

## 迁延性病毒性脑炎四例临床特点分析

蔺红好 唐毅 董静 黄小钦

**【摘要】** 目的 分析迁延性病毒性脑炎的临床特点,提高早期诊断率,分析预后的影响因素。方法 回顾性分析4例患者的临床、脑脊液、影像学、脑电图特点及治疗。结果 4例患者均缺乏前驱感染症状,亚急性起病,临床表现多样,病程长,3个月至2年;脑脊液细胞数正常,蛋白波动在54~60 mg/ml,病变多累及颞额叶,脑电图多为慢波改变。抗病毒治疗疗程1~3个月,预后较好。结论 迁延性病毒性脑炎可无前驱感染症状,早诊断、长疗程抗病毒直接影响预后,脑电图改变作为抗病毒治疗的依据。

**【关键词】** 脑炎,病毒性; 磁共振成像; 脑电图

病毒性脑炎多急性起病,单相病程。有部分病毒性脑炎尽管经过常规的抗病毒治疗,病程仍有明显延长或者复发,一般将接受抗病毒治疗1个月后病情仍继续加重或者反复的病毒性脑炎称为迁延性病毒性脑炎<sup>[1]</sup>。对于这部分病毒性脑炎国内外尚无明确治疗方案。下面将4例迁延性病毒性脑炎做回顾性分析,探讨此病的影响因素及相关治疗。

### 一、临床资料

4例患者均为2012年5月至2013年1月在北京医科大学宣武医院神经内科住院的病毒性脑炎患者。

例1,男,37岁,急性起病,因车祸后头痛、精神行为异常23 d,右侧肢体无力6 d入院。既往体健。病程第5天,外院头颅MRI显示左侧颞枕叶长T1长T2异常信号,予阿昔洛韦(用量约7.6 mg/kg, q8 h)抗病毒治疗,头痛、精神异常症状减轻。但病程第16天出现右侧肢体无力、失语。复查头颅MRI病灶范围较前扩大,左岛叶、海马、丘脑、额角旁见新发病灶,并有岛叶皮层渗血。脑脊液检查示颅压200 mm H<sub>2</sub>O,白细胞13×10<sup>6</sup>/L,蛋白60(15~45) mg/dl, GLU 49(45~80) mg/ml, CL 120(118~128) mmol/L,血及脑脊液单纯疱疹病毒I型IgG抗体阳性、IgM抗体阴性,OB(-),MBP正常,NMDA、VGKC抗体阴性,Hu-Ri-Yo抗体阴性。脑电图检查示中度异常,清醒时左顶、枕、颞导联α波形成不良,在睡眠中左侧峰波、锤波较右侧形成差。诊断单纯疱疹病毒性脑炎。予阿昔洛韦(10 mg/kg, q8 h)足量治疗,症状好转,复查脑电图轻度异常,仅遗有不完全运动性失语,患者继续抗病毒治疗共3个月至脑电图正常。

例2,女,36岁,亚急性起病,因进行性记忆力下降、失读、失认9个月,加重2个月入院。既往宫颈原位癌病史2年。外院行MRS、PET检查排除颅内肿瘤及宫颈癌复发。头颅MRI示左颞叶、海马长T1长T2改变,诊断亚急性期脑梗死给予相应治疗。1个月后复查MRI病灶扩大至同侧额叶,海马伴有少许出血。近2个月症状加重,记忆力下降明显,不认识熟悉的

字,叫不出朋友的名字。入院再次复查MRI示左颞叶萎缩,灰白质交界区有胶质增生。腰穿脑脊液检查示颅压110 mm H<sub>2</sub>O,白细胞2×10<sup>6</sup>/L,蛋白55(15~45) mg/dl, GLU 58(45~80) mg/ml, CL 114(118~128) mmol/L,血及脑脊液单纯疱疹病毒I型IgG抗体阳性、IgM抗体阴性,OB(-),MBP正常,NMDA、VGKC抗体阴性,Hu-Ri-Yo抗体阴性。脑电图轻度异常。MoCA评分22分,韦氏智能量表VIQ102,PIQ105,FIQ104,智力中等。考虑单纯疱疹病毒性脑炎,给予阿昔洛韦(10 mg/kg, q8 h)足量抗病毒1个月,症状明显好转,MoCA评分26分,脑电图恢复正常。

