

短暂性复视 反应迟钝 行走不稳

丰倩 姚明 高晶 崔丽英

【关键词】 韦尼克脑病; 病例报告

【Key words】 Wernicke encephalopathy; Case reports

Transient diplopia, slow response and walking unsteady

FENG Qian¹, YAO Ming², GAO Jing², CUI Li-ying²

¹Department of Neurosurgery, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China

²Department 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 女性,46 岁。主因短暂性复视,反应迟钝,站立、行走不稳 2 月余,于 2014 年 6 月 3 日入院。患者于入院前(2014 年 3 月 10 日)出现发热(约 38 ℃),伴畏寒、无寒战,逐渐出现视物成双,站立不稳,行走需他人搀扶但无踩棉花感;同期出现幻听、反应迟钝、少言寡语、烦躁,不伴意识障碍。发病第 10 天外院 MRI 检查显示,双侧丘脑内侧、第三脑室侧壁和中脑导水管周围灰质 FLAIR 成像呈高信号(图 1)。予以维生素 B₁ 肌肉注射(具体方案不详),治疗 10 d 后(发病第 20 天)体温下降,复视、幻听和反应迟钝等症状逐渐好转,复查 MRI 显示双侧丘脑内侧、第三脑室侧壁异常信号明显消退(图 2),但站立、行走不稳无明显改善,遂至我院进一步诊断与治疗。因发病前 1 个月(2014 年 2 月)进食后腹胀并脐周疼痛,排气、排便减少,伴恶心、呕吐,外院考虑“肠梗阻”,采取禁食、补液治疗(期间是否行 B 族维生素治疗不详),症状未缓解,于 2014 年 3 月 2 日行小肠部分切除术。

既往史、个人史及家族史 患者 2013 年外院诊断为宫颈癌,行子宫切除术,术后接受 6 个疗程的放射治疗与药物化疗。无烟酒嗜好,婚育史、家族史无特殊。

入院后体格检查 患者血压 102/70 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),神志清楚,语言流利,对答切题;右眼外展露白约 2 mm、左眼内收露白约 2 mm,双眼右视时水平眼震,其余脑神经检查无异常。四肢肌力 5 级,腱反射减退;双下肢病理

征未引出;双侧膝关节以下针刺觉减退;左手快复轮替动作笨拙,双侧跟-膝-胫试验欠稳准,站立不稳,步基宽,Romberg 征睁闭眼均站立不稳,直线行走不能。

辅助检查 实验室检查: 尿便常规,肝肾功能试验,血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能、血清肿瘤标志物均于正常值范围;血清抗核抗体(ANA)谱、抗可提取性核抗原(ENA)抗体均呈阴性反应;腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,压力为 85 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa),常规、生化、细胞学、病原学,以及寡克隆区带(OB)均未见异常。头部 MRI 检查: 双侧侧脑室后角旁可见斑点状异常信号,呈非特异性改变,其余未见明显异常。神经传导速度(NCV)检测: 双下肢周围神经损伤(感觉纤维受累);针极肌电图显示双下肢神经源性损伤(L₄~S₁)。未行磁共振波谱(MRS)分析。

诊断与治疗 临床考虑为 Wernicke 脑病,行维生素 B₁ 皮肤敏感性试验,呈阳性反应。遂予以维生素 B₁ 10 mg/次(3 次/d)口服,连续治疗 10 d,患者站立、行走不稳症状与体征有所改善,在家属搀扶下可缓慢行走,无复视、幻听等症状。病程约 55 d 时再次行头部 MRI 检查,显示双侧侧脑室后角旁斑点状异常信号,呈非特异性改变;与发病初期首次 MRI 表现相比,双侧丘脑内侧、第三脑室侧壁和中脑导水管周围灰质异常信号基本消失(图 3)。住院 10 d 后出院,随访 2 个月,站立、行走不稳等症状与体征进一步好转。

临床讨论

神经内科医师 患者为中年女性,呈急性发病,发病前存在维生素 B₁ 缺乏诱因(因“肠梗阻”长时间禁食和肠外营养,后又行小肠部分切除术),同时有眼外肌麻痹(复视)、共济失调(站立、行走不稳等)、可疑精神异常(反应迟钝、幻听)等症状与体征;发病初期 MRI 显示双侧丘脑内侧、第三脑室侧壁

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.019

作者单位: 100040 北京,清华大学玉泉医院神经外科(丰倩); 100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科(姚明,高晶,崔丽英)

通信作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@yahoo.com)

