

结核性脑膜炎并发GFAP抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病1例

袁进¹, 王建平², 冯斌³, 张乐³, 张雅敏^{3*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院急诊科, 甘肃 兰州

³甘肃省人民医院神经内科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月13日

摘要

目的: 我们描述了一例58岁男性患者的病例, 患者出现头痛、发热、谵妄、持续性低钠血症和无休止的呕吐等症状。方法: 该患者表现出典型的脑脊液(CSF)改变, 提示结核性脑膜炎(TBM)。根据胸部计算机断层扫描(CT)结果, 考虑诊断为肺结核, 患者对抗结核治疗反应良好。此外, 检测发现血清和脑脊液中均存在神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体。脊柱磁共振成像(MRI)显示脊髓沿线有广泛的炎性脱髓鞘病变。诊断: 因此, TBM并发神经脊髓炎视网膜炎谱系障碍(NMOSD)且GFAP抗体阳性的诊断成立。结论: 本病例报告加深了人们对这两种疾病的相互作用、诊断和治疗复杂性的理解。

关键词

结核性脑膜炎, 视神经脊髓炎谱系疾病, GFAP抗体, 顽固性低钠血症, 顽固性呃逆

Tuberculous Meningoencephalitis (TBM) Complicated by Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) with GFAP Antibody Positivity: A Case Report

Jin Yuan¹, Jianping Wang², Bin Feng³, Le Zhang³, Yamin Zhang^{3*}

¹First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Emergency, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

³Department of Neurology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

*通讯作者。

文章引用: 袁进, 王建平, 冯斌, 张乐, 张雅敏. 结核性脑膜炎并发 GFAP 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 338-344. DOI: 10.12677/acm.2025.152352

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 13th, 2025

Abstract

Objective: We describe the case of a 58-year-old male who presented with symptoms including headache, fever, delirium, persistent hyponatremia, and unrelenting eructation. **Methods:** This patient demonstrated classic cerebrospinal fluid (CSF) alterations indicative of tuberculous meningoencephalitis (TBM). A diagnosis of tuberculosis was considered based on chest computed tomography (CT) findings, and the patient responded favorably to anti-tuberculosis therapy. Additionally, tests revealed the presence of glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies in both serum and CSF. Magnetic resonance imaging (MRI) of the spine revealed extensive inflammatory demyelinating lesions along the spinal cord. **Diagnoses:** Consequently, a diagnosis of TBM complicated by neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with GFAP antibody positivity was established. **Conclusion:** This case report enhances understanding of the interplay and diagnostic and therapeutic complexities associated with these two disorders.

Keywords

Tuberculous Meningoencephalitis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, Glial Fibrillary Acidic Protein, Intractable Hyponatremia, Intractable Hiccup

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核性脑膜脑炎(tuberculous meningoencephalitis, TBM)是由结核分枝杆菌引起的严重神经系统感染,若治疗不及时,可导致严重的神经功能损害甚至死亡[1]。结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis, MT)穿过血脑屏障,分散病灶发展到中枢神经系统。病灶在易感宿主中引发炎症反应并保持静止。随后,在免疫抑制的时刻,病灶破裂诱发结核瘤、细菌性脑炎、脑膜炎或血管病变等。NMOSD是一种罕见的自身免疫性神经系统疾病,主要影响视神经和脊髓,发病机制尚不明确[2]。星形胶质细胞解体导致胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)从组织释放到血液中,有助于多种神经疾病的早期诊断[3]。可作为视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)活动性的标志物[4]。TBM症状通常先于NMOSD表现,提示MT在NMOSD体征出现前数周或数月感染肺实质。但TBM与NMOSD之间的病理生理关系尚不明确。在临床中,我们发现1例结核性脑膜脑炎患者同时合并GFAP抗体阳性的NMOSD。这两种疾病的并存给临床诊断和治疗带来了挑战。

2. 病例报告

患者,男性,58岁,入院20天前因受凉后出现枕、颞部头痛,持续头晕,伴视物模糊,饮水呛咳,胸前区闷痛,未予以重视。2023-9-20上述症状加重,出现持续性低热,伴有恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物。2023-9-25因“间断头晕、头痛1月,加重伴发热、恶心、呕吐1周”入我院新区分院。2023-9-26出现频繁呃逆,约50~60次/分钟,声音短而频,伴腹胀。2023-9-28上述症状加重,转入我院神经内科。夜间持续出现睡眠障碍、胡言乱语、烦躁不安的明显谵妄现象。体温37.7℃,无明显盗汗。双肺叩诊呈

