

· 短篇 ·

伴乳突炎的ANCA阳性兼IgG4升高的肥厚性硬脑膜炎1例

马爱斌^{1,*} 舒晓东¹ 刘文香²

临沧市人民医院神经内科(云南 临沧 677000)

临沧市人民医院医疗质控科(云南 临沧 677000)

【关键词】肥厚性硬脑膜炎；乳突炎；抗中性粒细胞胞浆抗体；免疫球蛋白G4

【中图分类号】R742

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.007

One Case Was ANCA Positive and IgG4 Increased with Mastoiditis in Hypertrophic Cranial Pachymeningitis

MA Ai-bin^{1,*}, SHU Xiao-dong¹, LIU Wen-xiang².

Department of Neurology, The People's Hospital of Lincang, Lincang 677000, Yunnan Province, China

Department of Medical Quality Control, The People's Hospital of Lincang, Lincang 677000, Yunnan Province, China

Keywords: Hypertrophic Cranial Pachymeningitis; Mastoiditis; Antineutrophil Cytoplasmic Antibody; IgG4

1 病例资料

男性, 55岁, 因“头痛3月, 加重伴右眼难睁、复视、吞咽困难1周”于2020年7月19日入院。患者3月前开始出现额前痛, 程度不重, 1周前头痛加重, 呈持续性胀痛, 伴右眼难睁、左眼闭合无力、右面部麻木、视物成双、吞咽困难、饮水时水会从鼻腔呛出, 及言语不清、头晕、恶心, 无听力下降、耳部疱疹、味觉减退、肢体麻木无力、发热。阳性体征: 左侧乳突轻压痛, 言语稍欠清晰, 声音稍嘶哑, 右眼外展、内收轻度受限, 左眼外展不能, 向左侧注视时可引出复视, 右眼睑下垂, 左眼闭合无力, 左侧额纹变浅, 口角右歪, 伸舌居中, 左侧软腭上抬差, 咽反射迟钝, 右面部痛觉减退, 腱反射减弱, 双侧克氏征可疑阳性, 洼田饮水试验3级, 疲劳试验(-)。既往史无特殊。辅助检查: 血常规: 嗜中性粒细胞百分数75.4%, 淋巴细胞百分数17.6%, 嗜酸粒细胞百分数0%, 红细胞计数 $3.77 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白110g/L, 血小板计数 $359 \times 10^9/L$ 。血生化: 白蛋白测定33.0g/L, 载脂蛋白A1测定0.79g/L, 脂蛋白(a)测定350.0mg/L, 同型半胱氨酸测定20.05 μ mol/L。甲功: 三碘甲状腺原氨酸0.53ng/mL, 游离T31.62pg/mL, 游离T40.82ng/dL。凝血检验报告: 部分凝血活酶时间45.7S, 纤维蛋白原测定5.76g/L。糖化血红蛋白、感染性标志物、肿瘤六项、尿分析正常, 心电图正常。双肺CT、双侧颈动脉B超、腹部B超无明显异常。重点检查项目: 血清IgG4:1780mg/L, 血管炎四项: pANCA、MPO-Ab阳性, ANA、副肿瘤综合征抗体阴性, 脑脊液检查: 压力156mmH₂O, 常规: 白细胞数 $55 \times 10^6/L$, 淋巴占96%, 生化、结核DNA、培养、寡克隆区带(OB)阴性。头颅CT:(1)脑实质平扫未见明显异常;(2)双侧乳突炎可能, 右侧为甚。头颅MRI平扫+增强:(1)双侧额顶叶多缺血性损害灶;(2)双侧小脑幕、后颅窝及右侧颞枕部硬脑膜增厚并明显强化;(3)双侧乳突炎。患者主要表现为头痛和多颅神经损害, 结合头颅MRI硬脑膜增厚强化, 血清IgG4及MPO-Ab阳性, 定性为免疫炎性, 主要诊断为: 肥厚性硬脑膜炎。治疗: 予地塞米松注射液10mg/d静滴9天, 之后改为泼尼松片50mg/d口服, 每2周减5mg, 出院时病情明显好转, 1月多后返院复查时症状、体征消失, 头颅MRI复查较前好转。随访患者, 激素减至5mg/d时维持1月后自行停药, 截止至2022年12月初上述症状无复发。

