

颅内出血与静脉窦血栓并发的神经精神狼疮 1 例并文献复习

孙 琥, 陈丽明, 熊江彪, 石小乐, 吴 锐
(南昌大学第一附属医院风湿免疫科, 南昌 330006)

Intracranial hemorrhage and sinus thrombosis induced neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: one case report

Sun Hu, Chen Liming, Xiong Jiangbiao, Shi Xiaole, Wu Rui

(Department of Rheumatism, the First Affiliated Hospital of Nanchang University)

【中图分类号】R593.24⁺1

【文献标志码】B

【收稿日期】2016-06-09

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性弥漫性自身免疫疾病,可累及全身多器官系统。神经精神狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE)主要累及中枢和周围神经系统,是 SLE 的重要死亡原因之一。近年来,虽然在 NPSLE 的研究方面有了重大进展,早期及时应用大剂量糖皮质激素和环磷酰胺免疫抑制治疗有助于改善其不良预后,但临床上患者的个体差异较大,治疗反应也大有不同。本文报道 1 例罕见硬脑膜静脉窦血栓形成和脑出血的 NPSLE 案例,该患者对大剂量类固醇皮质激素及环磷酰胺反应不佳,但对抗凝治疗反应敏感。

1 临床资料

患者 15 岁,青年女性,因“发热、咳嗽伴头晕 16 d,言语不清 7 d”入院。患者缘于 2015 年 12 月 2 日无明显诱因出现发热,体温不详,鼻塞流涕,咳嗽咳黄痰,耳痛耳鸣,就诊于当地医院,予以抗感染治疗后,体温恢复正常,但仍有咳嗽、咽痛及耳鸣,伴头晕、乏力,遂就诊于我院急诊科,急查血常规:红细胞 3.11×10^{12} 个/L,血小板 40×10^9 个/L,嗜中性粒细胞百分比 80.3%;尿常规正常;肝肾功能:ALT 94 U/L,AST 35 U/L,GGT 53 U/L;甲状腺功能:促甲状腺激素 23.160 μ IU/mL,

抗甲状腺过氧化物酶抗体 441.10 IU/mL,抗甲状腺球蛋白抗体 142.30 IU/mL;免疫球蛋白 G 18.40 g/L,补体 C3 0.60 g/L,补体 C4 0.07 g/L;抗双链 DNA 抗体阴性;ANA 谱示抗 SSA 抗体(+++)、抗 Ro-52 抗体(+++)、抗 Rib-p 抗体(+);抗人球蛋白试验阳性;抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体(IgG, IgM)及抗心磷脂抗体 IgG 阳性;抗核抗体 1:100 核颗粒型阳性(+);ANCA 阴性;脑脊液常规:淡红色、微混、无凝块、潘氏试验 1+、白细胞 6 个/ μ L;脑脊液生化示葡萄糖 4.61 mmol/L、氯 10^8 mmol/L、蛋白 469 mg/L;急查头颅 CT 提示顶枕部头皮稍肿胀,颅脑未见明显外伤改变;颅脑 MRI(图 1)示:顶枕部头皮下异常信号影,出血? 积液? 急诊诊断:①系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE);②神经精神狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE)。予以甲强龙(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠)500 mg 3 d 及静注人免疫球蛋白冲击 3 d 症状较前好转,治疗过程中患者出现头痛、恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物并伴少许血丝,同时有言语不清、口角流涎、小便失禁、四肢活动不利,转入我科住院部进一步治疗。

