

· 血管性痴呆及其他痴呆 ·

麻痹性痴呆

汤荟冬 刘晓英

【关键词】 痴呆； 神经梅毒； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.009

神经梅毒(NS)是梅毒螺旋体(TP)侵犯脑膜和(或)脑实质引起的一种慢性中枢神经系统感染性疾病,而麻痹性痴呆(GPI or PD)则是神经梅毒最常见的类型。1882年, Bayle 首先报告麻痹性痴呆^[1], 1913年, Noguchi 和 Moore^[2]从神经梅毒患者的脑组织中分离获得梅毒螺旋体,得以明确其病因。在西方国家,麻痹性痴呆较少见,我国曾在 20 世纪 50 年代相对常见,至 60 年代后基本销声匿迹。改革开放以来,随着外来人口的增加,加之全球获得性免疫缺陷综合征(AIDS, 即艾滋病)进入快速增长期^[3], 我国神经梅毒发病率亦呈升高趋势,其中麻痹性痴呆仍然是其主要类型之一。麻痹性痴呆为可治疗性痴呆,故早期诊断、及时治疗,对患者病情、病程及预后均有裨益。随着我国社会老龄化进程的发展,其他原因引起的痴呆发病率也日渐上升。因此,有必要提高对麻痹性痴呆的认识水平,鉴别诊断和治疗麻痹性痴呆与其他原因所致痴呆。

一、病程及主要临床表现

麻痹性痴呆是梅毒感染晚期(神经梅毒)的常见表现,男性明显多于女性(7:1)。一般认为,麻痹性痴呆的潜伏期较长,由于时间久远大多数患者不能回忆首次感染神经梅毒的时间。麻痹性痴呆的潜伏期通常可达 15~20 年,但亦有感染后 2 年或者 30 年发病的病例报道^[4],麻痹性痴呆临床症状多变且不典型,易误诊为其他神经系统疾病和精神疾病。早期以抑郁、失眠为主要表现,随着疾病的进展,继而出现记忆力和智力障碍。由于麻痹性痴呆多有部分额叶损害症状,因此,患者可表现为情感

易变、人格改变等,其中 10% 患者呈现夸大妄想。临床体征包括舌、面部或手抖动而致书写困难、言语口齿不清;约半数患者可出现特征性瞳孔改变[阿-罗(Argyll-Robertson)瞳孔],以及腱反射降低(76%)和病理征(5%)。至疾病晚期,除上述症状,还可出现癫痫发作、双侧下肢痉挛性瘫痪、不能行走至卧床不起,直至死亡。麻痹性痴呆病程长短不一,数月数十年均可,平均病程为 3~5 年。部分患者还可伴有眼部病变,诸如视神经萎缩、脉络膜视网膜炎、视网膜色素变性(RP)等。

二、误诊原因

麻痹性痴呆误诊率极高,甚至比医疗检测水平较低的数十年前的误诊率更高。其原因有:(1)大部分有冶游史的患者出于各种原因不愿主动提供病史,故意隐瞒病史或因时间久远遗忘,加之患者家属不知情,从而增加了诊断难度。早期麻痹性痴呆易被误诊为精神分裂症或躁狂症等。因此,详细询问病史、了解病程进展变化是诊断该病的首要条件。(2)麻痹性痴呆临床表现复杂多样,可与任何功能性或器质性精神疾病的症状相似。近年来抗生素的广泛应用,亦改变了神经梅毒的自然病程,临床症状更趋多样化。其首发症状可包括癫痫发作、脑梗死、视神经损伤^[5,6],以及锥体外系症状^[7]、共济失调、小便失禁^[8-10]等,因此容易被误诊为其他神经系统疾病。除了详尽询问病史,细致的神经系统检查亦是诊断过程中不可或缺的环节。(3)由于麻痹性痴呆在我国已销声匿迹多年,目前尽管其发病率不断上升,但仍属神经系统少见疾病,临床医师对其尚不十分了解且其临床表现多变,因此,麻痹性痴呆易被误诊为诸如阿尔茨海默病(AD)、Korsakoff 综合征、多发性硬化(MS)、脑梗死等神经系统疾病,或精神分裂症、躁狂症等精神疾病。故提高对麻痹性痴呆的认识水平、鉴别诊断,以及积极治疗麻痹

