

## 特发性肥厚性硬脑膜炎临床、实验室检查及影像学特点分析

马丽敏, 时英英, 王华园, 张杰文

郑州大学人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003

**摘要:**目的 分析 6 例特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)患者的临床特点及辅助检查特征。以提高对特发性肥厚性硬脑膜炎的认识。方法 回顾性分析并总结 2014 年 1 月至 2017 年 11 月在河南省人民医院神经内科就诊的 6 例临床诊断为特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)患者的临床、实验室检查结果及影像学特点。结果 6 例患者主要临床表现为头痛、颅神经受累、癫痫、精神行为异常和共济失调。实验室检查血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)及脑脊液细胞和蛋白等炎性指标增高。磁共振影像表现为对称或不对称的硬脑膜 T1 加权等和(或)低信号, T2 加权低信号, 增强有强化。所有患者均给予激素冲击治疗, 预后良好。结论 IHP 以头痛及颅神经受累为主要表现, 实验室检查炎性指标的升高及影像学硬脑膜增厚强化均有助于临床医师诊断及识别本病。

**关键词:**特发性肥厚性硬脑膜炎; 磁共振; 头痛; 激素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.005

### Clinical features, laboratory examination, and imaging features of idiopathic hypertrophic pachymeningitis: An analysis of 6 cases

MA Li-Min, SHI Ying-Ying, WANG Hua-Yuan, ZHANG Jie-Wen. Department of Neurology, People's Hospital of Zhengzhou University. Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: ZHANG Jie-Wen, E-mail: zhangjiewen9900@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features and auxiliary examination results of six patients with idiopathic hypertrophic pachymeningitis (IHP), and to raise the awareness of this disease. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data, laboratory results, and imaging findings of 6 patients who visited Department of Neurology in Henan Provincial People's Hospital from January 2014 to November 2017 and were diagnosed with IHP. **Results** The main clinical manifestations in these six patients were headache, cranial nerve involvement, epilepsy, mental and behavioral disorders, and ataxia. Laboratory examination showed increases in inflammatory indicators such as erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and cells and proteins in cerebrospinal fluid. Magnetic resonance imaging (MRI) showed symmetric or asymmetric isointensity and/or hypointensity on T1 weighted imaging and hypointensity on T2 weighted imaging of the cerebral dura mater, and contrast-enhanced MRI showed enhancement. All patients were given hormone shock therapy and achieved a good outcome. **Conclusions** Headache and cranial nerve involvement are the main manifestations of IHP. Increases in inflammatory indicators shown by laboratory examination and thickening and enhancement of the cerebral dura mater on imaging examination help with the diagnosis and identification of this disease.

**Key words:** idiopathic hypertrophic pachymeningitis; magnetic resonance imaging; headache; hormone

肥厚性硬脑膜炎(hypertrophic pachymeningitis, HP)是以硬脑膜增厚为特征的罕见的慢性炎症性疾病,其临床以头痛、颅神经受累、共济失调、癫痫及脊髓受累为特征<sup>[1]</sup>。肥厚性脑膜炎分为特发性肥厚性硬脑膜炎(idiopathic hypertrophic pachymeningitis, IHP)和继发性肥厚性硬脑膜炎,前者是指无明

确病因的肥厚性硬脑膜炎,后者是指继发于感染(梅毒和结核)、自身免疫障碍(类风湿性关节炎、血管炎和 Wegener's 肉芽肿)和肿瘤等的肥厚性硬脑膜炎<sup>[2]</sup>。因此,特发性肥厚性硬脑膜炎是一个排除性诊断,其发病机制可能与自身免疫障碍有关<sup>[3]</sup>。现总结我院近 3 年收治的 6 例特发性肥厚

