

进行性多灶性白质脑病2例报告

郭冬梅 王伟 贾龙飞 秦琪 王芬

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科 神经疾病高创中心

通信作者:王芬,Email:janewangfen@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.014

【关键词】 进行性多灶性白质脑病; JC病毒; 高通量测序技术; 脑活检

基金项目:国家自然科学基金(U20A20354)

Clinical research of progressive multifocal leukoencephalopathy: two case reports Guo Dongmei,

Wang Wei, Jia Longfei, Qin Qi, Wang Fen

Innovation Center for Neurological Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wang Fen, Email: janewangfen@126.com

【Key words】 Progressive multifocal leukoencephalopathy; John Cunningham virus; High-throughput sequencing; Brain biopsy

Fund program: National Natural Science Foundation of China(U20A20354)

进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)是一种由JC病毒(John Cunningham virus, JCV)引起的中枢神经系统机会性感染,以神经纤维脱髓鞘和少突胶质细胞破坏为主要病理特点^[1]。PML发病年龄多在50~70岁,好发于免疫功能低下或免疫抑制的人群,大多数为艾滋病患者,也可以发生于患有淋巴组织增殖性疾病、原发性免疫缺陷、器官移植及自身免疫疾病等人群。欧美国家流行病学研究表明普通人群中PML年发病率约为0.11/10万^[2],而在艾滋病患者中年发病率高达1.3‰,在骨髓抑制、淋巴瘤和系统性红斑狼疮患者中年发病率分别为35.4/10万、8.3/10万和2.4/10万^[3]。

近年来,随着高效抗逆转录病毒对艾滋病的有效治疗,艾滋病相关PML患病风险有所下降^[4]。但是,免疫抑制剂、那他珠单抗等新型生物制剂的广泛应用导致非艾滋病相关PML所占比例逐年增高^[2,5]。如何早期诊断和治疗非艾滋病相关的PML,改善预后,成为值得重视的问题。现回顾性分析2020年6月至2021年4月宣武医院收治的2例非艾滋病相关的PML患者的临床资料,并结合文献对PML的发病机制、临床表现、影像学特点、诊断、治疗和预后进行探讨,以期提高临床医师对PML的认识。本研

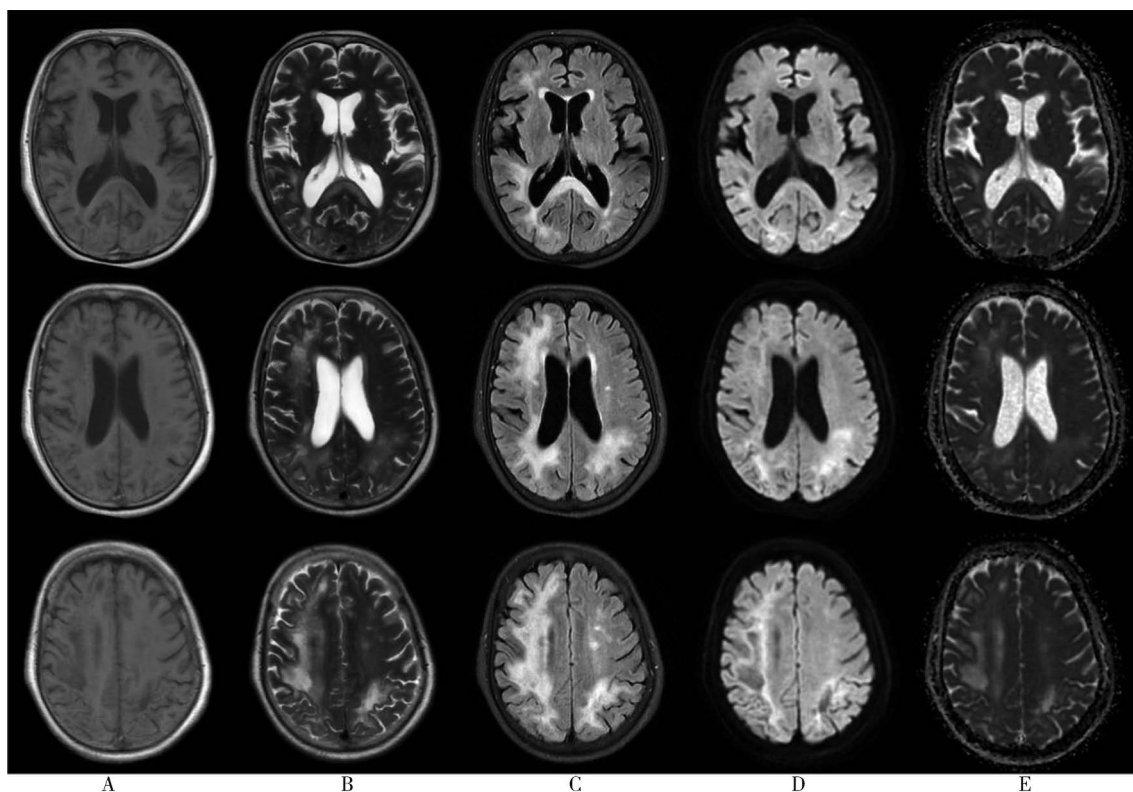
究已通过首都医科大学宣武医院伦理委员会审批,并征得患者本人和(或)法定代理人的知情同意。