2 讨论

肥厚性硬脑膜炎(hypertrophic cranial pachymeningitis, HCP)是一种以硬脑膜局限性或弥漫性纤维性增厚为特征的中枢神

经系统罕见疾病。以来自日本的报告居多^[1]。分为特发性HCP和继发性HCP, 继发性病因包括感染、胶原血管病、肿瘤等^[2], 其中邻近感染灶侵犯常见于中耳乳突炎, 本例患者有乳突压痛, 影像学提示乳突炎症, 可考虑为继发于乳突炎的HCP^[3], 中耳乳突炎虽然多数情况下两者同时关联, 但中耳炎与乳突炎可以被认为是互相联系又独立的两个疾病实体, 而乳突炎也有多种分类, 尤其是慢性乳突炎, 可能只在影像学检查时被发现, 也可以是自身免疫性疾病引起的乳突部位的非化脓性炎症^[4], 有观点认为乳突炎与HCP无明显关系, 这类病人还是划归于特发性HCP^[5]。本例患者双侧乳突均有炎症, 但无确切相关症状, 不过影像学上显示右侧乳突炎较重, 而肥厚的硬脑膜也以右侧为重, 推测两者应有关联, 激素治疗后复查脑膜炎好转时乳突炎也改善, 似乎证实了两者的联系, 但诊断为继发性肥厚性硬脑膜炎未见同时有抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性和免疫球蛋白G4(IgG4)升高的报告^[6-7]。

特发性HCP患者的血清和脑脊液中分别发现ANCA阳性和IgG4水平升高, 偶见两者同时存在^[6, 8-9]。ANCA相关性HCP和IgG4相关性HCP已经成为HCP的两大主要病因^[1]。ANCA主要分为胞浆型(c-ANCA)、核周型(p-ANCA)两种。p-ANCA的主要靶抗原是髓过氧化物酶(MPO)。MPO-ANCA是我国ANCA相关性血管炎患者血清中最主要的自身抗体^[3], 本例患者影像学发现乳突炎且具备MPO-ANCA阳性, 可以归类于ANCA相关性HCP, Yokoseki等发现 MPO-ANCA相关性HP患者中有慢性鼻窦炎、中耳炎或乳突炎的不在少数^[10]。IgG4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一类以血清IgG4升高且对激素治疗敏感的纤维化炎症性疾病。特征性的病理表现是IgG4阳性浆细胞浸润、组织纤维化和闭塞性静脉炎^[11]。最先发现IgG4与自身免疫性胰腺炎相关, 后来证实可累及几乎所有器官, 包括神经系统, 如硬脑膜^[12]。根据2011年日本制定的IgG4-RD综合诊断标准^[13], 血清IgG4>1350mg/L是三条诊断依据之一, 本例患者为1780mg/L, 可拟诊为IgG4-RD, 其影像提示乳突炎, 还同时出现了血清ANCA阳性和IgG4水平升高, 既符合ANCA相关性HCP的诊断, 除了缺乏脑膜活检证据外, 也能诊断很可能的IgG4相关性HCP。

HCP的临床表现与硬脑膜炎累及部位密切相关, 以头痛和多颅神经麻痹最常见^[14]。头痛部位和性质均无特异性, 硬脑膜纤维化或动静脉瘘可致颅内静脉窦闭塞和血栓形成, 进而引起颅内压相应增高, 表现为脑积水和弥漫性头痛^[15]。颅神经麻痹是HCP的第二大类临床表现, 多颅神经损害较单一颅神经受累多见, 并以第II、III、VI对颅神经损害为主, 患者多表现为视觉障碍和眼外肌麻痹^[2]。本例患者除头

【第一作者】马爱斌, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 脑血管病、神经免疫。E-mail: 84276513@qq.com

