

ANCA 相关性肥厚性硬脑膜炎研究进展

简鹿豹 李杰 麻琳

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0139-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.034

肥厚性硬脑膜炎(hypertrophic pachymeningitis, HP)是一种少见的以硬脑膜弥漫性增厚为特征的炎症性疾病,常见临床症状包括进展性头痛、多颅神经麻痹、癫痫发作及运动障碍等。HP 患者血清中发现抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)阳性时,命名为 ANCA 相关性 HP,为最常见继发性 HP^[1]。本病早期症状较轻,不具特异性,易漏诊及误诊。常在神经系统受累程度较重甚至患者出现严重视力或听力下降、日常生活能力受限后才确诊,而及时的准确治疗能使部分患者临床症状改善甚至消失。因此,早期诊断和及时准确治疗尤为重要,能减少 HP 患者的致残率。

1 病因分类概述

HP 的病因复杂多样,可分为有明确病因引起继发性 HP 及未发现病因的特发性 HP。继发性 HP 常见病因有感染性疾病、免疫性疾病、肿瘤、外伤及鞘内用药等。感染性疾病分为直接感染、邻近感染灶侵犯及血源性播散三种。直接感染多因颅脑手术、颅骨骨折或脊椎骨折后等引起。邻近感染灶侵犯常见于中耳乳突炎、外耳道炎、鼻窦炎等病原体侵袭颅底所致,也可见于垂体炎波及硬脑膜引起^[2]。血源性播散病原体有 I 型嗜人类 T 淋巴细胞病毒^[3]、结核杆菌^[4]、苍白螺旋体、黄曲霉菌等。系统性免疫性疾病可见于类风湿性关节炎^[5]、系统性红斑狼疮、巨细胞动脉炎、神经结节病^[6]、IgG4 相关疾病^[7]、干燥综合征等,而引起 HP 的肿瘤有淋巴瘤、脑膜瘤、硬膜癌等。

目前对于 ANCA 相关性 HP 分类存在分歧。有文献认为其独立于 ANCA 相关性血管炎(ANCA associated vasculitis, AAV)之外,属于特发性 HP。更多的研究表明 ANCA 相关性 HP 为局限于中枢神经系统 AAV,属于继发性 HP^[8]。有研究观察了 93 例 AAV 患者,4 年后有 6 例患者出现 HP,其中 2 例在诊断 AAV 时即发现 HP^[9]。Hajime Kaga 等^[10]报道 1 例累及上呼吸道、肺部、肾脏等多个脏器并确诊为 AAV 的患者在激素维持治疗期间发展为 ANCA 相关性 HP。综上所述,目前倾向于认为 ANCA 相关性 HP 是 AAV 的一个阶段或特殊类型。

2 流行病学特点

自 1940 年 Hassin 报道第 1 例 HP 开始,随着头颅核磁

共振技术的逐渐普及及快速发展,越来越多的 HP 患者被明确诊断,但 HP 在国内外仍以个案报道及少样本量研究居多,依旧无大规模的流行病学研究。目前日本对 HP 的研究较多,有文献推算日本 HP 发病率为 0.949/100000,男女发病率无明显差异,好发于 50~60 岁人群,发病平均年龄 58.3 岁,其中 34% 的 HP 为 ANCA 相关性 HP,而 ANCA 相关性 HP 以中年女性患者多见^[11-12]。国内中山医院报道 19 例 HP 患者发病年龄 17~75 岁,平均年龄 46.6 岁^[13]。目前各研究样本量过小,结果存在差异,亟待进一步大规模的流行病学研究。

3 病理特点

ANCA 主要有细胞浆型(cytoplasmic ANCA, c-ANCA)及核周型(perinuclear ANCA, p-ANCA)两型。c-ANCA 中主要靶抗原是蛋白水解酶 3 (proteinase 3, PR3),而 p-ANCA 主要靶抗原为髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)。病理类型可分为肉芽肿性多血管炎(Wegener's granulomatosis, GPA),显微镜下血管炎(microscopic polyangiitis, MPA),嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。其中 GPA 占有 ANCA 相关性 HP 病理类型中的 82%,中国患者中 MPO-ANCA 阳性比例显著高于 PR3-ANCA, GPA 中 60% 检测出 MPO-ANCA 阳性,同时 MPA 中 80% 为 MPO-ANCA 阳性^[8]。病理免疫检查可见多种炎性细胞包括 CD4+ /CD8+ T 细胞、CD20+ B 细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞、单核细胞和巨噬细胞,同时 CD20+ B 细胞簇具有 CD21+ CD35+ 滤泡树突细胞丛集。还发现异常分化的 T 辅助细胞,并且以 Th1 型为主,而这与 AAV 的肺部及肾脏病理检查结果一致。

