

青年男性亚急性小脑性共济失调的罕见病因

敖冬慧¹, 刘昕超², 彭斌¹, 朱以诚¹, 崔丽英¹, 姚明¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹神经科 ²感染内科, 北京 100730

通信作者: 姚明 电话: 010-69156372, E-mail: pumchym2011@yahoo.com

【摘要】 亚急性小脑性共济失调多见于非典型感染、自身免疫性疾病和副肿瘤性小脑变性。本文报道 1 例表现为亚急性小脑性共济失调患者, 其病因罕见。该患者男性, 31岁, 亚急性起病, 临床表现为小脑性共济失调, 严重免疫抑制状态, 经筛查发现人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 抗体及核酸均阳性、脑脊液 JC 病毒 DNA 阳性, 临床诊断为 JC 病毒小脑颗粒细胞神经元病, 经抗逆转录病毒治疗后共济失调症状好转, 3 个月后随访症状稳定。JC 病毒小脑颗粒细胞神经元病是一种 JC 病毒感染引起的新型临床症候, 目前报道较少, 本例为国内首次报道。本病例提示 HIV 感染免疫抑制患者出现共济失调时需筛查 JC 病毒, 免疫功能的恢复有助于控制 JC 病毒小脑颗粒细胞神经元病症状进展。

【关键词】 小脑性共济失调; JC 病毒; 人类免疫缺陷病毒; 小脑颗粒细胞神经元病

【中图分类号】 R747.9; R373.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)01-0110-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.20180433

A Rare Cause of Subacute Cerebellar Ataxia in a Young Man

AO Dong-hui¹, LIU Xin-chao², PENG Bin¹, ZHU Yi-cheng¹, CUI Li-ying¹, YAO Ming¹

¹Department of Neurology, ²Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: YAO Ming Tel: 86-10-69156372, E-mail: pumchym2011@yahoo.com

【Abstract】 The most common etiologies of subacute cerebellar ataxia include atypical infections, autoimmune disorders, and paraneoplastic cerebellar degeneration. We reported a rare etiology of subacute cerebellar ataxia in a young man. A 31-year-old man was admitted to our hospital for subacute progressive cerebellar ataxia. He was detected HIV positive, and DNA of JC virus positive in his cerebrospinal fluid. He was diagnosed with JC virus cerebellar granule cell neuronopathy, and symptoms got improved after anti-retroviral therapy. At the 3-month follow up, his condition was stable. Cerebellar granule cell neuronopathy is a novel syndrome caused by JC virus infection. Our case indicated that JC virus infection should be considered when an immune-compromised patient with positive HIV develops cerebellar ataxia. Restoring immune function helps to control the progress of JC virus cerebellar granule neuronopathy. We summarized the diagnostic approach and treatment of subacute cerebellar ataxia through retrospectively reviewing the clinical data of the young man.

【Key words】 cerebellar ataxia; JC virus; human immunodeficiency virus; cerebellar granule neuronopathy

Med J PUMCH, 2021, 12(1):110-113

引用本文: 敖冬慧, 刘昕超, 彭斌, 等. 青年男性亚急性小脑性共济失调的罕见病因 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (1): 110-113. doi: 10.12290/xhyxzz.20180433.

1 病例简介

患者男性，31岁，因“头晕3个月，行走不稳2个月”于2017年7月26日收住北京协和医院神经科。患者入院前3个月出现行走时头晕、身体不稳感。1个月后静坐时亦有头晕，并出现行走不稳、直线行走不能、醉酒样步态。于当地医院就诊，查血常规、肝肾功能、维生素B12、叶酸、甲状腺功能、肿瘤标志物均未见异常；胸部CT、腹部超声未见占位性病变；头颅MRI平扫示小脑轻度萎缩；腰椎穿刺示脑脊液压力及生化均正常，白细胞 $20/\mu\text{L}$ ，淋巴细胞为主，病原学（包括细菌、隐球菌抗原、结核核酸、TORCH）阴性。外院考虑“亚急性小脑炎可能”，给予人免疫球蛋白（ $25\text{ g} \times 5\text{ d}$ ）以及激素冲击（ $500\text{ mg} \times 3\text{ d} \rightarrow 250\text{ mg} \times 2\text{ d} \rightarrow 150\text{ mg} \times 3\text{ d}$ 后改口服并逐渐减停）治疗，症状无缓解且进一步进展，出现坐位不稳、不能独立行走、双手持物不稳及言语不清，遂收住北京协和医院神经科。