【通讯作者】马爱斌

痛外, 颅神经受累跨度很大, 包括了眼肌麻痹(III、IV、VI)、面部感觉障碍(V)、面瘫(VIII)、眩晕(VIII)、构音和吞咽障碍(IX、X)。

腰椎穿刺检查中HCP患者的脑脊液可呈炎性改变, 但没有特异性^[15], 本例患者脑脊液的淋巴细胞轻度升高, 与报告相符。具有良好诊断价值的是HCP的影像学表现, 典型MRI表现是增厚的硬脑膜在T1、T2加权像呈低或等信号, 增强后明显强化。大脑镰和小脑幕强化呈现的“奔驰征”和“埃菲尔铁塔征”是HCP特征性征象。另外, 增厚硬脑膜可见中心线样无强化区而两侧轨道样强化而呈现出“轨道征”。此外还可探查到中耳乳突炎、副鼻窦炎、静脉窦血栓、脑积水等。本例患者可见到大部分这些影像学征象(图1~图3)。

目前关于特发性HCP的治疗尚未形成指南共识。日本指南推荐泼尼松: 起始剂量为0.60mg/kg/d, 连续使用4周后逐渐减量, 3~6个月后维持剂量在2.5~5.0mg/d, 持续服用3年。对于出现严重神经系统缺损症状者, 可以采用激素冲击治疗(甲泼尼龙1g/d, 持续3d), 逐渐减量后口服维持治疗^[2]。激素治疗后多数患者在头痛、脑神经损害及影像学改变方面均有不同程度改善^[16], 即便复发者再次行激素治疗亦有效^[15]。此外, 还可联合应用免疫

抑制剂, 如利妥昔单抗^[6]。本例患者采用了先地塞米松静滴后口服泼尼松的疗法, 未用免疫抑制剂, 1月余后复查症状体征均消失, 头颅MRI结果改善(图4~图6), 半年后自行停药, 2年后随访无复发。其激素使用并没有严格按照日本指南进行, 使用时间也仅半年, 却取得良好疗效, 而国内1例双阳HCP患者初始治疗单用激素, 症状有所好转, 但仍有反复, 联合环磷酰胺治疗后症状明显改善, 随访半年无明显加重^[9]。故推测激素乃至免疫抑制剂的使用存在着较大的个体差异, 需要个性化用药。

综上所述, HCP属于少见病, 与免疫相关, 多以头痛和颅神经麻痹为主要临床表现, 容易误诊漏诊, 理论上12对颅神经均可受累, 但临床报告受累颅神经跨度范围大、受累数量众多的毕竟少见, 特发性HCP与ANCA和IgG4高度相关, 一般来说多属于单一异常, 同时兼具两者罕见, 是单一疾病谱系还是重叠综合征目前仍不清楚^[17], 该类患者治疗上可能单用糖皮质激素效果已足够良好, 激素的具体选用、用量、疗程以及是否同时联用或后期加用免疫抑制剂可能需要更多临床病例的研究支持。