临床资料 病例1:女性,73岁,高中文化,右利手。因“进行性肢体无力伴视物不全3个月,记忆力下降1个月”入院。入院前3个月无明显诱因出现左上肢无力,表现为持物费力,不能完成包饺子、系扣子等动作,伴有视物不全,表现为开车门的时候找不到车把手,看不到自己左侧的物体。当地医院经头颅MRI检查,诊断为“脑梗死”,给予抗血小板和降脂等治疗。病情逐渐加重,左上肢完全不能活动,左下肢无力,行走困难,并逐渐波及右侧肢体。1个月前患者出现进行性记忆力减退,不记得是否吃饭,不能记起家人的名字,分不清当前的日期,整夜不能入睡,偶有凭空听声(听到汽车发动机的声音)。既往发现纵隔肿瘤22年,外院考虑为成熟畸胎瘤,长期在胸外科随诊。否认高血压病、糖尿病等病史。神经系统查体:神志清楚,非流利性失语,即刻记忆和延迟回忆均下降,时间地点定向力下降,计算力减退,MMSE 16/30分,MoCA 5/30分。左侧偏盲,左上肢肌力0级,右上肢肌力3级,左下肢肌力3级,右下肢肌力4级,肌张力偏高,腱反射活跃,双侧巴氏征阳性。余神经系统无阳性体征。实验室检查:多次血常规提示淋巴细胞计数下

降($0.67 \times 10^9/L \sim 0.84 \times 10^9/L$)和淋巴细胞比例降低(13.8%~19.5%);血清T细胞亚群:CD4⁺T细胞计数下降($286/\mu l$),CD4/CD8比例下降(0.66);血IgG减低(3.82 g/L)和IgM减低(0.19 g/L)。血生化、血氨、甲状腺功能、维生素B₁₂和叶酸、艾滋病和梅毒抗体、抗结核抗体、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体谱、肿瘤标志物等血液检查均未见明显异常。脑脊液检查:压力正常(125 mmH₂O),蛋白轻度增高(0.55 g/L),白细胞计数、糖、氯化物均正常。革兰、抗酸和墨汁染色阴性,新型隐球菌荚膜抗原阴性,TORCH 10项阴性,寡克隆区带、副肿瘤相关抗体、自身免疫性脑炎抗体谱、脱髓鞘自身抗体谱均阴性。脑脊液高通量基因检测:检出JCV DNA,拷贝数为78。影像学检查:头颅MRI显示双侧额顶颞枕叶皮层下、侧脑室周围白质、半卵圆中心、胼胝体压部异常信号,见图1,未见明显强化。头颈CT血管造影(CTA)和磁共振静脉造影(MRV)未见明显异常。肺CT显示右胸巨大占位病变(10.4 cm × 9 cm × 7 cm),纵隔来源可能大,考虑畸胎瘤可能,见图2。脑组织活检:右额病变组织苏木精-伊红染色可见胶质细胞反应性增生,部分细胞具有异型性,部

分细胞核内可见包涵体样结构,免疫组化显示SV40(+),支持PML的诊断,见图3(见本期封三)。治疗及随访:给予米氮平口服,同时静脉给予免疫球蛋白[0.4 g/(kg·d),连续给药5 d],患者病情相对平稳出院。出院后半年,患者因肺部感染去世。