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-06-29

作者简介:马丽敏(1991-),女,在读硕士研究生,主要从事认知障碍的研究。

通信作者:张杰文(1965-),男,博士生导师,主要从事认知障碍的研究。E-mail:zhangjiewen9900@126.com。

性硬脑膜炎患者的临床、实验室检查及影像学特点,旨在提高临床医师对本病的认识。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择我院2014年1月至2017年11月期间6例诊断为特发性肥厚性硬脑膜炎患者。纳入标准:①符合硬脑膜肥厚的影像及临床特点;②有完善详细的临床资料;③家属配合随访。排除标准:①血清学检查显示存在结核病、真菌病、莱姆病、梅毒等感染性疾病以及类风湿关节炎和血管炎等自身免疫性疾病;②腰穿检查存在低颅压综合征和蛛网膜下腔出血等疾病;③病史及影像学排除肿瘤等相关疾病;④感染四项(血清学乙肝病毒抗体、丙肝病毒抗体、艾滋病病毒抗体和梅毒相关抗体)异常;⑤甲状腺素和(或)甲状腺抗体异常。

### 1.2 研究方法

详细采集所有患者的病史、实验室、影像学检查结果及治疗情况。6例患者实验室检查包括:血常规、尿常规、感染四项(乙肝病毒、丙肝病毒、梅毒和人类免疫缺陷病毒)、肿瘤标志物、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、自身免疫抗体(ANA、ENA和ANCA)、类风湿因子(RF)以及脑炎6项。所有患者均行腰穿检查,包括常规、生化、抗酸染色和墨汁染色。所有患者均行3.0T磁共振平扫及增强、动脉血管造影、静脉血管造影检查;1例患者行脑膜活检检查。所有患者均给予甲泼尼龙治疗。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

6例患者男3例,女3例,男女之比1:1,年龄35~71岁,平均年龄59.5岁,病程从2天~2月不等,基本资料见表1。

表1 患者基本情况汇总

编号	年龄	性别	病程	临床特征	实验室检查		脑脊液		MRI平扫加增强结果	病理	治疗	头痛改善
					ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	细胞 ( $\times 10^6/L$ )	蛋白 (g/L)				
1	61	男	6月	头痛、颅神经(Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅸ、Ⅹ)受累,眼痛	100	84.2	18	1.1	双侧额顶部硬脑膜增厚及强化,眶尖脂肪内片状异常强化影	非特异性炎症	甲强龙	5天
2	71	男	2天	头痛、癫痫、颅神经(Ⅻ)受累、精神行为异常	93	36.7	30	0.59	右侧额顶及颞叶脑膜增厚及强化	无	甲强龙	3天
3	68	男	9年	头痛、低热	90	47.5	2	0.64	双侧硬脑膜弥漫性增厚,增强时呈局限性或弥漫性、线样或结节状较均匀强化	无	甲强龙	2月
4	59	女	1月	头痛、颅神经(Ⅱ、Ⅲ)受累	15	52.8	7	0.36	双侧硬脑膜弥漫性增厚、强化	无	甲强龙	4天
5	35	女	5天	头痛、共济失调	63	28.5	11	1.2	左侧小脑幕增厚强化	无	甲强龙	2天
6	63	女	2月	头痛、颅神经(Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ)	75	34.5	6	0.58	右侧额顶部硬脑膜增厚及强化,右侧海绵窦片状强化	无	甲强龙	3天

### 2.2 主要临床特征

表现有头痛的患者6例(100%),性质为胀痛(2例)、钝痛(2例)、刺痛(1例)和炸裂样痛(1例),部位不明确,部分伴有恶心、呕吐。

有4例(67%)患者合并有颅神经受累,其中以动眼神经(3例)、视神经(2例)、三叉神经(2例)及展神经(2例)受累为主,尚合并有舌咽神经、迷走神经、舌下神经受累,主要表现为复视、眼球运动异常、视力下降,饮水呛咳、吞咽困难、伸舌右偏和面部感觉减退。

合并有眼痛、癫痫、精神行为异常、低热和共济

失调者各1例(16.7%)。

### 2.3 实验室检查

6例患者ESR(正常<20 mm/h)和CRP(正常<10 mg/L)全部升高。自身免疫抗体ANCA阳性者1例(16.7%),余正常。6例患者均行腰穿检查,压力5例正常,1例稍高(200 mmH<sub>2</sub>O);细胞数升高者3例(50%),蛋白升高者5例(83%)。

