

文章编号:1003-2754(2024)02-0116-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2024.0022

非 AIDS 相关巨细胞病毒脑室脑炎 1 例报告

李佳颐^{1,2}, 有 慧³, 李 享^{1,4}, 范思远¹, 关鸿志¹

摘要: 巨细胞脑室脑炎是一种由巨细胞疱疹病毒(cytomegalovirus, CMV)感染室管膜与脑实质导致的严重脑炎,好发于免疫功能低下人群,主要见于 AIDS 患者,而在免疫正常的人群中神经系统感染极为罕见。我们报告 1 例非 AIDS 患者的巨细胞病毒脑室脑炎,本例患者以发热伴意识障碍起病,其增强磁共振成像呈现较典型的脑室脑膜的增强信号影,经过脑脊液 CMV 相关检查确诊,希望以此例非 AIDS 相关巨细胞病毒脑室脑炎为提高临床医生对于该疾病的认识提供帮助。

关键词: 巨细胞病毒; 感染; 脑室脑炎; 磁共振成像

中图分类号: R511; R512.3

文献标识码: A

Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in patients without acquired immune deficiency syndrome: a case report
LI Jiayi, YOU Hui, LI Xiang, et al. (Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: Cytomegalovirus (CMV) ventriculoencephalitis is a type of severe encephalitis caused by CMV infection of the ependyma and brain parenchyma, with the main clinical manifestations of fever, headache, disturbance of consciousness, and convulsions. The opportunistic infection of CMV often occurs in immunocompromised people, mainly in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), while nervous system infection is extremely rare in people with competent immune function. This article reports a case of CMV ventriculoencephalitis in a non-AIDS young male patient, with pyrexia and disturbance of consciousness as the initial presentation. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging showed a typical enhanced signal shadow of the ventriculomeninges, and a confirmed diagnosis was made based on cerebrospinal fluid CMV examination. We hope that this case of non-AIDS-related CMV ventriculoencephalitis will provide help for clinicians to improve their understanding of the clinical and imaging manifestations of this disease.

Key words: Cytomegalovirus; Infection; Ventriculoencephalitis; Magnetic resonance imaging

巨细胞脑室脑炎(cytomegalovirus ventriculoencephalitis)是一种由巨细胞疱疹病毒(cytomegalovirus, CMV)感染室管膜与脑实质导致的严重脑炎^[1]。临床主要表现为发热、头痛、意识障碍、抽搐等。CMV 的机会性感染好发于免疫功能低下人群,主要见于 AIDS 患者,而在免疫正常的人群中神经系统感染极为罕见(<1%)^[2, 3]。本文报道 1 例非 AIDS 患者的巨细胞病毒脑室脑炎(北京协和医院医学伦理审核批准编号:JS-891),希望为提高临床医生对于该疾病的临床表现及影像学认识提供帮助。

1 病例资料

患者,男,23 岁。因“发热伴意识障碍 10 d,抽搐 1 d”来诊。2022 年 6 月 30 日患者无明显诱因出现发热,最高至 39℃,伴头晕、精神弱,纳差,偶有胡言乱语,行走不稳;自觉右侧视力进行性下降,右侧颈部出现一肿大无痛性包块,外院就诊查血常规白细胞数低,对症处理后体温可暂时退至正常。2022 年 7 月 7 日外院行颈部肿块彩超提示右颈部淋巴结增大(最大 1.7 cm×0.9 cm)。2022 年 7 月 10 日出现呃逆,无恶

心、呕吐,1 h 后于睡眠中无明显诱因突发四肢抽搐,牙关紧闭,双眼向上凝视,再发呃逆,伴口吐白沫及小便失禁,嘴角可见血性物质,持续约 10 min 左右,入外院后呕吐较多黑褐色胃内容物,完善头部 CT 未见明显异常,考虑不排除颅内感染,以意识障碍收入抢救室。患者近 1 年间断进食后不适感、恶心,纳差,体重下降约 10 kg。

既往史:2022 年 5 月患者于我院确诊双眼 CMV 病毒性视网膜炎,予双眼玻璃体腔赛美维注射丽科伟(注射用更昔洛韦)治疗,并常规予抗菌、散瞳及降眼压。

个人婚育、家族史无特殊。

收稿日期:2023-10-25;修订日期:2024-01-19

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项基金(2022-PUMCH-B-120)

作者单位:(1. 北京协和医院神经科,中国医学科学院,北京 100730; 2. 北京协和医学院,中国医学科学院,北京 100051; 3. 北京协和医院放射科,中国医学科学院,北京 100730; 4. 清华大学医学院,北京 100084)