2.病例2:男性,62岁,初中文化,右利手,因“进行性精神行为异常,反应迟钝4月余”收住院。4个月前患者无明显诱因出现精神行为异常,表现为错误地把发生在邻居身上的事情认为发生在自己儿子身上,和家人外出时与家人走相反的方向,讲述事情发生时间错误,将上高中的亲戚说成已经上大学等。就诊于外院行头颅MRI示脑内多发缺血灶,给予改善循环治疗(具体药物不详),症状无缓解。出院后症状逐渐加重,出现语言缓慢、答非所问,说话缺乏条理性、逻辑性,忘记同事的名字,在微信上胡乱发布信息,说自己买彩票中了大奖。同时出现脾气性格改变,表现为家人不满足其要求乱发脾气、打人倾向。肾移植术后1年,服用他克莫司2.5 mg bid、吗替麦考酚酯1.0 g bid、泼尼松5 mg qd治疗;有高血压病、脑出血病史,遗留左侧肢体活动不灵活。神经系统查体:神志清楚,即刻记忆和延迟回忆差,计



注:双侧额顶颞枕叶皮层下、侧脑室周围白质、半卵圆中心、胼胝体压部异常信号,皮层下白质受累明显,呈“U”形,以右侧和后部为著;A为T1WI呈低信号;B、C为T2WI和FLAIR呈高信号,信号不均;D为DWI呈片状异常信号,边缘高信号;E为ADC对应边缘呈等稍低信号,余部呈高信号

图1 病例1头颅磁共振成像检查



注:右胸巨大占位病变,纵隔来源可能大(A为肺窗,B为纵隔窗)

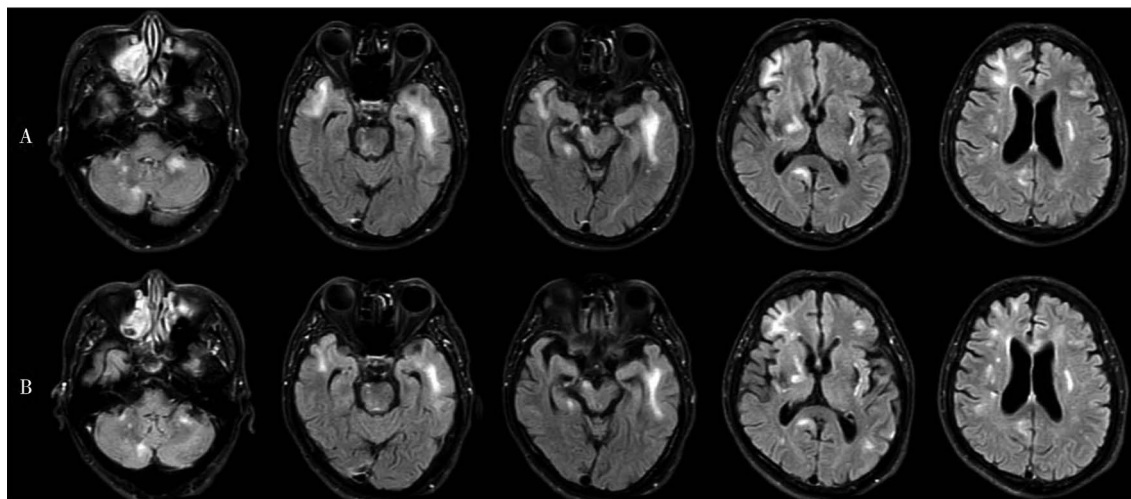
图2 病例1肺部CT检查

算力下降,时间和地点定向差,视空间能力下降,抽象思维差,语言流畅性差,长句子复述差,MMSE 18/30分,MoCA 13/30分。左侧鼻唇沟浅,左侧肢体肌力5-级,左侧指鼻试验、跟膝胫试验欠稳准,左侧腱反射活跃,左侧掌颏反射、巴氏征阳性。余神经系统无阳性体征。实验室检查:血常规、血生化、血氨、甲状腺功能、维生素B₁₂和叶酸、艾滋病和梅毒抗体、抗结核抗体、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体谱、肿瘤标志物等血液检查均未见明显异常。他克莫司血药浓度未见明显异常。脑脊液检查:压力正常(128 mmH₂O),白细胞轻度增高(10 × 10⁶/L),蛋白轻度增高(0.61 g/L),糖和氯化物均正常。革兰、抗酸和墨汁染色阴性,TORCH 10项阴性,新型隐球菌荚膜抗原阴性,脑脊液寡克隆区带、副肿瘤相关抗体、自身免疫性脑炎抗体谱、脱髓鞘自身抗体谱均阴性。尿荧光定量PCR检出JCV DNA,拷贝数为9 800(正常值<2 000)。血和脑