浊音, 听诊可闻及细湿啰音。患者神志模糊, 精神差, 烦躁, 睡眠觉醒周期障碍, 脑膜刺激征阳性, 时间、地点和人物定向力、计算力、理解力间断障碍。视物模糊, 双眼眶周轻压痛。余未见明显异常。白细胞计数 $6.5 \times 10^9/L$ (参考值范围: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$)、淋巴细胞计数 $0.81 \times 10^9/L$ (参考值范围: $1.20 \sim 3.50 \times 10^9/L$)、血沉 14 mm/H (参考值范围: $0 \sim 15$ mm/H)、 Na^+ 133.30 nmol/L (参考值范围: $137 \sim 147$ nmol/L)。结核分枝杆菌涂片 + 培养: 未检出抗酸杆菌。脑脊液检查(见表 1)。脊椎 MRI 示: T7、L1 椎体水平脊髓 T2 可见条片状高信号影, 考虑脊髓变性(见图 1)。头颅 MRI 示: 右侧基底节区急性期腔梗灶; 右侧颞叶慢性期梗死灶。胸部 CT 示: 双肺弥漫多发结节, 多考虑肺结核; 双肺炎症, 背侧显著。血清、脑脊液中中枢神经系统脱髓鞘病抗体检测提示: GFAP 抗体(+) 1:32 (见图 2)。

2023-9-25 给予注射用头孢唑肟钠抗感染后体温降至 $37.5^\circ C$ 。给予抗结核四联疗法、甲磺酸倍他司汀、注射用艾司奥美拉唑钠对症治疗。2023-9-28 转科后继续给予上述抗结核治疗, 加甘露醇注射液降颅内压治疗。先后给予左氧氟沙星静滴、莫西沙星抗感染。患者体温持续波动, 以午后低热为主。2023-9-30 给予地塞米松磷酸钠注射液(减量 5 mg/5 日)、连续 5 日人免疫球蛋白。顽固性呃逆持续约 1 周后消失, 谵妄较前减轻。转入我科后持续检测血钠(图 3)及出入量(见表 2), 给予浓氯化钠注射液补钠, 效果欠佳。2023-10-08 内分泌科会诊考虑抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate secretion of ADH, SI-ADH), 适当限水, 给予患者托伐普坦对症支持治疗, 血钠水平缓慢恢复。复查脑脊液各数值较前有所下降(见表 1), 抗结核治疗有效。2023-10-17 复查白细胞计数 $6.6 \times 10^9/L$ (参考值范围: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$)、淋巴细胞计数 $0.59 \times 10^9/L$ (参考值范围: $1.20 \sim 3.50 \times 10^9/L$)、C-反应蛋白 10.20 mg/l (正常参考值: <10.00 mg/l)。脊椎 MRI 示: T6 椎体上缘、T7 椎体前缘见斑点状短 T1 长 T2 信号; L3、L4 椎体内见小片状短 T1 稍长 T2 信号。胸部 CT 示: 双肺弥漫多发结节, 多考虑肺结核; 双肺炎症, 较前双肺下叶渗出略吸收。肺部感染病灶明显吸收, 感染好转。脑脊液(见表 1), 各数值较前有所下降。血钠(见图 2)已恢复正常, 嘱患者出院。

1 月后随访, 患者家属诉患者神志清楚, 精神症状消失, 大便恢复正常, 仍存尿潴留。2023-12-01 复查脑脊液检查: 脑脊液总蛋白: 1.70 g/L (参考值范围: $0.15 \sim 0.45$ g/L), 胸部 CT 示: 炎症较前无明显变化。现于当地康复医院行康复治疗, 给予抗结核四联用药方案, 疗效佳。



Figure 1. The morphology of the spinal cord at the cervical 7 (C7) and lumbar 1 (L1) vertebral levels appeared normal and clear high signal stripes were visible on T2-weighted images (T2W1)

图 1. 颈椎第 7 节(C7)和腰椎第 1 节(L1)脊髓形态正常。其内可见条片状 T2 加权图像(T2W1)高信号影

项 目	检测方法	结 果	参考值/范围
中枢神经系统脱髓鞘病鉴别诊断套餐(血)			
抗水通道蛋白4抗体(AQP4)	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)
抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG)	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)
抗胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体	CBA法	阳性 (+) 1:32	阴性 (-)
抗髓鞘碱性蛋白抗体(MBP)	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)

