

· 临床病理(例)讨论 ·

头晕 记忆力减退 1 年 加重伴癫痫发作 精神行为异常 19 天

姜坤 袁晶 朱以诚 崔丽英

【关键词】 神经梅毒； 认知障碍； 病例报告

【Key words】 Neurosyphilis; Cognition disorders; Case reports

Dizziness and progressively poor memory for one year, combined with epilepsy, mental and behavior disorder for 19 days

JIANG Kun, YUAN Jing, ZHU Yi-cheng, CUI Li-ying

Department 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: pumhcui@yahoo.com)

病历摘要

患者 男性, 50 岁。主因头晕、记忆力减退 1 年, 加重伴癫痫发作和精神行为异常 19 d, 于 2014 年 11 月 25 日入院。患者 1 年余前开始出现间断性头晕, 发作时注意力不集中, 不伴恶心、呕吐, 记忆力逐渐减退、反应迟钝, 时有提笔忘字。入院前 19 d, 突发意识障碍、双眼上翻、四肢抽搐, 持续 10 min 后自行缓解。外院头部 CT 显示额颞叶梗死灶; 脑电图呈现广泛异常, 以右侧大脑半球明显, 可见周期性三相波。考虑缺血性卒中、癫痫, 予神经营养药物和抗癫痫药物治疗。2 d 后出现嗜睡, 胡言乱语、言语含糊不清、不能与人交流, 夜间常四处走动, 打骂人, 易激惹。遂至我院急诊 (2014 年 11 月 14 日), 查体不合作, 呈嗜睡状态、可唤醒, 左侧面肌痉挛, 左侧病理征阳性, 颈部抵抗、颈胸距 4 横指。实验室检查: 快速血浆反应素环状卡片试验 (RPR) 滴度 > 1 : 32 (正常参考值为阴性), 梅毒螺旋体明胶凝集试验 (TPPA) 呈阳性, N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 和电压门控性钾离子通道 (VGKC) 阴性; 腰椎穿刺脑脊液检查 (2014 年 11 月 15 日) 显示, 压力为 135 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 白细胞计数 38 × 10⁹/L [(0 ~ 5) × 10⁹/L], 单核细胞计数 37 × 10⁹/L, 蛋白定量为 0.67 g/L (0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖 2.10 mmol/L (2.80 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物 115 mmol/L (120 ~ 132 mmol/L), 快速血浆反应素环状卡片试验滴度 1 : 4, 梅毒螺旋体明胶凝集试验呈阳性, 14-3-3 蛋白阳性, N-甲

基-D-天冬氨酸和电压门控性钾离子通道均呈阴性。PRNP 基因检测未见突变, 第 129 和 219 位氨基酸分别呈多态性 M/M 型和 E/E 型。考虑认知功能障碍, 神经梅毒可能性大。因青霉素皮肤敏感性试验阳性 (试验侧和对照侧均红肿), 予以红霉素 500 mg (4 次/d), 精神行为和嗜睡症状略有好转。2014 年 11 月 17 日突发左侧肢体偏瘫, 疼痛刺激无躲避, 言语更加含糊不清, 伴尿失禁。头部 CT 显示, 右侧额颞叶片状低密度影。MRI 检查 (2014 年 11 月 24 日) 显示, FLAIR 成像呈右侧额叶、颞叶、岛叶、枕叶和丘脑高信号, 病灶多位于皮质和皮质下 (图 1a); 扩散加权成像 (DWI) 呈皮质类“花边”样高信号 (图 1b)。MRA 未见明显异常。考虑缺血性卒中, 加用阿司匹林 100 mg/d 和阿托伐他汀 (立普妥, 20 mg/d) 口服, 以及银杏叶提取物注射液 (金纳多, 70 mg/d) 静脉滴注, 左侧肢体可自主活动, 言语障碍略好转, 小便恢复正常。为进一步治疗收入神经科。患者自患病以来, 精神萎靡、食欲欠佳、体重下降 5 kg。