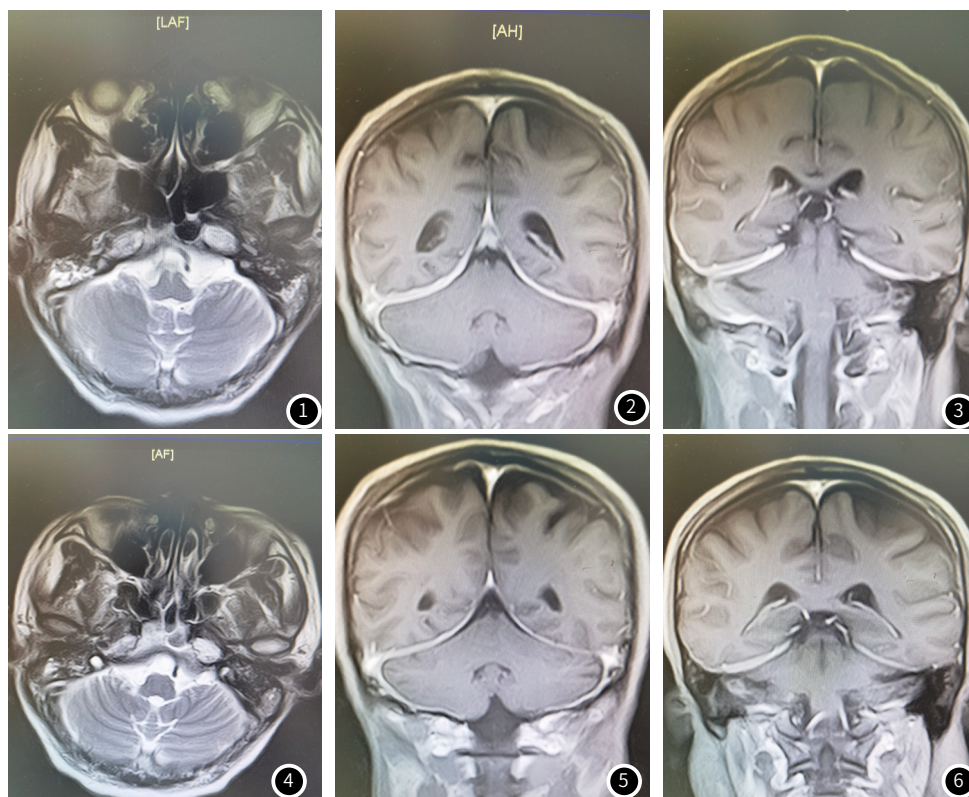


图1 见双耳乳突炎, 右侧明显。图2 见“奔驰征”。图3 见右侧小脑幕“轨道征”。图4~图6 为治疗1月多后复查结果, 可见对应层面病变均有所改善。

参考文献

- [1] Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2014, 85 (7): 732-739.
- [2] 沈遥遥, 戴庭敏, 吴伟, 等. 肥厚性硬脑膜炎的临床诊治 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (3): 234-236.
- [3] 简鹿豹, 李杰, 麻琳. ANCA相关性肥厚性硬脑膜炎研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27 (1): 139-145.
- [4] 李静, 唐欣薇, 吴晓华, 等. 自身免疫性疾病相关中耳乳突炎的影像学分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31 (7): 1107-1110.
- [5] Bi ZJ, Shang K, Cao J, et al. Hypertrophic pachymeningitis in Chinese patients: presentation, radiological findings, and clinical course [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 2926419.
- [6] Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, et al. Immunoglobulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22 (6): 1038-1040.
- [7] Peng AQ, Yang XM, Wu WJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic cranial pachymeningitis and otitis media: a review of literature [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275 (12): 2915-2923.
- [8] Iguchi A, Wada Y, Kobayashi D, et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4 [J]. *Modern Rheumatology*, 2013, 23 (1): 151-155.
- [9] 郭卫娜, 李娜, 靳玮, 等. 伴血清IgG4升高的MPO-ANCA阳性肥厚性硬脑膜炎一例报道 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18 (11): 1155-1158.

- [10] Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 2): 520-536.
- [11] Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment [J]. *JAMA Neurology*, 2014, 71 (6): 785-793.
- [12] Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IgG4-related disease [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2021, 424: 117420.
- [13] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. [J]. *Modern Rheumatology*, 2012, 22 (1): 1-14.
- [14] 林志坚, 张海鸥, 戴鲁平, 等. 肥厚性硬脑膜炎的临床及影像学特点(附13例报道) [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30 (9): 801-803.
- [15] Zhao MS, Geng TC, Qiao LY, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: clinical, laboratory and neuroradiologic features in China [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21 (7): 1127-1132.
- [16] 林小锋, 周衡, 宋田, 等. 肥厚性硬脑膜炎17例首诊误诊及临床分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27 (4): 276-280.
- [17] Xia C, Li P. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis with ANCA-positivity: a case series report and literature review [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 986694.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 韩敏求)