### 2.4 影像学检查

6例患者均行磁共振(MRI)平扫与增强检查,3例(50%)患者双侧硬脑膜出现T1WI低或等信号,T2WI等信号,DWI、Flair低信号,增强呈弥漫性

强化;2 例(33%)患者出现右侧额顶部硬脑膜 T1WI 低信号,T2WI 等信号,DWI、Flair 低信号,增强呈线样强化,其中 1 例尚合并有海绵窦异常强化;1 例(16.7%)患者累及双侧额顶部硬脑膜及眶尖(图 1),呈 T1WI 低信号,T2WI 等信号,DWI、Flair 信号低信号,增强显示硬脑膜增厚强化、眶尖片状强化;另有 1 例(16.7%)患者累及一侧小脑幕,出现左侧小脑幕 T1WI 低信号,T2WI 低信号,

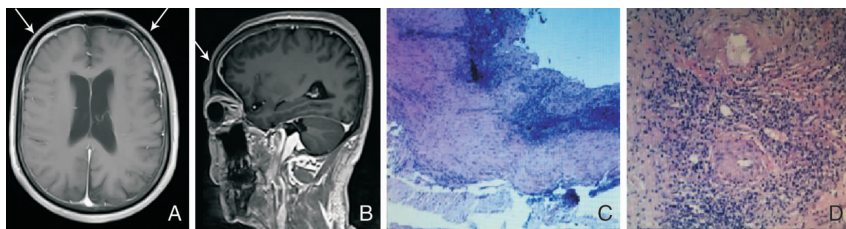


图 1 MR 对比增强及病理活检

注:A、B:双侧硬脑膜额、顶叶线样增强(图中箭头所示);C、D:纤维囊壁样组织部分玻璃样变性,其中可见淋巴细胞聚集。

## 2.6 治疗及预后

所有患者均给予甲泼尼龙治疗,其中 4 例给予 0.5 g/d 冲击治疗 3~5 d,后逐渐减量,1 例(例 2)给予 1 g/d 冲击治疗 3 天后逐渐减量,1 例(例 5)给予 240 mg/d,3 d 后改为 80 mg/d 口服。给予激素治疗 2 d~2 月后所有患者的头痛症状完全缓解,所有患者出院 2 月后随访,颅神经受累症状均得到不同程度改善,但尚未完全缓解。

## 3 讨论

特发性肥厚性硬脑膜炎是一种罕见的以弥漫或局限性硬脑膜肥厚为特征的疾病,60 岁以上男性高发<sup>[4]</sup>,亦有本病于中国女性发病高于男性的报道<sup>[2]</sup>。本研究 6 例患者中男女发病率相等,可能与病例较少有关,发病年龄 60 岁以上 4 例(66.7%),与既往研究一致。其临床以头痛最为常见<sup>[5]</sup>,有文献报道 92% 的患者以头痛为首发症状就诊<sup>[4]</sup>,头痛可能与炎症刺激肥厚的硬脑膜有关<sup>[5]</sup>,亦有文献报道可能与硬脑膜纤维化引起脑静脉窦狭窄有关<sup>[6]</sup>,静脉窦狭窄引起静脉血流减慢引起 CSF 重吸收障碍从而引起脑积水、颅内压增高导致头痛<sup>[7]</sup>。本组 6 例患者发病均有头痛发作,静脉血管造影检查未见静脉窦狭窄,给予激素冲击治疗后头痛症状均有所改善,提示头痛可能由炎症引起,此与文献报道相一致<sup>[8]</sup>。

