

·论著·

肥厚性硬脑膜炎病例1例分析并文献复习

章维¹,陈浩²,崔桂云²,赵小媛¹,张作慧²,张伟²,董丽果²,鲍磊²,刘永海²

作者单位
1. 徐州医科大学研究生学院
江苏 徐州 221002
2. 徐州医科大学附属医院神经内科
江苏 徐州 221002
基金项目
国家自然科学基金
(No. 81271268)
收稿日期
2018-01-12
通讯作者
刘永海
yhliu9968@126.com

摘要 **目的:**探讨肥厚性硬脑膜炎(HCP)的临床特征、影像学表现。**方法:**报道1例HCP患者的临床资料并结合文献进行回顾性分析。**结果:**该患者以头痛起病,伴视力下降;血液学检验:ANA(+);腰椎穿刺示:脑脊液压力 ≥ 330 mmH₂O;头颅MRI平扫+增强示:大脑镰、小脑幕、双侧额顶叶硬脑膜增厚伴强化;硬脑膜活检病理示:玻璃样变纤维血管组织中散在淋巴细胞、浆细胞,以血管周围较明显;免疫组化:CD138(散在+),IgG(个别细胞+),IgG4(个别细胞+);予以激素治疗,症状明显好转。搜索近5年报道的HCP患者189例,最常见的首发症状为头痛,所有患者头颅磁共振平扫+增强均见不同部位的硬脑膜肥厚伴强化,予以激素、激素联合免疫抑制剂或手术治疗后,90%以上患者症状改善。**讨论:**HCP临床症状可表现为慢性头痛、颅神经受累、共济失调。需进一步完善血液学检验、头颅磁共振平扫+增强检查,必要时硬脑膜活检以确诊。
关键词 肥厚性硬脑膜炎;头痛;颅神经受累;磁共振成像;病理
中图分类号 R741;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.05.006

Analysis of Hypertrophic Cranial Pachymeningitis: 1 Case Report and Literature Review
ZHANG Wei¹, CHEN Hao², CUI Gui-yun², ZHAO Xiao-yuan¹, ZHANG Zuo-hui², ZHANG Wei², DONG Li-guo², BAO Le², LIU Yong-hai². 1. Postgraduate school, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China
Abstract **Objective:** To analyze the clinical and imaging features of hypertrophic cranial pachymeningitis (HCP). **Methods:** One case of HCP was reported, and the relevant literature was reviewed and retrospectively analyzed. **Results:** The patient experienced headache at the onset of illness along with decreased visual acuity. Hematology test: ANA (+). Lumbar puncture: cerebrospinal fluid pressure ≥ 330 mmH₂O. Cerebral MRI, plain and enhanced: cerebral falx and tentorium of cerebellum, bilateral frontal parietal dura thickening and enhancement. Dural biopsy: fibrous hyaline tissue scattered around lymphocytes and plasma cells, most apparent surrounding blood vessels. Immunohistochemistry: CD138 (+), IgG (individual cells +), IgG4 (individual cells +). Hormone therapy significantly improved symptoms. We collected data of 189 cases of HCP reported in the last 5 years. Headache is the most presented initial symptom. Dural hypertrophy and enhancement in different parts of the head was observed in all patients by plain and enhanced cranial MRI. After hormone treatment, combined hormone and immunosuppressive treatment, or surgical treatment, more than 90% of the patients' symptoms were improved. **Conclusion:** The clinical symptoms of HCP can be characterized by chronic headache, cranial nerve involvement, and ataxia. It is imperative to perform hematological examination, plain and enhanced cranial magnetic resonance imaging, and, when necessary, dura mater biopsy to make a diagnosis.
Key words hypertrophic cranial pachymeningitis; headache; cranial nerve involvement; magnetic resonance imaging; pathology

肥厚性硬脑膜炎(hypertrophic cranial pachymeningitis, HCP)是中枢神经系统一种少见的硬脑膜炎致硬脑膜组织肥厚的疾病,由 Charcot 等在 1869 年首先报道^[1]。本文报告 1 例经硬脑膜活检确诊为 HCP 患者的临床资料,且该患者硬脑膜活检免疫组化示 IgG4 阳性,临床很罕见。同时对相关的国内外最新研究进展进行文献回顾,探讨该病的病因、临床表现、病理及影像学特征。

