

· 临床病理(例)讨论 ·

进行性认知功能障碍伴行为异常四月余

周世梅 刘彩燕 崔丽英

【关键词】 动静脉瘘; 硬膜; 认知障碍; 病例报告

【Key words】 Arteriovenous fistula; Dura mater; Cognition disorders; Case reports

Progressive cognitive impairment and abnormal behaviors for four months

ZHOU Shi-mei¹, LIU Cai-yan², CUI Li-ying²¹Department of Neurology, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

病历摘要

患者 男性, 42 岁。主因进行性认知功能障碍伴行为异常 4 月余, 于 2012 年 7 月 9 日入院。患者 4 个月前(2012 年 3 月)无明显诱因出现嗜睡、寡言少语并渐进性加重; 继而出现行为异常(2012 年 5 月), 表现为给孩子饮酒、冷漠, 记忆力显著减退, 常不能回忆起数天前发生的事情, 行动迟缓。遂至外院就诊(2012 年 6 月 8 日), 实验室检查血常规、肝肾功能试验、血清电解质、血糖、凝血功能试验、感染四项、甲状腺功能, 以及甲状腺相关抗体、风湿三项等项指标均于正常值范围; 腰椎穿刺脑脊液无色透明, 白细胞计数 $6 \times 10^6/L$ ($0 \sim 5 \times 10^6/L$), 葡萄糖 5 mmol/L (2.30 ~ 4.10 mmol/L), 蛋白定量和氯化物正常, 抗结核分枝杆菌抗体、抗囊虫抗体和墨汁染色均呈阴性; 头部 MRI 显示, 双侧基底节区、放射冠、半卵圆中心对称性片状信号; 脑电图无异常。临床诊断为“中毒性脑病”, 予以抗病毒及 B 族维生素治疗, 效果欠佳。遂转入上级医院接受进一步治疗(2012 年 6 月 13 日)。入院后实验室检查血氨 21 $\mu\text{mol/L}$ (11 ~ 35 $\mu\text{mol/L}$), 脑脊液常规、生化未见异常; MRI 显示双侧半卵圆中心、侧脑室旁、基底节区、丘脑对称性异常信号; 脑电图无异常。故仍按“脑病”给予营养神经、抗病毒(更昔洛韦 0.25 g, 2 次/d)治疗 21 d, 症状与体征无改善, 认知功能障碍进行性加重并出现行走不稳, 易后倾, 大小便失禁等症状, 为求明确诊断与治疗以“脑病原因待查”转入我院。患者自发病以来病情呈进行性加重, 病程中无发

热、头痛、头晕、复视、肢体麻木无力或抽搐, 无口干、眼干、光敏感、关节痛、皮疹、脱发等症状, 进食尚可, 睡眠增多, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患 2 型糖尿病 2 年, 严格控制饮食, 以素食为主, 未服药, 血糖控制良好。大量饮白酒史 10 余年 (250 ~ 500 g/d \times 5 次/周), 近 2 年饮酒量减至 205 g/d (3 次/周)。家族史无特殊。

体格检查 血压 130/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 体温 36.7 $^{\circ}\text{C}$, 心率 76 次/min, 呼吸 18 次/min, 心肺腹部无明显异常。神志清楚, 呈淡漠表情, 声音低微, 反应迟钝, 双手摸索动作; 时间、地点、人物定向力尚可, 记忆力减退, 不能回忆前晚饮食, 计算力下降 (93 - 7 = ?), 简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分 14 分。脑神经检查无异常。四肢肌张力略高、肌力 5 级, 腱反射对称活跃, 双侧掌颌反射阳性, 双侧 Babinski 征阴性、Chaddock 征阳性; 感觉、共济功能正常; 步态异常, 步基宽、小碎步、向后倾倒, Romberg 征阳性。