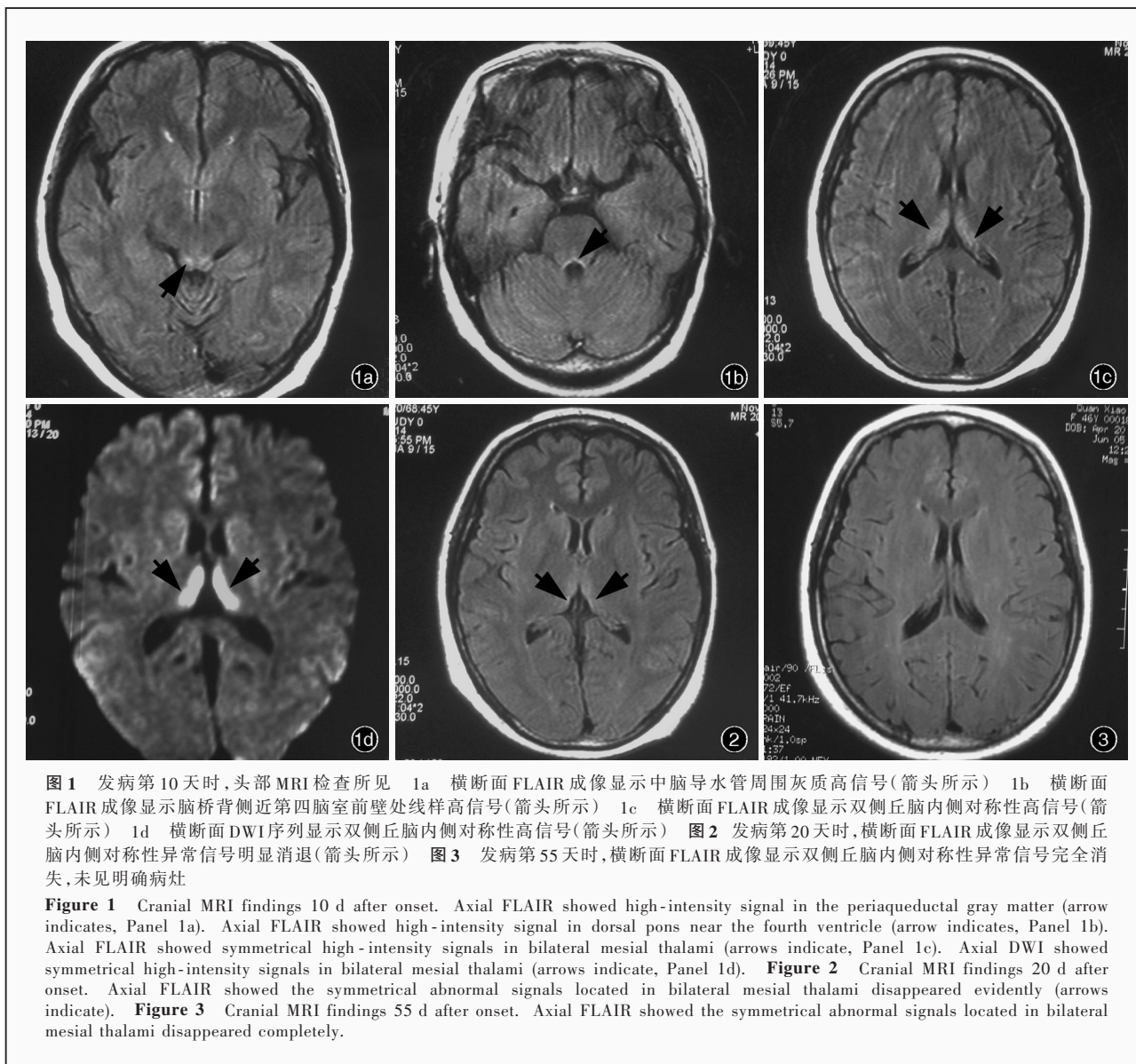


图 1 发病第 10 天时, 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 FLAIR 成像显示中脑导水管周围灰质高信号(箭头所示) 1b 横断面 FLAIR 成像显示脑桥背侧近第四脑室前壁处线样高信号(箭头所示) 1c 横断面 FLAIR 成像显示双侧丘脑内侧对称性高信号(箭头所示) 1d 横断面 DWI 序列显示双侧丘脑内侧对称性高信号(箭头所示) 图 2 发病第 20 天时, 横断面 FLAIR 成像显示双侧丘脑内侧对称性异常信号明显消退(箭头所示) 图 3 发病第 55 天时, 横断面 FLAIR 成像显示双侧丘脑内侧对称性异常信号完全消失, 未见明确病灶

