

脑外伤致 Bickerstaff 脑干脑炎并吉兰巴雷综合征 1 例

李大勇¹ 彭希² 静亮^{1*}华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 急诊科/重症医学科; ² 神经内科, 湖北武汉 430030**关键词** 脑外伤; Bickerstaff 脑干脑炎; 吉兰巴雷综合征**中图分类号** R745 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230318

Bickerstaff 脑干脑炎 (bickerstaff brainstem encephalitis, BBE) 是发生在脑干罕见的神经免疫性疾病, 其症状主要表现为眼肌瘫痪、共济失调及意识障碍。患者若同时叠加吉兰巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS), 常因临床表现复杂而极易发生漏诊、误诊。国内外均较少见相关临床报道。现对 1 例脑外伤后 BBE 合并 GBS 的患者资料进行报道, 以提高对该病的认识水平, 降低误诊率。

病例资料

患者女, 75 岁。因“脑外伤后 1 个月, 反复四肢抽搐伴意识障碍 3 d”于 2021 年 11 月 20 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院, 患者 1 个月前因“脑外伤”至当地医院治疗, 行头部 CT: 右额颞部硬膜下血肿, 左侧半卵圆中心脑挫裂伤伴血肿形成, 蛛网膜下腔出血。患者经保守治疗后好转出院。11 月 17 日患者出现四肢间断抽搐伴意识障碍, 每次发作时间约 30s。11 月 18 日患者出现发热, 最高体温达 39.2℃, 遂紧急转入华中科技大学同济医学院附属同济医院, 急诊查头部 CT: 右侧顶枕部颅板下片状低密度影, 大脑镰密度增高, 提示陈旧性脑外伤, 见图 1。后以“癫痫”收入重症医学科。既往有高血压病史 10 余年, 糖尿病史 3 年, 均规律服药控制。否认吸烟及饮酒史。体格检查: T 37℃, R 25 次/min, HR 87 次/min, BP 151/98 mmHg, 血氧饱和度 (SpO₂) 98%, 患者神志昏迷, 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 8 分, 脑膜刺激征阴性, 鼻导管吸氧, 间断抽搐, 双侧瞳孔等大等圆, 直径为 3.0 mm, 对光反射减弱, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音, 心音可, 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音, 腹软, 无压痛反跳痛, 四肢肌力检查不能配合, 生理反射存在, 病理反射未引出。辅助检查: 血常规: 白细胞计数 $8.63 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 83.0%, 红细胞计数 $3.75 \times$

$10^{12}/L$; 血生化: 白蛋白 33.5 g/L, 钠 147.4 mmol/L, 超敏 C 反应蛋白 4.3 mg/L; 凝血功能: 凝血酶原时间 14.9 s, 纤维蛋白原 4.3 g/L; 细胞因子白介素 615.71 pg/mL; 胸片: 双肺纹理增强; 腰椎穿刺结果显示脑脊液清亮, 压力 120 mmH₂O, 有核细胞数 0; 脑脊液生化: 总蛋白 560 mg/L, 葡萄糖 5.81 mmol/L, 氯 135.3 mmol/L; 脑脊液免疫全套: IgG 87.3 mg/L, IgM 0.7 mg/L, IgA 9.3 mg/L; 脑脊液细菌涂片及培养阴性; 外周血及脑脊液病原微生物宏基因组二代测序 (metagenomics next generation sequencing, mNGS) 测序阴性; 头颅磁共振成像 (MRI) 平扫 + 弥散加权成像 (DWI) + 增强: 脑积水, 右额颞顶部硬膜下亚急性期血肿, 左侧放射冠陈旧性出血灶, 蛛网膜下腔出血, 见图 2。

