

特发性肥厚性硬脑膜炎5例临床分析并文献复习

孙金梅^a, 郑晓丹^b, 张成杰^a, 韩燕飞^a, 韩春玉^a

摘要 **目的:**探讨特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)的临床特点。**方法:**回顾性分析5例IHP患者的临床资料、实验室检查、影像资料及治疗情况。**结果:**5例患者均为男性,中位年龄57岁,均以头痛为首发症状,5例脑脊液蛋白水平偏高,4例血沉结果异常,1例C-反应蛋白水平偏高,5例ANA结果均异常,5例头颅MRI+增强检查可见弥漫性或局灶性硬脑膜强化,2例经病理活检确诊。5例患者均接受大剂量激素冲击继予小剂量激素长期维持治疗后,头痛均基本缓解。随访期1年,失联1例,另4例头痛无复发。**结论:**IHP临床较少见,多以头痛为主要表现,同时可伴颅神经受损表现,该病患者血沉、C反应蛋白可升高,风湿免疫系列中ANA结果普遍异常,头颅MRI+增强是其诊断的重要手段,病理活检是确诊的金标准,预后较好,但有复发风险。

关键词 特发性肥厚性硬脑膜炎;头痛;静脉窦血栓形成

中图分类号 R741;R742.6 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.008

孙金梅, 郑晓丹, 张成杰, 等. 特发性肥厚性硬脑膜炎5例临床分析并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(3): 151-154.

Clinical Analysis of Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis: 5 Case Reports and Literature Review SUN Jin-mei^a, ZHENG Xiao-dan^b, ZHANG Cheng-jie^a, HAN Yan-fei^a, HAN Chun-yu^a. a. Department of Neurology, b. Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective: To explore the clinical features of idiopathic hypertrophic pachymeningitis (IHP). **Methods:** Total 5 patients with IHP were enrolled. Their clinical profiles, laboratory examination, MRI features, and treatment were retrospectively analyzed. **Results:** All 5 patients were male. The median age was 57. All patients experienced headache as initial symptom. Cerebrospinal fluid protein level was elevated in all patients, and blood sedimentation was abnormal in 4 patients. C-reactive protein level was elevated in 1 patient. ANA results were abnormal in all patients. All patients showed diffuse or focal dura mater enhancement on MRI. Diagnosis of IHP was confirmed with biopsy in 2 patients. All received large dose hormones followed by small doses of hormones, and after extended treatment, headache was relieved in all patients. Patients were followed-up for 1 year during which contact was lost with 1 patient and the remaining 4 patients showed no recurrence of headache. **Conclusion:** IHP is clinically rare. Headache is the most common symptom, and it may also present with cranial neuropathy or other neurological deficits. Blood sedimentation and C-reactive protein in patients may be elevated, and rheumatoid immune series ANA results are usually abnormal. Abnormal signals on MRI provide important clues for diagnosis, and pathological biopsy is the gold standard for confirming diagnosis. Most patients show good prognosis, but there is a risk of recurrence.

Key words idiopathic hypertrophic pachymeningitis; headache; cerebral venous sinus thrombosis

作者单位

首都医科大学附属北京友谊医院 a.神经内科, b.病理科
北京 100050

基金项目

国家自然科学基金
(No.81801334);
首都医科大学附属北京友谊医院启动课题(No.yyqdk
2017-13)

收稿日期

2019-03-04

通讯作者

韩春玉
hchy0630@126.
com

特发性肥厚性硬脑膜炎(idiopathic hypertrophic pachymeningitis, IHP)是以局灶性或弥漫性硬脑膜肥厚为病理特点,以慢性头痛、多组脑神经损害、脑局灶损害为主要临床表现的一组疾病的总称,头颅MR可见增厚及强化的硬脑膜,病理特点为硬脑膜间质的纤维化及以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润^[1]。该病具体发病原因不明,故称之为“特发性”,免疫机制可能参与本病的发病过程^[2]。本文收集5例IHP患者,进行回顾性分析,并结合文献报道进行综合分析,并

深入探讨该病与静脉窦血栓的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文回顾性分析近期我科收治的IHP患者5例,均为男性;年龄56~74岁,中位年龄57岁;病程10 d至2年;2例经活检明确,另3例为依据病史和影像学特点临床诊断。

