

误诊为短暂性脑缺血发作的狼疮脑病1例报道

郭文静,张璇,陈菲,张勇,肖成华

作者单位
徐州医科大学附属
医院神经内科
江苏 徐州 221000
收稿日期
2018-01-14
通讯作者
肖成华
xiaoch99@163.com

关键词 系统性红斑狼疮;狼疮脑病;误诊
中图分类号 R741;R593.24+1;R741.04 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.07.017
郭文静,张璇,陈菲,等. 误诊为短暂性脑缺血发作的狼疮脑病1例报道[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (7): 376-378.

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的自身免疫性结缔组织病,常好发于青年女性,累及如心肺、神经、肾脏、消化等多系统。狼疮脑病也称为神经精神狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE),是该病的严重并发症,有研究表明神经系统症状的介入成为住院患者的独立危险因素及警示标志,可能提示更差的预后^[1]。NPSLE可发生于该疾病的任何时期,且临床表现多样化,严重程度各异,诊治存在一定难度,尤其在初诊患者中,易误诊为脑血管病、癫痫、脑炎及其他脑病等。现将我科收治的1例以反复脑缺血发作为首发症状的NPSLE患者的临床资料整理如下,本例患者有2次明确的误诊病史,通过详细分析其发病过程及辅助检查结果,可为确诊和鉴别提供完整的思路,检视临床工作中忽略的诊断要点,同时探讨发病机制的进展和治疗经验。

1 病例资料

患者女,56岁,因“发作性言语不清、视物模糊、右手无力3 h”于2017年9月17日首次入住我院神经内科。既往史无特殊,3 h前无明显诱因突发言语不清,伴视物不清、右上肢持物无力,持续时间约20 min好转,稍感恶心,我院门诊以“短暂性脑缺血发作”收住院。查体:除言语欠流利,无其他明显阳性体征。入院后完善颅脑MRI平扫未示明显异常,头颈CTA提示轻度动脉粥样硬化性改变,心电图及心脏彩超未示明显异常,甲状腺彩超示甲状腺弥漫性增大,甲状腺多发实性结节:TI-RADS4类。超敏促甲状腺素(hypersensitive thyroid stimulating hormone, H-TSH):6.90 mIU/L,甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, A-TG):169.80 IU/mL,血尿粪常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、病毒全套、HCY、糖化血红蛋白均正常。诊断为:TIA,桥本氏病。给予阿司匹林等抗血小板药物,及左甲状腺素片1片 qd(50 μg),辅助以改善循环、稳定斑块药物应用,2017年9月25日症状好转出院。

出院4 d后,再次因“头晕伴行走不稳8 h”入住我院神经内科。头晕呈发作性,伴行走不稳,每次持续数分钟缓解,无视物旋转,感恶心。入院查体

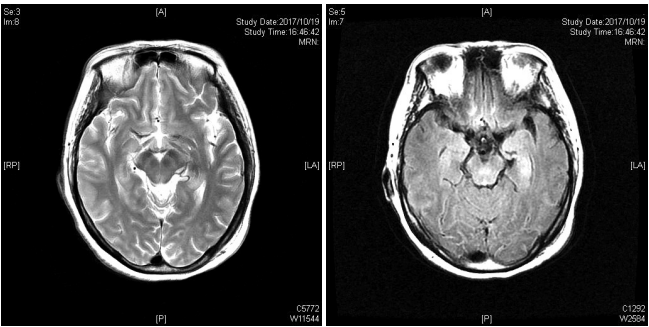
阴性,复查TSH 5.08 mIU/L, A-TG 142.80 IU/mL,复查颅脑MRI示右侧额叶及左侧脑室前角旁腔隙性缺血灶。诊断为:脑动脉供血不足,桥本氏病。治疗方案基本同前,患者症状减轻,2017年10月11日办理出院。在本次住院期间,患者间断出现轻微精神、行为异常,具体表现为:胡言乱语、幻觉、记忆减退、与家人交流减少,患者信教多年,亲属诉其平素心理言语状态异于常人,未予重视,我院曾加用氟哌噻吨美利曲辛片抗焦虑治疗。