4 危险因素

4.1 基因

基因组研究发现 MPO-ANCA 与 HLA-DQ 基因单核苷酸多态性相关,在 CTLA-4 为 G 的基因携带者中发病率更高,而 PR3-ANCA 与 HLA-DPB 基因、SERPIN1 和 PRTN3 基因的多态性有类似联系^[14]。

4.2 感染

中耳炎及鼻窦炎是 MPO-ANCA 相关性 HP 的独立危险因素。纵向研究表明存在中耳炎或鼻窦炎 AAV 患者出现 MPO-ANCA 相关性 HP 概率更高^[9]。横断面研究 Yok-

oseki 等发现 MPO-ANCA 相关性 HP 患者中 82% 合并有慢性鼻窦炎、中耳炎或乳突炎^[1]。同时 PR3-ANCA 相关性 HP 中存在鼻腔慢性金黄色葡萄球菌感染的患者复发风险更高。金黄色葡萄球菌部分抗原与 PR3 的互补反义肽 cPR3 有相似性,用人 cPR3 免疫大鼠可产生 cPR3 和 PR3 的抗体^[14]。

4.3 环境

煤工尘肺患者中 MPO-ANCA 的检出率较高。可能与长期硅暴露使硅大量沉积于肺中,吞噬细胞吞噬硅后释放大炎症因子,引起中性粒细胞活化相关。

4.4 药物

许多药物如胍苯哒嗪、丙基硫氧嘧啶、左旋咪唑-可卡因等,可引起中性粒细胞表面 MPO 和 PR3 表达,从而诱发 AAV。

5 临床表现

硬脑膜由两层致密的纤维结缔组织组成,外层紧贴颅骨,内层为脑膜层,内层和外层在形成硬脑膜窦的地方分隔开,形成了分隔颅腔的大脑镰和小脑幕,还形成了分隔小脑半球的小脑镰、鞍隔和含半月神经节的 Meckel 腔的壁。根据累及硬脑膜的部位不同,HP 的临床表现多样。

5.1 头痛及发热

亚急性进展性头痛为最常见临床症状。小脑幕以上由三叉神经分支支配,幕下硬脑膜由上颈段脊神经分支和迷走神经支配。硬脑膜的神经终末结构对牵张产生反应,每次牵拉硬脑膜都产生强烈疼痛,特别是伴随动脉的感觉神经纤维对疼痛更敏感。根据受累的范围不同,疼痛的部位及性质有所区别。累及海绵窦区域硬脑膜的患者常表现为眶后疼痛及突眼。除了因炎症直接引起的疼痛外,HP 还可引起静脉窦闭塞导致脑脊液循环受阻,从而引起颅内压增高,最终形成脑积水^[15]和弥漫性头痛。患者还常常出现低热,尤其在急性加重时明显,可能与炎症因子刺激下丘脑有关。

5.2 多颅神经麻痹

颅神经穿出颅骨的孔道时硬脑膜形成管状神经鞘包绕颅神经,颅神经麻痹可由肥厚硬膜直接压迫、炎症细胞浸润神经外膜及硬膜肥厚引起循环障碍所致。12 对颅神经均可受累,以 II、III、IV、VI、VII、VIII 神经多见,可累及单侧或双侧。HP 常见成组颅神经麻痹症状。当海绵窦区域硬脑膜受累时 II、III、IV、V、VI 神经麻痹,出现视力下降、眼外肌麻痹、突眼等症状。颞骨岩骨区域硬脑膜受累时 VII、VIII 神经麻痹,出现面瘫、听力下降。当颈静脉孔硬脑膜受累时 IX、X 神经麻痹,出现构音障碍、饮水呛咳及吞咽困难等症状。

5.3 神经系统的其他症状

HP 累及小脑幕时压迫小脑脚可出现小脑性共济失调、意向性震颤。颞顶部硬脑膜肥厚明显者易出现癫痫,治疗过程中可出现紧张综合征^[16]及假性 Foster-Kennedy 综合征^[17]。意大利 Di SV 等^[18]报道 1 例 MPO-ANCA 阳性 HP 患者治疗 1 年后出现静脉窦血栓形成。硬脑膜肥厚纤维化致颅内静脉窦血栓形成,最常见于上矢状窦,也可见于直窦和横窦,也可继发硬脑膜动静脉畸形,从而引起一系列神经

系统症状^[19]。有少部分患者出现垂体功能改变,可能与 HP 造成脑组织静脉回流障碍有关^[20]。ANCA 相关性 HP 还可累及颅内动脉及静脉,从而出现短暂性脑缺血发作、脑梗死等缺血性脑血管病^[21]。