脊液荧光定量PCR未检出JCV。影像学检查:头颅MRI显示双侧额颞叶及右侧顶枕叶皮层下、右侧丘脑、右侧大脑脚、桥脑和双侧小脑半球异常信号,见图4,T1WI呈等或稍低信号,T2WI/FLAIR呈高信号,DWI未见弥散受限信号,未见明显强化。治疗及随访:给予米氮平口服,调整抗排异方案,口服他克莫司1.0 mg qd、咪唑立宾50 mg qd。出院3个月后精神行为异常缓解,病情较前明显恢复。出院1年后电话随访,病情平稳。

讨论 PML是一种中枢神经系统亚急性脱髓鞘疾病,于1958年由Astrom等^[6]首次报告,1971年证实引起PML的病原体是JCV^[7]。JCV属于乳多空病毒科,广泛存在于自然界,人类是JCV的天然宿主,到成人初期,高达70%的人群曾被此病毒感染^[8]。JCV感染人体以后主要潜伏在肾脏、骨骼等组织内,当机体免疫系统(尤其是细胞免疫)受到严重损害时,JCV就会被重新激活并大量复制,其DNA非编码控制区域序列发生重排,使病毒颗粒从原型转化为嗜神经型,累及中枢神经系统,感染少突胶质细胞,临床表现为经典型PML。除此之外,JCV激活后可诱发严重炎症反应,表现为炎症型PML,常见于接受高效抗逆转录病毒治疗的艾滋病患者^[4]。少数情况下,JCV可感染神经元,表现为小脑颗粒细胞神经元病和合并皮质锥体细胞损害的暴发性JCV脑病^[9-10]。

PML通常亚急性起病,临床表现多样,无特征性症状和体征,与病变部位、大小和数量有关,早期诊断存在一定困难。1/3 ~ 1/2的患者表现为行为异



注:A为双侧额颞叶及右侧顶枕叶皮层下、右侧丘脑、右侧大脑脚、桥脑和双侧小脑半球FLAIR呈高信号,累及“U”形纤维;B为治疗后双侧额叶、右侧额叶皮层下病灶范围较前减小

图4 病例2头颅磁共振成像检查

常和认知障碍,其他常见的临床表现包括肢体无力、视野缺损、语言障碍、步态异常和共济失调。感觉障碍、癫痫发作、头痛和复视相对少见,视神经和脊髓损害罕见,一般不累及周围神经系统。头部MRI表现为脑内多发皮质下白质、脑室旁、基底节、丘脑、脑干和小脑异常信号,病灶大小不一,形状不规则,额叶、顶叶和枕叶损害最为常见,皮髓交界处“U”形纤维受累明显;T1WI呈低信号,T2WI和FLAIR成像是高信号,可伴有DWI高信号或呈中心低信号、周围高信号,病灶无明显强化或水肿,具有一定特征性^[1]。本文报道的2例PML患者临床症状和体征无特异性,但均有快速进展的精神行为异常和认知障碍。头颅MRI表现为显著的多发皮层下白质受累,无明显强化和水肿,符合PML的影像学特征。因影像学可同时出现DWI高信号,部分患者早期易误诊为脑梗死(如第1例患者),应注意鉴别。

1958年Astrom等^[6]最早提出PML的诊断方法,该方法主要基于脑组织病理学。PML的经典病理改变为:(1)多灶性脱髓鞘,广泛存在于大脑半球白质及灰白质交界处;(2)病灶周围少突胶质细胞核增大、深染;(3)星形胶质细胞体积增大,核偏位或分叶状、深染;(4)少突或星形胶质细胞核内包涵体形成。随着PML的影像学 and 病原学的发现,其诊断方法取得巨大进展。2013年美国神经病学学会从临床和病理两方面提出PML的诊断标准^[1]。其中临床诊断标准包括临床表现、影像学特征、脑脊液JCV DNA阳性3个要素。本文第1例患者满足3个要素,符合确诊PML的标准;第2例患者脑脊液JCV检查阴性,符合可疑PML标准。脑脊液定量PCR技术检测JCV的敏感性为75%~95%,特异性为92%~100%,高通量测序技术有助于提高JCV的检测灵敏度^[11]。通常认为如果患者有免疫功能低下或抑制的病史,出现相应的临床表现和典型影像学改变,即使脑脊液JCV检查阴性,也不能除外PML诊断^[12],应注意与其他中枢神经系统的机会性感染(真菌、弓形虫、巨细胞病毒)、淋巴瘤、脱髓鞘病等疾病鉴别。在PML经典病理改变的基础上,免疫组化和电镜检出JCV抗原或病毒颗粒,和(或)脑组织PCR检出JCV DNA,则达到病理确诊的标准。本文第1例患者经脑组织活检证实符合PML病理确诊标准。

