

· 临床病理(例)讨论 ·

头痛 呕吐 四肢麻木无力

谢曼青 倪俊 彭斌 王建明 崔丽英

【关键词】 窦血栓形成, 颅内; 绒毛膜瘤; 病例报告

【Key words】 Sinus thrombosis, intracranial; Choriocarcinoma; Case reports

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.028

A 37-year-old woman with a history of choriocarcinoma developed severe headache vomiting and extremities numbness

XIE Man-qing, NI Jun, PENG Bin, WANG Jian-ming, 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: pumchcly@yahoo.com.cn)

病历摘要

患者 女性, 37 岁。主因绒毛膜癌(绒癌)4 个月, 头痛、呕吐 1 月余, 四肢麻木、无力 10 d, 于 2011 年 1 月 24 日入院。患者曾于 2010 年 11 月被我院妇产科诊断为绒癌 III 期, 并行第 1 程药物化疗。2010 年 12 月 19 日后逐渐出现头痛, 呈双侧额顶部持续性跳痛, 程度较轻, 尚可耐受; 2011 年 1 月 6 日第 3 程药物化疗开始后头痛症状加重, 伴恶心、呕吐(为胃内容物), 10 余次/d, 2011 年 1 月 11 日完成第 3 程化疗后头痛、恶心、呕吐症状仍未缓解, 同时伴双眼向左注视复视, 视物模糊, 但不伴意识障碍、肢体麻木、无力等症状与体征。遂于我院内科急诊, 实验室检查血清钾离子 2.80 mmol/L (3.50 ~ 5.50 mmol/L)、钠离子 128 mmol/L (135 ~ 145 mmol/L), 给予补液、抑酸等治疗, 恶心、呕吐症状有所缓解, 1 月 14 日无诱因突然出现右侧肢体麻木、无力, 伴小便失禁, 遂邀神经内科会诊。查体右侧中枢性面、舌瘫, 眼动充分、无复视。右侧肢体肌力 3 级, 右侧针刺觉减退、左侧肢体肌力 5 级, 可疑 T₈₋₁₀ 节段针刺觉减退(背部未查出相应节段感觉障碍); 四肢腱反射降低, 双侧病理征阳性, 右侧指数较高; 颈部无明显抵抗。头部 CT 检查显示, 枕部大脑镰区、右侧枕叶高密度影。头部 MRI 扫描双侧额叶皮质及皮质下可见长 T₂ 异常信号, DWI 呈高信号, 考虑静脉性脑梗死; 可疑颅内转移瘤。磁共振静脉血管造影术(MRV)上矢状窦、窦汇、双侧横窦、左侧乙状窦及颈内静脉均未明显显影(图 1)。实验室检查: 止血与凝血功能试验 D-二聚体 0.31 mg/L (0 ~ 0.42 mg/L), 血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位 (β-hCG) 5×10^{-3} IU/L ($< 5 \times 10^{-3}$ IU/L); 脑脊液压力 300 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81×10^{-3} kPa), 无色透

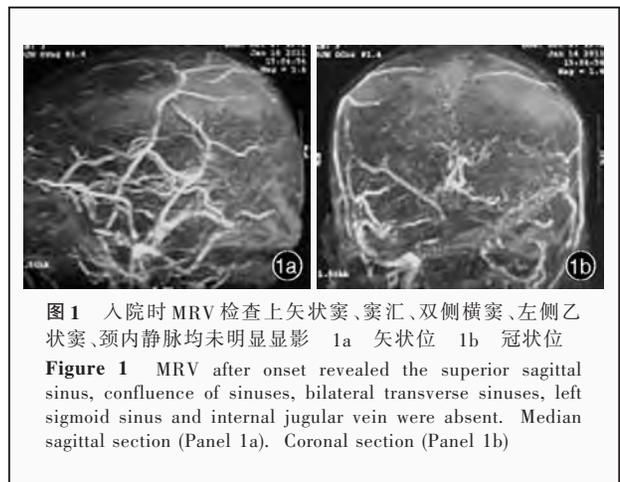


图 1 入院时 MRV 检查上矢状窦、窦汇、双侧横窦、左侧乙状窦、颈内静脉均未明显显影 1a 矢状位 1b 冠状位
Figure 1 MRV after onset revealed the superior sagittal sinus, confluence of sinuses, bilateral transverse sinuses, left sigmoid sinus and internal jugular vein were absent. Median sagittal section (Panel 1a). Coronal section (Panel 1b)

