

并发癫痫且继发肌酶水平升高的僵人综合征 1 例报道

何雪桃 陈洁玲 张玉虎

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0566-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.015

1 临床资料

患者,女,36岁,因“发作性大脑异样感14年余,双下肢僵硬3年”于2020年5月9日入院。患者2006年开始反复出现2种形式症状发作,一种是发作性大脑异样感,持续数秒,每周发作2~3次;一种是上述发作后继发神志不清、四肢僵硬或抽搐伴尿失禁,持续数分钟,每月发作1~2次;当地医院查头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常;脑电图表现不详,诊断为“癫痫”,先后予“丙戊酸钠缓释片,0.5 g, bid”、“卡马西平片,0.3 g, bid”、“左乙拉西坦片,1 g, bid”、“拉莫三嗪片,75 mg, bid”治疗,控制欠佳;入院前1年一直服用“拉莫三嗪片,75 mg, bid”治疗,平均每月发作1~2次。

患者于2013年怀孕时出现弯腰困难,分娩后症状无缓解,伴发作性腰背部疼痛,未重视;2017年起出现双下肢僵硬、行走困难,曾于外院诊为“腰椎病”,治疗无好转;2019年底出现双下肢发作性痉挛疼痛,右下肢明显,每次持续数秒,紧张或害怕、行走或用力时可诱发;1月前因站立时突发右下肢痉挛疼痛,向后跌倒致锁骨骨折,已于外院行锁骨内固定术;入院前1周起每天发作右下肢痉挛疼痛数十次,不能行走。

神经系统查体:意识清楚,对答切题,MMSE 28分,小学学历,体检欠合作;颅神经检查未见明显异常,双上肢肌力V级,双下肢肌力检查不配合,不能行走,需坐轮椅;双上肢肌张力正常,双下肢肌张力增高,四肢腱反射活跃,病理征阴性;深浅感觉检查未见明显异常;腰椎过度前凸,不能弯腰,右侧腹股沟可及一局部包块,质软,有压痛。实验室及辅助检查:血清肌酸激酶 2701 U/L(正常值 45~195 U/L),乳酸脱氢酶 320 U/L(正常值 120~250 U/L)。尿常规:尿胆红素(+)。血清、脑脊液谷氨酸脱羧酶 2(Anti-glutamic acid decarboxylase2, GAD65)抗体阳性。脑脊液检查细胞数正常,可见寡克隆 IgG 带。血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能、血糖、糖化血红蛋白、铜蓝蛋白、肿瘤指标均未见明显异常。头颅 MRI、弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)及磁共振脑血管成像(Magnetic resonance arteriography, MRA)未见异常。颈部、胸部、腰部 MRI 显示颈

椎退行性变(C5/6 椎间盘突出),胸椎、腰椎 MRI 未见异常。视频脑电图显示右侧枕区及右颞后区偶见不典型尖波。肌电图显示四肢运动及感觉神经传导速度、波幅正常范围。多导肌电图监测显示患者平卧静息状态下右侧髂腰肌可见肌颤搐电位呈节律性发放,大量不随意运动单位电位持续发放;其余被检肌肉均见持续不随意运动单位电位发放。静推 10 mg 安定观察 15 min-0.5 h,肌电图显示所有被检肌肉之前持续发放的运动单位电位消失,但右侧髂腰肌肌颤搐电位仍持续存在。患者右下肢痉挛性疼痛明显缓解,可独立行走,右侧腹股沟处仍有疼痛感,下蹲及弯腰不能。

诊治经过:患者反复发作性大脑异样感,期间伴有神志不清、四肢僵硬或抽搐的临床表现,脑电图见局灶不典型尖波,头颅 MRI 未见异常,无明显认知功能障碍及精神行为异常,脑脊液 GAD65 抗体阳性,服用多种抗癫痫药物治疗效果欠佳,根据 2017 年国际抗癫痫联盟(International league against epilepsy, ILAE)癫痫分类框架,考虑其发作类型为局灶性起源(颞叶可能),进展为双侧强直-阵挛发作,癫痫类型为兼有全面及局灶性癫痫,病因为免疫性。

患者进展性躯干及双下肢近端分布为主的肌肉僵硬、痛性痉挛发作,并猝倒,肌电图监测见主动肌及拮抗剂共同收缩,临床症状及电生理异常在使用安定后明显改善,血清和脑脊液 GAD65 抗体阳性,符合僵人综合征(Stiff-person syndrome, SPS)的诊断标准;予“氯硝西洋片,1 mg 早上,2 mg 晚上”、“巴氯芬片,10 mg, tid”,治疗 3 d 后患者可以下蹲、弯腰,右侧腹股沟包块消失;复查肌电图显示右侧髂腰肌肌颤搐电位消失;复查血清肌酸激酶 180 U/L,乳酸脱氢酶 258 U/L;出院后继续予以上方案治疗,停用“拉莫三嗪片”;随访 2 年,目前双下肢僵硬感已基本缓解,近 1 年未有发作性头脑空白感及肢体抽搐。