2017年10月17日患者出现一过性双上肢抽搐,伴有意识丧失、牙关紧闭、舌咬伤、小便失禁,肢体抽搐持续1 min左右,停止后意识未恢复,家人送至我院急诊,神经系统查体:浅昏迷状态,言语不清,双瞳孔等大等圆,直径4.5 mm,对光反射迟钝,四肢肌力检查不配合,四肢肌张力增高,双下肢腱反射亢进,颈稍亢,克氏征可疑,双侧babinski征(—),余查体不配合。以“癫痫”收入我院神经内科ICU。

实验室检查:肝肾功能、病毒全套、女性肿瘤全套、血管炎蛋白酶抗体组合(PR3-Ab, MPO-Ab)、抗磷脂抗体、凝血功能、糖化血红蛋白、真菌G试验、脑脊液常规、脑脊液病毒套餐、脑脊液涂片找抗酸杆菌、墨汁染色、脑脊液脱落细胞学、脑脊液培养均未示明显异常。血钾3.22 mmol/L(参考值3.5~5.3 mmol/L),乳酸脱氢酶261 U/L(参考值110~240 U/L),肌酸激酶220 U/L(参考值20~180 U/L),肌酸激酶同工酶11.7 ng/mL(参考值0~3.61 ng/mL),肌钙蛋白T 281.4 ng/L(参考值<50 ng/L),脑钠肽前体2 352 pg/mL(参考值<226 pg/mL);血沉70 mm/h(参考值2~20 mm/h);血常规:白细胞计数18.6×10⁹/L,中性粒细胞百分比85.7%;脑脊液生化:葡萄糖4.38 mmol/L(参考值2.20~3.90 mmol/L),氯116.9 mmol/L(参考值119.0~129.0 mmol/L),蛋白1.60 g/L(参考值0.15~0.45 g/L);脑脊液免疫球蛋白:免疫球蛋白A 20.80 mg/L(参考值0~5 mg/L),免疫球蛋白M 1.81 mg/L(参考值0~1.3 mg/L);自身免疫系列:ANA(IFT法)阳性,均质型,ANA滴度1:320,抗PM100(++);双链DNA抗体206 IU/mL(参考值<200 IU/mL),抗核抗体102.18 units(参考

值<20 units);SS抗体谱定量:抗SSB抗体3.80 U/mL,抗SSA抗体:9.10 U/mL;脑脊液外送检测自身免疫性脑炎相关抗体阴性。

影像学检查:头胸CT(2017年10月17日):腔隙性缺血灶,两肺渗出性改变,两侧胸腔少量积液,甲状腺增大。颅脑MRI平扫+增强(2017年10月19日):左侧颞叶、海马可疑高信号。床旁视频脑电图(2017年10月20日):弥漫性慢波,未见痫样放电。彩超干燥综合症套餐(2017年11月13日):双侧腮腺、颌下腺未示明显异常声像。



注:T₂WI及T₂Flair显示左侧颞叶及海马区可疑高信号影,强化不明显

图1 2017年10月19日患者头颅MRI检查

诊治经过:诊断SLE、NPSLE后,给予甲泼尼龙联合丙种球蛋白冲击治疗,甲泼尼龙起始剂量为0.5 g qd,每3~5 d减半量,丙种球蛋白25 g qd 5 d,患者意识状态较前好转,未再出现癫痫发作,后予环磷酰胺0.8 g(累计剂量)冲击治疗、免疫吸附治疗3次,患者神志转清,言语流利,可配合完成指令动作,四肢肌力5级,未诉特殊不适,于2017年11月20日出院。嘱出院后规律服药:醋酸泼尼松龙片早50 mg 下午25 mg,硫酸羟氯喹0.2 g 2次/日,建议4周后复查肝肾功能、血常规等,入院再行环磷酰胺冲击治疗。

2 讨论

SLE是一种复杂的慢性自身免疫性疾病,病因目前尚不明确,伴有多种自身免疫性抗体形成,累及多个系统的组织器官,临床表现多样化。SLE好发于女性,早期、轻型患者日见增多,临床表现以皮肤损害、关节炎等较为常见,重症患者多累及肾脏、呼吸、神经系统等^[2]。