既往史 患者与妻子长期分居, 否认冶游史和外阴疱疹史, 其余无特殊。吸烟 30 年, 30 支/d; 无饮酒嗜好。个人史、家族史无特殊。

入院后体格检查 患者体温 36.5 °C, 心率 83 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 100/82 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 构音欠清晰, 对答不切题, 认知功能测试 [简易智能状态检查量表 (MMSE) 和蒙特利尔认知评价量表 (MoCA)] 不合作。颈部柔软, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约为 3 mm, 直接和间接对光反射灵敏。四肢可自主活动, 可行走, 腱反射对称活跃, 四肢肌力检查欠合作 (四肢自主活动提示肌力 ≥ 4 级)、肌张力正常, 病理征未引出。其余各项神经系统查体不合作。

诊断与治疗经过 入院后完善各项检查, 血尿便常规、凝血试验、酶联免疫斑点试验 (ELISPOT) 均正常。红细胞沉

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.016

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumhcui@yahoo.com)

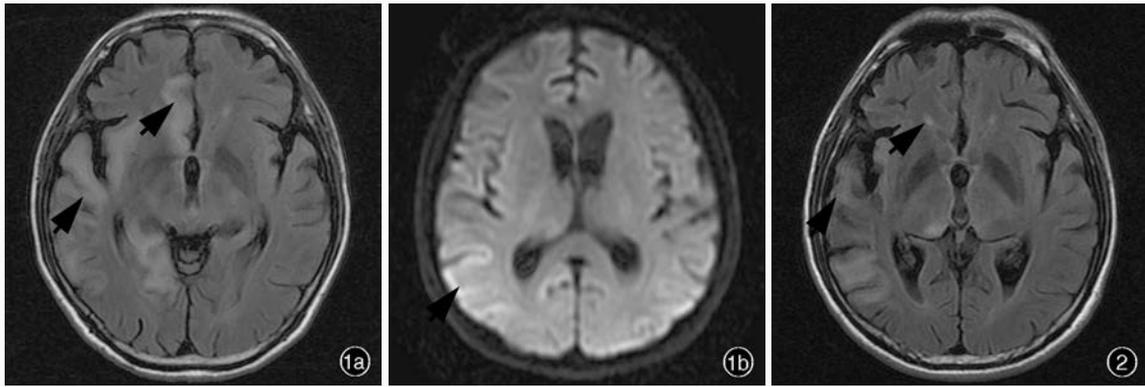


图1 治疗前头部MRI检查所见 1a 横断面FLAIR成像显示,右侧额叶、颞叶、岛叶、枕叶和丘脑多发片状高信号(箭头所示) 1b 横断面DWI显示,双侧大脑半球皮质类“花边”样高信号(箭头所示) 图2 治疗2周后,横断面FLAIR成像可见病灶较前明显减少(箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings before the treatment. Axial FLAIR showed multiple patchy high-intensity signals in the right frontal lobe, temporal lobe, insular lobe, occipital lobe and thalamus (arrows indicate, Panel 1a). Axial DWI showed lace-like high-intensity signal in bilateral cerebral cortex (arrow indicates, Panel 1b). **Figure 2** Axial FLAIR showed the lesions decreased after 2-week treatment (arrows indicate).

