

# 皮肤感觉障碍为首发症状的病毒性脑炎1例报道

魏翠柏 蒋珍秀 王芬 周爱红 左秀美 贾建平 张树先

【关键词】 病毒性脑炎； 皮肤感觉障碍； 病理机制； Toll样受体

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.019

**A case of viral encephalitis with skin sensory disturbance as the first symptom** WEI Cui-bai, JIANG Zhen-xiu, WANG Fen, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Viral encephalitis; Skin sensory disorders; Pathological mechanisms; Toll-like receptors

病毒性脑炎(Virus Encephalitis)是由多种嗜神经性病毒感染引起的脑实质性炎症,临床常以发热、头痛、呕吐以及神经系统局灶性损害为主要症状,但近来国外有病例报道,部分中枢神经系统感染患者首发症状以瘙痒、麻木、疼痛等感觉异常为主要表现,目前我国国内尚罕见报道。本文报道1例以皮肤瘙痒、疼痛为首发症状的病毒性脑炎,同时综述目前对中枢系统感染引发皮肤感觉障碍研究现状,以期为临床医师增进对多样性的中枢神经系统疾病的认识提供参考。

## 1 临床资料

患者男性,34岁,主因“皮肤瘙痒,伴发热、头痛14 d,走路不稳8 d”以“颅内感染”收住入院。患者淋雨后次日出现周身皮肤瘙痒,以头顶、右侧前臂、肘部、双耳为著,触之疼痛明显,伴发热,体温38.5℃左右,最高39℃,全头胀痛,以头顶为著,恶心、呕吐胃内容物,于当地诊所输液及口服中药8 d(具体不详),发热、头痛症状好转,体温下降至37.5℃左右,但出现头晕、走路不稳、双手姿势性震颤,遂进一步求治宣武医院。既往否认特殊感染史以及毒物、药物接触史。入院查体:生命体征正常,神清语利,高级皮层功能正常。双瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,眼球运动自如,双侧水平细小眼震。四肢肌力5级,肌张力正常。四肢腱反射对称引出。

双侧病理征阴性,双侧指鼻试验欠稳准,双侧跟膝胫试验稳准。闭目难立征阴性,走一字步不能。深浅感觉查体未见异常。脑膜刺激征(-)。周身皮肤散在抓痕,部分已结痂。入院查乙肝五项+抗体三项、甲功全项、抗中性粒细胞胞浆抗体谱、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、结核菌素试验等均未见异常。腰穿脑脊液检查:腰穿压力140 mmH<sub>2</sub>O(1 mmH<sub>2</sub>O=0.009 8 kPa),脑脊液细胞总数增多(136×10<sup>6</sup>/L),白细胞数增多(116×10<sup>6</sup>/L),单核99%。脑脊液生化:蛋白增高(74 mg/dl)、葡萄糖略低(41.4 mg/dl)、氯正常(121 mmol/L)。脑脊液病理:镜下多量淋巴细胞,散在单核细胞,少量中性粒细胞,个别吞噬细胞。脑脊液TORCH 8项(CMV-IgM、CMV-IgG、HSV-1-IgM、HSV-2-IgM、RV-IgM、RV-IgG、TOXO-IgM、TOXO-IgG)、外院病毒筛查(HHV1~8)、自免性脑炎相关抗体、副肿瘤相关抗体、莱姆病IgG抗体、NMO-IgG、布氏杆菌虎红试验、血、尿毒物分析均未见异常。头颅MRI平扫+DWI+增强(图1):双侧丘脑、基底节区及放射冠、右侧额叶点状、斑片状长T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>异常信号。入院后给予阿昔洛韦、地塞米松、甘露醇等抗病毒、抗炎、脱水降颅压等对症治疗。治疗10 d后体温恢复正常,皮肤瘙痒以及头痛、头晕,共济失调消失。复查头颅MRI平扫+DWI+增强(图2):双侧丘脑、基底节区及放射冠、右侧额叶、左侧扣带回异常信号较前体积减小,信号强度减低。患者出院后随访未再复发。

## 2 讨论

病毒性脑炎是感染性脑炎最常见的类型<sup>[1]</sup>,常见于青壮年,主要经消化道、呼吸道和血液传播,其常见病毒包括柯萨奇病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病

基金项目:“十三五”国家重点研发计划课题(2017YFC1310103)

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院神经内科(魏翠柏、王芬、周爱红、左秀美、贾建平);兰州大学第一医院神经内科(蒋珍秀);霸州市第三医院(张树先)