明, 细胞总数 2240 个, 白细胞计数 2 个, 细胞学检测于正常值范围。临床诊断: 考虑颅内静脉窦血栓形成。并请妇产科会诊, 考虑基础病(绒癌)无绝对抗凝治疗禁忌证, 遂于 1 月 14 日下午转入抢救室, 持续肝素 2 ml/h 静脉泵入行抗凝治疗, 辅以甘露醇、甘油果糖等脱水药物降低颅内压, 监测活化部分凝血活酶时间 (APTT) 41.90 ~ 56.50 s (22.70 ~ 31.80 s)。1 月 16 日患者主诉头痛症状明显加重, 呈持续性胀痛, 随之出现精神淡漠, 伴左上肢麻胀感, 呈非持续性, 左上肢活动困难。次日出现发作性左侧肢体抽搐 2 次, 伴意识障碍及头颈部向左转动, 持续数十秒后可自行缓解, 遂予以咪达唑仑(力月西)静脉注射。神经科查体: 双侧瞳孔等大、等圆, 眼球外展稍露白, 无复视; 示齿口角不偏, 伸舌居中; 左侧肢体未见自主活动, 右上肢可抬高床面, 右手握力 5 级, 右下肢可屈曲立于床面, 左侧面部及左侧上下肢针刺觉减退; 双侧下肢 Babinski 征、Chaddock 征阳性, 颈项抵抗可疑。复查头部 CT 显示, 右侧额顶叶交界部位新发片状高密度影, 考虑脑出血。1 月 17 日、18 日两次复查 CT 均显示, 右侧额顶叶出血面积逐渐扩大, 周围可见低密度水肿带。同时实验室检查血白

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

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

细胞计数 $1.85 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$]、血红蛋白 $108 g/L$ ($110 \sim 150 g/L$)、血小板计数 $40 \times 10^9/L$ [$(100 \sim 300) \times 10^9/L$]; 凝血功能试验 APTT 为 $54.70 s$ 。神经内科会诊考虑可能为静脉窦血栓进展导致静脉回流障碍所致,但不排除与肝素抗凝及血小板计数明显降低有关,建议权衡利弊继续施行抗凝治疗。血液科会诊考虑患者血小板计数下降可能为药物化疗后骨髓抑制,不排除肝素诱导血小板减少症,建议:肝素改为阿加曲班,待 APTT 指标调至正常参考值 $1.50 \sim 3.00$ 倍及血小板计数恢复至正常值范围内 2 d 后加用华法林抗凝,若出现血小板计数下降且 $< 30 \times 10^9/L$,可停止抗凝治疗。遂于 1 月 18 日将肝素改为阿加曲班($10 mg/h$)静脉泵入,并辅助应用口服左乙拉西坦片(开浦兰) $500 mg(2 次/d)$ 抗癫痫发作及加强脱水。1 月 19~20 日患者曾出现意识障碍、嗜睡,呼之可睁眼、简单对答。实验室检查血小板计数 $102 \times 10^9/L$,其余各项基本于正常值范围。遂于 1 月 20 日改为低分子肝素 $6000 IU$ 皮下注射,1 次/12 h。1 月 21 日患者神志转清,头痛、恶心、呕吐等症状有所好转,但左侧肢体无力、麻木症状无明显改变。为进一步明确诊断及治疗收入我科。

既往史 2009 年 10 月 19 日孕足月行剖宫产术,此后一直母乳喂养婴儿,未见月经来潮。2010 年 9 月持续阴道大量出血,于我院妇产科就诊,实验室检查血清 β -hCG 明显升高,诊断为“绒癌”,分别于 2010 年 11 月 23 日、2010 年 12 月及 2011 年 1 月 6 日行 3 程药物化疗。否认药物或食物过敏史。