1.2 方法

收集5例患者的临床资料,进行回顾性分析。

2 结果

2.1 临床表现

5例患者均以头痛为主诉,疼痛部位不明确,病程10 d至2年,均无明显诱因,头痛发作部位、性质无特殊,与体位改变无明确相关性。3例伴随颅神经受损表现:前庭神经受损表现为耳鸣1例,面神经及动眼神经受损2例,表现为视物成双及面瘫;5例均伴静脉窦血栓2例,其中上矢状窦血栓+横窦血栓1例,乙状窦+横窦血栓1例;均无明确的脑实质受损表现;均无明显体温异常。

2.2 实验室检查

5例患者血常规、生化、甲状腺、肿瘤标记物等均未见异常,艾滋病、梅毒、乙肝、丙肝等传染病指标均为阴性。1例C-反应蛋白水平偏高,4例血沉增高。5例抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)结果均异常,抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)、类风湿因子未见异常。5例均完善腰椎穿刺检查,1例脑脊液压力增高(290 mmmH₂O),5例脑脊液蛋白水平均有轻度增高(46.44~264.69 mg/dL),脑脊液中糖和氯化物水平正常,脑脊液中均未检测到白细胞,脑脊液的细菌、结核、真菌涂片及培养均未见异常。

2.3 辅助检查

5例患者均完善脑电图检查,2例可见全脑弥漫性慢波,未见异常的尖波、棘波等癫痫波,3例脑电图未见明显异常。

2.4 影像学检查

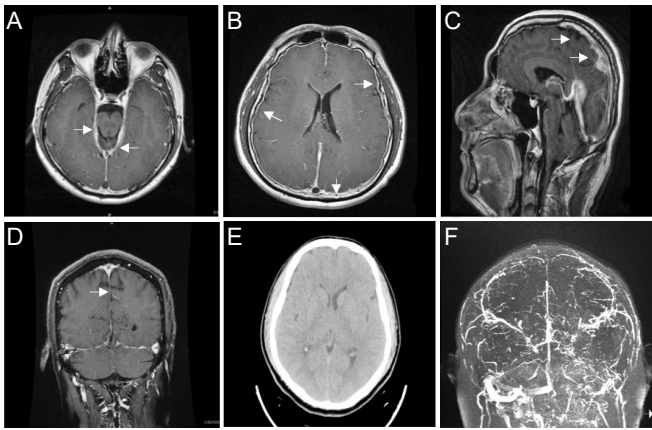
5例患者均完善胸部CT及盆腹腔CT,未发现恶性肿瘤等异常;2例患者完善全身PET-CT未见异常的FDG摄取异常。5例患者均完善头颅MR平扫+增强检查,增厚的硬脑膜呈T₁WI等或低信号,T₂WI低信号,增强后明显强化,3例可见全脑弥漫性脑膜增厚,2例为局限性,1例局限在颅底,1例局限在双侧海绵窦及右侧小脑幕,见图1。

2.5 诊断及治疗

5例患者中2例完善脑组织活检,见图2,另3例结合病史、影像学检查、腰椎穿刺等临床诊断为IHP。5例患者诊断明确后均给予大剂量激素(甲强龙)冲击后(1 000 mg,3 d;500 mg,1 d;240 mg,1 d;120 mg,3 d;80 mg)后逐渐减量,每日2 mg口服维持,失访1例,其余4例随访期(1年)内均未复发头痛等不适,见表1。

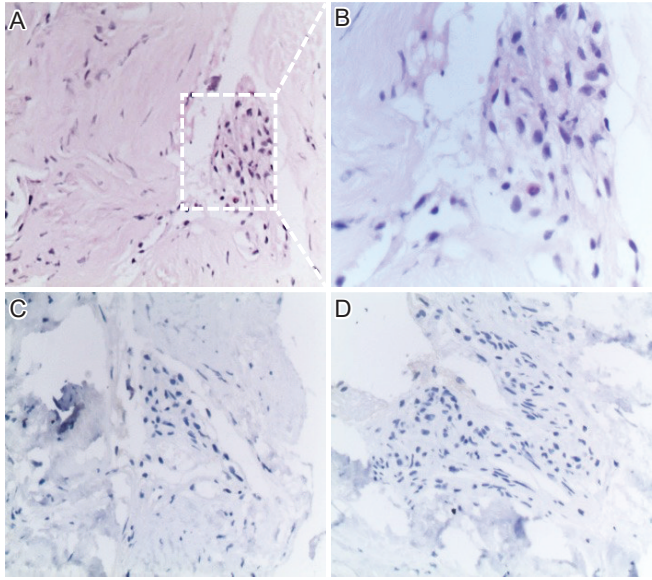
3 讨论

IHP是以硬脑膜炎性纤维化及慢性增厚为主要特



注:A-D:头颅MRI示硬脑膜弥漫性增厚,脑膜强化;E:头颅CT无特异性表现,仅提示双侧基底节区斑点状低密度灶,腔隙灶不排除;F:头颅MRV示上矢状窦及左侧横窦信号异常,考虑血栓形成