通讯作者:魏翠柏 Email: chuibainews@126.com; 蒋珍秀 Email: jiangzhenxiu0325@163.com

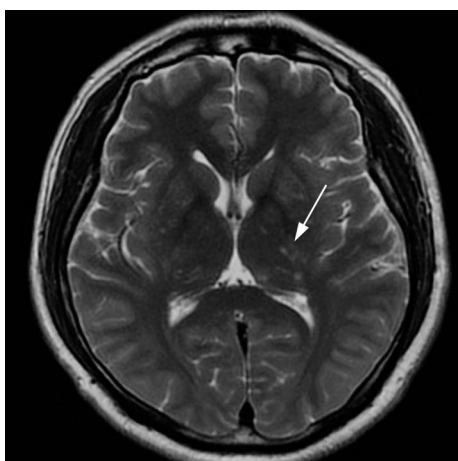


图1 入院时头颅MRI图示

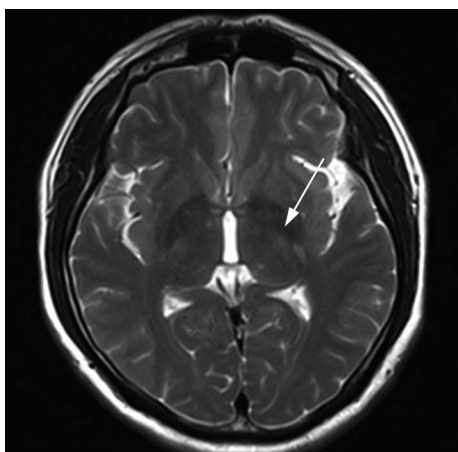


图2 治疗后头颅MRI图示

毒,其次为腮腺炎病毒、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒,部分为疱疹性病毒<sup>[2-3]</sup>。临床中以目前医疗技术,约70%的病毒性脑炎无法直接检测出致病病毒<sup>[4]</sup>。本例患者有明确外感病史,随后出现发热、头痛、震颤、走路不稳等感染和中枢神经系统损伤临床表现。脑脊液腰穿白细胞增多,以单核为主,蛋白轻度增高符合病毒性脑炎临床特点,且经过抗病毒治疗,临床症状消失,支持病毒性脑炎诊断。此例患者特别之处,在于起病初期首发症状即出现周身皮肤瘙痒、痛觉过敏的皮肤感觉异常表现。

病毒性脑炎并发皮肤感觉障碍临床罕见,包括皮肤瘙痒、灼热感、刺痛或麻木,通常具有高密度的表皮神经支配的皮肤区域往往更容易发生。现有临床报道提示西尼罗病毒、日本脑炎病毒、HHV-6、带状疱疹病毒、登革热病毒、狂犬病病毒、JC病毒等导致的脑炎可合并皮肤感觉障碍,临床在中枢神经系统感染症状同时伴有皮肤疼痛、瘙痒等感觉异常<sup>[5]</sup>。有报道提出感觉异常是神经性登革热患者中最为常见的症状。Tassara等<sup>[6]</sup>对巴西中部综合医院和基层

卫生单位498例登革热患者临床资料进行回顾,发现5.6%(28/498)病例出现神经症状,包括感觉异常(3.8%)、癫痫发作(0.8%)、脑膜炎(0.4%)、麻痹症(0.4%)和脑炎(0.2%),这些出现临床症状中感觉异常最多。Berger等<sup>[7]</sup>报道2例感染HIV-1后出现进行性多灶性脑白质病的患者,两例患者均存在感觉障碍症状。Hudspeth等<sup>[8]</sup>报道了一例感染HHV-6引发病毒性脑炎伴发严重瘙痒的病例,患者在接受脐带血移植后的第24、27和35天,在无原发性皮肤感染的情况下先后发生了3次强烈的广泛性瘙痒,每次发作持续5~7h,脑脊液及血浆中HHV-6 DNA检查呈阳性。