通信作者:范思远, E-mail: drfansy@qq.com; 关鸿志, E-mail: pumch-ghz@126.com

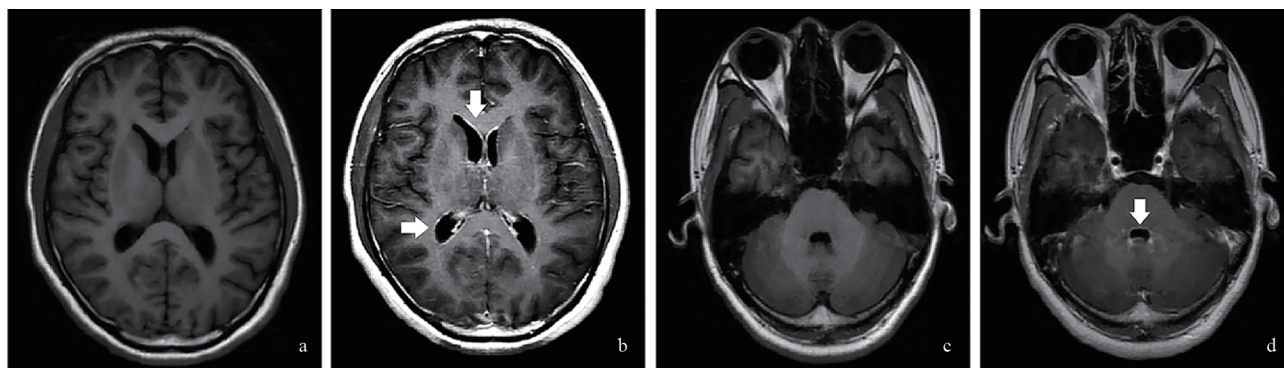
入院体格检查:体温 36.5 °C, 血压 97/52 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 99 次/min, 呼吸 12 次/min, SpO₂:97%。镇静镇痛、无睁眼、气管插管状态, 对刺痛有躲避反应(E1VTM4), 急性面容, 被动体位。右侧前额部可见散在暗红色丘疹, 大小不等, 偶见脓头, 无破溃; 右侧颈部可触及 1 个包块, 质硬, 边界较清楚, 相对固定, 活动度差, 直径 1.5 cm×1.5 cm。左侧瞳孔直径 4 mm, 对光反射消失, 右侧瞳孔直径 2 mm, 对光反射迟钝。颈稍有抵抗, 颈下 2 横指, 四肢肌力查体不配合, 肌张力正常, 双侧 Babinski 征(-), 余神经系统体格检查未见明显异常。心、肺、腹部查体未见异常。

实验室检查:血钾、血钠偏低(K 3.4 mmol/L, Na 129 mmol/L), 轻度贫血, 尿、便常规、血气、血氨、血糖、心肌酶谱、凝血功能肝功能、肾功能基本正常; 降钙素及 CRP 水平正常。自身免疫相关指标: APL6 项、ANCA 谱(4 项)、ANA 谱 3 项均呈阴性。腰椎穿刺结果:压力 305 cmH₂O, 呈淡黄色透明, 蛋白含量 1.99 g/L, 葡萄糖含量 2.2 mmol/L, Cl⁻ 浓度 111 mmol/L,

Lac 浓度 3.3 mmol/L, 细胞总数 167×10⁶/L, 白细胞数 67×10⁶/L, 单核细胞为主。脑脊液 CMV 相关检查: CMV-DNA PCR 1 200 000 copies/ml, NGS:CMV 特异性序列数 152 879, 相对丰度 100%; 未测到 CMV 耐药相关基因突变。

影像学检查:磁共振成像(enhanced magnet resonance imaging, MRI)+DWI 示增强后四脑室、三脑室、侧脑室室管膜强化, 颈髓软脑膜强化(见图 1)。头部 CT 未见明显异常。

治疗及随访:入院后每 8 h 予美罗培南 2 g+阿昔洛韦 0.5 g 经验性抗病毒感染治疗, 予甘露醇降颅压, 气管插管+呼吸机。2 d 后患者再次出现嗜睡, 调整为每 12 h 予更昔洛韦 0.3 g 及每 8 h 予膦甲酸钠 3 g 抗 CMV 治疗。加用每日 2 次开浦兰(左乙拉西坦) 500 mg 抗癫痫。7 月 14 日患者出现浅昏迷, 继续抗病毒治疗+甘露醇脱水降颅压, 停用左乙拉西坦。7 月 28 日患者出院, 自然睁眼、气管插管状态, 对刺痛有躲避反应(E4VTM4)。



a~b、c~d 分别为两横断面的 T₁、T₁+C 成像结果。对比 T₁、T₁+C 图像可见特征性的侧脑室及第四脑室脑膜增强信号影(白色箭头示)。

图1 本例 CMV 脑室脑炎患者增强磁共振成像结果

2 讨论

CMV 神经系统感染可累及脑实质、室管膜、脑膜、脊髓与神经根等。脑室脑炎是 CMV 神经系统感染的重症类型, 主要表现为弥漫性脑功能障碍, 如精神行为异常、快速进展的认知障碍、意识障碍、痫性发作等^[1-3]。CMV 神经系统感染的 MRI、CT 影像学表现阳性率不足 50%, 但对疾病的快速诊断有重要意义。CMV 脑炎影像学可表现为局限性或弥漫性白质受累、斑片影、坏死灶等, CMV 脑膜炎和室管膜炎可表现为增强 MRI 上室管膜强化信号, T₂ FLAIR 或者 DWI 的室管膜高信号等, 有助于与其他脑膜脑