降率(ESR)21 mm/h(0~15 mm/h)。临床免疫学检验抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)和免疫球蛋白均呈阴性,抗核抗体(ANA)滴度为1:80(正常参考值为阴性)。颈部血管超声显示,左侧颈内动脉分叉部粥样硬化斑块形成,锁骨下动脉未见明显异常。胸部CT提示肺气肿。临床诊断为神经梅毒;缺血性卒中。继续抗血小板、调脂和抗癫痫治疗,复查青霉素皮肤敏感性试验阴性,予青霉素 4×10^6 U(6次/d \times 2周)和苄星青霉素 2.40×10^6 U(1次/周 \times 1周)肌肉注射。治疗2周后,症状明显好转,认知功能测试合作(MMSE评分15分、MoCA评分8分),仍反应迟钝,偶有躁动,语言安抚可逐渐平静。快速血浆反应素环状卡片试验滴度 $>1:32$ 。复查MRI显示病灶较前明显减少(图2)。脑电图略改善,呈中度异常。遂出院,出院时体格检查:神志清楚,构音欠清晰,简单问题可正确对答;脑膜刺激征阴性;脑神经检查未见异常;左侧肢体肌力5级、右侧5级,四肢肌张力正常,四肢腱反射活跃,病理征未引出。感觉和共济检查未见异常。出院后继续肌肉注射苄星青霉素 2.40×10^6 U(1次/周 \times 2周)。患者一般情况平稳,记忆力、理解力、计算力仍较差,但用餐、如厕无需他人帮助,可与家人简单交流,未再出现攻击行为、癫痫发作等症状。

临床讨论

神经科主治医师 患者为中年男性,慢性病程1年,临床主要表现为头晕、进行性记忆力减退1年,癫痫发作和精神行为异常19天,突发左侧偏瘫伴尿失禁。抗生素治疗有效。入院后查体不合作,神志清楚,构音欠清晰,对答不切题;高级智能全面下降;颈部柔软,双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm,直接和间接对光反射灵敏;四肢自主活动,腱反射对称活跃,未引出病理征;可行走。实验室检查:血清和脑脊液梅毒螺旋体明胶凝集试验均阳性,血清快速血浆反应素环

状卡片试验滴度 $>1:32$ 、脑脊液为1:4,脑脊液14-3-3蛋白阳性。外院脑电图呈现广泛异常,以右侧大脑半球突出,可见周期性三相波。头部CT显示,右侧额颞叶片状低密度影。FLAIR成像显示,右侧额叶、颞叶、岛叶、枕叶和丘脑高信号;DWI显示皮质类“花边”样高信号。定位诊断:高级智能全面下降,癫痫发作定位于大脑皮质;左侧偏瘫定位于右侧皮质脊髓束;构音欠清晰、咽反射存在,考虑假性延髓麻痹可能,结合影像学,定位于右侧额叶、颞叶、岛叶和丘脑。定性诊断:患者为中年男性,临床表现为头晕、高级智能全面下降、癫痫发作、左侧偏瘫,腰椎穿刺脑脊液检查呈现淋巴细胞反应为主的炎症反应。首先考虑颅内感染:(1)神经梅毒。血清和脑脊液梅毒螺旋体明胶凝集试验均呈阳性,血清快速血浆反应素环状卡片试验滴度 $>1:32$ 、脑脊液为1:4,考虑神经梅毒。梅毒螺旋体感染中枢神经系统可出现脑脊液炎症反应,临床表型包括无症状性神经梅毒、间质型神经梅毒[脑(脊)膜梅毒、脑(脊)膜血管梅毒]、实质型神经梅毒(麻痹性痴呆、脊髓痨)和梅毒性树胶肿,其中麻痹性痴呆表现为进行性智力下降,多伴精神行为异常、易激惹等,脑膜血管梅毒是梅毒螺旋体侵犯颅内中小动脉导致的急性缺血性卒中。神经梅毒可以一元论解释该例患者所有临床症状,结合实验室检查结果,均符合2010年美国疾病预防控制中心(CDC)性传播疾病治疗指南^[1],因此该例患者神经梅毒诊断明确。(2)Creutzfeldt-Jakob病(CJD)。该例患者以进行性智力下降为突出表现,脑脊液14-3-3蛋白阳性,DWI显示皮质类“花边”样高信号,脑电图提示周期性放电,需考虑Creutzfeldt-Jakob病。但该例患者病程较长,抗生素治疗有效,为不支持点。(3)其他颅内感染,如结核性脑膜炎、病毒性脑炎等。结核性脑膜炎也可出现认知功能下降和脑脊液炎症性改变,但该例患者无低热、盗汗等慢性消耗症状,胸部CT、酶联免疫斑点试验可资鉴别。该例患者病程1年余,病史相对较长,