患者否认病程中发热、四肢麻木，无僵直、运动迟缓，无明显体重下降。平素饮食均衡，长期中等量饮酒，否认重金属、化工品、违禁药品等接触史，否认类似疾病家族史。

1.1 入院查体

生命体征正常，心脏、肺、腹部查体未见异常。神经系统查体：神清，构音障碍，对答切题。高级智能粗测正常，简易精神状态检查量表（mini-mental state examination, MMSE）评分为28分。双眼左右侧视可见水平眼震，余颅神经检查阴性。四肢肌力正常，肌张力减低，双膝“钟摆征”阳性，双侧病理征阴性。双手轮替笨拙，双侧指鼻、跟膝胫试验不稳定，意向性震颤明显，双侧“反击征”阴性，行走不稳、步基宽。深/浅感觉检查未见异常。颈软，“脑膜刺激征”阴性。植物神经系统检查未见异常。

1.2 入院诊断

1.2.1 定位诊断：头晕、醉酒样步态、四肢共济失调、言语障碍结合眼震、肌张力减低、“钟摆征”阳性，不伴有深感觉减退，考虑小脑性共济失调，小脑蚓部和双侧小脑半球均受累。

1.2.2 定性诊断：青年男性，亚急性起病，表现为进展性小脑性共济失调，伴小脑轻度萎缩而无颅内局灶病变，病因首先考虑非典型感染、自身免疫性小脑性共济失调和副肿瘤性小脑变性。导致进展性小脑性共济失调的病因有JC病毒感染引起进行性多灶性白

质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）、朊蛋白病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）。JC病毒通常在免疫缺陷的宿主中再激活可以引起PML。除典型PML外，JC病毒还能引起小脑颗粒细胞神经元病变，伴小脑萎缩，可不伴小脑、脑干和幕上白质病变，下一步需完善人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）筛查、复查腰椎穿刺送检脑脊液JC病毒核酸以明确诊断。该患者临幊上无认知功能减退和肌阵挛，头颅MRI未见“花边征”和基底节“丘脑枕征”等异常信号，不支持CJD，但不典型CJD早期可以共济失调为主要表现，下一步需复查腰椎穿刺送检脑脊液14-3-3蛋白以及完善脑电图排查。常见的自身免疫性小脑性共济失调有谷酸脱羧酶65（glutamic acid decarboxylase 65, GAD65）抗体相关的共济失调、Tr[delta/notch样表皮生长因子相关受体（delta/notc-like epidermal growth factor-related receptor, DNER）]抗体相关的小脑性共济失调，诊断需进行相关抗体检查。自身免疫性疾病大多对免疫治疗反应较好，但该患者外院大剂量激素和足疗程丙种球蛋白治疗后无效且症状进一步进展，并不支持该诊断。副肿瘤性小脑变性是引起小脑性共济失调的常见病因，最常见于肺部肿瘤，尤其是小细胞肺癌，也可见于睾丸肿瘤、淋巴瘤等，下一步需行Hu-Yo-Ri抗体检查，复查胸部CT，必要时行正电子发射断层显像/计算机体层成像（positron emission tomography, PET/CT）检查排查肿瘤。鉴别诊断方面：虽然患者既往无大量酗酒，规律饮食，代谢异常引起小脑性共济失调可能性小，但从可治疗角度考虑，复查叶酸、维生素B12水平以及完善肝肾功能、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白检查以进一步排除。此外，患者无皮肤、肾脏、关节等系统受累，不支持全身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征、白塞病和结节病等引起的小脑性共济失调。

1.3 试验室及影像学检查

血常规示淋巴细胞绝对值 $0.63 \times 10^9/\text{L} \downarrow$ ；乳酸脱氢酶 $294\text{ U/L} \uparrow$ ；红细胞沉降率 $62\text{ mm/h} \uparrow$ ；免疫相关检查示自身抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗心磷脂抗体、谷氨酸脱羧酶抗体均阴性。胸部CT示双肺磨玻璃影，Hu-Yo-Ri抗体阴性。叶酸、维生素B12、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白均在正常范围。HIV抗体阳性。

追问患者病史，8年前曾有不洁异性生活史。HIV感染者中枢神经系统病变鉴别诊断最重要的依据是免疫抑制程度。完善淋巴细胞亚群检查示 $\text{CD4}^+ \text{ T}$