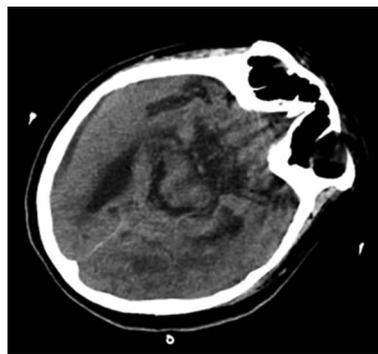


图 1 头颅 CT

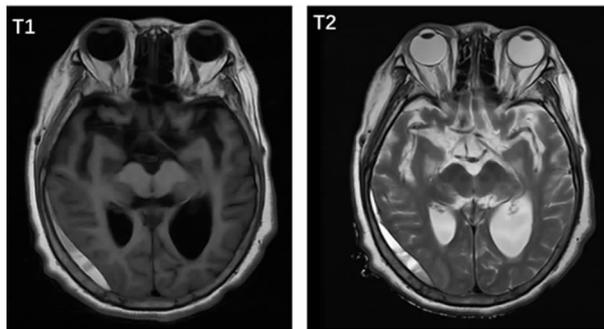


图 2 头颅 MRI

* 通信作者: 静亮, E-mail: 33123311@qq.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

诊疗经过 根据患者明确的病史、辅助检查资料等,诊断:癫痫样发作,脑外伤恢复期,肺部感染,颅内感染待排。入院后立即予丙戊酸钠缓释片 0.5 g鼻饲管注入,2次/d控制抽搐;头孢哌酮钠他唑巴坦钠 4.5 g静脉滴注,2次/d控制感染;乙酰谷酰胺 0.5 g静脉滴注,2次/d改善脑功能。治疗期间患者未再发抽搐,但神志呈持续性昏迷状态。治疗第16天,患者神志清楚,神经系统体格检查发现四肢肌力0级,肌张力低,感觉功能障碍,腱反射消失,共济查体不配合,脑膜刺激征阴性,病理反射未引出。

患者此时诊断考虑周围神经病,行四肢肌电图检查示四肢周围神经源性损害,累及轴索髓鞘及神经根。血清副肿瘤抗体均阴性,神经节苷脂抗体:抗GQ1b抗体IgG(+)。更正诊断:BBE并GBS,予以甲泼尼龙40 mg静脉滴注,1次/d;静脉注射免疫球蛋白20 g,1次/d冲击治疗,共5d,其后患者神志及肌力逐渐好转。2022年1月1日体格检查:患者神志清楚,言语含糊,双上肢肌力IV级,双下肢肌力III级,肌张力低,共济运动检查不能配合,双侧腱反射未引出,感觉查体未见异常,病理反射未引出。2022年1月7日患者转入康复科继续治疗。

讨论

BBE缺少统一的诊断标准,目前临床多以症状及体征作为主要诊断依据。Odaka等^[1]提出:①4周内进展性相对对称的眼肌瘫痪及共济失调、意识紊乱或锥体束征阳性,肢体肌力4级或5级;②发病前4周内有感染症状,脑脊液检查蛋白细胞分离,GQ1b抗体阳性均是强力支持证据;③若肌力 \leq 3级,需诊断为BBE重叠GBS。Wakerley等^[2]认为BBE的核心体征为意识障碍、共济失调及眼肌麻痹。患者同时合并肌力减退提示重叠GBS。Susuki等^[3]认为MRI显示脑干受损、血清GQ1b抗体阳性等高度提示BBE,但MRI正常及GQ1b抗体阴性并不能排除BBE。

本例患者病史总结如下:①患者为老年女性,急性起病;②本次发病前有脑外伤史;③以意识障碍、四肢肌力减退及感觉障碍为主要体征;④肌电图示周围神经源性损害;⑤血清抗GQ1b抗体(+);⑥脑脊液蛋白细胞分离;⑦血及脑脊液NGS均未检测到病原微生物;⑧多次头颅MRI均未发现脑干异常;⑨激素及免疫球蛋白治疗后,症状改善明显。上述均支持BBE合并GBS的诊断。