例3,女,57岁,亚急性起病,因幻嗅、精神异常伴肢体抽搐2年,再发2个月入院。既往胸腺瘤手术切除3年。病初(2010年)曾先后误诊为焦虑症、躁狂症,行头颅CT及MRI检查(图1,2),诊断病毒性脑炎。经阿昔洛韦抗病毒、激素及控制癫痫等治疗1个月(具体不详),症状缓解。复查头颅MRI病灶消失(图3)。2012年7月患者口周出现疱疹,之后逐渐出现幻听、幻嗅,听理解力下降明显,伴有头颈及上肢抽搐,无发热、头痛。入院头颅MRI检查(图4),腰穿脑脊液检查示颅压110 mm H<sub>2</sub>O,白细胞4×10<sup>6</sup>/L,蛋白64(15~45) mg/dl, GLU 50(45~80) mg/ml, CL 119(118~128) mmol/L,血及脑脊液单纯疱疹病毒I型IgG抗体阴性、IgM抗体阴性,OB(-),MBP正常,NMDA、VGKC抗体阴性,Hu-Ri-Yo抗体阴性。基因检测排除MELAS,全身PET检查排除肿瘤,脑电图中度异常,诊断病毒性脑炎复发。给予阿昔洛韦抗病毒治疗3个月至脑电图正常,患者幻嗅、精神症状缓解,癫痫控制,复查磁共振病灶消失(图5)。

例4,女,66岁,亚急性起病,因智能减退、四肢抽搐1年,再发1周入院。既往胃溃疡手术史。患者病初无发热、头痛。查体:高级皮层功能全面下降,颅神经征(-),脑膜刺激征(-),双侧病理征(+)。头颅MRI示左额叶异常信号、海马肿胀,给予抗病毒及控制癫痫治疗,症状好转,具体诊治不详。本次入院复查头颅MRI示双侧半卵圆中心、额顶叶皮层下、双侧侧脑室三角区旁、右侧海马新发长T1长T2病灶,DWI高信号,左侧海马萎缩。肿瘤标记物、甲状腺功能全项正常,脑电图中度异常,脑脊液检查示颅压155 mm H<sub>2</sub>O,白细胞

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.17.093

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科[蔺红好(现工作于威海市文登中心医院神经内科)、唐毅、董静、黄小钦]

通讯作者:黄小钦, Email: hxqwjx@163.com

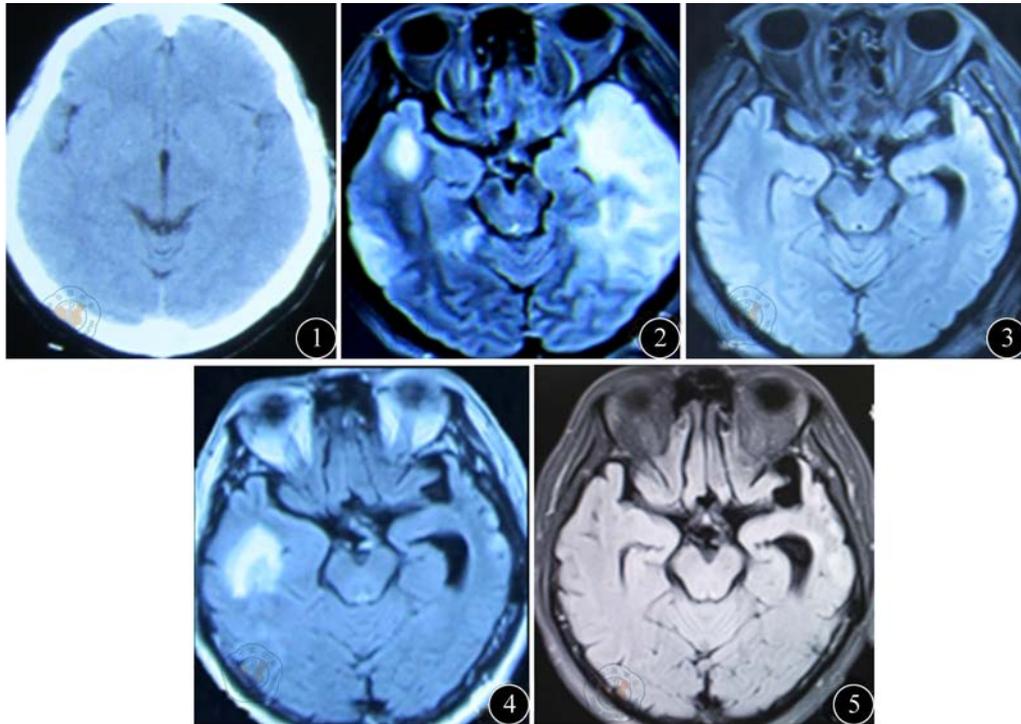


图1 例3发病1周内头颅CT未见异常(2010-09-28) 图2 1个月后头颅MRIflair像示左侧额颞顶枕叶、右侧额顶叶多发病灶,水肿明显(2010-11-05) 图3 治疗后病灶缩小(2010-12-03) 图4 病情复发头颅MRI示右额叶出现新发病灶,左额叶萎缩(2012-09-06) 图5 抗病毒治疗3个月后MRI示病灶消失(2012-12-07)