Figure 1 Cranial MRI findings 10 d after onset. Axial FLAIR showed high-intensity signal in the periaqueductal gray matter (arrow indicates, Panel 1a). Axial FLAIR showed high-intensity signal in dorsal pons near the fourth ventricle (arrow indicates, Panel 1b). Axial FLAIR showed symmetrical high-intensity signals in bilateral mesial thalami (arrows indicate, Panel 1c). Axial DWI showed symmetrical high-intensity signals in bilateral mesial thalami (arrows indicate, Panel 1d). **Figure 2** Cranial MRI findings 20 d after onset. Axial FLAIR showed the symmetrical abnormal signals located in bilateral mesial thalami disappeared evidently (arrows indicate). **Figure 3** Cranial MRI findings 55 d after onset. Axial FLAIR showed the symmetrical abnormal signals located in bilateral mesial thalami disappeared completely.

和中脑导水管周围灰质 FLAIR 成像呈高信号, 经维生素 B₁₂ 治疗后症状明显改善, 病灶范围缩小, 支持 Wernicke 脑病的诊断。其他营养代谢性疾病, 如线粒体病亚型 Leigh 综合征中线结构受累明显, 该例患者年龄偏大, 空腹血清乳酸水平正常, 未行线粒体病特异性治疗即病灶消失, 且病程呈良性过程, 故不符合 Leigh 综合征之特点。该例患者发病初期有发热症状, 满足眼外肌麻痹、腱反射减退、共济失调“三联征”, 临床表现和神经电生理学检查提示周围神经病变, 故需注意与吉兰-巴雷综合征亚型 Miller-Fisher 综合征相鉴别, 但该例患者颅内病灶明确, 腰椎穿刺脑脊液无蛋白-细胞分离现象, 可排除 Miller-Fisher 综合征的诊断。结合既往史, 考虑周围神经病变可能为放射治疗或药物化疗之不良反应。同时, 该例患者存在眼外肌麻痹、腱反射减退、共济失调“三联征”, 应排除 Bickerstaff 脑干脑炎。约 1/3 的 Bickerstaff 脑干脑炎患者 MRI 可见头部病灶, 且意识障碍更为严重。该例患者未行激

素等特异性治疗症状即好转, 且特异性血清抗神经节苷脂 GQ1b 抗体呈阴性反应, 故不支持 Bickerstaff 脑干脑炎的诊断。该例患者为中年女性, 同时存在周围神经病变和颅内病灶, 与类风湿性关节炎或干燥综合征等免疫性疾病相关, 但其临床过程中各项实验室免疫学指标均呈阴性, 未接受任何免疫性疾病之特异性治疗症状即明显改善、病灶消失, 故可排除系统性免疫性疾病。中枢神经系统淋巴瘤、生殖细胞瘤等亦好发于中线部位, 但该例患者药物治疗反应和临床转归良好, 病程进展不支持此类疾病。

放射科医师 该例患者头部 MRI 显示, 双侧丘脑内侧、第三脑室侧壁和中脑导水管周围灰质 FLAIR 成像呈高信号, 经维生素 B₁₂ 治疗后病灶范围明显缩小甚至消失, 影像学病灶部位、信号特点和转归均支持 Wernicke 脑病的诊断。目前认为, 丘脑、乳头体、中脑顶盖和中脑导水管周围为 Wernicke 脑病典型受累部位, 其他少见部位包括延髓背侧、脑桥、中脑红

核、黑质、小脑齿状核、小脑蚓部、胼胝体、穹窿、尾状核和额顶叶皮质等。上述非典型颅内病灶常见于非酒精中毒性 Wernicke 脑病,但可与典型病灶并存。Wernicke 脑病的特定发病部位和病灶分布的 MRI 表现极具特征性,因此 MRI 成为目前早期诊断的首选影像学检查方法。 T_1 WI 呈低信号、 T_2 WI 呈高信号、FLAIR 成像呈明显高信号,急性期扩散加权成像(DWI)呈高信号,表现扩散系数(ADC)值下降。鉴于 DWI 序列在鉴别细胞水肿类型方面的优势,其动态观察病灶变化有助于辅助判断病程和评价预后。

