

IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎1例并文献复习

毛震, 赵忠, 杨淑, 赵永琪, 赵富元

关键词 IgG4; 脑膜炎; 肥厚性硬脑膜炎; 自身免疫性疾病

中图分类号 R741; R741.02; R741.05; R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210750

本文引用格式: 毛震, 赵忠, 杨淑, 赵永琪, 赵富元. IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎1例并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 617-619.

作者单位

云南省第一人民医院
神经内科

云南 昆明 650032

收稿日期

2021-08-11

通讯作者

赵忠

wasx-1128new@

163.com

肥厚性硬脑膜炎是一类病因未知的疾病, 有多项研究发现与血清 IgG4 升高有关, 主要表现为头痛、弥漫性颅内压升高、癫痫、颅神经受损等。病理机制主要是B淋巴细胞和T淋巴细胞介导的一种慢性炎症, 激活成纤维细胞后诱导胶原沉积, 从而导致硬脑膜明显肥厚。磁共振提示局限性硬脑膜强化增厚。确诊主要依靠病理, 但病理为有创性检查, 操作困难, 风险高, 患者及家属依从性差, 因此实施病理检查较为困难。该病文献报道较少, 以头痛为表现的更少, 确诊起来比较困难。本文对云南省第一人民医院收治的1例IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎患者的临床表现及影像学资料进行回顾性分析, 结合文献探讨该病的临床症状及诊治。

1 病例资料

患者, 男, 50岁, 因“头痛3个月”于2021年1月7日入院。患者于2020年10月无明显诱因出现头痛, 以顶枕部明显, 呈持续性胀痛, 偶有跳痛感, 疼痛剧烈时伴左眼疼痛及左耳耳鸣, 无视力下降, 时有视物重影。2020年12月7日首次入住云南省第一人民医院神经内科。2020年12月15日头颅磁共振检查示: 双侧小脑半球软脑膜、双侧枕部软硬脑膜、小脑天幕及大脑镰后份增厚强化, 考虑脑膜炎(图1A)。腰椎穿刺检查示: 颅内压200 mmH₂O(升高), 葡萄糖5.5 mmol/L(正常2.2~3.9 mmol/L), 氯127 mmol/L(正常120~132 mmol/L), 蛋白定量1202 mg/L(正常150~450 mg/L), 白细胞总数210×10⁶/L(正常0~8×10⁶/L), 以淋巴细胞为主, 考虑病毒性脑膜炎。给予阿昔洛韦治疗后稍好转于2020年12月21日出院, 但患者仍有头痛, 顶部明显, 呈持续性刺痛, 疼痛剧烈时伴轻度头晕, 无视力下降, 时有视物模糊。于2021年1月7日再次入住云南省第一人民医院神经内科。

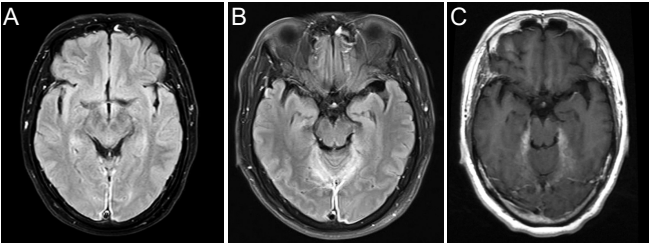
既往史、个人史及家族史: 有糖尿病病史6年余, 规律服用二甲双胍(每次2片, 每天2次)降糖治疗后血糖控制可; 既往有阑尾炎手术史; 无高血压、冠心病等慢性病史, 无肝炎、结核、伤寒等传染病史, 无外伤及输血史, 无食物药物过敏史; 无疫区接触史, 无特殊人员接触史。

体格检查: T 36.4℃, P 91次/分, R 20次/分, BP

127/88 mmHg, 神志清楚, 语言流利, 对答切题, 腹部可见一长约10 cm陈旧性手术瘢痕, 心肺腹未见明显异常, 十二对颅神经检查无明显异常, 四肢肌力5级, 四肢肌张力正常, 腱反射对称无增强及减弱, 深浅感觉未见异常, 病理征未引出, 脑膜刺激征阴性, 共济运动正常。