$10 \times 10^6/L$ , 蛋白 54 (15~45) mg/dl, GLU 58 (45~80) mg/ml, CL 107 (118~128) mmol/L, 血及脑脊液单纯疱疹病毒 I 型 IgG 抗体阴性、IgM 抗体阴性, OB (+), MBP 7.73  $\mu\text{g/L}$  ( $<3.5 \mu\text{g/L}$ ), NMDA、VGKC 抗体阴性, Hu-Ri-Yo 抗体阴性, 14-3-3 蛋白阴性。诊断病毒性脑炎复发脱髓鞘脑病, 给予阿昔洛韦抗病毒及抗癫痫治疗 1 个月, 同时应用 1 周地塞米松 10 mg, ivgtt, qd, 之后改为口服泼尼松 50 mg, 每周减 1 片至停用。复查头颅 MRI 病灶有缩小, 临床癫痫症状控制, 又坚持抗病毒治疗 1 个月, 复查脑电图正常后停用。

## 二、讨论

单纯疱疹病毒性脑炎是常见的中枢神经系统感染。多为急性起病, 单相病程, 病程数日或 1~2 个月, 及时、恰当治疗, 往往预后较好。但有部分病例可呈亚急性或慢性(迁延数月)起病, 而且治疗不及时或不充分以及病情严重者则预后不良, 病情复发, 病程迁延。单纯疱疹病毒复发机制可能为抗病毒不彻底导致病毒包涵体形成及病毒感染后继发免疫反应<sup>[2-3]</sup>。本文介绍 4 例患者诊断单纯疱疹病毒性脑炎可能性大, 初期诊断困难、病程长、迁延, 甚至复发, 符合文献报道迁延性病毒性脑炎的特点<sup>[4]</sup>。经过足量抗病毒治疗, 必要时加以激素治疗, 预后相对较好。

单纯疱疹病毒多急性起病, 常有前驱感染症状, 如发热、头痛、呕吐, 毒血症明显, 提示感染性疾病的诊断。但有一部分单纯疱疹病毒为外来刺激因素包括免疫抑制剂、物理、情感压力、外伤或免疫力低下等激活潜伏体内的 HSV, 引起颅内感

染, 这部分单纯疱疹病毒的前驱感染症状可以缺失<sup>[5]</sup>。没有前驱感染症状的单纯疱疹病毒极易误诊, 从而造成治疗的滞后影响预后。常见的非感染症状为渐进性行为异常(71%)、癫痫发作(67%)、局灶性神经系统体征(33%), 少见的非感染症状有认知只占 24%, 如失读失认、记忆障碍或精神异常<sup>[5]</sup>。病例 2、3、4 发病均无前驱感染症状, 亚急性起病, 临床表现为幻嗅、幻听、失读、失认、记忆障碍等少见的非感染症状, 造成诊断困难。病例 1 为外伤后出现症状, 病例 2、3 有肿瘤病史, 推测可能原因是机体抵抗力下降导致潜伏 HSV 活化, 从而激发单纯疱疹病毒。

必要的辅助检查有助于单纯疱疹病毒的早期诊断和判断预后。脑脊液检查是判断颅内感染的常规检查, 但对于病毒性脑炎诊断缺乏特异性。本文 4 例患者脑脊液蛋白轻度升高, 但缺乏特异性。头颅 CT 往往发病 1 周后才会出现病灶, 而 MRI 对于发现早期病灶优于 CT<sup>[6]</sup>。HSV-1 抗体滴度测定也要 1 周后才有阳性结果, 对于早期诊断意义不大。脑电图和头颅 MRI 检查有助于早期诊断, 脑电图敏感性高, 磁共振特异性高。此 4 例患者的 MRI 及脑电图变化与病情发展一致。MRI 病灶均累及颞叶, 额叶其次, 以皮层灰质损害为主, 单侧、双侧均可累及, 脑干、小脑未见异常, 急性期可伴有渗血改变, 进入慢性期可见局部脑组织萎缩及胶质增生。年龄、脑脊液变化、GLC 评分、CT、MRI 可作为评估单纯疱疹病毒患者预后的指标, 其中 CT 或 MRI 显示异常病灶较其他临床变量与预后更加明显相关<sup>[6]</sup>。4 例患者 MRI 显示病灶范围均较大, 复发或病情加重时头 MRI

