

· 临床病理(例)讨论 ·

反复左侧肢体无力一年

林楠 王琳 李宏杰 崔丽英

【关键词】 贝赫切特综合征; 病例报告

【Key words】 Behcet syndrome; Case reports

Recurrent weakness of left limbs for one year

LIN Nan¹, WANG Lin¹, LI Hong-jie¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

病历摘要

患者 男性, 34 岁, 主因反复左侧肢体无力 1 年余, 于 2015 年 3 月 25 日入院。患者自 2013 年 9 月无明显诱因突发左下肢无力、踩地不实感和行走不稳, 伴头晕, 症状持续存在。外院头部 MRI 检查显示右侧丘脑长 T₁、长 T₂ 信号, 以“脑血管病”治疗数日(具体方案不详)后症状逐渐缓解, 但遗留行走缓慢。至 2013 年底逐渐出现言语模糊、饮水呛咳, 伴记忆力减退、性格暴躁、懒散等精神症状, 持续未缓解; 外院复查头部 MRI 显示右侧丘脑病灶较前明显缩小, 故未予特殊处理。6 个月前突发左侧肢体无力、行走时左侧拖步, 外院头部 MRI 检查显示右侧大脑脚、桥脑长 T₂ 信号, 未予特殊处理, 症状自行缓解, 遗留左侧肢体无力, 生活虽可自理但逐渐出现大小便失禁。1 个月前再次出现左侧肢体无力加重, 行走需拄拐或他人搀扶。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊, 头部 MRI 检查显示右侧丘脑、脑干多发小斑片状稍长 T₂ 信号(图 1), 遂以“神经白塞综合征; 脑梗死待查”收入院。患者自发病以来, 精神、饮食、睡眠尚可, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患者近 10 余年来反复出现痛性口腔溃疡(>3 次/年)、视物模糊(2~4 次/年), 后者持续 10 余天即自行缓解, 同时伴多发性外生殖器痛性病变, 未予处理。既往乙型肝炎病史 10 余年, 未曾接受特殊处理。3 年前跌倒致颅脑创伤(TBI), 但未遗留明显后遗症。近 1 年来因诊断为“脑血管病”, 控制高脂和高蛋白饮食。个人史、家

族史均无特殊。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 体温 37 ℃, 呼吸 20 次/min, 脉搏 80 次/min, 血压 126/85 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 构音欠清晰。左眼视力减退, 瞳孔形状不规则, 直径约 1 mm, 直接和间接对光反射迟钝; 右眼粗测视力正常, 瞳孔形状规则, 直径 2.50 mm, 直接和间接对光反射灵敏。双侧软腭抬举无力、咽反射减弱, 伸舌左偏、舌肌欠饱满; 偶见强笑面容。其余脑神经检查未见明显异常。背部皮肤可见散在毛囊炎。左上肢肌力 3 级、左下肢 5 级, 肌张力略高; 右侧肢体肌力 5 级, 肌张力正常。四肢腱反射亢进, 双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性, 左下肢音叉振动觉减退, 其余感觉系统无明显异常。左侧指鼻试验、快复轮替动作欠稳准, 双侧跟-膝-胫试验稳准, 脑膜刺激征阴性。行走呈偏瘫步态。实验室检查: 血尿便常规、肾功能试验、甲状腺功能试验、凝血功能均于正常值范围。血清丙氨酸转氨酶(ALT) 110 U/L(9~50 U/L)、天冬氨酸转氨酶(AST) 79 U/L(15~40 U/L); 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、核心抗体(HBcAb)和 e 抗体(HBeAb)均阳性, 乙型肝炎病毒(HBV) DNA 复制 < 10³ 拷贝/ml(< 10³ 拷贝/ml)。血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP) 6.32~8.59 mg/L(0~3 mg/L), 红细胞沉降率(ESR) 为 27~34 mm/h(0~15 mm/h)。免疫球蛋白 IgG 为 20.63 g/L(7~17 g/L)、IgA 5.07 g/L(0.70~4.00 g/L), 抗核抗体(ANA)滴度(散点型) 1:160(<1:40), 抗可提取性核抗原(ENA)抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗心磷脂抗体(AGA)于正常水平。血清氨 50.40 μmol/L(11~32 μmol/L), 乳酸于正常水平。肿瘤标志物筛查组织多肽特异性抗原(TPS) 1105.92 U/L(0~80 U/L), 其余各项指标均正常。血清抗 Hu、Yo、Ri 抗体和抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体均呈阴性。EB 病毒 IgA、IgG 阳性, IgM 阴性; TORCH 10 项(弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、I 型和 II 型单纯疱疹病毒) IgM、结核分枝