淋巴细胞 $58/\mu\text{L}$, 提示严重免疫抑制, 需高度警惕机会性感染和淋巴瘤。进一步完善机会性感染相关检查结果显示: 血 HIV-1 病毒载量 $499\,021 \text{ copies/mL} \uparrow$; 血 CM 病毒 DNA、EB 病毒 DNA、JC 病毒 DNA、CM 病毒 PP65、T-SPOT 均阴性; G 试验: $427.50 \text{ pg/mL} \uparrow$ 。复查腰椎穿刺脑脊液压力正常, 脑脊液常规、生化、细胞学正常, TORCH、CM 病毒 DNA、EB 病毒 DNA、梅毒 (TPPA、RPR)、细菌涂片+培养、结核 (抗酸+培养)、真菌 (墨汁染色、真菌涂片+培养、隐球菌抗原) 均阴性, 脑脊液 HIV-1 病毒载量 $25\,600 \text{ copies/mL} \uparrow$, JC 病毒 DNA $2400 \text{ copies/mL} \uparrow$ 。头颅增强 MRI 示小脑蚓部、双小脑半球体积小, 以蚓部体积减小为著 (图 1)。为排查肿瘤行全身 PET/CT, 结果显示大脑皮层弥漫代谢略减低, 双侧小脑半球代谢轻度减低; 双肺多发片状磨玻璃密度影、索条影, 代谢增高, 伴多发代谢轻度增高结节, 提示炎性病变可能。

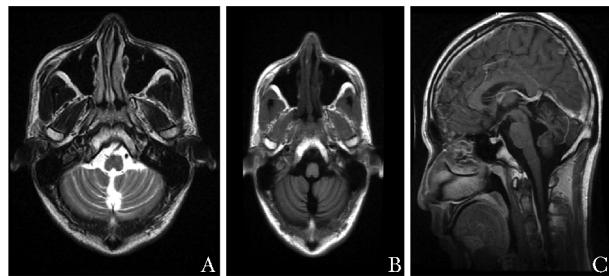


图 1 头颅 MRI T2WI (A)、T1WI (B) 和 T1 增强矢状位 (C) 示小脑轻度萎缩

1.4 最终诊断

该患者严重免疫抑制状态, HIV 抗体、HIV 核酸阳性, 诊断为获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS); 脑脊液 JC 病毒 DNA 阳性, 小脑萎缩明确, 但不伴幕上、小脑白质病变, 诊断为 JC 病毒感染、JC 病毒小脑颗粒细胞神经元病 (JC virus cerebellar granule cell neuronopathy, JCV GCN); 双肺磨玻璃影、G 试验阳性, 诊断为卡氏肺孢子菌肺炎。

1.5 治疗及随访

加用四联抗逆转录病毒治疗以及磺胺治疗卡式肺孢子菌肺炎后, 患者共济失调症状较前好转, 双手震颤减轻, 双手轮替较前灵活, 双侧指鼻、跟膝胫试验较前稳准, 但仍有言语欠清、行走需搀扶, 仍有水平侧视眼震。治疗 1 个月后复查血 HIV 病毒载量 154 copies/mL , CD4 $^+$ T 淋巴细胞升至 $80/\mu\text{L}$, 复查腰椎穿刺示脑脊液压力正常, 白细胞 $8/\text{mL}$, 生

化正常, 脑脊液 HIV-RNA、JC 病毒 DNA 阴性。出院 3 个月后电话随访患者症状稳定。

2 讨论

无症状初次感染 JC 病毒发生在儿童期, 病毒潜伏在肾脏和淋巴结, 在严重细胞免疫抑制的情况下, JC 病毒激活播散至脑, 引起 PML, 病灶一般无强化^[1-2]。1958 年 Astrom 等^[3]在血液肿瘤患者中首次报道了 PML。20 世纪 80 年代 JC 病毒是 AIDS 患者的常见机会性感染^[4]。联合抗逆转录病毒治疗改善了 PML 合并 HIV 感染者的临床结局, 但部分病例治疗后出现临床加重, 脑增强 MRI 示白质病灶强化, 被称为炎性 PML, 主要发生于 CD4 $^+$ T 淋巴细胞计数回升和血 HIV 病毒载量降低的患者, 可能与免疫系统恢复后炎症激活有关^[5-6]。2005 年 Koralnik 等^[7]报道的 JCV GCN 打破了 JC 病毒只感染胶质细胞的传统观念, 拓展了 JC 病毒感染的疾病谱。随着生物制剂运用的推广, 近年来 JC 病毒脑病、JC 病毒脑膜炎被相继报道, 提示 JC 病毒除感染白质的神经胶质细胞外, 还可引起皮质神经元、小脑颗粒细胞、软脑膜细胞等广泛神经系统损害^[8-10]。

2003 年 du Pasquier 等^[11]报道的首例 JCV GCN 患者为 HIV 感染者, 与本研究患者不同的是, 临床和影像除小脑病变外还伴有典型白质病变, 尸检病理在小脑颗粒细胞层找到病毒颗粒。2005 年 Koralnik 等^[7]报道了 1 例临床和影像局限于小脑的 AIDS 患者, 与本文患者类似, 脑活检证实小脑颗粒细胞层 JC 病毒感染, 但无脑白质损害, 抗逆转录病毒治疗后症状改善, 随访 8 年症状稳定, 故首次提出 JCV GCN 是独立于 PML 的临床综合征。