BBE的发病机制目前尚不明确,多考虑患者在起病前存在病毒或细菌直接感染:如巨细胞病毒、李斯特菌及空肠弯曲菌等感染史^[4,5];后因微生物携带的抗原与人体内的某些组织抗原结构相似,从而造成自身免疫性损伤^[6,7]。人体内的神经节苷脂分为GM1、GD1a、GQ1b等^[8],其中GQ1b主要分布于滑车神经、外展神经、动眼神经、四肢肌肉肌梭和脑干网状结构^[9,10]。微生物感染机体后,机体产生抗GM1抗体、抗GD1a抗体和抗GQ1b抗体。以上抗体与脑神经、周围神经、四肢肌梭、脑干网状结构的抗原相结合,从而造成神经功能损伤,引起BBE临床症状^[11]。本例患者血和脑脊液均未寻找到微生物感染的证据,该患者可能由于脑外伤后的自身免疫损伤导致BBE。脑外伤会导致血脑屏障的破坏,活化的小胶质细胞清除损伤的神经碎片,将神经细胞的某些组分,如神经节苷脂作为抗原呈递给免疫系统^[12,13]。同时,相关研究证实,血脑屏障的破坏也是GBS的发病机制之一^[14]。

由于BBE合并GBS为临床罕见病,缺乏治疗相关的随机对照研究,其治疗方法主要来自于GBS^[15]。常用治疗方法包括:①激素,虽临床广泛应用,但其利弊方面仍有争议^[16];②免疫球蛋白,能够封闭自身抗体,阻止其与周围神经结合产生抗原抗体反应;③血浆置换,迅速清除体内抗体等免疫活性物质,使病情受控制;④免疫抑制剂,毒性较大,不作为首选。

BBE合并GBS的病因及发病机制仍需进行更多的研究,其诊断主要依赖临床表现及体征,头颅MRI、抗GQ1b抗体和肌电图是重要的辅助检查,治疗上免疫球蛋白治疗效果较好,使用激素需谨慎。

参考文献

- 1 Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome[J]. Brain, 2003, 126 (Pt 10): 2279-2290
- 2 Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and miller fisher syndromes--new diagnostic classification[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10 (9): 537-544
- 3 Susuki K, Johkura K, Yuki N, et al. Clinical deterioration in Bickerstaff's brainstem encephalitis caused by overlapping Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol Sci, 2003, 211 (1-2): 89-92.
- 4 Reynaud L, Graf M, Gentile I, et al. A rare case of brainstem encephalitis by *Listeria monocytogenes* with isolated mesencephalic localization. Case report and review[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58 (1): 121-123
- 5 Yuki N, Shahrizaila N. How do we identify infectious agents that trig-

- ger Guillain-Barre syndrome fisher syndrome and bickerstaff brainstem encephalitis? [J]. *J Neurol Sci*,2011,302(1-2):1-5.
- 6 Yuki N,Taki T,Takahashi M, et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of campylobacter jejuni isolated from patients with fisher's syndrome[J]. *Ann Neurol*,1994,36(5):791-793.
- 7 陈彬,脱厚珍. Bickerstaff's 脑干脑炎 8 例并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*,2019,14(6):288-291.
- 8 吴小坤,冯加纯,邓晖. 吉兰-巴雷综合征相关抗神经节苷脂抗体研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*,2013,30(12):1133-1135.
- 9 Johannis W, Renno JH, Klatt AR, et al. Anti-glycolipid antibodies in patients with neuropathy: a diagnostic assessment[J]. *J Clin Neurosci*,2014,21(3):488-492.
- 10 戴庭敏,涂江龙. 抗 GQ1b 抗体综合征发病机制与治疗进展[J]. *临床神经病学杂志*,2015,28(4):310-312.
- 11 赵名娟,王展航,徐玉振,等. 抗 GQ1b 抗体阳性的 Bickerstaff 脑干脑炎的诊断学特征并文献复习[J]. *中华诊断学电子杂志*,2021,9(4):255-258.
- 12 Du L,Zhang Y,Chen Y, et al. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target[J]. *Mol Neurobiol*,2017,54(10):7567-7584.
- 13 Matsumoto Y, Ohmori K, Fujiwara M. Immune regulation by brain cells in the central nervous system: microglia but not astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cells under in vivo-mimicking conditions[J]. *Immunology*,1992,76(2):209-216.
- 14 Stubbs EJ. Targeting the blood-nerve barrier for the management of immune-mediated peripheral neuropathies [J]. *Exp Neurol*,2020,331:113385.
- 15 付佩彩,毛志娟,唐娜,等. 45 例抗 GQ1b 抗体阳性患者临床疾病谱[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):191-195.
- 16 Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2016,10: D1446.