目前非艾滋病相关的PML的治疗原则为恢复和提高免疫系统功能,以清除JCV^[4]。首先应积极治疗基础免疫疾病,尽早减量或停用免疫抑制剂,其次可选用口服药物(米氮平、西多福韦、利培酮等)、

血浆置换和静脉注射用丙种球蛋白等。近年有免疫检查点抑制剂和过继T细胞疗法等成功治疗PML的案例,但仍有待进一步的研究^[13]。本文报道的2例患者存在免疫功能低下或抑制的情况。第1例患者有巨大纵隔肿瘤,伴IgG和IgM低、淋巴细胞减少、CD4⁺T细胞下降,考虑Good综合征可能。Good综合征是一种罕见的成人原发性免疫缺陷综合征,以胸腺瘤、低丙种球蛋白血症、体液和细胞免疫缺陷为特点,可导致PML发生^[14-15]。Good综合征预后差,死亡原因多为继发感染,本文报道第1例患者于出院后半年肺部感染去世。第2例患者为肾移植术后使用他克莫司、吗替麦考酚酯、泼尼松三联抗排异治疗,拟诊PML后,经调整抗排异方案、米氮平口服治疗,取得相对较好的预后。

PML可见于原发性免疫缺陷病、血液肿瘤、免疫抑制剂及新型生物制剂广泛应用等各种原因引起的免疫功能低下或抑制的非艾滋病患者,临床表现无特异性,早期诊断困难。影像学特征为脑内多发、非对称性白质病变,皮质下白质受累明显,病灶无明显强化或水肿。对高度怀疑本病的患者,建议采用高通量基因检测技术检测脑脊液JCV DNA,必要时脑组织活检明确诊断。PML治疗手段有限,预后可能与原发疾病、JCV载量、干预启动时间等因素有关。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为贾龙飞、秦琪,论文撰写为郭冬梅、王伟,论文修订为王芬

参 考 文 献

- [1] Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section [J]. *Neurology*, 2013, 80(15): 1430-1438. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1.
- [2] Jacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013 [J]. *Neurology*, 2018, 90(6): e498-e506. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004926.
- [3] Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV [J]. *Neurology*, 2010, 75(15): 1326-1332. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f73600.
- [4] Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(1): 37-51. DOI: 10.1038/s41582-020-00427-y.
- [5] Kartau M, Verkkoniemi-Ahola A, Paetau A, et al. The Incidence and Predisposing Factors of John Cunningham Virus-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Southern Finland: A Population-Based Study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(2): ofz024. DOI: 10.1093/ofid/ofz024.
- [6] Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal

- leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease[J]. Brain, 1958, 81(1): 93-111. DOI: 10.1093/brain/81.1.93.
- [7] Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy[J]. Lancet, 1971, 1(7712): 1257-1260. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91777-6.
- [8] Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40 [J]. J Med Virol, 2003, 71(1): 115-123. DOI: 10.1002/jmv.10450.
- [9] Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leucoencephalopathy[J]. Ann Neurol, 2005, 57(4): 576-580. DOI: 10.1002/ana.20431.
- [10] Wuthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons[J]. Ann Neurol, 2009, 65(6): 742-748. DOI: 10.1002/ana.21619.
- [11] 张仁芳, 齐唐凯, 陈军, 等. 脑脊液第二代测序技术诊断 10 例艾滋病相关进行性多灶性白质脑病的临床分析[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(12): 786-791. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20191119-00379.
- Zhang RF, Qi TK, Chen J, et al. Clinical analysis of ten cases of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leucoencephalopathy diagnosed by second generation sequencing techniques with cerebrospinal fluid[J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38(12): 786-791.
- [12] Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(4): 425-437. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70040-5.
- [13] Mohn N, Grote-Levi L, Hopfner F, et al. Innovative therapeutic concepts of progressive multifocal leucoencephalopathy[J]. J Neurol, 2022, 269(5): 2403-2413. DOI: 10.1007/s00415-021-10952-5.
- [14] Sveinsson O, Matell H, Herrman L. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with Good's syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2013009763. DOI: 10.1136/bcr-2013-009763.
- [15] 陈圆圆, 王浩玥, 郭文婷, 等. Good 综合征并发进行性多灶性白质脑病 1 例报告[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(1): 36-38. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.01.008.

(收稿日期: 2022-05-13)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅 2023 年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发刊, 2006 年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为 82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号 BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价 15.00 元, 全年 180.00 元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161