基金项目:上海市科学技术委员会重大专项项目(项目编号:09DZ1950400);上海市科学技术委员会自然科学基金资助项目(项目编号:09ZR1419100)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科
通信作者:汤荟冬(Email:tanghuidong@medmail.com.cn)

性痴呆和其他原因引起的痴呆,将有助于麻痹性痴呆的诊断与治疗。

三、实验室检查及其临床意义

鉴于麻痹性痴呆临床表现的复杂性,因此,实验室检查即成为麻痹性痴呆确诊的有效方法。实验室检查内容主要涉及血清学和脑脊液检查,同时影像学检查技术的进展亦为麻痹性痴呆的诊断提供了新的视角。

1. 血清学检测 人体感染梅毒后4~10周其血液中即可产生抗类脂抗原的非特异性抗体和抗梅毒螺旋体抗原的特异性抗体,故血清学检测有助于明确患者是否感染过梅毒螺旋体。目前,国内最常用的检测抗类脂抗体的方法是梅毒快速血浆反应素试验(RPR)和甲苯胺红不加热血清试验(TRUST),也是对临床疑似患者和献血人员进行筛检的主要方法。检测抗梅毒螺旋体抗体的方法主要包括梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)和梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA),二者被作为梅毒快速血浆反应素试验和甲苯胺红不加热血清试验筛检阳性标本的确诊手段;在国家卫生部颁布的《性病诊断标准和处理原则》中,前者被列为常规试验方法,后者则为确认试验方法^[11]。(1)抗类脂抗体检测:血清抗非梅毒螺旋体抗体滴度以Ⅱ期梅毒感染患者最高,此后即使不经治疗也会自行逐渐降低,故约有30%的梅毒患者实验室检查呈现抗非梅毒螺旋体抗体反应阴性;而在接受抗梅毒治疗的患者中,抗非梅毒螺旋体抗体滴度降低更为迅速,大多数患者可于1年内转为阴性。由于患者体内的抗类脂抗体对药物治疗极其敏感,因此,亦可用于抗梅毒治疗的疗效判断。(2)抗梅毒螺旋体抗体检测:抗梅毒螺旋体抗体滴度的意义更加直接明了。无论患者接受抗梅毒药物治疗与否,或疾病处于活动期与否,绝大多数梅毒感染患者终其一生血液抗梅毒螺旋体抗体均呈阳性。但是,治疗2~4年约25%患者血清抗梅毒螺旋体抗体检测可呈阴性,且不受人类获得性免疫缺陷病毒(HIV,艾滋病病毒)感染的影响^[12]。

2. 脑脊液检测 血清学检测可明确梅毒感染,而脑脊液检测则有助于神经梅毒的诊断。Ghanema等^[13]的研究表明,脑脊液梅毒快速血浆反应素试验及CD4⁺细胞计数可将神经梅毒诊断率由86%提高至100%。而对于疑似合并感染神经梅毒和艾滋病的患者,若出现神经系统症状,脑脊液检测可以排