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.11.018

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(林楠, 王琳, 李宏杰, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@sina.com)

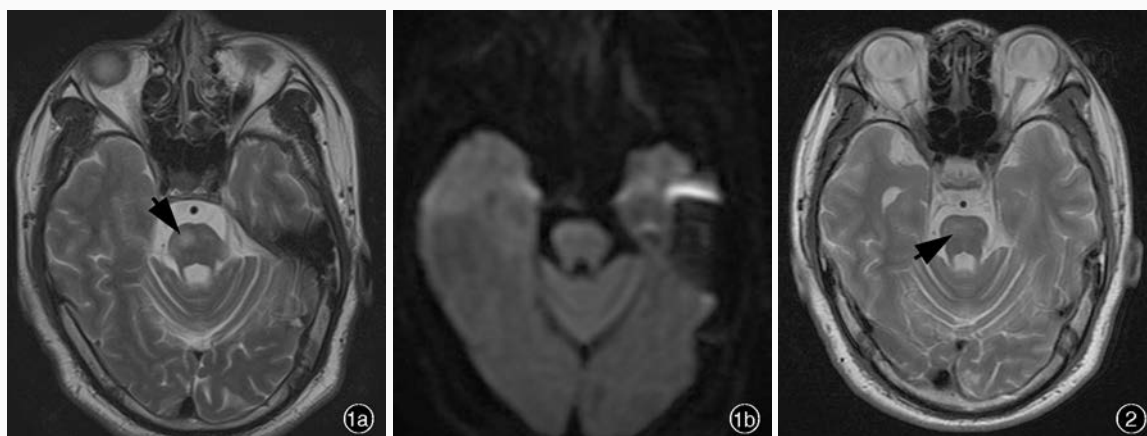


图1 治疗前头部MRI检查所见 1a 横断面T₂WI显示脑干偏右侧异常高信号(箭头所示) 1b 横断面DWI检查病灶未见明显高信号 图2 治疗后横断面T₂WI显示脑干偏右侧病变较前缩小(箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings before treatment. Axial T₂WI showed an abnormal hyperintense lesion in the right brain stem (arrow indicates, Panel 1a). Axial DWI showed no obvious hyperintense signal (Panel 1b). **Figure 2** Axial T₂WI after treatment revealed the lesion in the right brain stem was shrunken (arrow indicates).

杆菌抗体均呈阴性。腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,压力 175 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 白细胞计数 8 × 10⁶/L (< 5 × 10⁶/L), 单核细胞计数 7 × 10⁶/L、多核细胞计数 1 × 10⁶/L, 蛋白定量、葡萄糖、氯化物水平均正常; 细胞学检查白细胞计数 600/0.50 ml (< 200/0.50 ml), 淋巴细胞比例 0.80、中性粒细胞比例 0.10、单核细胞比例 0.10, 提示以淋巴细胞为主的炎症反应; 寡克隆区带(OB)阳性; TORCH 10项、抗AQP4抗体、抗酸染色、隐球菌抗原均呈阴性。辅助检查: 椎动脉超声、经颅多普勒超声(TCD)、MRA检查均未见明显异常。胸部CT显示双肺间质纹理增多, 多发“磨玻璃”样影。腹部超声显示轻度脂肪肝, 其余未见明显异常。超声心动图和下肢深静脉超声检查未见异常。针刺试验阴性。神经心理学测验: 简易智能状态检查量表(MMSE)评分 21分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 13分。临床诊断: 神经白塞综合征。

治疗方案为予以甲泼尼龙 80 mg/d、环磷酰胺 0.20 g (隔日 1次) 静脉滴注, 连续治疗 2周后改为甲泼尼龙 48 mg/d 口服并规律减量; 治疗期间复查实验室指标血清丙氨酸转氨酶水平显著升高(200 U/L), 考虑与环磷酰胺有关, 改为硫唑嘌呤 50 mg/d 口服和保护肝功能治疗[多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg (3次/d) 口服]。住院期间, 间断鞘内注射甲氨蝶呤 10 mg 和地塞米松 10 mg, 并多次复查乙型肝炎病毒 DNA < 10³ 拷贝/ml, 暂未行抗病毒治疗。连续治疗 15 d后, 临床症状明显好转, 左上肢肌力恢复至 5级、左下肢 5级, 再次行头部 MRI 检查, 脑干和丘脑病灶较前缩小(图 2), 遂出院。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为青年男性, 急性发病, 反复发作, 呈阶梯样病程近 2年。临床主要表现为左侧肢体无力、行走不稳, 伴言语模糊、饮水呛咳、性格改变、认知功能减退,