讨 论

Wernicke 脑病是维生素 B_1 缺乏导致的代谢性脑病,由 Carl Wernicke 于 1881 年首次描述,临床上以眼肌麻痹、共济失调和精神意识障碍“三联征”为主要表现。该病在临床上并不少见,尸检结果发现,西方国家发病率为 0.40% ~ 2.80%,其中慢性酒精中毒者居多,非酒精中毒者在不同研究中所占比例略有差异^[1-2]。Suzuki 等^[3]报告的非酒精中毒性 Wernicke 脑病发病率可达 39%。其他常见病因还包括神经性节食、妊娠期剧烈呕吐、长期静脉营养而 B 族维生素补充不足、营养失衡、胃肠道手术等,少见病因如 Kimura 等^[4]曾报告 1 例慢性肾功能衰竭患者出现乏力、食欲下降等症状,行血液透析时发生 Wernicke 脑病。我国 Wernicke 脑病发病率未见明确的流行病学调查统计。据文献报道,编码人类硫酸转运体-2(hTHTR2)的 *SLC19A3* 基因突变患者,临床可有类似 Wernicke 脑病表现^[5],提示 Wernicke 脑病发病机制可能与遗传因素有关。

转酮醇酶、 α -酮戊二酸脱氢酶和丙酮酸脱氢酶是葡萄糖代谢途径中的 3 种关键酶,而硫酸作为其重要辅酶参与神经元代谢,因此维生素 B_1 缺乏导致的病理生理学机制是多方面的。硫酸缺乏性代谢紊乱、血-脑屏障破坏,在急性期以神经元水肿改变为主,亚急性期可出现脱髓鞘、渗出、出血等病理改变,至慢性期出现神经元缺失。长期饮酒者,饮食摄入、胃肠道吸收功能、肝脏储备与利用功能均下降,硫酸缺乏在此类患者中表现得更为突出。

Wernicke 脑病的发病形式和临床表现十分复杂。Harper^[1]对 131 例 Wernicke 脑病尸检病例进行分析,98 例(74.81%)为男性,50 ~ 59 岁为发病高峰,生前确诊率仅约 19.85%(26/131);急性发病者占 16.79%(22/131)、慢性发病者占 65.65%(86/131),慢性病程中急性加重者占 26.74%(23/86)。对上述尸检病例中临床资料完整的 97 例患者进一步分析,呈典型“三联征”表现者仅占 16.49%(16/97),同时兼具两种征象者占 27.84%(27/97),仅有一种表现者高达 37.11%(36/97),其中精神意识障碍比例为 34.02%(33/97)、眼肌麻痹 2.06%(2/97)、共济失调 1.03%(1/97),无任何临床表现者占 18.56%(18/97)^[6]。上述研究表明,眼肌麻痹包括眼震、外直肌麻痹和凝视麻痹等联合出现,呈单独表现者鲜见。除眼外肌受累外,部分患者尚可合并光反射消失。韩顺昌等^[7]报

告 10 例非酒精中毒性 Wernicke 脑病患者,临床表现以精神意识障碍(9/10)为主,且多发生于病程晚期;其次为眩晕、恶心和呕吐(6/10),病程早期即可出现,可同时伴眼震,约半数患者(5/10)存在眼肌麻痹。Wernicke 脑病患者共济失调以躯干型共济失调为主,与多发性周围神经病、小脑功能损害或前庭功能障碍有关,而前庭功能障碍患者听力保留,眩晕少见。其他合并症包括癫痫、周围神经病、酒精性心脏病、肝病、自主神经受累(如低体温),但脑桥中央髓鞘溶解症少见。鉴于 Wernicke 脑病临床表现的多样性且诊断困难,欧洲神经病协会联盟(EFNS)提出 4 项诊断标准^[2]:饮食缺乏、眼征、小脑功能障碍和意识或记忆障碍(B 级证据);满足上述两项者,诊断灵敏度可达 85%,而满足三项者诊断灵敏度仅为 23%。

实验室检查方面,目前许多医疗中心均可直接检测血清硫酸及其磷酸酯水平。欧洲神经病协会联盟推荐的血液标本采集方法是^[2]:予维生素 B_1 前采集 2 ml 乙二胺四乙酸抗凝血清,避光保存。某些情况如 *SLC19A3* 基因突变者,硫酸水平正常也不能作为排除 Wernicke 脑病的依据。