呈进行性加重,脑脊液葡萄糖和氯化物均明显下降,不支持病毒感染。其次考虑中枢神经系统非感染性疾病:(1)自身免疫性脑炎。该例患者病程较长,抗生素治疗有效,血清和脑脊液 N-甲基-D-天冬氨酸和电压门控性钾离子通道均呈阴性,为不支持点。(2)血管病。该例患者右侧大脑半球前循环和后循环均受累,但 MRA 未见明显异常,为不支持点。因此,制定治疗原则为:(1)继续目前的抗感染、抗血小板、调脂和营养神经治疗。(2)再次行青霉素皮肤敏感性试验,若为阴性,予正规的抗神经梅毒治疗。

神经科教授 结合该例患者临床表现和实验室结果,神经梅毒的诊断相对明确,其中以进行性智力下降为主要表现者以麻痹性痴呆常见。然而该例患者认知功能下降是否全部以神经梅毒解释?脑脊液 14-3-3 蛋白阳性、脑电图呈现三相波、DWI 呈皮质类“花边”样表现,均提示另一种疾病——Creutzfeldt-Jakob 病。因此,目前诊断的难点在于二者的鉴别诊断,均表现为智力迅速下降。麻痹性痴呆患者精神症状更明显,如人格改变、易激惹、幻觉等,而 Creutzfeldt-Jakob 病早期抑郁症状多见,常出现情绪低落,多伴典型肌阵挛表现。任何原因导致的神经细胞损伤均可出现脑脊液 14-3-3 蛋白阳性,不一定提示 Creutzfeldt-Jakob 病。结合临床表现,Creutzfeldt-Jakob 病不能解释脑卒中样发作。综上所述,该例患者高级智能进行性全面下降的原因考虑神经梅毒可能性大,予正规青霉素治疗,若临床症状好转,更加支持诊断。

讨 论

神经梅毒是一种可以引起神经组织和血管病变的慢性中枢神经系统疾病,可在初次感染后 2~30 年发病。约 30% 以上未经治疗的梅毒患者最终进展为神经梅毒,可发生于梅毒螺旋体感染的任何时期^[2]。神经梅毒临床表现多样,包括无症状性神经梅毒、间质型神经梅毒[脑(脊)膜梅毒、脑(脊)膜血管梅毒]、实质型神经梅毒(麻痹性痴呆、脊髓痨)和梅毒性树胶肿。早期可无临床症状,或仅轻微头痛(梅毒性脑膜炎多见)和脑卒中事件(脑膜血管梅毒)。其中,脑膜血管梅毒主要是梅毒性动脉炎,病程可从早期迁延至晚期。大脑中动脉、基底动脉和大脑前动脉易受侵犯^[3]。梅毒螺旋体主要通过粘多糖酶分解动脉管壁上的黏多糖而致管壁破坏。临床表现根据受累血管不同而存在差异。该例患者左侧肢体偏瘫,头部 CT 显示右侧额颞叶低密度影,系右侧大脑中动脉供血区小血管受累。晚期主要表现为麻痹性痴呆和脊髓痨。5%~10% 的梅毒螺旋体感染患者最终进展为麻痹性痴呆,潜伏期 2~30 年,但多于初次感染后 0~15 年发病,男性多于女性^[4]。麻痹性痴呆多以伴明显性格改变的进行性痴呆为特征,脊髓痨主要累及脊髓后索,临床表现为深感觉共济失调和排尿障碍。阿-罗瞳孔和视神经萎缩也是晚期的常见表现。该例患者认知功能全面下降,符合麻痹性痴呆表现,病程中出现脑卒中样发作,也符合脑膜血管梅毒表现。脑膜血管梅毒发病高峰一般为梅毒螺旋体感染后 4~7 年,