(2022-09-11 收稿 2023-01-06 修回)

(上接第 251 页)

- 14 Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol*,1999,246(Suppl 3):III1-III5.
- 15 Vucic S, Pamphelet R, Wills EJ, et al. Polyglucosan body disease myopathy: an unusual presentation [J]. *Muscle Nerve*,2007,35(4):536-539.
- 16 Moloney EB, de Winter F, Verhaagen J. ALS as a distal axonopathy: molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease[J]. *Front Neurosci*,2014,8:252.
- 17 付佩彩,毛志娟,唐娜,等. 45 例抗 GQ1b 抗体阳性患者临床疾病谱[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(3):191-195.
- 18 Emilien D, Hugh W. Diagnostic utility of auto antibodies in inflammatory nerve disorders[J]. *J Neuromuscul Dis*,2015,2(2):107-112.
- 19 Yuki N, Yanaka C, Sudo M, et al. Lower motor neuron syndrome associated with IgG anti-GM1 antibodies revisited [J]. *J Neuroimmunol*,2014,272(1-2):62-66.
- 20 Kornberg AJ, Pestronk A, Bieser K, et al. The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies [J]. *Ann Neurol*,1994,35(2):234-237.
- 21 Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*,2000,1(5):293-299.
- 22 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis; executive summary[J]. *Neurology*,2016,87(4):419-425.
- 23 Del Mar Amador M, Vandenberghe N, Berhoune N, et al. Unusual association of amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: a dysregulation of the adaptive immune system? [J]. *Neuromuscul Disord*,2016,26(6):342-346.
- 24 付佩彩,李志军. 早期误诊为重症肌无力的肌萎缩侧索硬化 1 例报告并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*,2022,39(2):158-159.
- 25 Sun B, Wang H, Li Y, et al. Myasthenia gravis with amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-Hu antibody: a rare co-existence [J]. *Acta Neurol Belg*,2023,123(1):315-317.
- 26 de Pasqua S, Cavallieri F, D'Angelo R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: association or chance occurrence? [J]. *Neurol Sci*,2017,38(3):441-444.
- 27 Petrou P, Argov A, Lennon VA, et al. Rare combination of myasthenia and motor neuronopathy, responsive to Msc-Ntf stem cell therapy [J]. *Muscle Nerve*,2014,49(3):455-457.
- 28 Hodzic R, Piric N, Zukic S, et al. Coexistence of myasthenia gravis and amyotrophic lateral sclerosis in a Bosnian male: an unusual clinical presentation [J]. *Acta Myol*,2021,40(1):66-68.
- 29 Santos-Lasaosa S, López-Bravo A, Garcés-Redondo M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis overlap syndrome: 3 new cases [J]. *Neurologia (Engl Ed)*,2020,35(8):595-597.
- 30 付佩彩,叶盛,毛志娟,等. 肌萎缩侧索硬化与重症肌无力共病 1 例报道并文献复习 [J]. *卒中与神经疾病*,2022,29(3):252-261.

(2023-02-26 收稿 2023-04-10 修回)