项 目	检测方法	结 果	参考值/范围
中枢神经系统脱髓鞘病鉴别诊断套餐(脑脊液)			
抗水通道蛋白4(AQP4)抗体	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)
抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG)	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)
抗胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体	CBA法	阳性 (+) 1:32	阴性 (-)
抗髓鞘碱性蛋白抗体(MBP)	CBA法	阴性 (-)	阴性 (-)

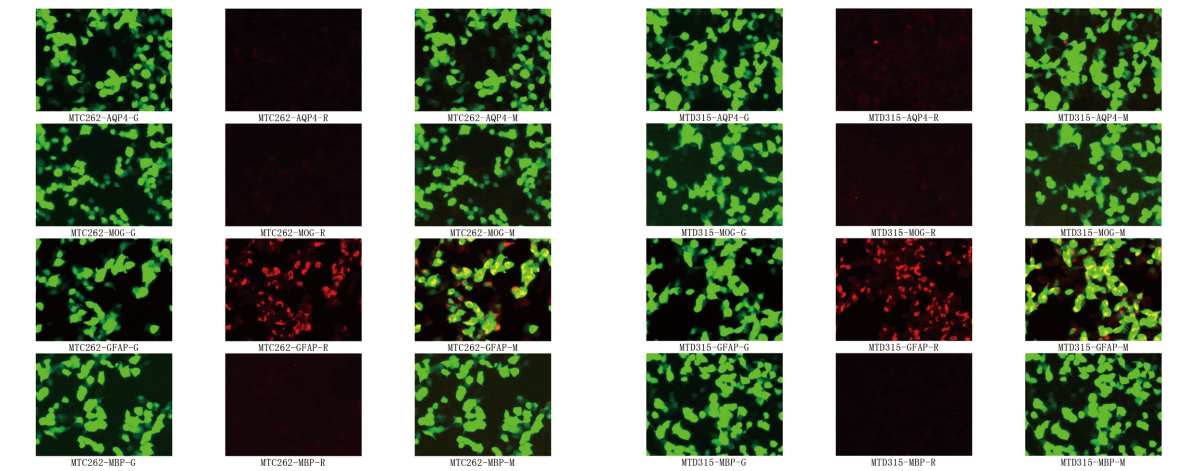


Figure 2. Antibody tests for demyelinating diseases of the central nervous system (the color should be used for this figures in print)
图 2. 中枢神经系统脱髓鞘疾病的抗体检测

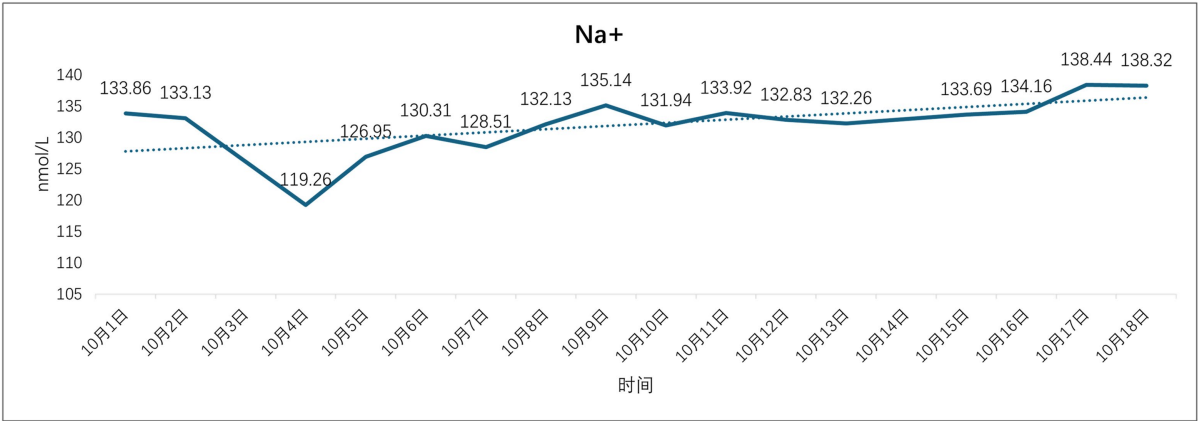


Figure 3. Trends in blood sodium (normal reference value: 137~147 nmol/L)
图 3. 血钠变化趋势(参考值范围: 137~147 nmol/L)

Table 1. Cerebrospinal fluid test
表 1. 脑脊液检查(CSF)