2 讨论

SPS 在临床上较罕见,是一组以进行性中轴及肢体近端肌群肌强直、痛性痉挛发作为主要表现的综合征,焦虑、惊吓等情绪和运动可诱发痉挛发作,严重时可引起猝倒发作、自发性骨折等。目前认为肌肉僵硬是兴奋性运动神经元生理反射活动增强导致的,而突发性痉挛是兴奋性运动神经元在受刺激后过度反应的结果。肌电图特征表现为持续运动单位电位发放。该例患者 SPS 的病程长达 7 年,起病隐匿,以弯腰困难为首发症状,逐渐出现双下肢近端明显的肌强直、痛性痉挛,并有猝倒引起骨折,肌电图的异常表现及使用苯二氮草类药物治疗后临床和电生理的戏剧性变化符合 SPS。

基金项目:广东省医学科研基金(A2021140)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)神经内科、广东省神经科学研究所[何雪桃 陈洁玲 张玉虎(通信作者)]

另 SPS 呈持续性肌肉痉挛常见于腹肌,呈板状腹,该患者右侧腹股沟处一压痛包块经证实为持续痉挛状态的髂腰肌,报道罕见。

SPS 发病机制不明,目前认为是一种与 GAD 相关的免疫性疾病。GAD 包括 GAD65 和 GAD67 两种亚型,可表达在人神经元、胰岛细胞、生殖细胞等。与 GAD65 抗体相关的免疫性神经系统疾病包括 SPS、颞叶难治性癫痫、边缘线脑炎、小脑性共济失调。有研究比较了非洲裔和欧裔美国人 GAD 抗体阳性相关疾病特点,发现非洲裔美国人多以癫痫为首发症状。Chengyu 报道的 7 例 GAD65 抗体阳性的病例中有 3 例患者均以局灶性难治性癫痫起病,病程 17 个月-17 年才出现 SPS 的症状,这使自身免疫性癫痫在早期易被漏诊或延误诊断。与以往报道相似,该例患者在 SPS 症状开始出现前的 7 年已出现局灶癫痫发作,多种抗癫痫药物治疗效果差,影像学未见明显结构性异常。有研究认为 GAD65 抗体引起难治性癫痫及 SPS 的共同发病机制可能与其直接攻击、破坏 γ -氨基丁酸能神经细胞,使抑制性 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 合成及分泌减少,兴奋

性中间神经元反射活动占优势有关。该例患者在诊断 SPS 后应用苯二氮草药物,停用既往抗癫痫药物,随访 2 年癫痫发作和 SPS 的症状均有效控制,亦提示二者发病可能与抑制性神经元功能受损有关。

SPS 继发肌酸激酶水平升高的报道极少见,且多来自亚洲人群。有研究认为此现象与肌肉长时间处于持续痉挛有关。另外,也可能是自身免疫抗体直接攻击肌纤维表面相关蛋白所致,此种情况多见于并发肿瘤患者。该例患者无肿瘤证据,予解除肌肉痉挛治疗后复查肌酸激酶水平迅速恢复正常,支持肌肉持续痉挛引起的肌酸激酶水平升高。另需注意急性肌酸激酶水平升高易导致急性肾功能衰竭,故 SPS 患者要注意筛查肌酸激酶水平和肾功能,以早发现、早处理。

该例罕见的并发癫痫且继发肌酸激酶水平升高的 SPS 报道有助于提高神经内科医生对 SPS 不典型临床表现的认识,以免误诊和漏诊;癫痫和 SPS 并发与 GAD65 抗体相关,难治性癫痫病因上要注意排除自身免疫因素;SPS 患者要注意筛查是否存在肌酸激酶水平升高。

(2022-06-30 收稿)

(上接第 562 页)

输血及限制性液体复苏、下肢手术后循环企稳,但患者随后出现的双瞳散大固定、自主呼吸消失等神经功能损伤加重表现导致头颅 MRI 难以完成。伤后头颅 CT 从无病灶到散在多发低密度病灶迅速进展为广泛脑肿胀,不能通过原发性脑外伤及弥漫性轴索损伤等疾病解释,入院后多次复查的胸部 CT 未见到典型的肺脂肪栓塞暴风雪样改变,亦无斑片间质渗出样改变,氧合持续维持平稳;伤后数小时后出现意识障碍,合并肾损伤、发热、贫血及血小板下降,血沉增快,双侧腋下、前胸部、侧腹部散在新发瘀点等,诊断仍考虑孤立的暴发性脑部脂肪栓塞。

目前针对脑部脂肪栓塞并没有具体的诊治规范。比如对骨折端的早期固定以减少骨折端脂肪微粒入血的机会、糖

皮质激素、高渗性脱水剂、镇静镇痛、头部降温疗法、早期高压氧等治疗方案主要还是以对症支持治疗为主。

多数脑部脂肪栓塞患者预后较好,神经症状轻微甚至没有症状,主要的神经症状包括精神状态的改变、局灶性的体征和/或癫痫发作,神经功能障碍短暂且可逆,随后康复较好,以不可逆性脑损伤表现较为罕见。本例患者短时间内出现严重的脑功能障碍,推测与创伤的严重程度、脂肪微粒入血量及失血性休克有关。另外,在稳定骨折断端的手术操作期间可能导致脂肪微粒加速入血亦是加重脂肪栓塞患者病情的另一重要原因。对于有脑脂肪栓塞综合征高危因素的患者,详细的认知和神经功能评估可能有助于对该疾病的早期诊断和早期干预,以帮助改善患者预后。

(2022-03-19 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编,投稿时敬请说明。

《卒中与神经疾病》编辑部