图1 IHP患者头颅影像学



注:A、B为HE染色,脑膜可见纤维化、钙化及少量炎性细胞浸润(A:×20,B:×40);C、D为免疫组化染色,C:CD38阴性,D:IgG4阴性(C:×20,D:×40)

图2 IHP患者硬脑膜活检

征的一种疾病,目前认为与自身免疫机制相关。目前国内仅有少量散在病例报道,尚无大规模流行病学记录,文献曾报道我国IHP好发于中年女性,发病的平均年龄为49岁^[3],本研究中5例患者均为男性,平均年龄57岁,考虑造成该差异的主要原因是样本量太小。

IHP的临床表现主要为头痛、颅神经受损及脑实质受损等三组主征。头痛多为首发症状,几乎可以发生在每一个患者,本文报道的5例患者均以头痛为主诉,可急性起病也可以持续数年。头痛部位、性质不固定,头痛产生的原因除了脑膜局部慢性炎症反应侵袭颅内痛敏结构所致外,肥厚的硬脑膜压迫静脉窦造成颅内压增高也是造成头痛的原因。除了头痛外,该病

表1 5例IHP患者的诊疗情况

患者	年龄	主诉	病程	核磁表现	累及海绵窦	PET-CT
病例1	51	头痛,耳鸣,双眼胀痛	11月	硬脑膜弥漫增厚	上矢状窦+横窦	未见FDG摄取增高
病例2	74	头痛	2年	硬脑膜弥漫增厚	无	/
病例3	58	头痛,视物成双,面瘫	1年	局限小脑膜	横窦+乙状窦	/
病例4	72	头痛,视物成双	10 d	局限颅底	无	/
病例5	68	头痛	3月	硬脑膜弥漫性增厚	无	未见FDG摄取增高

患者	累及颅神经	脑脊液压力/mmH ₂ O	脑脊液蛋白/(mg/dL)	脑脊液白细胞	CRP /(mg/L)	血沉/(mm/h)	ANA
病例1	前庭	115	55.66	无	1.13	17	+1:80(斑点)
病例2	无	290	74	无	18.50	20	+1:320
病例3	动眼+面	110	55.38	无	2.90	16	+1:80(斑点)
病例4	动眼	150	46.44	无	4	12	+1:80(斑点)
病例5	无	120	264.69	无	<1	6	+1:80(斑点)

患者	DsDNA	ANCA	IgG亚类	肿瘤标记物	活检	治疗	预后
病例1	24.38	阴性	阴性	阴性	是	激素	未复发
病例2	阴性	阴性	阴性	阴性	是	激素	未复发
病例3	阴性	阴性	阴性	阴性	否	激素	遗留面瘫
病例4	74.46	阴性	阴性	阴性	否	激素	未复发
病例5	438.16(中阳性)	阴性	阴性	阴性	否	激素	未复发

伴随有耳鸣、听力下降、视物成双、面神经麻痹等其他颅神经受损症状。颅神经受累的原因与颅神经穿出硬脑膜的解剖结构相关,12对颅神经均可受累,以动眼神经最多见,其次为外展神经、视神经等。有文献报道肥厚的硬脑膜炎波及至交界区可造成舌咽神经、迷走及舌下神经受损及并可造成梗阻性脑积水^[4]。异常肥厚的硬脑膜也可对局部脑实质产生压迫,可造成肢体瘫痪、癫痫发作等表现。本组3例患者临床同时伴随颅神经受损症状,5例患者临床过程中无异常的癫痫发作、肢体瘫痪等脑实质受损的表现。