日期	颜色	压力 (mmH ₂ O)	白细胞 (/mm ³)	淋巴细胞 (%)	脑脊液 总蛋白 (g/L)	脑脊液糖 (nmol/L)	脑脊液氯 (nmol/L)	腺苷脱氨酶 (U/L)
(参考值)	无色透明	80~180	0	0	0.15~0.45	2.8~4.5	118.0~132.0	<5
09-27	淡黄色	200	1062	96	4.46	4.42	103.90	18.00
10-08	淡黄色	90	153	80	3.72	3.81	107.67	7.66
10-16	淡黄色	80	69	95	3.68	3.42	105.85	6.48

Table 2. 24-hour access (The normal range for both fluid outflow and inflow in adults is 2000 to 2500 mL)
表 2. 24 小时出入量(成年人液体出量和入量的正常范围均为 2000~2500 mL)

日期 (9 月~10 月)	24 小时总入量 (ml)	24 小时总出量 (ml)	差值 (ml)
29	2909	1900	1009
30	2092	2850	-758
01	3574	3200	374
02	3370	3300	70
03	2750	1950	800
04	2700	2000	600
05	3200	2520	680
06	3650	3850	-200
07	3271	2950	321
08	3050	3810	-760
09	3537	3050	487
10	3040	3700	-660
11	2700	2000	700
12	1750	2250	-500
13	1695	1250	445
14	1700	2000	-300
15	1750	2250	-500
16	1800	1900	-100
17	1350	1800	-400
18	1400	1250	150

3. 讨论

本例患者表现为中枢神经系统感染：发热、头痛、恶心呕吐、顽固性呃逆等症状，伴脑脊液结核特征性改变、抗结核药物治疗有效，根据《2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南》[5]诊断为 TBM。且该患者伴有顽固性低钠血症，考虑 TBM 引起的 SIADH [6]。低钠血症越严重，矫正时间越长，会影响 TBM 预后[7]。AQP4 抗体、MOG 抗体、GFAP 抗体是诊断 NMOSD 的重要依据。AQP4 抗体具有明确的致病性，MOG 抗体的致病性仍需深入研究，GFAP 抗体有助于早期复发检测和长期治疗决定[8]。本例患者具有视神经损害症状，同时伴有表现为恶心、呕吐、顽固性呃逆的极后区综合征，脑脊液及血液检查提示 GFAP 抗体阳性，影像学检查见条片状高信号影，提示合并 NMOSD。

在诊疗过程中，我们发现这两种疾病的并存给疾病诊断和治疗带来了困难。有研究表明，人类 AQP4 与 MT 和支原体具有同源表位，这可以进一步使淋巴细胞对 AQP4 等自身蛋白敏感[9]，其机制可能是 MT 表面抗原触发了攻击 AQP4 的交叉反应抗体。Ren Z 等人提出了一种由 MT 引起的感染诱导交叉反应的机制，MT 可诱导淋巴细胞对自身蛋白(如 AQP4)致敏。随后，自反应性淋巴细胞进入中枢神经系统可损害免疫耐受性，从而产生星形胶质细胞损伤[10]。因此活动性结核患者出现急性神经障碍时需考虑 NMOSD，对活动性结核患者应行 AQP4-Ab 血清学检测。有研究发现，在包括自身神经胶质纤维酸性蛋白星形细胞病、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病和 AQP4 抗体阳性视神经脊髓炎的自身免疫性中

中枢神经系统炎症性疾病中,最初常以类似颅内感染的症状出现,在鉴别诊断时,临床医生应考虑这些自身免疫性中枢神经系统炎症疾病伪装成颅内感染的可能性[11]。也有报道表明,脑膜炎可能是 NMOSD 阴性患者的复发表现,需要更仔细的评估[12]。

在诊断中,我们发现自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)也存在延髓极后区综合征、抗 GFAP 抗体阳性[13]。但 NMOSD 的肢体残疾程度较 GFAP-A 更为严重[11],且 GFAP-A 临床早期识别较困难,易误诊为结核性脑膜脑炎[14]。检测脑脊液或血清中的抗 GFAP 抗体和结核感染的直接征象是诊断自身免疫性 GFAP 星形细胞病变的主要方法[15]。在治疗中,NMOSD 患者使用的免疫抑制剂可导致结核病传播,这对于长期治疗尤其重要。因为长期使用高剂量类固醇会增加 MT 感染或再激活的风险[16]。结核患者使用抗结核治疗可使激素耐受性 NMO 患者受益,可使 NMO 疾病的活动减少和进展停止,并促进神经功能缺陷的恢复,这也提示 MT 感染与 NMO 密切相关。