诊断与治疗经过 入院后进一步完善相关辅助检查。实验室检查: 血尿便常规、肝肾功能试验、血清电解质、凝血功能试验、感染四项均正常; 空腹血糖 6.60 mmol/L (3.60 ~ 6.10 mmol/L), 甘油三酯 2.36 mmol/L (0.45 ~ 1.70 mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇 0.87 mmol/L (0.93 ~ 1.81 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 4.01 mmol/L (2.07 ~ 3.63 mmol/L)。腰椎穿刺检查脑脊液压力 170 mm H₂O (80 ~ 180 mm H₂O, 1 mm H₂O = 9.81 $\times 10^{-3}$ kPa), 葡萄糖 4.80 mmol/L, 其余各项指标均正常; 脑脊液寡克隆区带 (OB)、抗神经节苷脂抗体 GM1、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 抗体和 Ho-Yo-Ri 抗体均呈阴性; 脑脊液弓形虫 + 风疹病毒 + 巨细胞 + 单纯疱疹病毒 (TORCH) 试验、快速血浆反应素试验 (RPR)、梅毒螺旋体明胶凝集试验 (TPPA) 均无异常。血清红细胞沉降率、C-反应蛋白、免疫球蛋白、补体、抗核抗体 (ANA) 谱、抗可提取性核抗原 (ENA) 抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 均呈阴性。血、尿有毒物质筛查

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.020

作者单位: 100040 北京, 清华大学玉泉医院神经内科 (周世梅); 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科 (刘彩燕, 崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@yahoo.com)