转入时嗜睡、烦躁,伴全身乏力、头痛、头晕、耳鸣、恶心,仍有咳嗽、咳黄痰、不易咳出,无皮疹、口腔溃疡、光过敏,有脱发,无关节肿痛,无双手雷诺现象,无下肢水肿,无发热。既往史无特殊。查体:T 36.5 $^{\circ}$ C, P 56 次/分, R 20 次/分, BP 111/72 mmHg,表情痛苦,神志清楚,双侧眼球突出,瞳孔等大等圆,左 3 mm,右 3 mm,对光反射灵敏。双眼睑及面部肿胀,颜面部未见皮疹,口腔黏膜光洁,未见溃疡及白膜,左侧鼻唇沟变浅,口角向右侧偏斜,伸舌右偏,舌苔厚白,浅表淋巴结未触及肿大,心脏、肺部、腹部查体未见明显异常。右下肢感觉减退,四肢肌力 4 级,双下肢无水肿。脑膜刺激征:颈项强直阳性,戈登曼、巴彬斯基征阴性。病理反射阴性。入院后检查:血常规示白细胞 8.49×10^9 个/L,红细胞 2.95×10^{12} 个/L,血红蛋白 108 g/L,血小板 49×10^9 个/L,嗜中性粒细胞百分比 69.5%;

作者介绍:孙 琥, Email: 437969787@qq.com,

研究方向:风湿性疾病基础研究。

通信作者:吴 锐, Email: temclinic@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180130.1130.009.html>

(2018-01-24)

凝血 5 项:INR 0.98,APTT 89.7 s,D-二聚体(定量实验)4.79 mg/L;CRP 5.32 mg/L,ESR 110 mm/h,降钙素原<0.25 ng/mL。入院诊断:①系统性红斑狼疮、神经精神狼疮、狼疮性血液系统损害;②肺部感染;③甲状腺功能异常。SLEDAI 评分 31 分,疾病处于高度活动期,继续予以甲强龙 500 mg 冲击治疗 2 d 后改为 80 mg qd 联合环磷酰胺 0.2 g qod、羟氯喹调节免疫,头孢哌酮舒巴坦抗感染,甘露醇降颅压,护胃,改善循环,优甲乐(左甲状腺素钠片)补充甲状腺素等治疗。

治疗过程中,患者出现视物重影,仍有头晕头痛,伴恶心、呕吐,精神差,嗜睡,流涎,反应较迟钝,呼之可应答,眼底检查提示双侧视乳头水肿,予以加强降颅压治疗,同时再次

予以地塞米松 20 mg $\times$ 5 d 加强系统性红斑狼疮原发病治疗,患者仍有视物重影、嗜睡及头痛表现。2015 年 12 月 30 日复查头颅 MRI(图 2)示:①左侧颞叶、右侧顶叶、颞叶、枕叶及右侧小脑半球异常信号影,考虑出血灶亚急性期,部分偏慢性;②右侧横窦信号异常,可疑亚急性血栓。补充临床诊断:脑出血、脑梗死。加用低分子肝素及阿司匹林抗凝治疗。患者头痛逐渐缓解,头晕好转,视物重影减轻,1 周后再次复查头颅 MRI(图 3)提示右侧顶叶、颞叶、枕叶出血灶(亚急性晚期);横窦信号异常,可疑亚急性血栓,均较前(2015 年 12 月 30 日)有所吸收。此后激素改为强的松 60 mg qd 口服;低分子肝素抗凝 2 周后改为华法林继续抗凝,患者头痛、

