

短暂头痛、神经功能缺损伴脑脊液淋巴细胞增多综合征 1 例报道并文献复习

罗珊珊

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)04-0409-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.04.017

短暂头痛、神经功能缺损伴脑脊液淋巴细胞增多综合征 (Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis, HaNDL) 于 1981 年由 Bartleson 首次报道,该病主要表现为偏头痛样头痛,伴神经功能障碍包括偏瘫、感觉障碍、语言障碍等发作性中枢神经系统症状,但视觉阳性症状少见。患者脑脊液淋巴细胞异常增多且病原学检查阴性。本病为良性自限性疾病,持续数小时至数天,一般在 3 个月内消退。患者多为青年,年龄 30~40 岁,无明显性别倾向。在临床中通常通过磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 和脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 检查进行诊断,并需要排除其他疾病^[2]。急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke, AIS) 和 HaNDL 的鉴别诊断必须尽快进行,以便决定是否进行腰椎穿刺诊断 HaNDL 或开始静脉溶栓治疗 AIS。在临床上这两种情况常常很难区分。

1 病 例

患者,男,31 岁,以“反复发作性左侧肢体麻木无力 1 周,加重伴剧烈头痛 1 d”入院。既往无脑血管病危险因素,无偏头痛病史及家族史。入院 1 周前无明显诱因出现发作性头晕及左侧肢体无力,5 分钟后完全缓解。共发作 2 次,未治疗。3 d 前出现发热、流涕伴左侧头痛,体温 37.5℃,予“布洛芬”对症治疗症状缓解;1 d 前出现左侧肢体及面部麻木伴左上肢无力,门诊行头颅计算机 x 线断层扫描 (Computed tomography, CT) 未见出血,予“阿司匹林、氯吡格雷”口服抗血小板聚集治疗;9 h 后出现阅读障碍,急诊予“阿替普酶”静脉溶栓治疗,溶栓开始约 5 min 后患者出现严重头痛,表现为左颞枕区持续性搏动性疼痛,伴恶心、呕吐,立即停止溶栓,完善头颅 CT 无出血,予“地佐辛”镇痛效果较差,予“地西泮”静推后患者渐入睡,患者醒后头痛减轻,患者严重头痛共持续约 5 h。

入院查体:体温 36.6℃,血压 110/56 mmHg,心、肺、腹部未见明显异常。神经系统查体:神志清楚,言语清晰流利,颅神经(-),四肢肌力、肌张力可,四肢腱反射(++),感觉、共济运动查体未见明显异常,双侧病理征未引出,脑膜刺激征(-)。

辅助检查:血常规、生化常规、凝血系列、心肌标志物、输

血前四项、同型半胱氨酸、甲状腺功能五项、肿瘤标志物八项、风湿免疫系列抗体谱均无明显异常。颅脑 MRI + 磁敏感加权成像 (Susceptibility weighted imaging, SWI) + 头颈磁共振血管成像 (Magnetic resonance angiography, MRA)、动态心电图、心脏彩超检查均无明显异常。右心声学造影示左心可见少-中量微泡显影 (考虑卵圆孔未闭)。脑电图示双侧额极、前额、中颞区中量中幅 θ 波。脑脊液检查:压力 210 mmH₂O,有核细胞 $189 \times 10^6/L$,单个核细胞 99%,糖及氯化物水平正常,蛋白水平 1.5 g/L。

给予阿昔洛韦抗病毒治疗 2 周后患者一直未再发作,好转出院;1 月后复查腰穿示压力 150 mmH₂O,有核细胞 $25.0 \times 10^6/L$,单个核细胞 95%,蛋白水平 0.24 g/L,脑脊液细胞学以淋巴细胞反应为主 (图 1),脑脊液二代测序未发现病毒、细菌、分枝杆菌、真菌、寄生虫、支原体等 (表 1),眼底检查未见异常 (图 2),复查脑电图正常。随访至今患者一直未再发作。不同时期脑脊液表现见表 2。

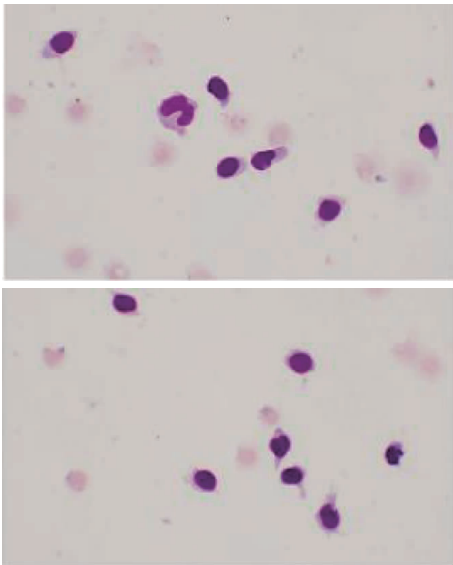


图 1 脑脊液检查 外观呈无色透明;脑脊液细胞分类:淋巴细胞 (正常 70%~80%) 91%,单核细胞 (正常 20%~30%) 7%,激活性单核细胞 (-),嗜中性粒细胞 2%,嗜酸性粒细胞 (-),嗜碱性粒细胞 (-),转移性淋巴细胞 (+),吞噬细胞 (-),浆细胞 (-),红细胞 (++) ,异型细胞 (-),新型隐球菌 (-);异常脑脊液细胞学,以淋巴细胞反应为主,可见散在新鲜红细胞