IHP 的诊断在综合分析患者临床表现的基础上,更多的是参考影像学检查。头颅 CT 多无特异性表现。头颅核磁钆-增强扫描序列在 IHP 的诊断中具有重要作用^[5]。脑膜强化的模式可以是局限于某一部分脑膜,也可以为全脑脑膜弥漫性增厚、强化,本文中3例患者为弥漫性强化表现,2例患者为局限性。也有影像呈结节状占位的报道^[6]。典型影像学可呈现大脑镰和小脑幕同时强化,冠状位形似奔驰车标的“奔驰征”,或中央纤维化增厚的大脑镰和小脑幕硬脑膜低信号伴外周活动性炎症区域强化,组成的“埃菲尔铁塔”征。IHP 作为一种除外性诊断,需除外肿瘤、副肿瘤等继发硬脑膜增厚相关疾病,FDG PET-CT 不仅能显示全身范围内潜在的恶性肿瘤病灶,而且可以早期发现脑部代谢异常,本组病例中2例患者行 FDG PET-CT 检测,除显示硬脑膜病灶,余未见异常发现,但由于该检查的

昂贵费用,对于普遍应用尚需时日。

硬脑膜活检是该病诊断的金标准^[7],镜下可见硬脑膜纤维组织明显增生,伴慢性炎性细胞浸润,可见玻璃样变或干酪样坏死,也有慢性非特异性肉芽肿样增厚、坏死性肉芽肿的报道。IHP 目前多为散在病例报道,造成如上病理特点的具体分子机制仍需进一步研究。

腰椎穿刺作为一项重要的诊断和鉴别手段,腰穿结果并无特异性,可有脑脊液压力增高、细胞数增多及蛋白轻微到中度增高(一般<1 g/L),提示炎症反应的存在。本文报道的5例患者,有1例患者腰椎穿刺压力290 mmH₂O,其余4例患者脑脊液压力均在正常范围内,另文献报道脑脊液免疫球蛋白包括 IgA、IgG、IgM 均升高,但血 IgA、IgG、IgM 水平在正常范围内,提示脑脊液中免疫球蛋白可能来源于外周血,提示存在血脑屏障的破坏或鞘内合成免疫球蛋白增加,鞘内合成的部分原因可能为 IHP 可能不局限于硬脑膜,颅内免疫系统也可能被激活^[10]。

本文报告的5例患者自身免疫相关抗体 ANA 结果均异常,虽然系统检查并没有其他明确的自身免疫相关疾病的证据,仍提示该病与免疫系统受累密切相关,免疫系统指标应作为常规筛查。本文中1例患者 C-反应蛋白水平偏高,4例患者血沉增高,血沉、C 反应蛋白等可以作为重要的辅助指标。

关于 IHP 的鉴别诊断,第一,在病因方面,IHP 系原

因未明的一类疾病,应重点与继发性肥厚性硬脑膜炎相鉴别,如炎症、外伤、肿瘤及风湿性关节炎等免疫性疾病。值得一提的是,随着对IgG4谱系疾病的认识加深,人们逐渐认识到之前有一部分被认为是特发性的肥厚性硬脑膜炎,实际上是Ig4相关性硬脑膜炎^[8],这部分患者血清中IgG4浓度升高,且其浓度与疾病活动程度密切相关,IgG4相关肥厚性硬脑膜炎病理特点为IgG4阳性的浆细胞浸润。对于此类疾病可完善血清及脑脊液IgG4浓度检查^[10]。IHP可并发肥厚性硬脊膜炎,与肥厚性硬脊膜炎统称肥厚性硬膜炎,对于部分患者完善脊髓的增强核磁检查是必要的。第二,影像学方面,IHP以局灶性或弥漫性硬脑膜肥厚伴随增强核磁强化为主要特征,需要与其他会造成硬脑膜强化的疾病相鉴别,如低颅压综合征、脑膜癌病、脑膜瘤、转移瘤、脑膜淋巴瘤等。