均可见新病灶或原病灶扩大,预示病情迁延不愈或复发的可能。

单纯疱疹病毒在治疗方面早期、足量、足疗程给予抗病毒治疗是关键。有文献提出发病4 d内给予抗病毒治疗预示生存和痊愈,否则预后差。这就对早诊断提出要求,前3例患者均未能做到及时给予抗病毒治疗可能也是造成病程迁延不愈的原因之一。2008年美国传染病学会临床指南强调单纯疱疹病毒抗病毒治疗首选阿昔洛韦, A级推荐1级证据, 剂量10 mg/kg, q8 h, 疗程14~21 d<sup>[7]</sup>。而对于病程迁延或重症患者疗程及剂量没有说明, 据报道在新生儿单纯疱疹病毒性脑炎应用大剂量阿昔洛韦20 mg/kg, q8 h, 疗程21 d, 可使死亡率下降50%<sup>[8-9]</sup>, 对于成人单纯疱疹病毒重症患者是否能够应用同等剂量, 目前没有循证医学证据。病例1初始阿昔洛韦剂量不足, 可能是导致病情再次加重的原因。尽管国际指南已将抗病毒疗程从2周改到3周, 对于重症患者仍旧不够, 如何判断用药疗程成为临床难题, Pract Neurol临床指南提出只要聚合酶链反应能够发现HSV-DNA, 阿昔洛韦抗病毒治疗就要坚持<sup>[10]</sup>。无条件行HSV-DNA检测则根据脑电图慢波消失决定是否停用抗病毒不失为一种简单有效的手段。本组病例脑电图均显示以慢波为主改变, 病情不同, 脑电图改变亦有所不同。病例3、4第一次用药时间为1个月, 未根据脑电图或病原学检查停药, 复发原因可能是疗程不足。

单纯疱疹病毒的激素治疗一直存在争议。病程早期病毒在细胞内繁殖期不主张应用激素治疗, 后期因为可能出现病毒诱导的免疫炎症反应, 少突胶质细胞受累, 脑白质脱髓鞘, 脑活检未见病毒包涵体, 抗病毒治疗无效<sup>[3,11-12]</sup>, 所以选择激素治疗。病例1~3 MRI始终未发现脑白质损害, 仅用抗病毒药物, 未使用糖皮质激素, 足疗程抗病毒治疗预后好。病例4海马有新发病灶, 白质脱髓鞘明显。脑脊液检查OB阳性和MBP升高, 提示脱髓鞘存在。应用抗病毒同时给予激素治疗, 临床也获得了较好的效果。

本文4例患者均缺乏前驱感染症状, 亚急性起病, 临床表现多样, 病程长; 脑脊液缺乏特异性, 早期误诊率高, 结合头颅磁共振和脑电图特点, 排除其他疾病, 诊断病毒性脑炎, 抗病毒治疗, 预后尚好, 当继发脑白质脱髓鞘时应用激素效果好。

脑电图的改变与预后相关, 可以判断抗病毒疗程。

病毒性脑炎发病诱因多样, 是否早期、足量用药能直接影响此病预后, 故临床医生应随时警惕此病, 及早诊治, 防止病情延误。但治疗手段相对单一, 对于迁延性病毒性脑炎, 是否要加大抗病毒治疗的剂量及联用激素的问题, 还需要进一步探索研究。

### 参 考 文 献

- [1] Kim P, Cappelen-Smith C. Protracted mumps encephalitis with good outcome. *J Clin Neurosci*, 2005, 12: 959-961.
- [2] Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis*, 2000, 30: 185-187.
- [3] Joos AAB, Ziyeh S, Rauer S, et al. Postinfectious autoimmune-mediated encephalitis eight months after herpes simplex encephalitis. *Eur Neurol*, 2003, 50: 54-56.
- [4] Yamada S, Kameyama T, Nagaya S, et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 262-264.
- [5] Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA*, 1982, 247: 317-320.
- [6] Taira N, Kamei S, Morita A, et al. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Inter Med*, 2009, 48: 89-94.
- [7] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 303-327.
- [8] Whitley RJ. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2004, 17: 243-246.
- [9] Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*, 2004 (Suppl 2): 65A-76A.
- [10] Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol*, 2007, 7: 288-305.
- [11] Lokensgard JR, Hu S, Sheng W, et al. Robust expression of TNF-A, IL-1B, RANTES, and IP-10 by human microglial cells during nonproductive infection with herpes simplex virus. *J Neurovirol*, 2001, 7: 208-219.
- [12] Lundberg P, Welander P, Han X, et al. Herpes simplex virus type 1 DNA is immunostimulatory *in vitro* and *in vivo*. *J Virol*, 2003, 77: 11158-11169.

(收稿日期: 2013-07-09)

(本文编辑: 戚红丹)