

临床推理：一例罕见的伴有癫痫发作和头痛的韦格纳肉芽肿病

Clinical Reasoning: A case of Wegener granulomatosis complicated by seizures and headaches

Curiouser and curiouser

G. Gorman, MRCP
M. Hutchinson, MD
N. Tubridy, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Niall Tubridy, Department of Neurology, St. Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland
n.tubridy@st-vincent's.ie

NEUROLOGY 2009;72:e11-e14. 何延波译；顾朱勤校

第一部分

一名 19 岁的男性，以“呕吐、尿色深 5 天”为主诉入院。其关节疼痛和关节肿胀 6 个月，以大关节更为明显；鼻衄反复发作，新近出现巩膜外层炎。患者明显消瘦，面色惨白，结膜充血，鼻梁变形。其血压正常 (115/60 mm Hg)，无发热 (35.5°C)。血生化指标提示正细胞性正色素性贫血和急性肾功能衰竭，肾活组织检查提示弥漫的新月体形成，同时伴有肾小球的节段性坏死性炎症和纤维素沉着。cANCA(抗中性粒细胞胞浆抗体)呈强阳性(滴度 1280；ELISA 酶联免疫吸附测定 PR3+)，据此诊断为韦格纳肉芽肿病。

患者依次行肾透析，类固醇激素及口服环磷酰胺治疗后出院回家。

一个月后，患者再次因急性发作的搏动性头痛伴呕吐、畏光及反复癫痫发作而需强烈镇静并住进重症监护室。患者出现发热 (38°C)，高血压 (165/95 mmHg)，肾功能异常 (尿素 29.1 mmol/L；肌酐 755 mmol/L；血钾 5.4 mmol/L)。查体未见局灶性神经功能缺损。

普通非强化头颅 CT 未见异常，钆强化的头颅 MRI 呈现出多个区域非强化高信号的小病灶，直径为 5-20 mm (图 A)。

思考题

1. 头颅 MRI 变化的可能病因是什么？
2. 从目前情况来看，你考虑需要其他哪项诊断性检测？

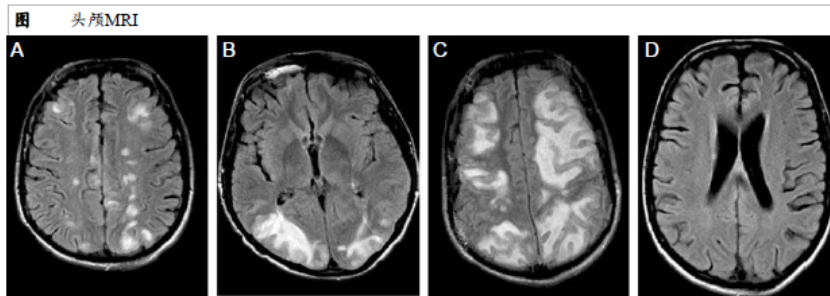


图 A. MRI FLAIR 轴位相显示在多个区域可见直径为 5-20 mm 的非强化的高信号小病灶
图 B. 一个月后在同样的位相显示病灶有进展，在顶枕区可见明显的病灶融合
图 C. 两个月后病灶进一步进展，除了累及枕叶和顶叶，额叶亦受累
图 D. 经过静脉注射环磷酰胺 6 个月的治疗，头颅 MRI FLAIR 轴位相上的病灶完全消退

请转至第二部分

From the Department of Neurology, St Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin, Ireland.
Disclosure: The authors report no disclosures.

第二部分

对提示有活动性感染的各项感染性指标进行筛查,包括中段尿培养、胸部 X 片、心电图及血培养,结果均为阴性。核磁共振成像及脑血管造影均正常,亦未见串珠样改变。发作后的脑电图是正常的。患者拒绝行腰椎穿刺术。服用免疫抑制剂治疗并加用口服苯妥英抗癫痫后出院回家。

一个月后患者因癫痫再次发作及中性粒细胞减少性脓毒血症而入院。查体血压正常,发热(38.6℃)。神经系统检查在正常范围内。头颅 MRI 再次显示局灶性的异常高信号,和前次入院病灶相同(图 A),cANCA 水平是低的(1:80)。给予中断环磷酰胺治疗,改为麦考酚酯治疗。一个月后患者因发热(38.5℃)和腹泻再一次入院。其主诉为短暂发作的视物模糊和中心视野缺损,但临床检查没有检测到明确的中心暗点。头颅 MRI 示顶枕区高信号病灶进一步增大(图 B)。脑脊液检查示:蛋白质、葡萄糖含量正常;未见细胞;JC 病毒检测结果为阴性。继而开始予抗细菌治疗

同时加强免疫抑制治疗。

然而,两个月后,患者因局灶性癫痫以及伴有先兆剧烈的血管搏动性偏头痛又一次入院。其主诉为发作性物体形象扭曲变形(macrosomatognosia)伴有手的“抱球感”,彩色光谱视觉现象就像万花筒或者像一个物体轻轻的从视野的左面串到视野的右面一样,时间流逝的感觉发生改变(可以理解为语言速度增加),以上这些事件即可预示着癫痫或是头痛的发作,或是二者的联合发作。患者还出现顽固的呃逆以及一连串的眩晕、共济失调、言语不清和眼球震颤事件的发作。查体:血压正常,发热(38.6℃),中性粒细胞减少。血浆抗癫痫药物浓度在正常范围内,cANCA(抗中性粒细胞胞浆抗体)结果阴性。

思考题

1. 用什么术语来表述该患者所描述的症状?
2. 该患者症状的假定解剖学基础是什么?