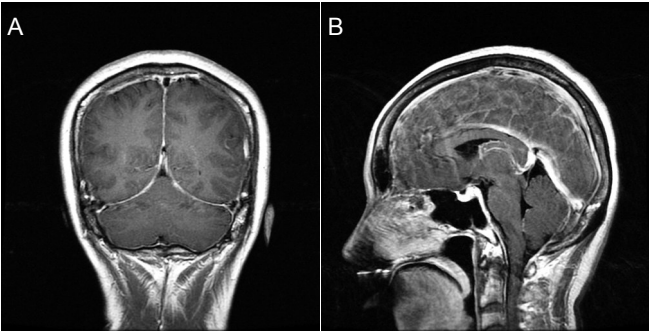
1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,男,42 岁,因“头痛 1 年,视力下降

5 月”于 2015 年 7 月 10 日入住我院神经内科。既往高血压病史 3 年,血压最高 160/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),口服苯磺酸氨氯地平片 5 mg qd,平时血压控制在 120/80 mmHg 左右。患者 2014 年 7 月饮酒后出现头痛,为胀痛、有时血管搏动样疼痛,以双侧额部为著,伴恶心、畏声,夜间更剧。头痛持续存在,逐渐加重,夜间更重,严重影响睡眠和进食,服用止痛片不能缓解。9 月 20 日于徐州市某三甲医院行腰穿,脑脊液压力 280 mmH₂O,常规:WBC 45/μL,单核 91%,多核 9%,生化:蛋白 0.57 g/L;头 MRI 平扫见左侧脑室枕角旁长 T₂信号,头 MRA

未见明显异常。未予特殊治疗。2015年2月患者出现双眼视力下降,仍有持续性头痛。后患者双眼视力持续下降,2015年4月于南京某三级医院行IgG亚类测定、ANCA、ESR、ACE均正常,头颅MRI示双侧额顶叶、大脑镰、小脑幕硬脑膜增厚、强化。2015年7月10日来我院神经内科门诊就诊,拟以“肥厚性硬脑膜炎”收入我院神经内科病房进一步诊治。病程中否认发热及系统性免疫病相关症状,进食、睡眠较差,二便正常,发病来体质量下降约4 kg。入院查体:神清语利,双眼视力下降,左眼外展轻度露白,双眼视野范围缩小,双眼鼻侧视野缺损。四肢腱反射对称活跃,左侧掌颌反射(+),左侧巴氏征、Chaddock征(+),余查体未见异常。入院后完善检查:血液学检验:免疫系列:ANA(+);HCY 31.2 μmol/L;血常规、尿常规、粪常规、凝血7项、血生化、病毒全套未示明显异常;腰椎穿刺示:脑脊液压力 ≥ 330 mmH₂O,脑脊液常规、生化、免疫球蛋白、感染(细菌涂片+培养、抗酸染色、墨汁染色、TPPA+RPR、EBV-IgG/IgA/IgE)均(-);影像学检查:头颅MRI平扫+增强示大脑镰、小脑幕、双侧额顶叶硬脑膜增厚伴强化,见图1。眼科会诊:双视神经萎缩,左眼高眼压。予以甲强龙、甘露醇等药物治疗,患者头痛减轻,双眼视物较前明亮。后患者为求进一步明确诊断,于2015年7月27日在外院全麻下行硬脑膜活检术。硬脑膜活检病理:玻璃样变纤维血管组织中散在淋巴细胞、浆细胞,以血管周围较明显,符合肥厚性硬脑膜炎,见图2。免疫组化:CD138(散在+),IgG(个别细胞+),IgG4(个别细胞+)。术后继续予甲强龙、甘露醇降治疗。1年后随访,患者头痛明显减轻,仍服用泼尼松。目前仍在随访中。

