局灶性或弥漫性增厚,可见结节状、线样病灶,静脉窦受累也可以表现为结节状病灶;T₁WI 呈现与脑皮质相同的等或略低信号、T₂WI 呈低信号,增强扫描病灶可见明显强化^[7]。

肥厚性硬脑膜炎的发病机制尚不明确,根据病因可以分为特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)和继发性肥厚性硬脑膜炎,常见的继发因素主要包括:(1)感染性疾病,如急慢性中耳炎、鼻窦炎,以及梅毒、结核分枝杆菌、隐球菌感染等。病原菌常通过颅骨骨折、中耳炎、鼻窦炎等疾病感染硬脑膜,可行硬脑膜组织活检术或细菌培养以明确诊断。然而硬脑膜组织活检术细菌学呈阴性并不能完全排除感染。Parney 等^[8]

报告1例肥厚性硬脑膜炎患者,硬脑膜组织活检术细菌学呈阴性,但结合其结核病区居住史、PPD试验强阳性等病史,予抗结核治疗后,肥厚性硬脑膜炎相关临床表现和影像学明显改善。(2)自身免疫性疾病,如IgG4相关性疾病、抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎[韦氏肉芽肿病(WG)]、风湿性关节炎、结节病等,故认为肥厚性硬脑膜炎与机体免疫异常密切相关。(3)其他,如肿瘤引起的异常免疫反应[副肿瘤综合征(PNS)]也可以导致肥厚性硬脑膜炎。对一些病因不明的肥厚性硬脑膜炎,排除继发性因素后,可以诊断为特发性肥厚性硬脑膜炎。肥厚性硬脑膜炎病理学呈慢性、非特异性炎症改变,纤维增生明显、慢性炎性细胞浸润,10%可见肉芽肿样改变^[8];因其对激素治疗有效,故认为是一种自身免疫性疾病。

近年来,关于抗中性粒细胞胞质抗体阳性的肥厚性硬脑膜炎的报道越来越多,尤其来自日本的研究报道较多。肥厚性硬脑膜炎可以继发于抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎,且几乎仅继发于韦氏肉芽肿病^[9];临床表现以头痛、脑神经麻痹、副鼻窦炎为主,全身系统受累轻微;实验室检查可见MPO-ANCA和抗人类中性蛋白酶3抗体ANCA(PR3-ANCA)阳性率无显著差异,胞质型ANCA(c-ANCA)和核周型ANCA(p-ANCA)阳性率亦无显著差异;病理学显示硬脑膜肥厚,并可见肉芽肿型炎症反应、血管炎、多核巨细胞等;免疫治疗后可见硬脑膜病变明显改善。部分学者认为,抗中性粒细胞胞质抗体阳性的肥厚性硬脑膜炎可能是抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎,特别是韦氏肉芽肿病的早期表现或特殊临床表现^[9]。

研究显示,部分抗中性粒细胞胞质抗体阳性的肥厚性硬脑膜炎患者临床主要表现为头痛、脑神经受累,全身症状轻微,几乎无血管炎相关临床证据;病情活动期c-ANCA呈阴性、p-ANCA呈阳性,部分伴抗核抗体或类风湿因子阳性,与抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎继发肥厚性硬脑膜炎的临床特征不相符,且韦氏肉芽肿病的特异性抗体为c-ANCA或PR3-ANCA;此部分患者病情活动期可见c-ANCA呈阴性、p-ANCA呈阳性,故不符合韦氏肉芽肿病的诊断标准;病程中无呼吸道、肾脏等多脏器受累证据^[10],因此提出p-ANCA相关性肥厚性硬脑膜炎的诊断,认为其可能是一种独立的疾病实体。

目前,国内外关于p-ANCA相关性肥厚性硬脑膜炎的报道较少,根据文献总结其临床特征^[9-10]:(1)好发于50~70岁

成人,无明显性别差异。(2)多无明显诱因,呈亚急性发病。(3)常见临床症状为头痛,其次为脑神经损害,亦可有其他症状,且全身症状轻微,部分患者无呼吸道和肾脏等多脏器受累证据。(4)病情活动期c-ANCA呈阴性、p-ANCA呈阳性,可伴抗核抗体或类风湿因子阳性。(5)血清炎症反应指标升高,如红细胞沉降率、超敏C-反应蛋白明显升高且与病情进展高度相关。(6)采用激素联合免疫抑制剂治疗效果优于激素单药治疗。

参 考 文 献

- [1] Shigeo R, Shigenori K. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis [J]. *Neuropathology*, 2003, 23:335-344.
- [2] Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d' atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux anterolateraux de la moelle epiniere [J]. *Arch Physiol Norm Patl*, 1869, 2:744-769.
- [3] Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:732-739.
- [4] Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, Rosenblum ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: report of three cases [J]. *J Neurosurg*, 1993, 79:270-276.
- [5] Nishioka H, Ito H, Haraoka J, Takahashi M, Shinmura F. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis of the cavernous sinus mimicking lymphocytic hypophysitis [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1998, 38:377-382.
- [6] Sylaja PN, Cherian PJ, Das CK, Radhakrishnan VV, Radhakrishnan K. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis [J]. *Neurol India*, 2002, 50:53-59.
- [7] Huang Y, Chen J, Gui L. A case of idiopathic hypertrophic pachymeningitis presenting with chronic headache and multiple cranial nerve palsies: a case report [J]. *Medicine*, 2017, 96: E7549.
- [8] Parnay IF, Johnson ES, Allen PB. "Idiopathic" cranial hypertrophic pachymeningitis responsive to antituberculous therapy: case report [J]. *Neurosurgery*, 1997, 41:965-971.
- [9] Zhao P, Zhang BS. Clinical analyses of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody associated hypertrophic pachymeningitis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:837-840. [赵鹏, 张本恕. 核周型-抗中性粒细胞胞质抗体相关性肥厚性硬脑膜炎临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93:837-840.]
- [10] Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody [J]. *Brain*, 137:520-536.

(收稿日期:2018-02-21)

下期内容预告 本刊2018年第5和6期报道专题为青少年和女性癫痫,重点内容包括:青少年癫痫诊断与治疗进展;女性癫痫诊断与治疗新理念; *Women with epilepsy: clinically relevant issues* 解读;扣带回解剖学、生理学及其与癫痫发作的关系;结节性硬化症遗传学研究及诊断与治疗进展;儿童及青少年癫痫相关局灶性皮质发育不良临床研究;¹⁸F-FDG PET定量分析内侧颞叶癫痫代谢特征;以癫痫发作为首发症状的晚婴型神经元蜡样质脂褐质沉积病一例;以癫痫发作为首发症状的舞蹈病-棘红细胞增多症一例