影像学检查对于 Wernicke 脑病具有较高的诊断价值。Cerase 等^[8]报告,发病早期 CT 平扫和增强扫描可无阳性发现,发病 6 天后 CT 平扫即可发现乳头体和中脑导水管周围灰质低密度区。Jung 等^[9]认为,早期病理改变以细胞水肿为主,血管源性水肿滞后,此时血-脑屏障尚未破坏,可解释发病早期 CT 增强扫描无阳性发现的原因。MRI 对 Wernicke 脑病的诊断灵敏度约为 53%、特异度高达 93%^[10],典型表现为第三和第四脑室侧壁、双侧丘脑内侧和中脑导水管周围灰质对称性长 T_1 、长 T_2 信号,DWI 高信号。维生素 B_1 治疗后 48 小时, T_2 WI 异常信号即可消失^[2],FLAIR 成像异常信号可在治疗 1 周后可消失^[8]。其他不典型受累部位包括小脑齿状核、脑神经、尾状核、中脑红核、胼胝体压部和大脑皮质等。该例患者发病初期 MRI 即可见第三脑室侧壁、双侧丘脑内侧等部位典型表现,DWI 序列高信号;予维生素 B_1 治疗,发病 20 天时病灶明显消退,至 55 天时病灶完全消失。上述影像学表现与尸检结果基本一致。Harper^[1]的尸检结果显示,各部位受累比例依次为乳头体萎缩(75%)、脑室扩张(34%)、小脑萎缩(34%)、大脑萎缩(21%,以额叶为主)、脑室周围出血(5%);光学显微镜下的特征性表现为红细胞外溢至血管周围间隙,部分病例出血延伸至脑实质内,形成微出血球,受累部位依次为乳头体(99%)、第三脑室侧壁(61%)、丘脑(61%)、中脑(50%)、脑桥(50%)和延髓(33%)。

Wernicke 脑病治疗原则以维生素 B_1 为主,不良反应发生率较低。英国报道的维生素 B_1 肌肉注射不良反应发生率约为 4/100 万、静脉滴注为 1/100 万,主要表现为过敏反应和支气管哮喘^[11]。鉴于安全、简单、经济、有效原则,欧洲神经病协会联盟推荐静脉滴注,初始剂量为 500 mg(3 次/d),2 天后改为 500 mg(1 次/d),连续治疗 5 天后改为 100 mg(1 次/d)序贯给药,同时辅助其他 B 族维生素治疗^[2]。需要强调的是,

务必在静脉补充葡萄糖前肌肉注射维生素 B₁。维生素 B₁ 治疗后眼肌麻痹症状改善最早出现,可在注射后数小时或数日内即好转;其次为共济失调;意识状态可在治疗后数日至数周内改善;患者远期可遗留多项神经功能缺损症状,包括水平震颤(60%)、步态异常(60%)、长久学习能力下降或记忆障碍(80%)。影像学改善与临床同步,该例患者病程早期出院疑诊 Wernicke 脑病时,能及时予维生素 B₁ 治疗,其临床症状与体征获得明显改善,入院后 MRI 所显示的病灶范围也明显缩小。

综上所述,Wernicke 脑病临床表现复杂,除影像学检查外,缺乏其他有效的辅助诊断手段,早期诊断难度较大,但早期及时进行维生素 B₁ 治疗可显著改善患者预后。因此,对于临床疑似 Wernicke 脑病的患者应尽早行头部 MRI 检查,条件允许时建议进一步行 DWI 和 ADC 检查,甚至 MRI 增强扫描,但 MRI 无阳性发现者亦不能排除 Wernicke 脑病,应尽早行维生素 B₁ 诊断性治疗,对于无禁忌证的患者,推荐首选静脉给药途径。

参 考 文 献

- [1] Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia: a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, 46:593-598.
- [2] Galvin RG, Bräthen G, Lvashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1408-1418.
- [3] Suzuki S, Ichijo M, Fujii H, Matsuoka Y, Ogawa Y. Acute Wernicke's encephalopathy: comparison of magnetic resonance images and autopsy findings. *Intern Med*, 1996, 35:831-834.
- [4] Kimura H, Takeda K, Muto Y, Mukai H, Furusho M, Nakashita S, Miura S, Maeda A, Tsuruya K. Development of Wernicke's encephalopathy during initiation of hemodialysis in an elderly non-alcoholic patient. *Clin Nephrol*, 2012, 78:487-491.
- [5] Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med*, 2009, 360:1792-1794.
- [6] Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke - Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49:341-345.
- [7] Han SC, Pu CQ, Huang XS, Lang SY, Wu WP, Wang PF. Clinical, image and pathological features of Wernicke's encephalopathy. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2006, 19:167-169. [韩顺昌, 蒲传强, 黄旭升, 郎森阳, 吴卫平, 王培福. Wernicke 脑病的临床、影像学及病理特点. *临床神经病学杂志*, 2006, 19:167-169.]
- [8] Cerase A, Rubenni E, Rufa A, Vallone I, Calluzzi P, Coratti G, Franchi F, Giannini F, Venturi C. CT and MRI of Wernicke's encephalopathy. *Radiol Med*, 2011, 116:319-333.
- [9] Jung YC, Chanraud S, Sullivan E. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*, 2012, 22:170-180.
- [10] Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas J, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MRI imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171:1131-1137.
- [11] Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*, 2002, 37:513-521.

(收稿日期:2014-11-05)

· 读者·作者·编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 *P* 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95% 可信区间。