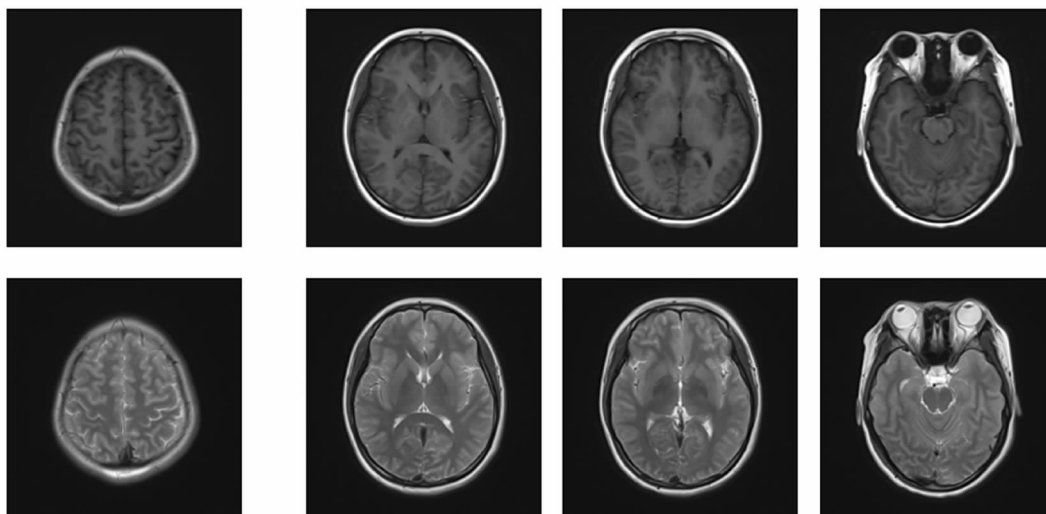


图 1 顶枕部头皮下异常信号影,出血? 积液?

Fig.1 Abnormal signal in subcutaneous parietal-occipital brain regions

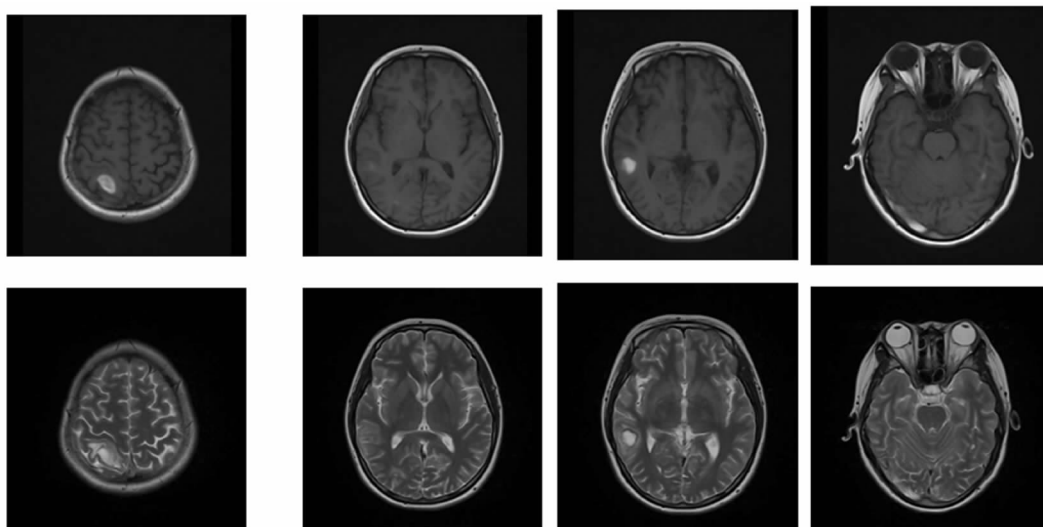


图 2 左颞叶、右顶叶、颞叶、枕叶、右小脑半球出血和矢状窦、右横窦可疑血栓形成

Fig.2 Hemorrhage in left temporal lobe, right parietal lobe, temporal lobe, occipital lobe, right cerebellum and suspicious thrombosis in sagittal sinus, right transverse sinus