而麻痹性痴呆病程为数月至数年,这两种临床分型可重叠出现,既往已有类似报道^[5]。

神经梅毒的诊断主要依靠实验室结果,尤其是血清和脑脊液梅毒螺旋体明胶凝集试验、快速血浆反应素环状卡片试验等项指标,脑脊液白细胞计数和蛋白定量在一定程度上反映炎症反应活跃度。临床症状和影像学表现多样,缺乏特异性。脑膜血管梅毒引起的中小动脉形态改变,在 CTA 或 MRA 上表现为受累血管范围较短的节段性狭窄,DSA 呈现局部血管不规则狭窄、动脉节段性扩张或“腊肠”样改变、小动脉瘤等,这些典型的影像学改变均可作为与动脉粥样硬化性狭窄的鉴别诊断要点^[6]。Czarnowska-Cubała 等^[7]研究显示,神经梅毒的 MRI 表现可以包括脑萎缩、白质病变、皮质下梗死灶、脑水肿等,脑实质和脑膜强化较为常见,多累及中小动脉,最易受累的动脉是大脑中动脉和基底动脉分支。该例患者 MRI 表现为右侧额叶、颞叶、岛叶、枕叶和丘脑长 T₁、长 T₂ 信号,FLAIR 成像高信号,DWI 皮质类“花边”样改变,类似 Creutzfeldt-Jakob 病影像学表现,临床十分少见。

患者一旦发生麻痹性痴呆,则进展迅速,严重影响认知功能,若不及时治疗,一般于 3 年内死亡^[8]。该例患者经过积极治疗,临床症状明显改善,影像学 and 脑电图均有好转,推测其临床表现是神经功能代偿与梅毒螺旋体所致脑损伤之间相互作用的结果,提示麻痹性痴呆早期治疗则预后较好。我国多采用 2010 年美国疾病预防控制中心推荐的神经梅毒治疗方案^[9]:水剂青霉素(180~240)×10³ U/d(6 次/d 或持续静脉滴注),连续治疗 10~14 天;或者普鲁卡因青霉素 2.40×10⁶ U/d 肌肉注射,同时予丙磺舒 2 g/d(4 次/d)口服,连续治疗 10~14 天,经上述常规治疗后继续肌肉注射苄星青霉素 2.40×10⁶ U(1 次/周),连续治疗 3 周。

参 考 文 献

- [1] Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-12):1-110.
- [2] Costiniuk CT, MacPherson PA. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. CMAJ, 2013, 185:499-503.
- [3] Ruan SC, Shi Z, Liu WB, Li JR, Liang XL. Analysis of the clinical characteristics and diagnostic of neurosyphilis. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2003, 16:97-99. [阮少川, 石铸, 刘卫彬, 黎锦如, 梁秀龄. 神经梅毒的临床特征与诊断分析. 临床神经病学杂志, 2003, 16:97-99.]
- [4] Jin B, Zhao KR, Zhang WF, Liu M, Zhao J. Clinical characteristics and diagnosis of general paresis of insane (report of 2 cases). Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2007, 20:307-308. [靳彪, 赵康仁, 张渭芳, 刘猛, 赵晶. 麻痹性痴呆的临床特征与诊断(附 2 例报告). 临床神经病学杂志, 2007, 20:307-308.]
- [5] Wu YW, Xiao Q. Analysis of 4 cases with misdiagnosed neurosyphilis and review of literatures. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:494-498. [吴逸雯, 肖勤. 神经梅毒四例误诊分析并文献复习. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:494-498.]
- [6] Ma J, Xiao FS, Wang YL. Meningovascular neurosyphilis: one

case report. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:358-359. [马峻, 肖福顺, 王永利. 脑膜血管型神经梅毒一例. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:358-359.]

- [7] Czarnowska-Cubała M, Wiglusz MS, Cubała WJ, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J, Krysta K. MR findings in neurosyphilis: a literature review with a focus on a practical approach to neuroimaging. Psychiatr Danub, 2013, 25 Suppl 2: 153-157.
- [8] Xue QH, Li JM, Liu WG. General paralysis of insane: two case reports. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2005, 18:387-388. [薛庆华, 李继民, 刘卫国. 麻痹性痴呆(附 2 例报告). 临床神经病学杂志, 2005, 18:387-388.]
- [9] Augenbraun MH. Treatment of syphilis 2001: nonpregnant adults. Clin Infect Dis, 2002, 35(Suppl 2):187-190.