多组颅神经受累是特发性肥厚性硬脑膜炎第二常见症状,主要由于肥厚的硬脑膜压迫、包裹和局部缺血损害到颅神经所致<sup>[9]</sup>。其受累的颅神经

DWI、Flair 低信号,增强示左侧小脑幕增厚强化。6 例患者行静脉血管造影(MRV)检查,静脉血管正常,无静脉窦狭窄。

## 2.5 病理结果

1 例患者行硬脑膜活检(例 1),病理结果回示患者纤维囊壁样组织部分玻璃样变性,其中见淋巴细胞聚集(图 1)。

频率由高到低依次为Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经及后组脑神经Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和视神经,表现为复视、眼球运动异常、饮水呛咳、吞咽困难和视力下降等<sup>[9]</sup>;亦有文献报道视神经是最常受累的颅神经,表现为视力下降<sup>[10]</sup>,本组 6 例患者中受累颅神经以Ⅲ、Ⅱ、Ⅴ和Ⅵ为多见,临床主要以复视、眼球运动异常和视力下降为主,与文献报道基本一致。

除头痛与多组颅神经受累外,特发性肥厚性硬脑膜炎患者尚合并有癫痫<sup>[2]</sup>、精神症状<sup>[11]</sup>和垂体功能低下<sup>[12]</sup>等其他不特异症状,其机制与炎症累及脑实质,压迫垂体有关<sup>[7]</sup>。本组 6 例患者中除合并有癫痫、精神症状外,亦合并有低热和共济失调等症状,低热与脑实质受累有关,共济失调与小脑幕炎症累及小脑实质有关。

IHP 患者的常规实验室检查多正常,部分患者出现 ESR 和 CRP 升高,亦有类风湿因子升高的报道<sup>[9]</sup>。有文献报道 ESR 和 CRP 升高可以作为 IHP 重要的诊断依据<sup>[2]</sup>。本组 6 例患者 ESR 和 CRP 均有不同程度升高,支持 IHP 诊断。有 1 例患者合并有自身免疫抗体 ANCA 阳性,但并未找到自身免疫疾病的证据,考虑 IHP 为一种自身免疫性疾病,此在以往文献有报道<sup>[2]</sup>。本组 6 例患者均行腰穿检查,其中 1 例压力稍高,考虑为炎症刺激硬脑膜导致吸收障碍之故,部分患者有细胞数和(或)蛋白升高,细胞数增高提示慢性炎症,蛋白升高提示软脑膜可能受累,可能是由于硬脑膜与蛛网膜粒临

近,炎症波及蛛网膜粒,血脑屏障破坏从而导致蛋白升高,这与以往报道相一致<sup>[2]</sup>。

研究表明 IHP 多累及颅底区、天幕及大脑镰等部位的硬脑膜,呈条带状或斑片状增厚;肥厚的硬脑膜 T1WI 呈等或低信号,T2WI 呈明显低信号,增强后明显强化<sup>[13]</sup>,但在疾病早期硬脑膜肥厚较轻,MR 平扫不明显时,容易误诊为非器质性病变,行对比增强检查可以发现肥厚的硬脑膜<sup>[2]</sup>,因此对比增强 MR 对于 IHP 的诊断是必不可少的<sup>[14]</sup>。本组 6 例患者行 MR 平扫发现对称或不对称的硬脑膜增厚,增强有强化,以硬脑膜弥漫性广泛受累较多见,可能与病人至我院时病情较重有关。病理活检是诊断 IHP 的金标准<sup>[9]</sup>,但临床行活检者较少,多数患者只能做出临床诊断。本组 6 例患者中有 1 例行脑膜活检,结果显示为非特异性炎症,确诊为 IHP。

本病在临床上需与以下几种疾病相鉴别,如低颅压综合征患者可出现头痛,对比增强可见硬脑膜弥漫性的增厚,但头痛与体位相关,行腰穿检查颅压低亦可与本病相鉴别<sup>[15]</sup>;颅内转移瘤患者可因局部脑膜受累而出现慢性头痛及脑神经受累,MR 增强也可出现硬脑膜增厚强化,但此类患者多可发现原发肿瘤侵袭的证据可与本病相鉴别<sup>[9]</sup>。