请转至第三部分

第三部分

该阶段的临床表现与爱丽丝漫游综合征 (Alice in Wonderland syndrome, AIW) 是一致的。1932 年寇曼第一次描述了 AIW 综合征的特征^[1]。但直到 1955 年托德才用这一词来表述空间、时间物体影像扭曲变形的现象^[2]。1865 年, 路易斯·卡莱尔以自己的偏头痛症候群为基础而提出爱丽丝式的转换, 使该现象以 AIW 综合征而著名, 不过这其中是存在着争议的^[3,4]。已有报道提示 AIW 综合征与偏头痛、癫痫、药物中毒、大脑大面积损伤 (尤其是枕叶、颞顶叶部位受累)、精神疾患、病毒感染、发热及血管炎有关^[5,6]。

身体本身与外界物体的错误感知 (运动幻觉、视物变形症)、人物形体的变大 (视物显大症) 或变小 (视物显小症)、视幻觉 (小人国样幻视)、时间的加速与减慢都可以归因于 AIW。它也可能与眩晕相关^[7]。该综合征的病因与解剖学基础尚未完全了解。刺激后

顶叶可以产生身体形象失真、眩晕及视物变形症^[8]。闪光、带色视觉光谱的阳性视觉现象 (就像一个万花筒效应) 和暗点这样的阴性视觉现象的解剖学基础在枕叶。另外, 头痛和呕吐亦可能起源于枕叶^[9]。

这些症状带来了更多的脑影像学变化。头颅 MRI 显示弥漫性脑白质异常高信号并呈戏剧性的阶段性进展, 除了双侧小脑损伤还累及了枕叶、顶叶及颞叶, 但这些病灶并未强化 (图 C)。

其潜在病因的鉴别诊断上, 应考虑可逆性脑白质病综合征 (RPLS) 与活动性脑血管炎相鉴别。

思考题

1. 如何处理韦格纳肉芽肿病合并脑并发症以及复发性中性粒细胞减少性脓毒血症的病例?
2. 如何监测对治疗的反应?

请转至第四部分

第四部分

予患者静脉注射改良剂量的环磷酰胺,同时严密监测骨髓抑制情况。积极治疗脓毒血症和血压波动。应用4倍平常剂量的抗癫痫药物治疗癫痫发作。以临床状态、系列C反应性蛋白与c-ANCA作为衡量治疗反应的标准,治疗6个月后患者恢复,影像学病灶完全消退,头痛、癫痫消失(图D)。但其仍需依赖肾透析。

讨论

我们提供具有AIW综合征特征的cANCA阳性的肾衰竭病例,该病例头颅MRI虽呈现出进展性但可逆的FLAIR相病灶,最初的鉴别诊断包括感染性疾病、进行性多灶性白质脑病、神经系统白塞氏病、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化、脑血管炎以及可逆性脑白质病综合征(RPLS)。脑脊液检查未提示炎症、感染或恶性病等异常。核磁共振血管成像及脑血管造影无血管炎证据,尽管这不能完全排除中枢神经系统血管炎,因为典型的韦格纳肉芽肿主要累及中小血管,它们并不能很好地被这些方法检测到。一系列钆强化的头颅MRI并未显示病灶强化,但伴有肾衰竭、脓毒血症、及临床上可能没有捕捉到的一过性血压变化,这些支持了RPLS的诊断。

RPLS由皮质下白质水肿引起,主要累及脑后区的白质,但亦可累及灰质和其他脑

区包括脑干、小脑。虽然大多数RPLS病例为单向病程,但复发病例已有报道^[10]。尽管在免疫抑制作用下,症状已不典型,但通常情况下症状复发的时间间隔为4个月。而且即使应用上述措施,临床症状及影像学上仍有进展。推荐强效免疫抑制,即使使用改良剂量,临床症状和影像学改变也可完全消退。我们认为改良剂量环磷酰胺免疫治疗可以诱导疾病缓解,挽救残存肾功能,减少无临床症状的系统性血压变化,从而降低脓毒血症的风险及免疫治疗本身带来的毒副作用,并由此改善大脑自我调节。

参考文献

1. Coleman SM. Misidentification and non recognition. *J Ment Sc* 1933;79:42-51.
2. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Canad Med Assoc J* 1955;73:701-704.
3. Blau JN. Somesthetic aura: the experience of "Alice in Wonderland." *Lancet* 1998;352:582.
4. Podoll K, Robinson D. Lewis Carroll's migraine experiences. *Lancet* 1999;353:1366.
5. Takaoka K, Takata T. "Alice in Wonderland" syndrome and Lilliputian hallucinations in a patient with a substance related disorder. *Psychopathology* 1999;32:47-49.
6. Hutslar M, Raemaekers VT, Doenges M, et al. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol* 2002;68:253-263.
7. Evans RW, Rolak LA. The Alice in Wonderland syndrome. *Headache* 2004;44:624-625.
8. Podoll K, Robinson D. Out-of-body experiences and related phenomena in migraine art. *Cephalalgia* 1999;19:886-896.
9. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493-521.
10. Lee V, Wijdicks E, Manno E, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210.