NPSLE是SLE损害中枢神经系统和周围神经而产生的症候群,涵盖神经和精神症状,因此得名,1999年美国风湿病学会(ACR)给出NPSLE的19种症状的标准命名,包括12种中枢神经系统表现及7种外周神经症状^[3]。此外,NPSLE尚分为局部和弥散性病变,前者包括局灶性脑部神经症状,后者主要指焦虑、精神错乱等症状。部分患者可出现多种症状叠加,且该症状可发生于狼疮的任何时期,NPSLE是狼疮的活动性表现。众所周知,SLE在育龄女性中发生率较高,但性别与NPSLE关联的支持证据仍十分有限,因为大多数研究没有为重要的混杂因素(如共患病)提供矫正^[4,5]。流行病学研究表明,NPSLE的患病率波动在4%~91%,发生率为8%~40%,如此大的差异性可能与样

本的人种选择、年龄、社会学特征、实验设计、随访时间及神经精神狼疮的诊断标准相关^[6,7]。Unterman等^[8]报告一项荟萃分析,纳入5 057例SLE患者,在前瞻性研究中,NPSLE的患病率为44.5%,回顾性研究为17.6%,频率上的差异主要是由于使用定义的不同和将神经系统事件归因于SLE的严格性。虽然,NPSLE的研究缺乏大规模的样本证据,大多数的数据都是从病例分析和病例报告中提取出来的,对于确切发生率的统计存在一定难度,但NPSLE在SLE患者中并不罕见,这一点可以肯定。同时,关于该病的争论焦点显现出来,即神经系统症状能否归因于SLE,在缺乏诊断金标准的情况下,NPSLE必定是一种排他性诊断,需严格排除其他疾病,如药物副作用、感染、代谢脑病等,还需要考虑共患病的可能。

关于诊断标准,30年来SLE的诊断标准不断得到完善,以最广泛应用于临床的美国风湿病学会(ACR)1997年修订版为基础,在2009年ACR年会上,SLE国际临床协作组提出新的SLE诊断标准^[9],并在2012年正式发表于其官方杂志。该标准分为免疫学和临床标准两部分,保留敏感性较高的临床表现,更加重视脏器受损,经欧洲主要的3个儿童狼疮中心验证报告显示,新标准敏感性达到98.7%,但特异性并不优于1997标准^[10]。关于NPSLE的诊断,1999年ACR给出NPSLE的19种症状,并给出病例对每种症状进行解释,即存在1种或1种以上该标准给出的神经精神症状的SLE患者,除外药物、感染等其他因素,结合神经影像学、脑电图、脑脊液等异常结果可诊断NPSLE^[3]。虽然该标准对SLE患者的神经系统事件进行分类,但在临床实践中的作用有限。这些定义中包含的几个中枢神经系统综合症(如头痛、焦虑、情绪障碍和轻度认知障碍)都是非特异性的。尽管在SLE患者中经常出现这些症状,但是否为SLE所致仍然存疑。还有一些中枢神经系统表现不包括在ACR的定义中,如视神经脊髓炎或可逆性后部脑病,已逐渐被认为与SLE有关^[11]。由于在诊断过程中所使用的检查缺乏特异性,Bortoluzzi等^[12]提出一种算法,可以帮助临床医生将神经系统事件归因到SLE。目前,在标准化评估后的多学科专家共识仍是诊断和分类NPSLE的最佳策略。在某些情况下,诊断必然是假定的,因此,必须对患者进行密切随访和再分析,避免错误分类和治疗。

一旦排除其他可能的原因,将患者的神经精神症状归因于SLE,就应该开始个体化治疗策略,具体取决于表现类型和严重程度。2010年,欧洲风湿病联盟发表一系列关于NPSLE管理的建议。这些患者的管理包括一般的治疗方法,这与其他非SLE患者具有相同的神经系统表现时并无区别。在适当的时候纠正加重因素,进行非药物干预和对症治疗^[13]。高剂量的糖皮质激素和静脉应用环磷酰胺仍是严重病例的治疗基础,也反映其潜在的炎症和自身免疫过程。若未达到疗效,则可使用利妥昔单抗、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换法。当患者出现轻度至中度神经精神表现,或维持治疗时,可考虑硫唑嘌呤和麦考酚酯。当症状反映血栓形成的基础过程时,抗凝和抗血小板药物是治疗的核心,特别是如果存在抗磷脂抗体或抗磷脂综合征。