辅助检查、诊断及治疗: 2021年1月8日行腰椎穿刺检查示: 颅内压270 mmH₂O(升高); 脑脊液生化检查示: 葡萄糖6.9 mmol/L, 氯127 mmol/L, 蛋白定量879 mg/L; 脑脊液免疫球蛋白检查示: IgG 89.10 mg/L(正常0.00~34.00 mg/L), IgA 19.80 mg/L(正常0.00~5.00 mg/L), IgM 5.81 mg/L(正常0.00~1.30 mg/L); 脑脊液常规示: 白细胞总数8×10⁶/L, 以单核细胞为主; TORCH、TB-DNA阴性。完善检查血清IgG4为1830.0 mg/L(增高)。2021年1月13日头颅磁共振示: 与2020年12月15日的头颅磁共振结果比较, 双侧小脑半球软脑膜、双侧枕部软硬脑膜、小脑天幕及大脑镰后份增厚、强化范围及强化程度较前稍增加(图1B)。目前国内无脑脊液IgG4检测手段, 故未进行脑脊液IgG4检测。诊断考虑IgG4相关性肥厚性脑膜炎。给予盐酸地塞米松20 mg连续静脉滴注7 d后, 改为泼尼松30 mg口服, 同时给予甘露醇脱水降颅内压、左氧氟沙星抗感染、阿昔洛韦抗病毒等治疗后, 患者头痛逐渐缓解出院。

随访及预后: 出院后继续泼尼松30 mg口服维持治疗, 间断减量, 2021年5月24日泼尼松减量到10 mg时返院住院复诊。患者返院复查时仍有头痛, 但头痛较前明显改善, 时感隐痛。2021年5月26日复查头颅磁共振示: 与2021年1月13日的头颅磁共振比较, 双侧小脑半球、双侧枕部软脑膜未见确切增厚、强化; 双侧枕部硬脑膜、小脑天幕较广泛线样增厚范围及强化程度较前减轻; 大脑镰后份硬脑膜较前增厚、强化(图1C)。复查腰椎穿刺检查示: 颅内压175 mmH₂O, 葡萄糖7.4 mmol/L, 氯126 mmol/L, 脑脊液蛋白定量384 mg/L, 白细胞总数2×10⁶/L, 血清IgG4为723.3 mg/L(较前下降)。病情较前明显好转。患者目前单用泼尼松10 mg继续口服维持治疗, 随访中, 疗效尚可, 症状无加重。



注:A:2020年12月15日检查结果;B:2021年1月13日检查结果;C:2021年5月26日检查结果

图1 患者头颅磁共振表现

2 讨论

肥厚性硬脑膜炎主要与IgG4升高和ANCA相关血管炎有关,目前病例报道较少。IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎更是一类病因不明的罕见病^[1,2],是一种免疫相关性疾病,发病机制不明。流行病学调查显示该病好发于32~82岁,男女比例为21:13^[1]。该病易被误诊,早期容易诊断为中枢神经系统感染性疾病,多数被误诊为病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎等,该病是一类排除性疾病。该病确诊起来比较困难,头痛合并硬脑膜肥厚、血清IgG4升高的患者需要高度警惕该病。该病确诊依然多需要病理证据的支持^[1-7]。

综合各个确诊病例分析,该病临床表现主要为慢性病程,逐渐加重,以“头痛(50%)、颅内压升高、癫痫(18%)、颅神经受累(45%)”等为主要表现,头痛可表现为低颅压或高血压性头痛,疼痛持续不缓解,有时可表现为体位改变时头痛加重;颅神经受累以视神经、外展神经、动眼神经等后组颅神经受累多见。病变累及小脑可出现小脑性共济失调,压迫脑实质时可表现为感觉及运动障碍。常合并其他系统疾病,如风湿免疫系统疾病、泌尿系统疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、消化系统疾病、心血管系统疾病等^[8]。

该病主要依靠磁共振检查,但目前PET/CT检查已被提升到相对较高的地位。磁共振可表现为T₁WI呈低信号、稍低信号或等信号,T₂WI呈稍低信号,增强扫描可见结节样或条索样强化,水抑制增强病灶强化更加明显^[1];病变以大脑镰、小脑幕、颅底等多处常见。PET/CT表现为:以18F标记脱氧葡萄糖为示踪剂时病变呈高代谢表现^[9],11C标记甲硫氨酸可灵敏地显示病灶^[2,10,11]。

部分患者脑脊液中及血清中检测到IgG4升高,血清IgG4大于等于1350 mg/L^[9]是该病诊断标准之一。患者腰穿示颅内压升高,免疫球蛋白升高,常规、生化无特异性,可表现为细胞数轻度升高,以淋巴细胞为主,蛋白轻度升高,糖和氯化物基本正常,常被误诊为病毒性脑膜炎。

病理检查是肥厚性硬脑膜炎确诊的金标准,镜下可见硬脑膜异常增厚,纤维结缔组织增生,呈席纹状纤维化,大量淋巴细胞和浆细胞浸润,部分可见嗜酸性粒细胞浸润,合并闭塞性静脉炎^[2]。免疫组织化学染色提示IgG4阳性浆细胞浸润,即IgG4细胞占IgG细胞的40%以上,并且IgG4细胞在每高倍镜视野中大于10个^[12-14]。虽然病理诊断多为该病确诊的金标准,但针对中国国情,医患关系紧张,患者及家属大多不愿意行病理检查,因