5.4 其他系统的症状

ANCA 相关性 HP 常合并鼻窦炎、中耳炎、乳突炎等,有时也可见下呼吸道及肾脏浸润。中耳炎或乳突炎引起的单耳或者双耳听力受损较常见。

6 实验室检查

ANCA 相关性 HP 患者中常检测出血沉增快、C 反应蛋白水平升高,很大一部分患者中发现类风湿因子阳性。ANCA 滴度与病情复发及疾病程度之间关系不明。有文献发现 HP 患者中早期 ANCA 可为阴性,病情复发时复测 ANCA 出现阳性。也有患者初始 ANCA 检测为阳性,经免疫治疗后为阴性,再次复发后 ANCA 仍为阴性。与其他 HP 相比,ANCA 相关性 HP 很少合并其他免疫系统疾病。Stoyan Popkirov 等^[22]报道 1 例 ANCA 阳性 HP 患者病理活检符合 IgG4 诊断标准,提示有 ANCA 阳性及 IgG4 阳性重叠性 HP。

脑脊液检查一般可见颅内压轻度增高,如增高非常明显,需警惕静脉窦血栓引起回流障碍;脑脊液细胞数可为正常或轻度增高,蛋白质多为不同程度增加,IgG 指数增加,部分患者寡克隆带阳性。

MPO-ANCA 相关性 HP 患者血液中 IL-6 及脑脊液中 IL-6、CXCL8 和 CXCL10 水平升高。与多发性硬化及非炎症性神经疾病相比,ANCA 相关性 HP 患者脑脊液中 TNF 家族 B 细胞活化因子(BAFF)和增殖诱导配体增高,BAFF 水平与 IgG 指数呈正相关,这些指标水平增高均提示过度活化的中性粒细胞参与疾病的发生^[23]。

7 影像学检查

HP 的典型核磁共振影像学表现为硬脑膜增厚,T₁加权像呈等或低信号,T₂加权像上呈低信号,增强明显强化。强化通常呈线样、条带样,少数呈结节样或团块样,最具特征性表现为“V 字征”或“奔驰征”,一般无骨质破坏。根据硬脑膜解剖,可将病灶分为 5 个区域,分别为小脑幕、颅窝、海绵窦、大脑镰、大脑半球凸面硬脑膜。少数患者出现脑实质受累、脑组织水肿,常为数个小病灶组成,需要与脑膜瘤、神经节病、淋巴瘤、急性硬脑膜下血肿等鉴别。MPO-ANCA 相关性 HP 与其他 HP 硬脑膜强化分布相似,常局限于硬脑膜,而 RP3-ANCA 相关性 HP 更易累及软脑膜及脑实质。相较于其他 HP,ANCA 相关性 HP 经过治疗后病灶很少完全消失。需要注意的是,ANCA 相关性 HP 头颅核磁共振或 CT 常可见乳突炎、中耳炎及鼻窦炎表现。

8 复发及进展

ANCA 相关性 HP 容易复发,日本报道 MPO-ANCA 相关性 HP 的年复发率为 0.48 ± 0.84,而 PR3-ANCA 阳性 HP

年复发风险更高,达到 $0.90 \pm 1.52^{[1]}$ 。我国赵鹏^[24]报道 6 例 MPO-ANCA 阳性 HP 患者长期泼尼松维持治疗后有 2 例出现复发,分别出现在治疗后第 9 月及第 13 月。运用伯明翰血管炎活动指数评估 HP 患者病情进展时发现 ANCA 相关性 HP 患者中常见神经系统、耳、鼻和咽喉的高分,PR3-ANCA 阳性 HP 患者胸部和肾脏系统的评分显著高于 MPO-ANCA 阳性和特发性 HP,并且进展更快,推测 MPO-ANCA 阳性 HP 病灶更局限于中枢神经系统,而 PR3-ANCA 阳性 HP 易表现为全身系统症状。

9 诊断及鉴别诊断

当患者出现进展性头痛、多颅神经麻痹时需要考虑此病,头颅核磁共振有典型硬脑膜增强表现,血清学检查 ANCA 阳性并且排除结核、真菌、梅毒、肿瘤、其他风湿免疫性疾病、IgG4 等异常,腰穿检查不支持感染及肿瘤等可临床诊断 ANCA 相关性 HP。确诊需要病理检查。主要需要和结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎、脑膜转移瘤、淋巴瘤、IgG4 相关性 HP、特发性 HP 等鉴别。