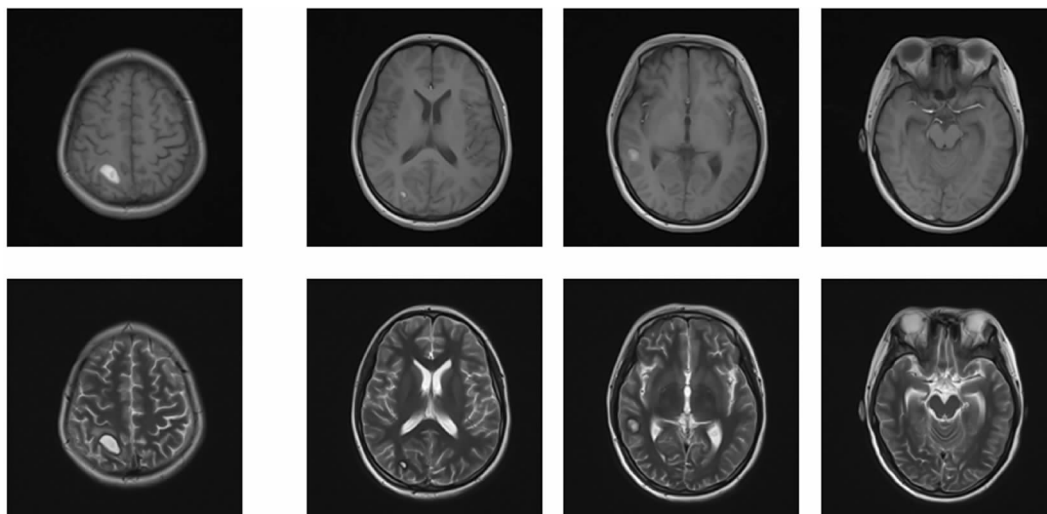


图 3 抗凝治疗后 1 周(较前有所吸收)

Fig.3 One week after anticoagulant therapy

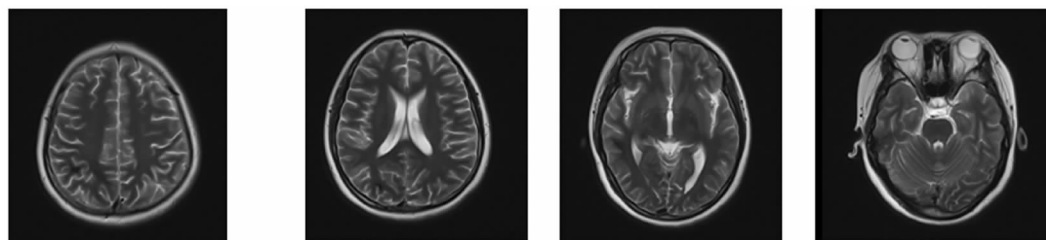


图 4 抗凝治疗后 6 周(基本吸收)

Fig.4 Six weeks after anticoagulant therapy

头晕缓解,视物重影明显好转,复查血常规正常,监测 PTINR 维持在 2.0~2.5 后出院。出院后 2016 年 2 月 25 日复查头颅 MRI 提示病灶基本吸收(图 4)。现半年随访病情稳定。

表 1 NPSLE 中枢和周围神经系统症状

Tab.1 NPSLE central and peripheral nervous system symptoms

中枢神经系统症状		
局限性症状	弥散性精神(或)神经综合征	周围神经系统症状
无菌性脑膜炎	认知功能障碍	颅神经病变
脱髓鞘综合征	情感障碍	多神经病
脑血管病变	焦虑症	单神经病
癫痫	急性精神错乱状态	格林巴利综合征
脊髓病变	精神病	重症肌无力
运动失调(舞蹈症)	头痛(包括偏头痛及良性颅高压)	神经丛病
		自主神经功能紊乱

2 讨论

有文献报道 NPSLE 发病率为 14%~75%^[1],这可能与其临床表现多样以及目前临床上尚无统一的

分类标准有关。40%的 SLE 患者在初次发病或初次诊治时出现 NPSLE,63%的患者在诊断第 1 年内出现 NPSLE^[2],本病例中患者为初发初治青年女性,为 NPSLE 易发人群,与国外相关研究一致。自从 1999 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology classification, ACR)定义了 NPSLE 的 19 种神经系统表现^[3],对于 NPSLE 有了一个全新系统的认识,其中包含 12 种中枢神经系统表现和 7 种外周神经系统表现(表 1),一般认为,在排除颅内感染、精神病、代谢性脑病及药物等因素所致的神经精神症状基础上,SLE 病程中出现上述 19 种临床表现中的其中一种或几种表现,结合脑电图、头颅 MRI、脑脊液检查及心理测试,即可诊断 NPSLE。