尽管此病有自发缓解的可能,但大多数有症状的患者仍需要治疗<sup>[16]</sup>,大多数患者对激素治疗反应良好,给予大剂量激素冲击治疗后长期口服小剂量激素维持治疗可减少或防止复发<sup>[9]</sup>。也有患者应用激素联合免疫抑制剂治疗亦取得了良好的疗效<sup>[17]</sup>。对于药物治疗效果不佳者可考虑外科手术切除病变脑组织<sup>[17]</sup>。本组 6 例患者均给予激素冲击治疗后口服维持治疗,效果较好,未行手术治疗,随访未复发。

综上,IHP 是一类累及硬脑膜病因不明的慢性炎症性疾病,其临床以头痛及多组颅神经受累为主要表现,实验室检查 ESR、CRP 及脑脊液细胞、蛋白等炎症指标可增高,影像学检查可见硬脑膜局灶性或弥漫性增厚强化,激素治疗效果较好。因此,对于头痛、颅神经收累、硬脑膜增厚强化患者排除低颅压综合征、脑转移瘤和蛛网膜下腔出血等疾病,同时排除其他感染和自身免疫性疾病等继发性因素,可考虑临床诊断此病,给予激素冲击及长期口服维持治疗,预后较好。

#### 参 考 文 献

- [1] Prabhakar S, Bhatia R, Lal V, et al. Hypertrophic pachymeningitis: varied manifestations of a single disease entity [J]. Neurol India, 2002, 50(1): 45-52.
- [2] Zhao M, Geng T, Qiao L, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: clinical, laboratory and neuroradiologic features in China [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(7): 1127-1132.
- [3] Lieberman AP. Inflammatory dural masses: if it's not one thing, it's another [J]. J Neuroophthalmol, 2007, 27(2): 89-90.
- [4] Riku S, Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis [J]. Neuropathology, 2003, 23(4): 335-344.
- [5] Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis [J]. Neurology, 2004, 62(5): 686-694.
- [6] Okuma H, Kobori S, Shinohara Y, et al. A case of hypertrophic pachymeningitis with prolonged headache, attributable to Epstein-Barr virus [J]. Headache, 2007, 47(4): 620-622.
- [7] Dziedzic T, Wojciechowski J, Nowak A, et al. Hypertrophic pachymeningitis [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31(7): 1025-1031.
- [8] Hatano N, Behari S, Nagatani T, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: clinicoradiological spectrum and therapeutic options [J]. Neurosurgery, 1999, 45(6): 1336-1342.
- [9] 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(4):305-307.
- [10] Dash GK, Thomas B, Nair M, et al. Clinico-radiological spectrum and outcome in idiopathic hypertrophic pachymeningitis [J]. J Neurol Sci, 2015, 350(1-2): 51-60.
- [11] Ito F, Kondo N, Fukushima S, et al. Catatonia induced by idiopathic hypertrophic pachymeningitis [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2010, 32(4): 447.
- [12] Skierczynski PA, Goodman JM, Signal P, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis resulting in delayed panhypopituitarism [J]. Endocr Pract, 2007, 13(5): 481-486.
- [13] 曹代荣,慕容慎行,倪希和,等.肥厚性硬脑膜炎 12 例临床表现和影像特征 [J].中华神经科杂志,2005,38(3):171-174.
- [14] Bhatia R, Tripathi M, Srivastava A, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis and dural sinus occlusion: two patients with long-term follow up [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(7): 937-942.
- [15] Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: clinical and imaging features and outcome [J]. Neurology, 2000, 55(9): 1321-1327.
- [16] Nishio S, Morioka T, Togawa A, et al. Spontaneous resolution of hypertrophic cranial pachymeningitis [J]. Neurosurg Rev, 1995, 18(3): 201-204.
- [17] Dziedzic T, Wojciechowski J, Nowak A, et al. Hypertrophic pachymeningitis [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31(7): 1025-1031.