国内尚无 JCV GCN 的报道, 国外也缺乏本病的大规模流行病学研究。JCV GCN 可见于 HIV 阳性或 HIV 阴性的免疫抑制患者, 如 sarcoidosis, 也可单独或与 PML 同时发生^[2]。1 项纳入 19 例 PML 患者的尸检结果发现 15 例有 JC 病毒小脑颗粒细胞感染, 但并非所有病例均有临床症状^[12]。目前 JCV GCN 独立于 PML 的机制尚不清楚, 少数 JCV GCN 患者脑脊液中 JC 病毒基因测序显示病毒衣壳蛋白 1 基因突变, 进一步细胞实验显示衣壳蛋白 1 基因突变的 JC 病毒对白质胶质细胞的感染力低下, 这可能是病毒从感染神经胶质细胞向感染小脑颗粒细胞转变的原因^[13-15]。

临幊上, JCV GCN 以亚急性、慢性小脑功能失调为主要表现, MRI 显示小脑萎缩明确, 伴或不伴有

小脑白质病变及 PML。本病例的确诊依赖于小脑活检证实 JC 病毒导致的小脑颗粒细胞裂解性感染。目前研究认为脑脊液 JC 病毒 DNA 检测对于诊断 JC 病毒感染亦具有高灵敏度^[2,16]。鉴于脑活检的有创性，当临床症状和影像改变典型时，脑脊液 JC 病毒 DNA 阳性可临床诊断本病。故本例患者虽未经组织病理证实，但临床表现、影像学和脑脊液 JC 病毒 DNA 拷贝数升高提示 JCV GCN 可能性大。目前 JC 病毒感染无特异性治疗方法，与 AIDS 相关者以治疗原发病为主，免疫系统功能恢复可能对控制 JC 病毒有效^[6]。本例患者抗逆转录病毒治疗后症状稳定，复查脑脊液 JC 病毒 DNA 转为阴性，可能与抗病毒治疗后机体免疫系统部分恢复清除了脑脊液中 JC 病毒 DNA 复制有关。

综上，JCV GCN 是 JC 病毒感染引起的不同于 PML 的临床症候，临床罕见，主要见于 AIDS 等免疫抑制人群，其以亚急性、慢性小脑性共济失调为主要症状。尽管目前尚无抗 JC 病毒的特异性药物，但恢复免疫功能有助于控制患者的症状进展。当免疫抑制的患者出现共济失调时需早期筛查 JC 病毒，及早给予免疫重建，能显著改善预后。

作者贡献： 敖冬慧负责收集、分析临床资料，撰写本文；刘新超负责收集临床资料；彭斌、朱以诚、崔丽英负责审核；姚明负责分析临床资料，修改、校对。

利益冲突： 无

参 考 文 献

- [1] Weber T, Trebst C, Frye S, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176: 250-254.
- [2] Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 425-437.
- [3] Astrom KE, Mancall EL, Richardson EPJ. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease [J]. *Brain*, 1958, 81: 93-111.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组，中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南（2018 版）[J]. 协和医学杂志, 2019, 10: 31-52.
- [5] AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS (2018) [J]. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2019, 10: 31-52.
- [6] Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids [J]. *Neurology*, 2009, 72: 1458-1464.
- [7] du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? [J]. *J Neurovirol*, 2003, 9: 25-31.
- [8] Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *Ann Neurol*, 2005, 57: 576-580.
- [9] Reoma LB, Trindade CJ, Monaco MC, et al. Fatal encephalopathy with wild-type JC virus and ruxolitinib therapy [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86: 878-884.
- [10] Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74: 622-626.
- [11] Gheuens S, Wüthrich C, Koralnik IJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Why Gray and White Matter [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2013, 8: 189-215.
- [12] du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV⁺ individual [J]. *Neurology*, 2003, 61: 775-782.
- [13] Wüthrich C, Cheng YM, Joseph JT, et al. Frequent infection of cerebellar granule cell neurons by polyomavirus JC in progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68: 15-25.
- [14] Dang X, Vidal JE, de Oliveira ACP, et al. JC virus granule cell neuronopathy is associated with VP1 C terminus mutants [J]. *J Gen Virol*, 2012, 93: 175-183.
- [15] Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene [J]. *Neurology*, 2014, 83: 727-732.
- [16] Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26: 566-e41.
- [17] Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system [J]. *J Clin Virol*, 2003, 26: 1-28.

(收稿：2018-10-30 录用：2019-06-10 在线：2019-06-26)
(本文编辑：董 哲)