除神经梅毒;而对于无神经系统症状的患者,是否仍然应施行腰椎穿刺术以排除神经梅毒,目前尚存争议^[14,15]。

3. 影像学检查 大多数痴呆患者都具有脑萎缩的表现,影像学检查可反映脑萎缩的部位和严重程度。麻痹性痴呆患者的脑萎缩主要表现为全脑萎缩,但以额颞叶萎缩为主,典型者颞叶下内侧呈长T₁、长T₂异常信号^[16]。其机制可能是:梅毒螺旋体直接浸润神经组织并破坏脑结构,致使大脑广泛性萎缩、变性和神经细胞缺失、胶质细胞增生,皮质萎缩,脑沟增宽,脑室扩大。神经性痴呆患者的影像学改变无特异性,其诊断价值不如血清学和脑脊液指标,但若发现与年龄不符的脑萎缩应考虑到麻痹性痴呆。此外,¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET可用于发现颅内的神经梅毒病灶。但脑实质神经梅毒的¹⁸F-FDG PET表现缺乏特异性,单纯从影像学角度难以与中枢神经系统肿瘤相鉴别,二者均表现为低代谢活性^[10,17,18]。

四、治疗原则及预后

麻痹性痴呆未经治疗者,从发病到死亡的病程约数月或4~5年,长者可达10余年。首选治疗药物为青霉素。尽管,近数十年来抗生素发展迅速,但其他抗生素(如头孢曲松钠)的疗效仍不及青霉素,通过青霉素的治疗,麻痹性痴呆患者几乎可以“治愈”。因此,早期明确诊断和及时治疗对麻痹性痴呆患者至关重要。

国外推荐的治疗方案:苄星青霉素(18~24)×10⁶ U/d 静脉滴注,即(3~4)×10⁶ U/4 h,连续治疗10~14 d后,改为2.40×10⁶ U苄星青霉素肌内注射,1次/周,连续治疗1~3周,此方案国内有学者称为“五周方案”^[19]。我国多采用2001年美国疾病预防控制中心(CDC)推荐的神经梅毒治疗方案^[20]:水剂青霉素(180~240)×10³ U/d,1次/4 h或持续静脉滴注,连续治疗10~14 d;或者普鲁卡因青霉素2.40×10⁶ U/d 肌内注射,同时予丙磺舒2 g/d,分4次口服,连续治疗10~14 d,经上述常规治疗后继以肌内注射苄星青霉素2.40×10⁶ U,1次/周,连续注射3次。即使青霉素过敏患者,也建议尽量脱敏后再治疗,可通过小剂量、短间隔、多次注射青霉素的方法进行脱敏。行脱敏治疗的患者可表现有轻微的不良反应,如瘙痒、荨麻疹、哮喘等,一般只需对症处理即可,严重者可出现喉头水肿,需立即抢救。因此,

接受脱敏治疗的患者需在抢救设施完善的医疗单位就诊。值得注意的是:青霉素过敏患者需在脱敏治疗完成后 12 h 内进行青霉素治疗,若超过此时间则需重新接受脱敏治疗^[21]。经上述规范化治疗后,绝大多数麻痹性痴呆患者认知功能、震颤、抽搐、小便失禁等临床症状可以得到改善,尤以早期或症状轻微者疗效更佳。但仍有 25% 患者存在部分幻觉、妄想、语言能力减退、判断力下降等症状;部分患者在临床症状改善的同时,其血液及脑脊液梅毒快速血浆反应素试验和美国性病研究实验室试验(VDRL)抗体滴度也明显下降。

青霉素治疗较为严重的不良反应是导致赫氏反应(JHR)。首次接受青霉素治疗的患者,由于梅毒螺旋体被迅速杀死,释放出大量异种蛋白质引起急性免疫变态反应,于治疗后数小时出现寒战、高热、头痛、肌肉骨骼疼痛、皮肤潮红、恶心、心悸、多汗等全身症状,或各种原有梅毒损害症状加重表现,严重者甚至发生主动脉破裂。赫氏反应多发生于抗梅毒治疗后的第 1 个 24 h 内。国内文献报道,18 例接受青霉素治疗的麻痹性痴呆患者中 2 例发生赫氏反应,其中 1 例水剂青霉素钠初始治疗剂量为 8.40×10^6 U, 1 次/12 h 静脉滴注,治疗后 12 h 发生高热,且梅毒症状加重,最终死于赫氏反应^[22]。