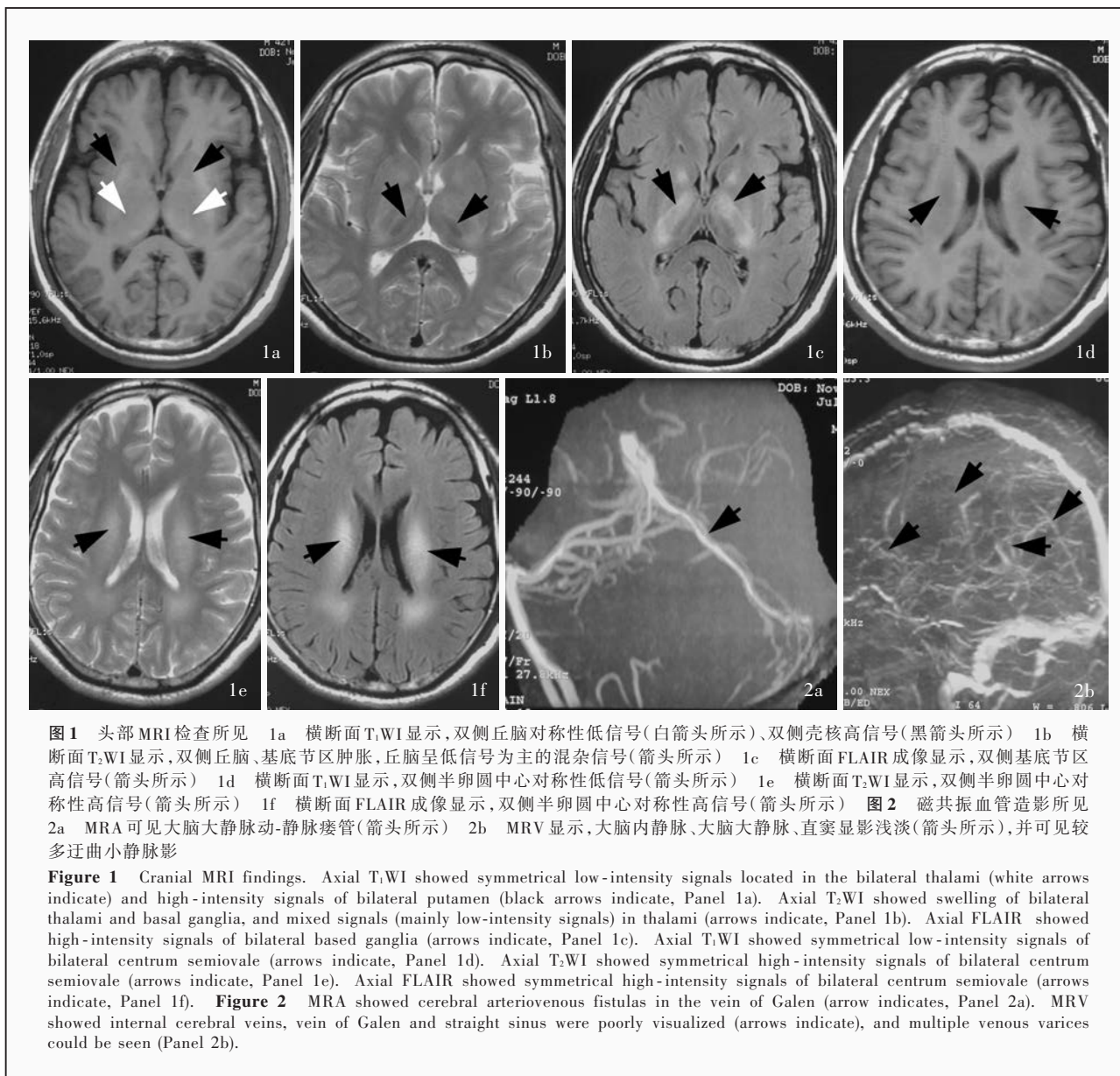


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T₁WI显示,双侧丘脑对称性低信号(白箭头所示)、双侧壳核高信号(黑箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示,双侧丘脑、基底节区肿胀,丘脑呈低信号为主的混杂信号(箭头所示) 1c 横断面FLAIR成像显示,双侧基底节区高信号(箭头所示) 1d 横断面T₁WI显示,双侧半卵圆中心对称性低信号(箭头所示) 1e 横断面T₂WI显示,双侧半卵圆中心对称性高信号(箭头所示) 1f 横断面FLAIR成像显示,双侧半卵圆中心对称性高信号(箭头所示) **图2** 磁共振血管造影所见 2a MRA可见大脑大静脉动-静脉瘘(箭头所示) 2b MRV显示,大脑内静脉、大脑大静脉、直窦显影浅淡(箭头所示),并可见较多迂曲小静脉影

Figure 1 Cranial MRI findings. Axial T₁WI showed symmetrical low-intensity signals located in the bilateral thalami (white arrows indicate) and high-intensity signals of bilateral putamen (black arrows indicate, Panel 1a). Axial T₂WI showed swelling of bilateral thalami and basal ganglia, and mixed signals (mainly low-intensity signals) in thalami (arrows indicate, Panel 1b). Axial FLAIR showed high-intensity signals of bilateral based ganglia (arrows indicate, Panel 1c). Axial T₁WI showed symmetrical low-intensity signals of bilateral centrum semiovale (arrows indicate, Panel 1d). Axial T₂WI showed symmetrical high-intensity signals of bilateral centrum semiovale (arrows indicate, Panel 1e). Axial FLAIR showed symmetrical high-intensity signals of bilateral centrum semiovale (arrows indicate, Panel 1f). **Figure 2** MRA showed cerebral arteriovenous fistulas in the vein of Galen (arrow indicates, Panel 2a). MRV showed internal cerebral veins, vein of Galen and straight sinus were poorly visualized (arrows indicate), and multiple venous varices could be seen (Panel 2b).

无异常。血清维生素B₁₂ > 1521 pg/ml (200 ~ 893 pg/ml)、叶酸 > 20 ng/ml (> 3 pg/ml), 同型半胱氨酸水平正常、血氨水平 36.6 μmol/L, 甲状腺功能和甲状腺相关抗体正常。甲胎蛋白(AFP)、前列腺特异抗原(PSA)、癌胚抗原(CA)等肿瘤标志物筛查未见异常, 血清Hu-Yo-Ri抗体呈阴性反应。神经电生理学检查: 脑电图显示, 双侧脑前部导联可见较多慢波和电活动。影像学检查: 腹部B超显示轻度脂肪肝, 前列腺B超未见异常。胸部X线(正位)显示双肺纹理增多、紊乱, 左下肺纤维条索影。头部MRV呈右侧引流优势, 左侧横窦和乙状窦纤细, 大脑内静脉、大脑大静脉、直窦显影浅淡伴较多迂曲小静脉影, 考虑深静脉栓塞可能。头部MRI平扫显示, 双侧半卵圆中心、放射冠、侧脑室旁、基底节区、丘脑对称性异常信号, 双侧壳核短T₁信号, 结合MRV表现, 考虑静脉栓塞可能(图1); 增强后病变区域未见明显异常强化。磁共振

波谱(MRS)分析病变区域谱线异常, N-乙酰天冬氨酸代谢降低、胆碱代谢升高, 并可见乳酸峰, 提示为活动期病变。头部MRA与MRV检查显示大脑大静脉动-静脉瘘(图2)。脑血管造影检查可见大脑大静脉动-静脉瘘, 动脉血供来自双侧颈内动脉系统、左侧颈外动脉系统和大脑后动脉, 大脑大静脉血流逆向充盈, 大脑内静脉、基底静脉、直窦显影欠佳。临床诊断: 颅内动-静脉畸形。明确病因前予B族维生素营养神经, 明确病因后转入介入科行动-静脉瘘栓塞治疗, 术后予华法林3 mg/次(1次/d)抗凝治疗, 服药过程中监测国际标准化比值(INR)维持在2~3, 并定期门诊随访。