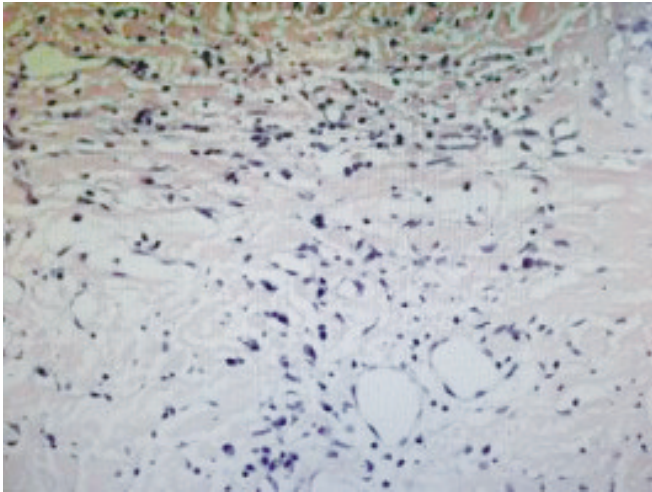


注:冠状位(A)、矢状位(B)MRI均显示大脑镰、小脑幕、双侧额顶叶硬脑膜增厚伴线性强化

图1 患者入院后头颅MRI表现

1.2 方法

收集资料并分析。通过Pubmed、万方数据库,输入关键词“hypertrophic cranial pachymeningitis”或“肥厚性硬脑膜炎”,收集近5年所有相关文献(检索时间截止



注:硬脑膜组织HE染色可见散在淋巴细胞、浆细胞,以血管周围较明显

图2 患者硬脑膜活检标本病理学表现(HE染色,×100倍)

2017年12月31日),得到关于189例HCP患者的病例报道。采用描述性统计对符合条件的所有病例从临床症状、实验室检验、影像学表现、病理特征进行分析。

2 结果

通过搜索关键词“hypertrophic cranial pachymeningitis”或“肥厚性硬脑膜炎”,共搜索到HCP患者189例。

2.1 临床表现

首发症状表现为:头痛(90.4%)、视物模糊(3.7%)、视物成双(3.7%)、吞咽困难(1.1%)、听力下降(0.5%)、眼球运动障碍(0.5%)。74.1%的患者合并颅神经受累,其中视神经受累46.3%,动眼神经受累34.2%,外展神经受累30.6%,前庭神经受累20.1%,三叉神经受累12.6%,滑车神经受累8.6%。合并共济失调23.8%。

2.2 实验室结果

血液学检查:34.9%的患者免疫系列异常(包括ANA、IgG4升高,ANCA阳性,抗ds-DNA阳性,RF升高,MPO-Ab阳性,C3、C4升高),WBC升高(32.3%),CRP升高(22.1%),血沉升高(19.2%);脑脊液检查:60.1%的患者脑脊液结果异常,其中脑脊液压力升高28.9%,脑脊液蛋白升高56.8%,白细胞数升高25.6%,免疫蛋白升高6.8%。

2.3 病理检查

8例患者行硬脑膜活检,病理结果均符合HCP表现。

2.4 影像学检查

头颅MRI平扫与增强检查示:189例患者均有硬

脑膜肥厚伴强化,其强化部位累及以下部位:小脑幕(63.5%)、大脑幕镰(45.2%)、额叶(17.3%)、颞叶(22.1%)、顶叶(13.5%)、枕叶(3.7%)、海绵窦(1.9%)、后颅窝(1.9%)、颅底(4.8%)。

2.5 治疗与预后

82.7%的患者仅行激素治疗,13.4%的患者行激素联合免疫抑制剂治疗,3.8%的患者行手术治疗。出院1月后随访:90.4%患者症状好转,9.6%患者复发。

3 讨论

HCP是一种以颅内硬脑膜肥厚和纤维化炎性病变为特征的罕见病。目前HCP的病因尚未明确,主要分为继发性和特发性两类。继发性HCP病因包括感染、自身免疫性疾病、肿瘤等。多数HCP病因不明,称为特发性HCP(idiopathic HCP, IHCP),多数学者认为其与自身免疫有关。IHCP中很多与IgG4相关,称为IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎(IgG4-related hypertrophic cranial pachymeningitis, IgG4-RHCP)。在硬脑膜炎部位可见IgG4阳性浆细胞浸润,病理切片可见IgG4染色。本文患者排除以下继发病因,诊断考虑IHCP。继发病因包括:①感染:患者无发热,无蚊虫叮咬史,外院以及本院送检脑脊液(细菌涂片+培养、抗酸染色、墨汁染色、TPPA+RPR、EBV-IgG/IgA/IgE)均为(-),故不考虑梅毒、结核、真菌等感染病因;②系统性自身免疫病:患者无关节疼痛、口腔溃疡、口干眼干等症状,外院查血ANCA(-)、ACE(-),入院后行免疫系列示ANA(+),无其他系统受累证据,故不考虑Wegner肉芽肿、RA、白塞病、干燥综合征等系统性自身免疫疾病所致。③肿瘤:患者病程长,外院、本院行头颅MRI均未示占位,行硬脑膜活检病理示:玻璃样变纤维血管组织中散在淋巴细胞、浆细胞,符合HCP表现,免疫组化:IgG4(个别细胞+),故排除癌性硬脑膜病、淋巴瘤、脑膜癌等肿瘤病因。排除以上病因,患者诊断考虑IgG4-IHCP。