五、小结

综上所述,麻痹性痴呆为一可治疗性痴呆,故早期诊断、及时治疗,患者可获得较为良好的预后。麻痹性痴呆临床表现复杂多样,加之实验室诊断可能出现假阴性结果,故易被误诊或漏诊。尽管,目前分子生物学和免疫学临床检测技术的快速发展或将可能带来敏感性和特异性更高的诊断方法,但加强对麻痹性痴呆的重视程度和相关知识的认识,更为紧迫和实际。虽然青霉素治疗存在一定的药物不良反应,但目前尚无更加有效的治疗方法可以替代青霉素的疗效。

参 考 文 献

- [1] Somasundaram O. Neuro syphilis: portrayals by Sir Arthur Conan Doyle. *Indian J Psychiatry*, 2009, 51:235-237.
- [2] Noguchi H, Moore JW. A demonstration of treponema pallidum in the brain in cases of general paralysis. *J Exp Med*, 1913, 17: 232-238.
- [3] Gitai LL, Jalali PS, Takayanagui OM. Neurosyphilis in the age of AIDS: clinical and laboratory features. *Neurol Sci*, 2009, 30: 465-470.
- [4] 张帆娟,李玲,张波,等. 神经梅毒 52 例临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:48-51.
- [5] 林丽芳. 神经梅毒 9 例临床分析. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17:1079-1080.
- [6] 宁玉萍,郑东,谭燕,等. 麻痹性痴呆 25 例临床分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32:347-348.
- [7] 张春山,林红. 麻痹性痴呆 12 例临床分析. *中外医疗*, 2008, (6):27.
- [8] 郑东,宁玉萍,邓少玲. 麻痹性痴呆 36 例临床分析. *广州医药*, 2006, 37:10-12.
- [9] Mehrabian S, Raycheva MR, Petrova EP, et al. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J*, 2009, 2:8334.
- [10] Luo W, Ouyang Z, Xu H, et al. The clinical analysis of general paresis with 5 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20: 490-493.
- [11] 王飞,黄艳春,吉军,等. 梅毒螺旋体抗体的 4 种血清学检测方法的应用评价. *新疆医科大学学报*, 2007, 30:250-252.
- [12] Zetola NM, Engelman J, Jensen TP, et al. Syphilis in the United States: an update for clinicians with an emphasis on HIV coinfection. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82:1091-1102.
- [13] Ghanema KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Lumbar puncture in HIV - infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*, 2009, 48:816-821.
- [14] Marra CM, Maxwell CL, Tantalò LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis*, 2008, 47:893-899.
- [15] Musher DM. Neurosyphilis: diagnosis and response to treatment. *Clin Infect Dis*, 2008, 47:900-902.
- [16] Yu Y, Wei M, Huang Y, et al. Clinical presentation and imaging of general paresis due to neurosyphilis in patients negative for human immunodeficiency virus. *J Clin Neurosci*, 2010, 17:308-310.
- [17] Lin M, Darwish BS, Chu J. Neurosyphilitic gumma on F18-2-fluro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography: an old disease investigated with a new technology. *J Clin Neurosci*, 2009, 16:410-412.
- [18] Darwish BS, Fowler A, Yang M, et al. Intracranial syphilitic gumma resembling malignant brain tumour: case report and review of literature. *J Clin Neurosci*, 2008, 15:308-310.
- [19] 郑东,徐莉萍,林建荣,等. 麻痹性痴呆远期预后观察. *广州医药*, 2008, 39:60-62.
- [20] Augenbraun MH. Treatment of syphilis 2001: nonpregnant adults. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(Suppl 2):187-190.
- [21] 蔡华华,徐祖森. 神经梅毒的诊断和治疗进展. *神经损伤与功能重建*, 2006, 1:177-179.
- [22] 曲红丽,童媛君. 麻痹性痴呆 18 例临床特点分析. *中国实用内科杂志*, 2006, 26:537.

(收稿日期:2010-05-07)