临床讨论

神经内科主治医师 该例患者为中年男性, 呈亚急性发病、慢性病程。临床主要表现为嗜睡、缄默、反应迟钝、神情

淡漠、记忆力减退、精神行为异常,疾病后期逐渐出现行走缓慢、双手摸索动作,大小便失禁,但无幻觉。既往有糖尿病、大量饮酒史,饮食以素食为主,较少食用肉类,家族史无特殊。神经系统检查神志清楚,表情淡漠,自发言语少,可简单对答,时间、人物定向力正常,地点定向力可,记忆力减退。脑神经无异常,四肢肌力 5 级、肌张力略高,腱反射对称引出;双侧掌颌反射、Chaddock 征阳性。浅深感觉、共济运动正常,步基宽、呈小碎步。头部 MRI 显示双侧半卵圆中心、侧脑室旁、基底节区、丘脑对称性长 T₂ 信号,扩散加权成像(DWI)高信号;腰椎穿刺脑脊液压力正常,常规、生化正常;甲状腺功能和甲状腺相关抗体呈阴性。定位诊断:反应迟钝、神情淡漠、记忆力减退、自发言语少、精神行为异常等高级智能减退,定位于广泛性大脑皮质或皮质下白质;双侧掌颌反射、Chaddock 征阳性,定位于双侧锥体束;行走姿势异常、小碎步、向后倾、四肢肌张力增高,定位于锥体外系;双手摸索动作提示双侧额叶损害可能;结合影像学所见,病变定位于双侧基底节区(丘脑、壳核、内囊)、半卵圆中心、放射冠。定性诊断:该例患者为中年男性,亚急性发病,病程 4~5 个月,表现为高级智能下降、精神行为异常,影像学提示双侧基底节区、半卵圆中心、放射冠对称性损害,结合头部 MRA、MRV 和脑血管造影检查证实存在硬脑膜动-静脉瘘,故硬脑膜动-静脉瘘诊断明确。

神经科教授 该例患者发病隐匿,临床表现缄默状态,考虑丘脑性痴呆,从发病形式、病程特点上不支持脑血管病;无头痛、颅内压升高症状与体征,亦不支持颅内静脉窦血栓形成的诊断。但脑血管造影明确提示硬脑膜动-静脉瘘,可考虑动-静脉瘘栓塞或外科治疗,请介入科或神经外科会诊。

讨 论

硬脑膜动-静脉瘘(DAVF)是硬脑膜动脉与脑静脉窦或静脉直接吻合的一种少见颅内血管畸形,约占 10%,好发于 50~70 岁人群,成人发病率约为 0.29/10 万^[1]。

硬脑膜动-静脉瘘并非颅内出血的常见原因,一旦破裂出血则后果严重,甚至危及生命。动-静脉瘘静脉引流类型决定了出血风险,共计分为 5 型: I 型,静脉窦引流,无反流; II 型,静脉窦引流,有反流; III 型,皮质静脉引流不伴静脉扩张; IV 型,皮质静脉引流伴静脉扩张; V 型,脊髓静脉引流。其中 III~V 型为高危患者,年出血风险约为 10%^[1]。

目前,对硬脑膜动-静脉瘘之病因尚不明确,普遍认为其为获得性疾病,与静脉窦血栓形成、炎症等因素密切相关,据文献报道,有 39%~78% 的患者合并静脉窦血栓,约 78% 无静脉窦血栓的患者存在静脉窦发育不良、局部狭窄、分隔或变形^[2-3]。病理学研究表明,瘘口是由位于静脉窦壁的大量增生的动-静脉吻合血管构成,其形成的关键在于静脉窦压力升高,脑组织慢性低灌注是静脉窦高压到硬膜血管增生过程中的重要一环^[4]。其病理生理学机制主要为未经缓冲的动脉血直接汇入静脉,导致静脉压升高,一方面脑脊液回流