但是,在已有的研究中未有明确结果显示 TBM 与 NMOSD 之间明确的相关性,目前相关研究的临床数据不足以确定 TBM 和 NMOSD 之间的确切联系。对于抗 AQP4-Ab 阴性与结核病相关的长节段横贯性脊髓炎或视力改变的诊断与治疗值得进一步探讨。

4. 结论

本例患者于入院前反复头痛不适,患者及家属均未给予重视,且符合 TBM 及 NMOSD 的诊断标准,因此考虑 TBM 合并 NMOSD。通过综合运用多种辅助检查手段、采取多种治疗方案后患者病情好转,该诊治经过提示我们在临床实践中应加强对 TBM 合并 GFAP 阳性的 NMOSD 患者的关注,对疑似病例应尽早进行相关检查以明确诊断。也提示 MT 感染可伴随或与 NMOSD 相关,特别是在高负担环境中。此外,针对这类合并症患者,制定个性化的治疗方案至关重要,有助于提高治疗效果并改善患者的生活质量。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

甘肃省自然科学基金项目(编号:22JR5RA679);甘肃省人民医院科技平台创新项目(编号:ZX-62000001-2021-210);甘肃省人民医院院内项目(编号:ZX-62000001-2022-169)。

参考文献

- [1] Muçaj, S., Dreshaj, S., Kabashi, S., *et al.* (2010) Tuberculous Meningoencephalitis. *Medical Archives*, **64**, 189-190.
- [2] Wu, Y., Zhong, L. and Geng, J. (2019) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Pathogenesis, Treatment, and Experimental Models. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **27**, 412-418. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.002>
- [3] Heimfarth, L., Passos, F.R.S., Monteiro, B.S., Araújo, A.A.d.S., Quintans Júnior, L.J. and Quintans, J.d.S.S. (2022) Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Is a Body Fluid Biomarker: A Valuable Prognostic for Neurological Disease—A Systematic Review. *International Immunopharmacology*, **107**, Article ID: 108624. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108624>
- [4] 周欢粉, 李雨雨, 魏世辉. 水通道蛋白 4 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病治疗国际共识解读[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(7): 525-529.
- [5] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408.
- [6] Misra, U.K. and Kalita, J. (2019) Mechanism, Spectrum, Consequences and Management of Hyponatremia in Tuberculous Meningitis. *Wellcome Open Research*, **4**, 189. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15502.1>

-
- [7] Ye, Q., Peng, X., Zhang, X., Cao, Q., Tao, K. and Wang, L. (2021) Clinical Analysis of 103 Cases of Tuberculous Meningitis Complicated with Hyponatremia in Adults. *Neurological Sciences*, **43**, 1947-1953. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05592-6>
- [8] Costello, F. (2022) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, **28**, 1131-1170. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000001168>
- [9] Jorge de Saráchaga, A., Rivera-Chávez, L.F. and López-Martínez, M.S. (2020) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) with Hypothalamic Involvement and Central Nervous System Tuberculosis: A Case Report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **193**, Article ID: 105751. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105751>
- [10] Iorio, R., Monforte, M., Pierconti, F., Iodice, F. and Sabatelli, M. (2014) Tuberculous Nephritis Accompanying Neuromyelitis Optica: Causal or Coincidental Association? *Journal of Neurology*, **261**, 1028-1030. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7323-x>
- [11] Xiao, J., Zhang, S., Chen, X., Tang, Y., Chen, M., Shang, K., *et al.* (2022) Comparison of Clinical and Radiological Characteristics in Autoimmune GFAP Astrocytopathy, MOGAD and AQP4-IgG+ NMOSD Mimicking Intracranial Infection as the Initial Manifestation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **66**, Article ID: 104057. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104057>
- [12] Zhang, C., Zhanga, K., Chen, B., Yin, J., Dong, M., Qin, Y., *et al.* (2021) Meningitis as a Recurrent Manifestation of Anti-AQP4/Anti-MOG Negative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Report. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02133-8>
- [13] 黎良胜. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病和视神经脊髓炎谱系疾病及其抗体重叠的临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [14] 郑秀君, 林麒, 舒崖清, 等. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病临床特征分析[J]. 罕见病研究, 2022, 1(2): 137-141.
- [15] Qin, N., Wu, X., Wang, J., Wang, W., Wang, X., Ma, Y., *et al.* (2023) Case Report: Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Misdiagnosed as Tuberculous Meningitis. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1123603. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1123603>
- [16] Saied, Z., Nabli, F., Rachdi, A., Jeridi, C., Douma, B., Belal, S., *et al.* (2021) Neuromyelitis Optica and Concomitant Pulmonary Tuberculosis: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **15**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03002-1>