月经婚育史 怀孕 2 次,生育 1 次。12 岁月经初潮,5~7/28~30 d,2010 年 12 月曾有月经来潮。平素月经量适中、色正常。适龄结婚,2006 年曾因妊娠 3 个月时胚胎停止发育而行人工流产术。

个人史、家族史 无特殊。

入院后体格检查 心率 $110 次/min$ 。神清语利,慢性病容,高级智能可。强迫头位,左侧眼球略突出,左角膜下方白色斑点状病灶。脊柱胸段明显压痛,脊旁肌肉压痛。脑神经检查双眼外展露白,否认复视;双侧鼻唇沟对称,示齿口角不偏,双侧咽反射灵敏,转头、耸肩、抬头查体不配合,其余脑神经检查无异常。四肢肌张力正常,左侧肢体肌力 0 级;右上肢近端肌力 3 级,远端 5 级,右下肢肌力 4 级;四肢腱反射对称减弱;双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性;左侧肢体针刺觉减退,双侧下肢髌关节以下音叉振动觉减退,左下肢关节位置觉减退。右手轮替、指鼻尚可,右下肢跟-膝-胫试验欠稳准。颈项抵抗阳性,颈胸距 4 指,Lasague 征阳性,Kernig 征阳性,Brudzinski 征阴性。

诊断及治疗经过 患者入院后予低分子肝素抗凝、左乙拉西坦控制癫痫发作,甘露醇、甘油果糖脱水降低颅内压,抑酸、保肝及营养神经等治疗,头痛、呕吐、肢体无力等症状与体征明显缓解。入院后完善相关检查:(1)一般检查,白细胞计数 $7.99 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $109 g/L$ 、血小板计数 $170 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 $0.73(0.50 \sim 0.75)$,红细胞沉降率 $61 mm/h$ 。(2)血液代谢物,碱性磷酸酶(ALP) $163 U/L(30 \sim 120 U/L)$ 、

乳酸脱氢酶(LDH) $301 U/L(97 \sim 270 U/L)$ 。(3)肝功能试验,丙氨酸转氨酶(ALT) $210 U/L(5 \sim 40 U/L)$, γ -谷氨酰转肽酶(GGT) $318 U/L(10 \sim 67 U/L)$,天冬氨酸转氨酶(AST) $64 U/L(5 \sim 37 U/L)$ 。(4)内分泌功能,血清 β -hCG 为 $0.30 IU/L(< 5 IU/L)$ 。(5)尿液、粪便,大便隐血试验(OB)阳性。(6)临床免疫学检验,CH50 $63.40 kU/L(50 \sim 100 kU/L)$ 、C3 $1.57 g/L(0.80 \sim 1.20 g/L)$ 、抗可提取核抗原(ENA)阴性、狼疮抗凝物 $39.70 s(27 \sim 41 s)$ 。B 超检查子宫后壁呈低回声,右侧卵巢囊肿。2011 年 2 月 13 日转入妇产科接受药物化疗,2 月 16 日因胃肠道反应严重停药,2 月 17 日主诉左侧季肋部麻木感明显,遂转回神经内科,胸椎 MRI 检查未见明显异常。血液科会诊建议继续应用低分子肝素抗凝,至绒癌药物化疗结束后再过渡至口服华法林。

临床讨论

神经内科主治医师 该例患者定位诊断考虑以下几项:

(1)患者先后出现左侧肢体及右侧肢体无力、肌力减退,以及双侧 Babinski 征、Chaddock 征均阳性,可定位于双侧锥体束,结合头部 MRI 双侧额叶皮质及皮质下病灶,考虑额叶中央前回运动区病变可能。(2)患者先后出现右侧肢体及左侧偏身针刺觉减退,定位于双侧脊髓丘脑束,结合 MRI 双侧额叶皮质及皮质下病灶,考虑额叶中央后回感觉区病变。(3)入院后体格检查颈项抵抗阳性、Kernig 征阳性、直腿抬高试验阳性,病变定位于脑膜。(4)四肢腱反射降低,双侧髌关节以下音叉振动觉减退,定位于周围神经。(5)双眼外展不到边,定位于双侧展神经核及核下,不排除与颅内高压有关。结合该患者临床表现及影像学结果,颅内静脉窦血栓的定性诊断明确,继发静脉性梗死及出血。应注意与以下疾病相鉴别:(1)绒癌脑转移。该患者为绒癌 III 期,继发肺转移,肿瘤细胞可经血行播散至颅内,导致静脉瘤栓,而继发颅内静脉窦血栓。治疗过程中头部 CT 扫描显示右侧额顶叶皮质下脑出血,因此亦不能排除脑转移瘤继发出血的可能。(2)易栓症。该患者为青年女性,既往有 1 次胚胎停止发育病史,本次病程中曾出现血小板计数降低,需警惕有无抗磷脂综合征等易栓症存在。同时患者年龄为免疫系统疾病好发年龄,结合病史需警惕有无系统性红斑狼疮等免疫系统疾病。入院后需完善临床免疫学相关抗体的实验室检查,以明确诊断。

神经内科教授 该患者以头痛、恶心、呕吐发病,随后出现神经系统局灶性体征,结合影像学及腰椎穿刺结果,可以排除肿瘤颅内转移的可能,应考虑颅内静脉窦血栓的诊断,且血栓范围广泛,继发静脉性梗死。在抗凝治疗过程中出现颅内出血,病因方面不排除与抗凝治疗有关,亦需考虑静脉回流受阻致静脉破裂出血所致,权衡利弊后可继续施行抗凝治疗,但需严密观察患者神经系统症状与体征,监测出血量,必要时可考虑外科手术降低颅内压力。病因方面虽然考虑与肿瘤造成的高凝状态有关,但也不能排除药物化疗期间导致的频繁恶心、呕吐继发脱水。

随 访

患者出院后 9 个月随访,绒癌药物化疗已进行 9 程,复查血清β-hCG 于正常值范围,已完成药物化疗。化疗期间予以低分子肝素 6000 IU 皮下注射,1 次/12 h,连续治疗 6 个月,化疗结束后改为华法林口服 3 mg,1 次/d,治疗 3 个月后停药。由于偶有癫痫发作,因此给予左乙拉西坦 500 mg 口服,2 次/d,行抗癫痫治疗。肢体活动恢复良好。神经科检查神清、语利,脑神经无异常。四肢肌力 5 级,余无明显神经系统定位体征。复查头部 MRV(2011 年 11 月 24 日)显示,左侧横窦显影浅淡,上矢状窦纤细,其余无异常,静脉窦显影明显改善(图 2)。

讨 论

颅内静脉窦血栓是一组由多种原因引起的脑静脉回流受阻所致的临床危重疾病,不同于脑动脉卒中,其高发人群以年轻人群为主,因此早期诊断、早期治疗具有重要意义。传统意义上的颅内静脉窦血栓的病因通常被分为两大类:感染性和非感染性,但随着抗生素的广泛应用,目前临床上更多见的是非感染性病例。虽然目前文献报道的致病原因有百余种,但仍有 15%~20% 的病例病因不明^[1]。产褥期静脉窦血栓多发生于产后 3 周内,约有 15% 的病例出现在生产后的最初 48 h 内。妊娠期及产褥期妇女静脉窦血栓形成的病理生理学机制是生产过程中的高凝状态,脱水及缺铁性贫血亦为诱发因素^[2]。绒癌是一种继发于正常或异常妊娠之后的滋养细胞肿瘤,主要经血行播散,转移发生早且广泛,由于滋养细胞的生长特点之一是破坏血管,各转移部位症状的共同特点是局部出血,当可疑脑转移时,可测定脑脊液中的β-hCG,并与血清β-hCG 比较,当血清与脑脊液中的β-hCG 比例 < 20 : 1 时,即应考虑脑转移的可能。该例患者尚伴有颅内出血,病因方面考虑静脉回流受阻致静脉破裂出血或转移灶破裂出血,但根据该患者脑脊液β-hCG 水平及影像学特点,可排除颅内转移。目前关于绒癌并发颅内静脉窦血栓的