障碍,颅内压升高;另一方面脑静脉回流障碍或逆流,导致皮质静脉迂曲扩张,脑组织缺氧、代谢紊乱,脑组织肿胀,加重颅内高压,继发静脉栓塞或出血。此外,皮质静脉迂曲扩张形成静脉湖,产生占位效应,破裂可致脑出血或蛛网膜下隙出血。患者临床表现各异,主要取决于瘘口所在部位或静脉引流类型。欧美国家以发生于横窦-乙状窦的动-静脉瘘常见,表现为搏动性耳鸣、头痛,而亚洲人群则以海绵窦动-静脉瘘为主,表现为突眼、球结膜淤血、视乳头水肿和眼球活动障碍、视觉障碍等^[1]。严重脑损害(aggressive clinical presentation)包括癫痫、局灶性神经功能缺损、脑出血、淡漠、意识障碍等;此外,部分患者可表现为进行性痴呆(静脉高压性脑病)、帕金森综合征样少见症状^[5-9],本文患者即以进行性认知功能减退为主要表现。有研究认为,静脉高压致皮质低灌注、脑白质静脉栓塞,是导致急性脑病的重要病理学机制^[10-11]。硬脑膜动-静脉瘘的诊断极具挑战性,在一定程度上依赖于影像学表现。MRI 表现为丛集血管流空影、软脑膜静脉扩张、静脉湖形成、眼静脉扩张或突眼和白质高信号、颅内出血,增强扫描可见软脑膜静脉明显强化;MRA 可见明确的动-静脉瘘管、颅外动脉显影更佳^[1,12]。但影像学检查呈阴性时亦不能排除硬脑膜动-静脉瘘,脑血管造影是明确诊断的“金标准”。MRI 的意义还在于能够补充脑血管造影所不能提供的信息,如脑积水、白质病变,提供搏动性耳鸣的其他病因。经皮质静脉引流且有局灶性神经症状的患者其表观扩散系数(ADC)值减低,不同于无局灶性神经症状的患者,故 ADC 值可用于评价皮质静脉引流和静脉高压的严重程度。动态磁敏感对比增强成像(DSC MRI)和磁敏感加权成像(SWI)均有助于评价皮质静脉的解剖结构^[1]。

硬脑膜动-静脉瘘的治疗原则为闭合瘘口、保证正常静脉回流通畅,若不能完全实现,应尽可能达到改善脑静脉回流、降低出血率、减轻临床症状的治疗目标。有 4 种治疗方法可以选择:保守治疗(血管压迫法)、血管内栓塞治疗、手术治疗和立体定向放射治疗。随着神经介入技术和材料的不断进步,血管内治疗成为一线治疗方案,明确瘘口血管解剖结构是治疗成功的关键^[1,13-14]。本文患者经脑血管造影检查明确诊断为大脑大静脉动-静脉瘘,为鲜见部位,无明显颅内高压表现且 D-二聚体水平未见升高,故静脉窦血栓形成证据不充分,硬脑膜动-静脉瘘的具体病因不明确。经血管内栓塞和抗凝治疗后临床症状明显改善。诊断思路:该例患者以进行性认知功能障碍、运动迟缓为主要临床表现,既往有大量饮酒史,头部 MRI 表现为双侧对称性基底节区、深部白质病变,需重点鉴别以下病因:(1)代谢性脑病如 Wernicke 脑病、脑桥外髓鞘溶解症。(2)中毒性脑病如一氧化碳、次氯酸中毒等。(3)感染性疾病如乳头多瘤空泡病毒感染、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)等。(4)中枢神经系统淋巴瘤。