10 治疗

几乎所有的报道均证明糖皮质激素对 ANCA 阳性的 HP 患者治疗有效,单用免疫抑制剂的疗效并无定论,通常免疫抑制剂与激素联合应用。常见的免疫抑制剂有环磷酰胺、甲氨蝶呤及利妥昔单抗。目前治疗上尚未形成共识,多参考 AAV 治疗策略。经典的 AAV 治疗策略是存在严重器官浸润的 AAV 使用糖皮质激素联合环磷酰胺缓解症状和预防复发,而症状较轻、非致残性及非危及生命的 AAV 接受糖皮质激素联合甲氨蝶呤治疗^[8]。Yokoseki 等^[1]发现首次发病后激素冲击联合环磷酰胺治疗比单用激素冲击能降低复发风险,而且单用激素治疗后出现复发再联合应用环磷酰胺仍比单用激素治疗复发风险更低。Hoshino 等^[25]报道 2 例局限性 ANCA 相关性 HP 患者,激素初始治疗后减量过程中出现症状复发,复发后给予激素联合甲氨蝶呤治疗,患者症状缓解,追踪 1 年后未出现复发。有报道泼尼松联合利妥昔单抗可以成功治疗 MPO-ANCA 阳性 HP 患者^[26]。更多的报道是利妥昔单抗能有效治疗泼尼松联合环磷酰胺治疗失败的难治性 ANCA 相关性 HP,能使其症状缓解、复发风险降低^[27-28]。同时有个案报道在血清学 ANCA 阳性及病理 IgG4 阳性重叠性 HP 中应用环磷酰胺无效,给予利妥昔单抗治疗后症状改善^[22]。在使用免疫抑制剂后仍有部分患者症状持续进展,这部分患者可行外科手术治疗,切除部分脑膜及脑组织改善症状。

综上所述,ANCA 相关性 HP 为常见的继发性 HP,常常合并鼻部及耳部炎症,以头痛、多颅神经麻痹为突出症状,症状容易复发及进展,致残性高,联合激素及免疫抑制剂治疗能使多数患者症状缓解及复发风险降低,临床上需要减少漏诊率,及早诊断及治疗。

参 考 文 献

[1] Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachy-

meningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody[J]. Brain, 2014, 137(Pt 2): 520-536.

[2] Bureta CA, Abematsu M, Tominaga H, et al. Hypertrophic spinal pachymeningitis associated with human T-cell lymphotropic virus-1 infection and Sjogren's syndrome: A case report and brief literature review[J]. Int J Surg Case Rep, 2018, 45: 22-28.

[3] 谢盈慧, 刘诗群, 丁莉, 等. 垂体炎合并肥厚性硬脑膜炎 1 例并文献复习[J]. 中国医刊, 2017, 52(2): 36-41.

[4] 沈遥遥, 戴庭敏, 涂江龙, 等. 结核性肥厚性硬脑膜炎 1 例报告[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(2): 124-125.

[5] 张丽华, 王秀娟, 林涛, 等. 类风湿关节炎并发肥厚性硬脑膜炎一例[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(4): 386-389.

[6] 黄超, 任向阳, 马聪敏. 不同病因的肥厚性硬脑膜炎临床及影像学特点分析[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(11): 61-62.

[7] De Virgilio A, De Vincentiis M, Inghilleri M, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease[J]. Immunol Res, 2017, 65(1, SI): 386-394.

[8] Peng AQ, Yang XM, Wu WJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic cranial pachymeningitis and otitis media: a review of literature[J]. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2018, 275(12): 2915-2923.

[9] Imafuku A, Sawa N, Kawada M, et al. Incidence and risk factors of new-onset hypertrophic pachymeningitis in patients with anti-neutrophil antibody-associated vasculitis: using logistic regression and classification tree analysis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(4): 1039-1046.

[10] Kaga H, Komatsuda A, Saito M, et al. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Complicated by Peri-aortitis and Cranial Hypertrophic Pachymeningitis: A Report of an Autopsy Case[J]. Internal Medicine, 2018, 57(1): 107-113.

[11] Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(7): 732-739.

[12] Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, et al. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(1): 87-94.

[13] 范道丰, 陈银娟, 李洵桦, 等. 肥厚性硬脑膜炎 19 例临床分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(5): 372-375.

[14] 崔晓萌. ANCA 相关性血管炎研究进展[J]. 复旦学报: 医学版, 2018, 45(3): 423-427.

[15] Barbieri FR, Novegno F, Iaquinandi A, et al. Hypertrophic pachymeningitis and Hydrocephalus-The role of neuroendoscopy: case report and review of the literature[J]. World Neurosurg, 2018, 119: 183-188.

[16] Ito F, Kondo N, Fukushima S, et al. Catatonia induced by idiopathic hypertrophic pachymeningitis[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2010, 32(447): e7-447.

[17] 郑国庆, 王小同. 特发性肥厚性硬脑膜, 脊膜炎[J]. 医师进修杂志: 内科版, 2004, 27(13): 53-55.

[18] Di SV, Dono F, De Angelis MV, et al. Hypertrophic pachymeningitis and cerebral venous thrombosis in myeloperoxidase-ANCA associated vasculitis[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(1): 226780.