此病理检查很困难,目前对我国该病的诊断多依靠临床症状、头颅磁共振、脑脊液、血液化验等。

本例患者以头痛、颅内压增高为主要临床表现;头颅磁共振示:双侧小脑半球软脑膜、双侧枕部软硬脑膜、小脑天幕及大脑镰后份增厚;脑脊液细胞数和蛋白定量升高,糖和氯基本正常,曾一度被误诊为病毒性脑膜炎。之后,经完善检查后发现脑脊液Ig增高,血清IgG4增高,结合头颅磁共振明显脑膜增厚表现,考虑为IgG4相关性肥厚性脑膜炎。未行病理检查辅助诊断。

针对IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎没有统一的治疗方案^[5],皮质类固醇治疗反应良好。糖皮质激素被认为是IgG4相关性肥厚性硬脑膜炎有效治疗方案^[9,11,15-17],尽管它在大多数情况下有效,但当激素减量或治疗中断时复发率也很高^[2]。有文献报道停用类固醇治疗后,疾病复发率为42.1%。免疫抑制剂治疗被提升到相对很高的地位,其中硫唑嘌呤、吗替麦卡酚酯、利妥昔单抗^[13]、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和环磷酰胺等用于糖皮质激素治疗后的维持治疗,单独使用它们不能有效诱导缓解。有研究学者发现脑脊液中寡克隆带阳性,经过免疫抑制剂治疗后,IgG4降低。尽管如此,我国对IgG4相关性疾病的一项回顾性研究^[8]并没有显示激素联合免疫抑制剂治疗较单用激素治疗能减少疾病的复发率。因此目前治疗仍依靠糖皮质激素,主要是泼尼松0.6 mg/kg 每日缓慢减量,以2.5~5.0 mg/d维持3年^[2]。对于单用激素治疗不能有效控制的病情严重患者可给予激素联合免疫抑制剂治疗。难治性复发性病例可采用生物靶向治疗^[8]。有病例报道该病对利妥昔单抗反应敏感,对于因累及脑膜而伴有器官威胁的IgG4相关疾病患者,对全身免疫抑制治疗反应不佳者,鞘内利妥昔单抗可能是一种有效且安全的治疗方法^[5]。特殊情况下,如疾病具有占位效应,形成器官功能障碍者可考虑手术治疗^[8]。类固醇激素、早期免疫抑制和早期手术治疗对于该病的恶化、神经功能缺失、并发症的预防等有一定的效果。激素及免疫抑制剂的停药指征目前仍有争议,日本指南建议对复发风险较高的患者进行小剂量激素(2.5~5 mg)长期维持长达3年后若患者无复发可考虑停药。但已有专家认为口服激素11周后可考虑停药,若有复发,则给予免疫抑制剂,此时的免疫抑制剂被称之为“类固醇保留剂”,以便减少激素长期使用的副作用^[9,15,17]。针对本例患者,患者家属担心免疫抑制剂副作用大,因此给予单用激素治疗。患者经过规范糖皮质激素治疗后症状好转,血清IgG4较前明显下降。该类疾病患者部分预后良好,本例患者预后较好。

参考文献

[1] 倪海春,孙月善,卢德宏,等.IgG4相关特发性肥厚性硬脑膜炎:一例报告并文献复习[J].中国现代神经疾病杂志, 2011, 11: 529-533.
[2] 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.
[3] 赵广君,胡晓丽,徐以增.特发性肥厚性硬脑膜炎1例[J].疑难病杂志, 2009, 8: 121-122.
[4] 齐新,崔丽英.特发性肥厚性硬脑膜炎[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15: 305-307.
[5] Takeuchi S, Osada H, Seno S, et al. IgG4-related intracranial hypertrophic pachymeningitis: A case report and review of the literature[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 55: 300-302.

[6] Woo PYM, Ng BCF, Wong JHM, et al. The protean manifestations of central nervous system IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: A report of two cases[J]. Chinese Neurosurgical Journal, 2021, 7: 306-312.

[7] Boban J, Ardali S, Thurnher MM. Leptomeningeal form of immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: A case report and review of the literature[J]. Neuroradiology, 2018, 60: 769-773.

[8] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60: 192-206.

[9] Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: A clinical perspective[J]. Br J Rheumatol, 2020, 59: iii123-iii131.

[10] Mitamura K, Arai-Okuda H, Yamamoto Y, et al. Disease activity and response to therapy monitored by [18F]FDG PET/CT using volume-based indices in IgG4-related disease[J]. EJNMMI Res, 2020, 10: 153.

[11] Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IGG4-related disease[J]. J Neurol Sci, 2021, 424: 117420.

[12] Gerson G, Soares CEL, Rangel AR, et al. Hypertrophic

pachymeningitis, IgG4-related disease: Case report[J]. J Bras Patol Med Lab, 2021, 57: 1-6.