治疗后略有改善。近 10余年来反复出现痛性口腔溃疡、视物模糊、外生殖器痛性病变。体格检查: 高级智能下降, 左眼视力下降, 左侧瞳孔形态不规则, 双侧软腭抬举无力, 左侧肢体肌力下降、肌张力略高, 四肢腱反射亢进, 双侧掌颌反射、病理征阳性, 左下肢音叉振动觉减退。头部 MRI 检查显示, 右侧脑干和丘脑多发长 T₂信号。定位诊断: 左侧肢体无力, 双侧病理征阳性, 锥体束定位明确; 构音欠清晰, 呈强笑面容, 双侧软腭抬举无力, 双侧掌颌反射阳性, 定位于皮质核束、舌咽神经和迷走神经核团; 认知功能减退, 定位于皮质和皮质下联系纤维。定性诊断: 患者为青年男性, 呈阶梯样病程, 症状逐渐加重, 临床主要表现为左侧肢体无力, 伴高级智能下降, 既往反复痛性口腔溃疡和眼部症状, 可疑外生殖器溃疡, 首先考虑神经白塞综合征。神经白塞综合征为系统性血管炎, 大、中、小动静脉均可受累, 临床症状多样, 典型中枢神经系统实质受累主要表现为中线结构病变, 如脑干、丘脑等部位, 缓解后病灶可消退, 可能与以小静脉受累为主有关。在病情活动期, 腰椎穿刺脑脊液检查可见中性粒细胞比例增加, 少见与其他自身免疫性疾病, 可作为诊断线索之一。神经白塞综合征的诊断主要依靠临床表现, 包括口腔溃疡、皮肤表现、葡萄膜炎和针刺试验阳性等, 该例患者口腔溃疡、葡萄膜炎诊断明确, 外生殖器溃疡可疑, 背部皮肤可见散在毛囊炎, 虽针刺试验阴性, 但白塞综合征诊断基本明确, 且侵及颅内, 因此诊断考虑神经白塞综合征。应注意与以下疾病相鉴别: (1) 其他系统性和继发性血管炎, 如大动脉炎、结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮(SLE)等。该例患者无大动脉狭窄证据, 临床表现缺乏多系统损害表现, 自身免疫性抗体阴性, 不符合其他系统性血管炎、系统性红斑狼疮诊断。(2) 感染性血管炎, EB病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒螺旋体(TP)等感染引起的感染性血管炎。该例患者既往有乙型肝炎病史, 但目前病毒拷贝数目较低且其他感染指标

测均呈阴性,故不考虑其他感染性血管炎。(3)脑血管病,该例患者为青年男性,无明显脑血管病危险因素,不支持动脉粥样硬化,但可考虑血管结构异常相关疾病,如烟雾病、纤维肌性营养不良、Fabry病、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)等。前两者为大血管异常,TCD无特异性表现。后两者为小血管病变,该例患者临床类似常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病表现,但影像学无小血管病特征性病变,故不支持;Fabry病临床证据不充分。

眼科主治医师 患者近10年反复出现视物模糊,入院时体格检查左侧瞳孔形状不规则,直径约1mm;眼部B超显示双眼玻璃体轻度混浊,以左侧显著,诊断为双眼葡萄膜炎。可予醋酸泼尼松龙滴眼液4次/d、复方托吡卡胺滴眼液3次/d治疗。

神经科教授 患者为青年男性,呈阶梯样病程,临床表现和影像学检查提示脑干、丘脑受累为主,既往反复痛性口腔溃疡,双眼葡萄膜炎,外生殖器病变性质不明,体格检查可见强笑面容,吸吮反射、双侧掌颌反射、Babinski征和Chaddock征均阳性,结合辅助检查结果,目前诊断考虑神经白塞综合征;中枢神经系统血管炎。神经白塞综合征最常累及脑干,部分患者可表现为脑干脑炎,预后相对较好,反复发作可遗留软化灶、局部脑组织萎缩和神经系统后遗症(如肢体无力)。神经白塞综合征易合并结核病,该例患者虽无相关病情,若出现低热等症状,应警惕合并结核病的可能,可完善相关检查。应采取激素联合免疫抑制剂治疗,但需注意不良反应。