表 1 脑脊液二代测序

微生物或耐药基因	
病毒	未发现
细菌	未发现
分枝杆菌	未发现
真菌	未发现
寄生虫	未发现
支原体/衣原体/其他类型病原体	未发现
耐药基因	未发现

注:高置信度病原体加粗展示,低置信度病原体为正常字体;疑似背景微生物:豚鼠气单胞菌,人苍白杆菌,烟曲霉,近平滑念珠菌



图 2 眼底检查未见异常

2 讨论

本例患者为青年男性,主要表现为偏头痛样头痛发作、发作性中枢神经系统症状及脑脊液淋巴细胞异常增多且病原学检查阴性,颅脑 MRI 及 MRA 未见异常,符合国际头痛疾病分类第 3 版(International classification of headache disorders- III, ICHD- III)中 HaNDL 的诊断标准。

HaNDL 是一种排除性诊断,其中区分 HaNDL 与 AIS 是当务之急,以免错过静脉溶栓治疗时间窗。所有 HaNDL 患者均为中至重度头痛,单次头痛持续时间为 10min-3 周;神经功能缺损可在头痛前、头痛中或头痛后发生;所有患者均有 2 种或 2 种以上神经功能缺损包括偏瘫、偏身感觉障碍、语言障碍等,少数患者可伴有认知功能障碍和精神行为异常。颅神经功能缺损常表现为视神经、三叉神经、面神经和听神经损伤,目前尚没有其它颅神经损伤的报道。在 HaNDL(ICHD-III)的诊断标准中至少需要满足偏瘫、偏身感觉障碍、语言障碍中的一项。其中,语言障碍可以是孤立存在的神经功能缺损症状,HaNDL 患者不伴有肢体无力的语言障碍要较伴有肢体无力的语言障碍更为常见,本例患者

也存在头痛伴有单纯语言障碍。患者头痛和神经功能缺损症状可完全缓解,无任何后遗症。

尽管 HaNDL 的临床表现有一定的特异性,但仅凭临床表现不能除外 AIS。HaNDL 的影像学检查通常是正常的,但也有一些非特异性异常的报道,如轻度软脑膜强化或在发作期可见与神经功能缺损相关的局灶性低灌注。HaNDL 患者发作期有局灶性低灌注而弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)未见弥散受限,有助于与 AIS 鉴别。本研究完善了颅脑 MRI 及头颈 MRA 检查未找到缺血性病变及血管狭窄的证据。尽管 HaNDL 患者发作期脑电图可见弥漫或局灶性的慢波,但随着疾病的改善,脑电图非特异性异常可逐渐改善。

如果出现严重的头痛和神经功能缺损症状,需要进行多项检查,以排除病毒性脑炎、脑膜炎、莱姆病、神经梅毒、神经布鲁氏菌病、脑脓肿和中枢神经系统血管炎等,本患者完善了脑脊液二代测序未找到感染依据。风湿免疫系列抗体检测未见异常,排除了系统性免疫疾病导致的中枢神经系统损害。还应注意与偏瘫型偏头痛(与 CACNA1A 突变相关)相鉴别。与偏头痛发作机制类似,HaNDL 发作期可见局灶性低灌注,提示皮层扩散性抑制(Cortical spreading depression, CSD)可能是引起其神经系统症状的机制,但与偏头痛不同的是,HaNDL 可有脑脊液压力升高,淋巴细胞增多(10~760 个细胞/mL)及脑脊液蛋白水平增高,脑脊液淋巴细胞增多随着时间的推移而改善,大部分患者脑脊液细胞数在发病 3 个月内恢复正常,正如本例患者。

HaNDL 的发病机制尚不清楚,可能是由病毒[如人类疱疹病毒(Human herpes virus, HHV)-7、EB 病毒(EBV)、巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)、HHV-6]或其它病原体感染后的免疫反应引起的短暂的炎症过程,这将触发抗体及炎症因子的产生,它们作用于软脑膜血管,导致血管收缩和舒张,从而产生相关神经系统症状。约 1/2 的患者发病前有前驱感染症状,脑脊液淋巴细胞增多及单相病程支持这一假说。

目前 HaNDL 还没有统一的治疗标准。在所有病例报道中主要是使用抗病毒药物如阿昔洛韦来改善症状,部分患者也给予了激素治疗,部分患者因神经功能缺损接受了静脉溶栓治疗,但患者神经功能缺损的改善与溶栓和激素治疗无明显相关性。由于本病是 1 个自限性疾病,一般在 3 个月内可自行缓解,且症状发作时间短暂,不同治疗方案的疗效难以比较。临床上遇到头痛伴局灶性神经功能缺损的患者时应考虑到 HaNDL 的可能性,腰椎穿刺检查可避免误诊及漏诊。在无法与 AIS 鉴别的情况下静脉溶栓治疗似乎是安全的。

表 2 不同时期脑脊液检测

发病时间	脑脊液压力 (mmH ₂ O)	有核细胞计数 (× 10 ⁶ /L)	单个核细胞 百分比(%)	糖 (mmol/L)	蛋白 (g/L)	氯化物 (mmol/L)
2 d	210	189.0	99	2.20	1.50	123
2 周	185	102.0	99	2.81	1.285	127
1 个月	150	25.0	95	2.30	0.24	124
3 个月	95	4.0	75	2.50	0.33	116