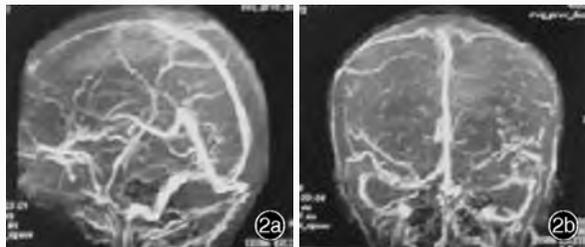


图 2 随访时头部 MRV 检查显示,左侧横窦显影浅淡,上矢状窦纤细,与入院时影像对比静脉窦显影明显改善 2a 矢状位 2b 冠状位

Figure 2 MRV during the follow up revealed those affected sinuses and veins were recanalized. Median sagittal section (Panel 2a). Coronal section (Panel 2b)

表 1 颅内静脉窦血栓的常见病因

Table 1. The most frequent causes of cerebral venous thrombosis

病因	病因
系统性疾病	消化系统疾病
妊娠和产褥期	炎症性肠病
药物:口服避孕药	肝硬化
糖皮质激素	心脏疾病
恶性增生性疾病	先天性心脏病
白血病	心功能衰竭
淋巴瘤	局灶性病变
自身免疫性疾病	感染
白塞病	硬膜外:乳突炎、鼻窦炎、面部蜂窝织炎
系统性红斑狼疮	硬膜内和实质内:脓肿、脑膜炎
颞动脉炎	肿瘤
感染性疾病	脑膜瘤
细菌	转移瘤
病毒	医源性
真菌	颈静脉导管插入术
寄生虫	腰椎穿刺术
血液系统疾病	其他
红细胞增多症	肾病综合征
阵发性血红蛋白尿	剥脱性皮炎
严重脱水	脑梗死和脑出血
外科手术	动-静脉畸形
出血功能障碍	蛛网膜囊肿
抗凝血酶Ⅲ缺乏	颈内静脉压迫症
蛋白 C 和蛋白 S 缺乏	病因不明
抗磷脂抗体综合征	
弥漫性血管内凝血	

病例报道较少见,May 等^[3]报告 1 例绒癌并发颅内静脉窦血栓患者,女性,33 岁,以头痛发病,随后出现右侧周围性面瘫,经抗凝治疗,预后良好。国内尚未见相关报道,因此绒癌患者出现颅内出血病灶,需注意与颅内转移和静脉窦血栓形成相鉴别,这对进一步确定治疗方案至关重要。临床较为常见的颅内静脉窦血栓形成的病因参见表 1。

颅内静脉窦血栓的临床表现十分复杂,取决于受累静脉窦和静脉的部位及范围,根据其发病形式可分为急性、亚急性及慢性。Gosk-Bierska 等^[4]对 154 例静脉窦血栓患者的临床表现进行临床观察,发现约 87% 的患者表现有头痛,26.60% 癫痫发作,24.70% 伴恶心、呕吐,23.30% 存在局灶性神经功能缺损症状与体征。Boussier 和 Ferro^[5]总结了静脉窦血栓的 4 大临床主征:(1)局灶症状,可与头痛、癫痫发作等同时存在。(2)颅内高压症状,头痛、恶心、呕吐和视乳头水肿。(3)弥漫性亚急性脑病,高级智能活动减退。(4)海绵窦综合征,痛性眼肌麻痹、球结膜水肿和眼球突出。该例患者临

床表现无特异性。

由于颅内静脉窦血栓的临床表现缺乏特异性,单纯依靠临床症状与体征很难明确诊断,辅助检查,特别是影像学检查对诊断具有重要意义。目前临床常用的影像学检查方法包括 CT 及 CT 静脉血管成像术(CTV),头部 MRI 及 MRV,其中 MRV 被认为是目前效果最佳的无创性颅内静脉成像方法。数字减影血管造影术(DSA)可直接显示血栓部位和轮廓,但因其为有创检查,故不作为首选方法。近年, MRI-T₂ 和磁敏感加权成像(SWI)对识别急性和亚急性血栓具有较好的诊断价值,结合常规 MRI 扫描序列和 MRV,其已成为脑静脉和静脉窦血栓形成最有价值的无创性检测方法,且临床应用亦十分广泛。脑脊液检查压力升高同时辅助脑脊液常规及化合物检测结果,亦可鉴别感染及非感染性诱因。