NPSLE 发病机制尚不明确,其临床表现的多样性和程度差异与不同的发病机制密切相关,血管异常、自身抗体及炎症介质在 NPSLE 发生过程中起着至关重要的作用,较多学者比较认同自身抗体如抗 DNA 抗体、抗核抗体、抗磷脂抗体、抗核糖体 P

蛋白抗体所参与的发病机制^[4-6]。本病例有头痛、脑血管疾病及认知功能障碍 3 种中枢神经系统症状,其中脑血管病变是 NPSLE 的严重并发症,包括脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出血,活动期的 NPSLE 患者死亡率高,仅次于狼疮性肾炎和继发感染^[7]。NPSLE 脑血管病变是多种因素综合作用的结果,其发病机制非常复杂,主要有:①抗体对血管壁的作用:多种自身抗体与抗原结合形成免疫复合物沉积于血管壁,引起血管炎;抗心磷脂抗体作用于血管内皮细胞,导致内皮细胞损伤,影响血管平滑肌对血流的调节。②抗体对凝血系统的影响:抗心磷脂抗体与血栓调变蛋白有交叉反应,可导致血栓调变蛋白在内皮细胞表面密度下调,同时与凝血酶原结合后可激活蛋白 C 的活性,导致血栓形成。抗 $\beta 2$ -GP1 抗体可结合凝血酶原,促凝血酶即能促使凝血酶的生成,从而裂解纤维蛋白原为纤维蛋白发生凝血。抗心磷脂抗体作用于血小板膜的磷脂成分,促使血小板破坏,使单核吞噬细胞系统对血小板的摄取增加,促使血小板激活,进而导致血栓形成及血小板消耗过多出血。

欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)关于 NPSLE 的诊治指南^[8]推荐激素联合免疫抑制剂(环磷酰胺为首选)仍作为首选方案。激素联合免疫抑制剂治疗反应不佳者,可选择血浆置换、鞘内注射甲氨蝶呤及地塞米松、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗及其他生物制剂,但是目前对于 NPSLE 治疗的有效性仍有待大样本队列研究进一步证实^[9]。在神经精神狼疮患者中,同时出现硬脑膜静脉窦血栓形成和颅内出血是非常罕见的,本病例中患者对抗凝治疗有显著的临床反应,我们认为非炎症性血管病变和血栓形成在该患者病变过程中占主导地位,静脉血栓形成、血小板减少、炎症增加血管壁的通透性进而增加血管压力引起颅内出血在该患者颅内病变中起着重要作用。

因此,在积极控制原发病血管炎的基础上,抗凝治疗在减少颅内再出血的风险方面尤为重要。总之,在临床上,难治性神经精神狼疮患者尤其有高凝状态及血栓风险者,即便同时有出血,应考虑抗凝治疗,密切监测出血及血栓风险。

参 考 文 献

- [1] Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2002, 41(6): 619-630.
- [2] De Marcaida JA, Reik L Jr. Disorders that mimic central nervous system infections[J]. Neurol Clin, 1999, 17(4): 901-941.
- [3] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes, Arthritis Rheum 42: 599-608, 1999.
- [4] Gray S, Ralph C, Edward D, et al. Kelly's textbook of rheumatology[M]. 8th ed. W.B. Saunders company St. Louis MO 63146-3313 USA, 2008.
- [5] Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and auto-antibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort[J]. Semin Arthritis Rheum, 2012, 42(2): 179-185.
- [6] 谢长好, 廖翔, 孙凌云, 等. 神经精神狼疮自身免疫发病机制[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(9): 769-775.
- [7] Ho RC, Mak A. The interface between medicine and psychiatry: neuropsychiatric aspects of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Acad Med Singapore, 2014, 43(8): 388-390.
- [8] 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(12): 2074-2082.
- [9] Tanaka Y. Recent progress in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. Brain Nerve, 2013, 65(11): 1255-1267.

(责任编辑: 方 济)