(收稿日期: 2015-03-02)

中华医学会神经病学分会第十次全国神经肌肉病学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组、肌电图及临床神经生理学组联合承办的“中华医学会神经病学分会第十次全国神经肌肉病学术会议”拟定于 2015 年 6 月 4-6 日在山东省青岛市举行。届时将邀请来自全国各地的周围神经病和神经肌肉病专家与神经内科及相关学科同道共同研讨周围神经病和神经肌肉病的基础与临床研究进展, 介绍最新研究成果, 推广诊断与治疗新技术和新方法。2015 年是中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经生理学组成立 30 年, 神经肌肉病学组成立 25 年, 值此之际, 会议将安排专题日程回顾我国周围神经病和神经肌肉病以及临床神经电生理学领域的发展历程, 总结过去 30 年取得的成果。

1. 征文内容 神经肌肉病、肌电图及临床神经生理学相关基础与临床研究。
2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要 1 份, 字数 800 ~ 1000 字。请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写, 并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。
3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿, 请登录官方网站 www.cmanen.org.cn 在线注册并投稿, 并于主题中注明会议名称。
4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号 226 室中华医学会学术会务部。邮政编码: 100710。联系人: 张悦。联系电话: (010) 85158559。传真: (010) 65123754。Email: zhangyue@cma.org.cn。投稿联系人: 陈华雷 [(010) 89292552 转 839, 18600959473; Email: ncn@cma.org.cn]。详情请登录会议官方网站: www.cmanen.org.cn。

第六届全国功能神经外科学术会议通知

由解放军总医院神经外科承办的“第六届全国功能神经外科学术会议”拟定于 2015 年 5 月 8-10 日在北京市举行。届时将邀请脑深部电刺激术(DBS)发明人 Benabid 教授等多名国际知名专家和国内神经科学领域知名专家进行专题讲座。会议以立体定向技术新进展, 以及运动障碍性疾病、精神疾病、癫痫、疼痛、周围神经病等功能性神经疾病为主题, 在目前最前沿的脑功能网络技术、神经调控技术、电生理记录与刺激技术、多模态影像学融合技术、神经外科机器人手术技术和远程遥控治疗技术等方面进行深入讨论。欢迎全国同道踊跃报名、积极参加。

联系方式: 北京市海淀区复兴路 28 号解放军总医院外科楼 9 层神经外科二病区。邮政编码: 100853。联系人: 赵婷 (13911305928), 凌至培 (13811895827)。Email: brain301lx@163.com。可以通过电话、信件或 Email 等方式报名。

第一届中法立体定向功能神经外科国际讲习班通知

由解放军总医院和法国巴黎第六大学联合举办的“第一届中法立体定向功能神经外科国际讲习班”拟定于 2015 年 5 月 9-15 日在北京市举行。讲习班将由脑深部电刺激术(DBS)发明人 Benabid 教授等国际知名神经内科、神经外科、神经心理和神经电生理专家领衔授课, 采用全英文授课(配有中文幻灯和同声翻译)。内容包括: (1) 立体定向技术应用专题。(2) 脑深部电刺激术专题。(3) 癫痫与神经心理专题。(4) 实时手术转播[脑深部电刺激术和无框架立体定向手术辅助系统(ROSA)机器人手术]。(5) 讨论与互动。授课内容经典且精彩, 各层次学员均将有很大收获, 欢迎踊跃报名、积极参加。

联系方式: 北京市海淀区复兴路 28 号解放军总医院外科楼 9 层神经外科二病区。邮政编码: 100853。联系人: 赵婷 (13911305928), 凌至培 (13811895827)。Email: brain301lx@163.com。可以通过电话、信件或 Email 等方式报名。