炎鉴别^[2]。CMV 神经系统感染的影像学表现异质性较高^[4, 5]。本例患者增强 MRI 呈特征性侧脑室及第四脑室脑膜的增强信号影, 高度提示 CMV 脑室脑炎的诊断。

对于 CMV 神经系统感染的诊断, 临床上目前以聚合链式酶反应(polymerase chain reaction, PCR)测定脑脊液的 CMV DNA 为主, 对脑炎、脑膜炎的敏感性和特异性分别可达到 80% 以上和 90%^[6]。而对于类似该例的急性、危重 CMV 神经系统感染或有混合感染可能的患者, 对 CMV DNA 行二代测序(next generation sequencing, NGS)能帮助及时诊断并达

到较高深度^[7]。此外,在感染早期测定抗CMV-IgM、血清CMV抗原HCMV pp65也较常用^[6]。脑活检进行病毒分离培养或病理尸检为诊断的金标准,但耗时长。病理组织学上,CMV神经系统感染可有常见于灰质的特征性的巨噬细胞含有CMV颗粒的核内和胞浆内包涵体行形成的猫头鹰眼征(“owl's eye”),为小纤维弥漫的巨噬或杆状核细胞形成的致密聚集体(即小胶质细胞结节)围绕在含包涵体细胞周围;而侧脑室周围白质可形成坏死灶,灶内或周围可见含包涵体的细胞^[1-3]。脑脊液检测结果不具有特异性,可有颅压轻度升高、白细胞数量下降、蛋白含量升高、葡萄糖含量下降等表现。本例患者有CMV视网膜炎既往史,脑脊液DNA PCR,NGS DNA示阳性结果,符合CMV脑室脑炎的特征。

对于抗CMV神经系统感染的抗病毒治疗,目前以病毒DNA聚合酶抑制剂更昔洛韦,及其前体药物膦甲酸、缬更昔洛韦为主^[8]。若无法耐受可更换为西多福韦。对于上述治疗无效或肾、骨髓毒性过强的患者,临床上CMV特异性免疫球蛋白、器官移植后供者淋巴细胞、细胞毒性T细胞输注提供了新的治疗思路^[9, 10]。对于免疫功能正常患者的重度CMV感染,初始或诱导治疗采用双联药物更昔洛韦等方案,持续约3周至神经系统症状得到显著改善为止;诱导治疗结束后过渡到维持治疗,再强效联合抗逆转录病毒治疗,持续到免疫功能恢复。需注意更昔洛韦可能的骨髓抑制、意识障碍等,膦甲酸肾毒性、电解质紊乱、痫性发作等。

综上所述,对于非免疫缺陷患者,应充分考虑到CMV神经系统感染的可能,在病理学诊断不便时影像学特征是帮助其早期诊断的重要手段,而NGS亦能为急性CMV感染、混合感染的早诊早治提供重要依据。

伦理学声明:本研究方案经由北京协和医院伦理委员会审批(批号:JS-891),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李佳颐负责数据收集、撰写论

文、绘制图表、文献收集、论文修改;有慧负责拟定写作思路、绘图、撰写论文;李享负责文献收集、撰写论文;范思远负责指导撰写文章并最后定稿;关鸿志负责论文设计、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Handley G, Pankow S, Bard JD, et al. Distinguishing cytomegalovirus meningoencephalitis from other viral central nervous system infections[J]. J Clin Virol, 2021, 142: 104936.
- [2] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review[J]. Virol J, 2008, 5: 47.
- [3] Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis[J]. Ann Intern Med, 1996, 125(7): 577-587.
- [4] Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Teaching NeuroImages: Periventricular restricted diffusion MRI in CMV ventriculitis[J]. Neurology, 2015, 84(16): e121.
- [5] Renard T, Daumas-Duport B, Auffray-Calvier E, et al. Cytomegalovirus encephalitis: Undescribed diffusion-weighted imaging characteristics. Original aspects of cases extracted from a retrospective study, and from literature review[J]. J Neuroradiol, 2016, 43(6): 371-377.
- [6] Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, et al. Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections [J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 1): S74-S85.
- [7] Xu CQ, Chen XL, Zhang DS, et al. Diagnosis of cytomegalovirus encephalitis using metagenomic next-generation sequencing of blood and cerebrospinal fluid: a case report [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(14): 4601-4607.
- [8] Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment[J]. J Pediatr, 2020, 96(Suppl 1): 12-19.
- [9] Maximova N, Marcuzzi A, Del Rizzo I, et al. Standard treatment-refractory cytomegalovirus encephalitis unmasked by immune reconstitution inflammatory syndrome and successfully treated with virus-specific hyperimmune globulin[J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(11): e1201.
- [10] Ke P, Bao X, Zhou J, et al. Donor CMV-specific cytotoxic T lymphocytes successfully treated drug-resistant cytomegalovirus encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Hematology, 2020, 25(1): 43-47.

引证本文:李佳颐,有慧,李享,等.非AIDS相关巨细胞病毒脑室脑炎1例报告[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(2):116-118.