[13] Zhang RS, Gao JG, Zhao T, et al. A case with IgG4-related spinal pachymeningitis causing spinal cord compression[J]. Front Neurol, 2020, 11: 500.

[14] Levraut M, Cohen M, Bresch S, et al. Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6: e568.

[15] Baptista B, Casian A, Gunawardena H, et al. Neurological manifestations of IgG4-related disease[J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19: 14.

[16] Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1: e55-65.

[17] Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis[J]. Medicine(Baltimore), 2013, 92: 206-216.

(本文编辑:雷琪)

(上接第603页)

报, 2020, 22: 4-7.

[3] Radulescu CI, Garcia-Miralles M, Sidik H, et al. Manipulation of microbiota reveals altered callosal myelination and white matter plasticity in a model of Huntington disease[J]. Neurobiol Dis, 2019, 127: 65-75.

[4] Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants[J]. Dev Psychobiol, 2019, 61: 739-751.

[5] 刘家奇, 武璇琰, 任文凯, 等. 肠道微生物菌群调节中枢神经系统发育及相关疾病的研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 329-337.

[6] Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication[J]. Neurobiol Dis, 2020, 136: 104714.

[7] 王文炎, 梁凤霞, 宋爱群, 等. 针灸调节肠道微生物群的现状与思考[J]. 针刺研究, 2019, 44: 71-74.

[8] 王璇靖, 薛婷, 吴颖琦, 等. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40: 526-532.

[9] 谢文松, 魏录翠, 王金周, 等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38: 378-383.

[10] 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25: 79-86.

[11] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16: 142.

[12] Benakis C, Poon C, Lane D, et al. Distinct Commensal Bacterial Signature in the Gut Is Associated With Acute and Long-Term Protection From Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2020, 51: 1844-1854.

[13] Yamashiro Y. Gut Microbiota in Health and Disease[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71: 242-246.

[14] 杜培培, 郭爱红, 王萌, 等. 肠道菌群与缺血性脑卒中相关性的研究进展[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21: 270-273.

[15] Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Guzmán-de la Garza FJ, et al. D-Lactate and intestinal fatty acid-binding protein are elevated in serum in patients with acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121: 87-93.

[16] 赵一点, 唐强, 朱路文, 等. 针康法对缺血性卒中患者肠道菌群及血清 TNF- α 、IL-18 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14: 232-235.

[17] 王叶青, 洪敏, 张凯娜, 等. 观察薄氏腹针对于脑卒中患者 MMSE 评分及血清 D-乳酸、二胺氧化酶的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46: 1958-1960.

[18] 孙亚鲁, 尹勇, 王晓梅. 肠道菌群与脑卒中的关系[J]. 医学综述, 2019, 25: 1782-1786.

[19] 龚振翔, 丁凤菲, 巴黎, 等. 肌萎缩侧索硬化症肠道菌群的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 29-32.

[20] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Mov Disord, 2015, 30:

350-358.

[21] Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies[J]. Neurosci Lett, 2019, 709: 134316.

[22] 王照钦, 钟蕊, 高峻, 等. 针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35: 2265-2270.

[23] 倪光夏, 宋扬扬. 基于“脑肠轴”理论探讨“醒神调肠”针刺法治疗帕金森病[J]. 中国针灸, 2020, 40: 315-317.

[24] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. JAMA, 2020, 323: 548-560.

[25] 王顺, 付艺, 刘佳惠, 等. 调神畅情针法对帕金森病伴便秘型大鼠肠道菌群 AWCD 值、Shannon 指数的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27: 568-571.

[26] Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, et al. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2017, 49: 2-10.

[27] 陈珊珊, 何阳, 张志华, 等. 肠道菌群对抑郁症的影响及其可能机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33: 1093-1097.

[28] Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol[J]. Nutr J, 2019, 18: 50.

[29] Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21: 738-748.

[30] 王新宇. 孙氏腹针区埋线治疗中风后抑郁的临床疗效观察及其对血清 5-HT 影响的研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2020.

[31] 宋蕙杉, 王顺. 电针对慢性应激抑郁大鼠行为学和肠道微生物每孔颜色平均变化率、Shannon-Wiener 多样性指数的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15: 88-91.

[32] 唐显群, 韩组成, 张晓乐, 等. 基于“胃不和则卧不安理论”的短链脂肪酸与失眠关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 3434-3437.

[33] 刘科, 陈果. 陈果应用针药合调治疗肝郁脾虚型失眠的临床经验[J]. 江西中医药, 2020, 51: 37-38, 76.

[34] Liu S, Gao J, Zhu M, et al. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57: 5026-5043.

[35] 刘浩, 李志刚, 王顺, 等. 针刺对阿尔茨海默病精神症状及肠道菌群的作用研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36: 1-5.

(本文编辑:唐颖馨)