综上所述,硬脑膜动-静脉瘘相关认知功能障碍具有可逆性,经积极治疗患者预后良好,临床医师应提高对该病的认识水平,尽早完善相关影像学检查以明确诊断,避免因漏

诊而延误治疗时机。

参 考 文 献

- [1] Haccin-Bey L, Konstasb AA, Pile-Spellman J. Natural history, current concepts, classification, factors impacting endovascular therapy, and pathophysiology of cerebral and spinal dural arteriovenous fistulas. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 121:64-75.
- [2] Chen L, Zhao Y, Mao Y, Zhou LF. Initial etiological research of intracranial dural arteriovenous fistulas. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2009, 25:124-127. [陈亮, 赵曜, 毛颖, 周良辅. 硬脑膜动静脉瘘形成机制的初步探讨. *中华神经外科杂志*, 2009, 25:124-127.]
- [3] Tsai LK, Jeng JS, Liu HM, Wang HJ, Yip PK. Intracranial dural arteriovenous fistulas with or without cerebral sinus thrombosis: analysis of 69 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:1639-1641.
- [4] Chen L, Mao Y, Zhou LF. Local chronic hypoperfusion secondary to sinus high pressure seems to be mainly responsible for the formation of intracranial dural arteriovenous fistula. *Neurosurgery*, 2009, 64:973-983.
- [5] Mendonça N, Santos G, Duro D, Machado E, Goulão A, Santana I. Multiple dural arteriovenous fistulas presenting as rapidly progressive dementia. *Neurologist*, 2012, 18:130-132.
- [6] Nakahara Y, Ogata A, Takase Y, Maeda K, Okamoto H, Matsushima T, Sakata S. Treatment of dural arteriovenous fistula presenting as typical symptoms of hydrocephalus caused by venous congestion: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51:229-232.
- [7] Netravathi M, Pal PK, Bharath RD, Ravishankar S. Intracranial dural arteriovenous fistula presenting as parkinsonism and cognitive dysfunction. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:138-140.
- [8] Lobo - Antunes J, Yahr MD, Hilal SK. Extrapyrimal dysfunction with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37:259-268.
- [9] Wu XF, Zhang H, Wang XC, Wang L, Qin JB. A case of bilateral thalamic lesions due to dural arteriovenous fistula. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi*, 2012, 46:663-664. [吴晓峰, 张辉, 王效春, 王乐, 秦江波. 硬脑膜动静脉瘘致双侧丘脑病变一例. *中华放射学杂志*, 2012, 46:663-664.]
- [10] Waragai M, Takeuchi H, Fukushima T, Haisa T, Yonemitsu T. MRI and SPECT studies of dural arteriovenous fistulas presenting as pure progressive dementia with leukoencephalopathy: a cause of treatable dementia. *Eur J Neurol*, 2006, 13:754-759.
- [11] Hurst RW, Bagley LJ, Galetta S, Glosser G, Lieberman AP, Trojanowski J, Sinson G, Stecker M, Zager E, Raps EC, Flamm ES. Dementia resulting from dural arteriovenous fistulas: the pathologic findings of venous hypertensive encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19:1267-1273.
- [12] Kwon BJ, Han MH, Kang HS, Chang KH. MR imaging findings of intracranial dural arteriovenous fistulas: relations with venous drainage patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26:2500-2507.
- [13] March BT, Jayaraman MV. Aneurysms, arteriovenous malformations, and dural arteriovenous fistulas: diagnosis and treatment. *Semin Roentgenol*, 2014, 49:10-21.
- [14] Oh JT, Chung SY, Lanzino G, Park KS, Kim SM, Park MS, Kim HK. Intracranial dural arteriovenous fistulas: clinical characteristics and management based on location and hemodynamics. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2012, 14:192-202.

(收稿日期:2014-10-21)

· 癫痫小知识 ·

West综合症的由来

West综合征又称婴儿痉挛症(IS),由West医生于1841年最早提出。

1841年,West医生给*Lancet*主编发出一封求救信,为他的儿子求医:

……孩子已经快1岁了,从他4个月时开始,我发现他时常有点头动作,曾认为是恶作剧,但却越来越频繁,发展到头部触及膝盖但很快恢复,甚至每隔数秒出现一次,可重复10~20次,多次点头动作时间不超过2~3分钟,发作来临前,孩子本来活蹦乱跳,却突然发生头前屈、躯干前俯、膝上抬,常伴惊叫而止……。这个孩子长得很漂亮,但没有同龄儿童的灵活生气,发病后给人的感觉是沉默可怜,虽然听力、视力都很好,但全身发软,颈项很少挺直。……起初我认为是由于孩子出牙激惹了神经,我用了诸如水蛭吸血、头部冷敷、反复通便和通常的消炎,甚至牙龈放血等方法,但几个星期的治疗却毫无效果。目前每日发作50~60次,求助于镇静剂,也未奏效。我曾请查理·拉克和洛考克博士会诊,他们都见过几例类似病例,还有阿司特里·伯博士,他认为由于要出牙,待牙齿出全后会好转。他们观察到的几例患儿,也试过几种方法均未见效果,随访后已知1例死亡。我还听闻另外2例患者,年龄分别为17和19岁,随着病程的延长逐渐出现痴呆,后因病情日渐加重而死亡。但我确信这一病症是一个独特的疾病单元,我真诚地求教任何有高见之人士。……

先生,我是您的杂志从创刊以来的订户之一。

您的忠实而顺从的仆人

W.J.West

1841年1月6日

于顿布里基

由此可见,当时对West综合征的症状描述虽然真切,但对疾病的认识却一无所知。当时的医学家们,也只是朦胧地考虑到某些躯体问题可以“激惹”神经系统出现症状而已。