讨 论

白塞综合征是一种病因不明,可累及多系统的慢性自身免疫性疾病,其基本病理改变是血管炎,可累及全身大、中、小血管,尤以小静脉受累为主。中枢神经系统受累是白塞综合征的重症表现,可发生于2.20%~49.00%的患者^[1],是病残或病死原因之一。神经白塞综合征(NBS)的诊断主要依靠系统性血管炎表现,目前仍沿用发表于1990年的白塞病国际诊断标准^[2]。神经白塞综合征无特异性血清学指标,绝大多数患者可见脑脊液改变,表现为白细胞计数轻度升高、中性粒细胞比例增加,疾病早期可表现为中性粒细胞计数增加,后期以淋巴细胞炎症反应为主^[3]。Kidd等^[4]报告18例脑干型神经白塞综合征患者,腰椎穿刺脑脊液检查显示淋巴细胞为主的炎症反应,但普遍存在中性粒细胞(占9.50%),可与累及中枢神经系统的其他自身免疫性疾病相鉴别。该例患者脑脊液细胞学检查显示中性粒细胞比例0.10,与Kidd等^[4]的研究结果相符。

神经白塞综合征可分为实质性和非实质性,实质性以脑(膜)炎为主要表现,主要累及小血管,尤其是小静脉,光学显微镜下可见炎性细胞浸润^[3],脑干、基底节、丘脑和白质为实

质性神经白塞综合征好发部位,尤以脑干受累常见^[5-6],该例患者以脑干受累为主,影像学表现为急性期病灶呈长T₁、长T₂信号,DWI可见扩散指数升高,无明显高信号;急性期后病灶可明显缩小甚至消失,表明病变以小静脉淤血、组织水肿为主,而非动脉闭塞所致,可资与脑梗死相鉴别^[7-9]。非实质性神经白塞综合征以血管受累为主,约见于20%的患者,静脉窦血栓形成为其常见表现,亦可见颅内动脉瘤的报道^[3]。

神经白塞综合征治疗以激素和免疫抑制剂为主,常用药物包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等。实质性神经白塞综合征患者经激素治疗恢复良好,但仍有约1/3的患者可反复出现复发-缓解、1/3呈单向病程,其余则为进行性加重^[3]。

该例患者病程中反复出现痛性口腔溃疡、双眼葡萄膜炎,可疑外生殖器溃疡,以及反复出现复发-缓解的局灶性神经功能缺损,并以锥体束和脑干神经核团受累为主;影像学表现为以脑干为主、延伸至间脑的长T₂信号,DWI无明确高信号改变;脑脊液检测显示以淋巴细胞为主的炎症反应,同时存在10%的中性粒细胞;经激素和免疫抑制剂治疗后,临床症状和影像学表现均有改善,为典型神经白塞综合征。通过对患者例诊断与治疗经过的复习,进一步加深对神经白塞综合征的认识,增加临床经验。

参 考 文 献

- [1] Mohammed RH, Nasef A, Kewan HH, Al SM. Vascular neurobehcet disease: correlation with current disease activity forum and systemic vascular involvement. *Clin Rheumatol*, 2012, 31:1033-1040.
- [2] International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 1990, 335:1078-1080.
- [3] Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*, 2009, 8:192-204.
- [4] Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*, 1999, 122:2183-2194.
- [5] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşci B; Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*, 1999, 122:2171-2182.
- [6] Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Clin Radiol*, 2001, 56:485-494.
- [7] Guan HZ, Chen L, Wu QJ, Wang JM, Zhu YC, Ren HT, Cui LY. A clinical and cerebrospinal fluid cytology study of neuro-Behçet syndrome. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 19:1-4.[关鸿志, 陈琳, 吴庆军, 王建明, 朱以诚, 任海涛, 崔丽英. 神经白塞综合征的临床和脑脊液细胞学特点. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19: 1-4.]
- [8] Hiwatashi A, Garber T, Moritani T, Kinoshita T, Westesson PL. Diffusion-weighted MR imaging of neuro-Behçet's disease: a case report. *Neuroradiology*, 2003, 45:468-471.
- [9] Kang DW, Chu K, Cho JY, Koo JS, Yoon BW, Roh JK, Song IC, Chang KH. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in Neuro-Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70:412-413.

(收稿日期:2015-11-11)