颅内静脉窦系硬脑膜反转形成,硬脑膜肥厚性病变更必然造成静脉窦的机械性梗阻,同时硬脑膜的非特异炎症直接引起静脉窦壁增厚,造成管腔狭窄^[11,12],或者肥厚的硬脑膜直接压迫静脉窦影响静脉回流进而导致颅内压升高。由于硬脑膜和静脉窦独特的解剖学关系,肥厚性硬脑膜炎合并静脉窦血栓的报道并不少见,本文报道的5例患者中,2例并发静脉窦血栓,可能为我国IHP患者的特殊表现^[3]。甚至认为肥厚性硬脑膜炎可以是静脉窦血栓的少见的一种病因。静脉窦血栓形成,以上矢状窦、双侧横窦受累最常见,也可发生在直窦及乙状窦。好发于这些部位的主要原因可能有如下两点:①解剖结构的特点,这些窦临近的大脑镰和小脑幕也正是IHP最容易侵犯的部位;②IHP的发病机制可能与系统性免疫机制相关,可能存在高凝状态,高凝状态下也容易造成上矢状窦、双侧横窦等的静脉窦血栓形成^[13],对于部分静脉窦血栓患者的诊断确定后,筛查是否存在肥厚性硬脑膜炎十分必要^[14]。

目前认为早期诊断、早期治疗IHP极为重要。一线治疗是糖皮质激素,也可选择免疫抑制剂^[15]。文献报道糖皮质激素治疗复发率可达46%,采用大剂量激素冲击治疗后辅以长时间的免疫抑制剂治疗,可取得满意的临床及影像学效果。对于部分严重的硬脑膜局部或弥漫性肥厚明显,且已出现脑实质或神经受压症状,多需手术进行减压并切除掉增厚的硬脑膜,介入干预狭窄、闭塞的静脉窦,改善局部压迫,术后继续辅以

小剂量皮质类固醇激素或免疫抑制剂治疗。本文中5例患者均采用大剂量激素冲击后,继予小剂量激素口服维持,临床症状改善明显,随访期1年内,1例患者失访外,均无复发。该病的完全缓解是比较少见的,大多数情况会在缓慢进展中出现复发并需要长期的药物治疗。对于本文汇报的5例患者是否复发尚需进一步延长随访时间。该病造成死亡的原因主要是深静脉血栓的或者肥厚的硬脑膜压迫下丘脑、脑干等结构^[8]。

综上所述,IHP作为一种慢性硬脑膜炎性疾病,临床比较少见且易漏诊,临床表现以头痛为主要表现,具有特征性的核磁增强改变,糖皮质激素及免疫抑制剂治疗有效,必要时采取手术干预,临床医生需要提高对该病的认识,避免漏诊及误诊。

参考文献

- [1] 章维,陈浩,崔桂云,等.肥厚性硬脑膜炎病例1例分析并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2018,13:234-236.
- [2] Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis[J]. Neurology, 2004, 62: 686-694.
- [3] Zhao M, Geng T, Qiao L, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: clinical, laboratory and neuroradiologic features in China[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21: 1127-1132.
- [4] 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.
- [5] Wasilewski A, Samkoff L. Teaching NeurolImages: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis[J]. Neurology, 2016, 87: e270-e271.
- [6] 熊斌,张海玲,刘建国.特发性肥厚性硬脑膜炎11例临床分析[J].北京医学,2014,36:562-565.
- [7] D'Andrea G, Trillo G, Celli P, et al. Idiopathic intracranial hypertrophic pachymeningitis: two case reports and review of the literature[J]. Neurosurg Rev, 2004, 27: 199-204.
- [8] De Virgilio A, de Vincentiis M, Inghilleri M, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease[J]. Immunol Res, 2017, 65: 386-394.
- [9] Zhao M, Qiao L, Shi J, et al. Arachnoid involved in idiopathic hypertrophic pachymeningitis[J]. J Neurol Sci, 2014, 346: 227-230.
- [10] 凌国源 陈文斗. IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎的诊治研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2017,22:668-671.
- [11] Shi CH, Niu ST, Zhang ZQ. Clinical image and pathology of hypertrophic cranial pachymeningitis[J]. Genet Mol Res, 2014, 13: 10501-10509.
- [12] 王桂红,张星虎,戚晓昆,等.肥厚性硬脑膜炎致脑静脉窦血栓形成一例[J].中国卒中杂志,2007,2:770-773.
- [13] 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 Neurosurg, 2017, 106: e1013-1052, e1021.
- [14] 王庆龄,于生元,田成林.反复头痛的肥厚性硬脑膜炎致脑静脉窦血栓形成1例[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6:879-880.
- [15] Jang Y, Lee ST, Jung KH, et al. Rituximab Treatment for Idiopathic Hypertrophic Pachymeningitis[J]. J Clin Neurol, 2017, 13: 155-161.

(本文编辑:王晶)