治疗方法,一般采取对症支持治疗、抗凝治疗、血管内介入治疗和外科手术治疗。对症支持治疗主要包括维持生命体征平稳及酸碱电解质平衡,甘露醇脱水降低颅内压和抗癫痫治疗。虽然 35%~45% 的静脉窦血栓患者会出现癫痫发作,但并不推荐预防性应用抗癫痫药物,对于发病早期即出现癫痫发作同时并发颅内出血或皮质下静脉梗死的患者,推荐尽早服用抗癫痫药物治疗^[6-7]。不推荐应用皮质类固醇激素,因其非但不会减轻血管源性水肿,还会使存在脑实质损害的患者预后更差^[8]。肝素抗凝药物的安全性及有效性在临床应用过程中已经被越来越多的证据所证实,普通肝素及低分子肝素各有利弊,以何药作为首选治疗药物尚未在临床达成共识。当患者度过急性期后,如无明确禁忌证可考虑过渡至口服抗凝药物。如静脉窦血栓患者有明确的短暂的可纠正的病因,如感染、外伤或妊娠等,一般推荐口服抗凝药物,维持治疗 3 个月即可;对于有较高复发风险的患者,推荐抗凝药物治疗 6~12 个月。血管内治疗的方法包括局部药物溶栓及机械取栓,但目前尚无充足的证据证明上述方法可

使患者获益。而去骨瓣减压术则主要适用于临床表现为严重颅内高压的患者。

影像学诊断技术的发展,使得静脉窦血栓的早期诊断及治疗成为可能,使患者预后改善,病死率明显降低。有研究显示,年龄 > 37 岁、男性、意识水平降低、深部静脉血栓形成、颅后窝病变等,均提示患者预后不良,而单纯颅内高压及年轻患者则预后良好^[9]。

参 考 文 献

- [1] Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia*, 2011, 26:488-498.
- [2] Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 2006, 107:2766-2773.
- [3] May T, Rabinow S, Berkowitz RS, et al. Cerebral venous sinus thrombosis presenting as cerebral metastasis in a patient with choriocarcinoma following a non-molar gestation. *Gynecol Oncol*, 2011, 122:199-200.
- [4] Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology*, 2006, 67:814-819.
- [5] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*, 2007, 6:162-170.
- [6] Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, et al. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(1/2):78-83.
- [7] Dentali F, Gianni M, Crowther MA, et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*, 2006, 108: 1129-1134.
- [8] Canhao P, Cortesao A, Cabral M, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke*, 2008, 39:105-110.
- [9] Masuhr F, Busch M, Amberger N, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*, 2006, 13:852-856.

(收稿日期:2012-03-12)

第八届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会

为了推动我国帕金森病及其他运动障碍疾病研究领域的进一步发展,提高全国神经科医师对此类疾病的认识和诊治水平,由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和《中华神经科杂志》编辑委员会联合举办的“第八届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会”拟定于 2012 年 10 月在湖南省长沙市举办。将邀请著名专家授课,并进行大会论文交流。欢迎大家积极投稿。参会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。

1. 征文内容 有关帕金森病及其他运动障碍疾病(包括帕金森病、小舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)的基础和临床研究方面的论文均可投稿。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要(800~1000 字)1 份,请按照目的、方法、结果和结论格式书写,并于文眼下注明作者姓名、工作单位、通讯作者、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 采用邮寄或 Email 方式投稿均可。Email 地址:cjn@cma.org.cn 或 zhskzz@126.com。主题中请注明“帕金森病会议征文”字样。

4. 截稿日期 截稿日期 2012 年 8 月。以 Email 发送时间为准。

5. 联系方式 北京市东四西大街 42 号《中华神经科杂志》编辑部。邮政编码:100710。联系人:高蓓蕾。联系电话:(010) 85158265。传真:(010)85158380。Email 地址:zhskzz@126.com。