本例患者为中年女性,缺乏长期发热、关节炎及皮疹表现,

入院后筛查亦未发现心、肺、肾脏损害表现,主要临床症状为急性发作性的言语不清、偏侧肢体无力,符合常见的短暂性脑缺血发作的临床表现,给予相应治疗后好转,时隔4 d后再次因头晕、行走不稳入院,复查亦无特殊发现,尤其是肾脏方面病损,因此误诊为脑动脉供血不足。实际上,两次误诊的经历,根源在于反复卒中的病因没有找到,该患者没有动脉粥样硬化的危险因素及表现,忽视了血沉、血管炎蛋白酶、抗磷脂抗体、SLE、干燥综合征的筛查,随后因癫痫发作再次入住神经科ICU后,才进行这一系列详细检查。线索其实一直存在,患者存在桥本氏甲状腺炎,往往这一类自身免疫性疾病是存在共患病的,在不符合桥本脑病的诊断前提下,血沉持续高于正常值,首次自身免疫系列检查又提示ANA滴度>1:320,立即要想到的内科疾病就是SLE,这主要依赖于ANA对SLE的特异性及敏感性。抗PM100(++)主要提示皮炎一类疾病。追问病史近期有脱发,精神行为异常、关节痛,进一步检查发现抗双链DNA抗体(+),胸部CT提示胸腔积液,符合2009年SLE的诊断标准。完善颅脑MRI平扫+增强见左颞叶、海马可疑高信号,缺乏特异性。同时脑脊液化验排除颅内感染因素,脑脊液自身免疫性脑炎抗体筛查阴性,干燥综合征筛查阴性,激素、丙种球蛋白治疗反应性较好,故诊断NPSLE基本明确,病程后半段给予免疫吸附、免疫抑制剂治疗后,患者意识状态好转,精神症状及癫痫未再发作,出院后随访病情平稳。

NPSLE的临床表现复杂,本例患者首诊于神经内科,以脑血管病形式起病,反复发作,常规抗栓治疗短暂好转,未行自身免疫相关因子的筛查,直至出现意识丧失、肢体抽搐而引起重视,最终找出病因,对因治疗后结局良好。反复的脑缺血发作可能与抗体介导的血管损伤和闭塞相关,自身抗体在NPSLE的发病过程中起到至关重要的作用,有研究表明其可致血管壁增厚、玻璃样变、出血坏死、栓塞、加速动脉粥样硬化进程^[14]。而大多数的研究仅报道NPSLE患者血清和/或脑脊液中某一抗体的高表达,都没有论证作为NPSLE或任何神经受累的特异性生物标记。虽然目前还没有发现特异性的自身抗体,但有几项研究证实抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)、抗核糖体P蛋白抗体与脑血管病和精神病有重要关联^[15]。机制的多样化决定临床表现的复杂性,早期诊断和鉴别NPSLE难度较大,相信随着研究的进展,可以找到更多参与NPSLE的自身抗体及炎症因子,为诊断和治疗提供新的思路。在临床工作中,对于无明显动脉粥样硬化危险因素的患者,尤其是中青年人群,反复卒中病史,需加强SLE相关抗体筛查,避免误诊漏诊,不能仅局限于症状好转,而要深究其

缘由,预防再次复发。怀疑SLE患者存在狼疮脑病时,需要多学科会诊,尽早确定或排除诊断,以免延误最佳治疗时机,影响患者今后的生活质量。

参考文献

[1] Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort [J]. J Rheumatol, 1992, 19: 1559-1565.

[2] 刘斌, 王庆, 朱里. 狼疮性脑病37例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 277, 282.

[3] [No authors listed]. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42: 599-608.

[4] Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations [J]. J Rheumatol, 1990, 17: 220-224.

[5] Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52: 2108-2115.

[6] Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6: 358-367.

[7] Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients [J]. Plos One, 2013, 8: e55843.

[8] Unterman A, Nolte JE, Boaz M, et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41: 1-11.

[9] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64: 2677 - 2686.

[10] Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multi-centre study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32: 440-444.

[11] Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60: 3378-3387.

[12] Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54: 891-898.

[13] Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 2074-2082.

[14] Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6: 358-367.

[15] Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. J Neurol, 2014, 261: 1706-1714.

(本文编辑:王晶)