病毒性脑炎并发皮肤感觉异常具体机制尚不完全清楚<sup>[9]</sup>,但可以肯定的是这种表现与机体固有免疫、获得性免疫反应有关。有报道指出Toll样受体(Toll-like Receptors, TLRs)可能参与病毒感染后引发的免疫反应,促使出现感觉异常<sup>[10-11]</sup>。TLRs可协调各种病原体相关分子模式(PAMPs)介导的免疫应答<sup>[12-14]</sup>,特异性识别病毒复制的中间产物ds-RNA,激活NF- $\kappa$ B、JNK和P38,促进IL-6、IL-8及IFN- $\beta$ 产生,从而发挥免疫介导作用<sup>[15-17]</sup>。TLRs有多种亚型,各亚型在中枢神经系统分布具有特异性,感觉神经节神经元主要表达TLR2、3、4、7和9型<sup>[18]</sup>。其中,脑内功能性TLR7在皮肤感觉异常的发生发展过程中扮演最为重要的角色,功能性TLR7主要存在于脊髓背根神经元,当受到病毒侵入等刺激后,功能性TLR7可从初级感觉神经元细胞体转运到皮肤神经末梢,激活的TLR7可在神经元中产生内向电流和动作电位,可通过对感觉神经元的直接作用引起瘙痒感觉。Li等<sup>[19]</sup>发现1型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染可诱导TLR7表达上调。Liu等<sup>[20]</sup>研究发现TLR7基因敲除小鼠神经激活和抓挠反应明显减少。值得一提的是TLR7在引发非组胺释放型瘙痒症和组胺释放型瘙痒症均具有重要作用。

病毒感染引发的皮肤感觉障碍临床少见,本例病例在接受治疗后临床痊愈,提示此类患者预后较好。临床医师对中枢神经系统感染疾病,除了常见感染症状外,由此引发的皮肤感觉障碍也应得到医师,予以足够重视,以期早期诊断予以干预,以免延误病情。

#### 参 考 文 献

- [1] Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(12): 1 565-1 577.
- [2] 李幸乐,张爱梅,徐子乾,等.河南省病毒性脑炎病原谱研究初报[J].医药论坛杂志,2009,30(14): 47-48.

- [ 3 ] 刘水平,肖扬名,夏忠弟,等.长沙地区疱疹病毒性脑炎的病原研究[J].湖南医科大学学报,2000,25(2):147-148.
- [ 4 ] Silva MT. Viral encephalitis[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71: 703-709.
- [ 5 ] Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system[M]. Philadelphia.Absolute Service, 2014.
- [ 6 ] Tassara MP, Guilarde AO, Rocha BAMD, et al. Neurological manifestations of dengue in Central Brazil[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(3): 379-382.
- [ 7 ] Berger JR, Scott G, Albrecht J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1-infected children[J]. AIDS, 1992, 6(8): 837-841.
- [ 8 ] Hudspeth M, Brown E, Ragucci D, et al. Severe pruritus and hypothermia as the primary manifestations of human herpes virus-6 encephalitis after pediatric cord blood transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(1): 153-154.
- [ 9 ] Gupta MA, Gupta AK. Cutaneous sensory disorder[J]. Semin Cutan Med Surg, 2013, 32(2): 110-118.
- [ 10 ] Lima GK, Zolini GP, Mansur DS, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR9 expressed in trigeminal ganglia are critical to viral control during herpes simplex virus 1 infection[J]. Am J Pathol, 2010, 177(5): 2 433-2 445.
- [ 11 ] Cook WJ, Kramer MF, Walker RM, et al. Persistent expression of chemokine and chemokine receptor RNAs at primary and latent sites of herpes simplex virus 1 infection[J]. Virol J, 2004, 1: 5.
- [ 12 ] Aravalli RN, Peterson PK, Lokensgard JR. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2007, 2(4): 297-312.
- [ 13 ] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 335-376.
- [ 14 ] Carr DJJ, Campbell IL. Herpes simplex virus type 1 induction of chemokine production is unrelated to viral load in the cornea but not in the nervous system[J]. Viral Immunol, 2006, 19: 741-746.
- [ 15 ] Mansur DS, Kroon EG, Nogueira ML, et al. Lethal encephalitis in myeloid differentiation factor 88-deficient mice infected with herpes simplex virus 1 [J]. Am J Pathol, 2005, 166: 1 419-1 426.
- [ 16 ] Herbst-Kralovetz M, Pyles R. Toll-like receptors, innate immunity and HSV pathogenesis[J]. Herpes, 2006, 13(2): 37-41.
- [ 17 ] Krug A, Luker GD, Barchet W, et al. Herpes simplex virus type 1 activates murine natural interferon-producing cells through toll-like receptor 9 [J]. Blood, 2004, 103(4): 1 433-1 437.
- [ 19 ] Aravalli RN, Peterson PK, Lokensgard JR. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2007, 2(4): 297-312.
- [ 19 ] Li H, Zhang J, Kumar A, et al. Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells[J]. Immunology, 2006, 117(2): 167-176.
- [ 20 ] Liu T, Xu ZZ, Park CK, et al. Toll-like receptor 7 mediates pruritus[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(12): 1 460-1 462.

(收稿日期:2017-09-23)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊杂志官方网站www.ndmh.com首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部