HCP多见于老年人,男性多于女性^[2]。主要表现为慢性头痛、颅神经麻痹、小脑性共济失调;而癫痫发作、视乳头水肿较少出现^[3]。头痛程度通常逐步加重(发生率约为90%)^[4],常为全头或局部胀痛。头痛很可能是硬脑膜炎性刺激及增厚的硬脑膜致颅内压增高联合作用引起的^[3,5]。本文患者以双侧额部胀痛起病。颅神经受累主要是由于肥厚的硬脑膜压迫颅神经所致。经常受累的是第Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ对颅神经^[6]。本文患者受累的颅神经为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经。HCP患者还可以

合并颅内静脉窦血栓形成、鼻窦炎、乳突炎等疾病^[6]。

HCP患者的血常规、生化检查通常无特异性,脑脊液压力正常或升高,脑脊液细胞数、蛋白可正常或增加^[7]。头颅MRI平扫可见硬脑膜增厚,增强扫描可见增厚的硬脑膜呈结节状或线性强化,T₁像更明显。病灶多位于大脑镰、小脑幕、双侧额部等处。本文患者MRI增强表现亦较为典型,主要累及小脑幕、大脑镰。诊断HCP的金标准是硬脑膜活检。活检显示为纤维组织明显增生,呈同心排列,局灶性透明样变性,炎症细胞浸润(主要是淋巴细胞、嗜酸粒细胞、浆细胞和成纤维细胞)^[8,9]。本文患者行硬脑膜活检见血管中散在淋巴细胞、浆细胞,符合HCP病理表现。

类固醇激素单药治疗作为一线治疗,初始能有效改善症状,之后很多患者出现临床复发或糖皮质激素依赖^[10]。对于复发者,使用类固醇激素辅以免疫抑制可取得满意的临床疗效^[5]。目前高剂量的皮质类固醇激素冲击治疗后,长期口服免疫抑制剂可能是最理想的治疗模式^[11]。对于药物治疗无效或神经功能缺损症状严重者,可行手术治疗。本例患者入院后给予激素治疗,患者症状好转出院,随访1年病情稳定,无复发。

HCP的临床表现缺乏特异性,确诊应结合临床特征、实验室结果、影像学表现以及病理结果。临床医生应提高对该病的认识,降低漏诊、误诊率。

参考文献

- [1] 张春生, 张美云, 毕宏辉, 等. 肥厚性硬脑膜炎一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015, 23: 88-94.
- [2] 楚超佳, 景朝阳, 王卓, 等. 特发性复发性肥厚性硬脑膜炎临床及影像特点(附1例病例报告)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34: 369-370.
- [3] Reggio E, Giliberto C, Sortino G. A case of headache and idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis drastically improved after CSF tapping[J]. Headache, 2016, 56: 176-177.
- [4] Russo A, Silvestro M, Cirillo M, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis mimicking hemispheric continua: An unusual clinical case [J]. Cephalalgia, 2018, 38: 804-807.
- [5] Shi CH, Niu ST, Zhang ZQ. Clinical image and pathology of hypertrophic cranial pachymeningitis[J]. Genet Mol Res, 2014, 13: 10501-10509.
- [6] Jang Y, Lee ST, Jung KH, et al. Rituximab Treatment for Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis[J]. J Clin Neurol 2017, 13: 155-161.
- [7] 王美玲, 郭玉洁, 杨岩峰, 等. 肥厚性硬脑膜炎二例临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23: 148-149.
- [8] Della-Torre E, Campochiaro C, Cassione EB, et al. Intrathecal rituximab for IgG4-related hypertrophic pachymeningitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 89: 441-444.
- [9] 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 (Baltimore), 2017, 96: e7549.
- [10] Huang K, Xu Q, Ma Y, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Secondary to Idiopathic Hypertrophic Cranial Pachymeningitis: Case Report and Review of Literature[J]. World neurosurgery, 2017, 106: 1052.
- [11] 王丽, 姜亚平, 石飞飞, 等. 肥厚性硬脑膜炎的临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2011, 6: 353-357.

(本文编辑:王晶)