

· 病例报告 ·

重症结核性脑膜炎合并阵发性交感神经过度兴奋综合征

1例并文献复习

刘锡松 许梦雪 宋玉燕

400036 重庆市公共卫生医疗救治中心重症医学科(刘锡松、宋玉燕), 神经内科(许梦雪)

通信作者: 许梦雪, Email: 446185226@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.07.012

【关键词】 脑膜炎; 重症结核性脑膜炎; 阵发性交感神经过度兴奋综合征; 脑电图

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2020Fyyx092)

Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in severe tuberculous meningitis: a case report and literature review

Liu Xisong, Xu Mengxue, Song Yuyan

Intensive Care Unit, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China (Liu XS, Song YY);

Department of Neurology, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China (Xu MX)

Corresponding author: Xu Mengxue, Email: 446185226@qq.com

【Key words】 Meningitis; Severe tuberculous meningitis; Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome; Electroencephalogram

Fund program: Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project (2020Fyyx092)

阵发性交感神经过度兴奋综合征(paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome, PSH)为继发于严重脑损伤后以交感神经过度兴奋及动作(姿势)增多为特征的一组综合征^[1],在结核性脑膜炎中报道较少,临床诊断及治疗困难。现报道1例重症结核性脑膜炎合并PSH的病例,并复习相关文献,以期进一步提高医务人员对该疾病的认识。本研究已获得重庆市公共卫生医疗救治中心伦理委员会审批(伦理批号:2024-002-01-KY)。

临床资料 患者男,30岁。因“发热、头痛1月余,瘀斑13d,意识不清2d”入院。入院前1月余,患者无明显诱因出现发热,体温最高40℃,于“当地诊所”就诊,予以“抗感染”等治疗(具体方案不详)。患者仍有间断发热、咽痛,发热期间头痛加重,热退后头痛好转。13d前,患者无明显诱因出现全身瘀斑、瘀点,以四肢、躯干为主,间断解黑便,偶有便鲜血,仍有间断发热,体温最高40℃。患者9d前于“重庆某医院”就诊,行骨髓穿刺等检查考虑“免疫性血小板减少症”,予以“头孢哌酮抗感染、止血、输血血小板等”治疗。2d前,患者出现意识不清,呼之不应,伴阵发肢体抽搐,予以气管插管、有创呼吸机通气,加用“人免疫球蛋白(20g,

1次/d,共2d)、丙戊酸钠注射液”治疗。行腰椎穿刺脑脊液检查临床考虑“结核性脑膜炎”可能,遂收入我院。

入院查体:体温38.5℃,心率55次/分,呼吸25次/分,血压100/60mmHg,外周血氧饱和度97%。格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)6分,全身可见瘀斑、瘀点,以左上肢及双小腿为主,双眼球结膜水肿,双肺呼吸音粗,可闻及散在湿啰音,四肢肌张力稍高,肌力检查不配合,疼痛刺激可见四肢收缩反应,双侧巴氏征未引出。入院后检查:血常规示血红蛋白77.00g/L,白细胞 $12.75 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例90.2%,血小板 $72 \times 10^9/L$,淋巴细胞数 $0.3 \times 10^9/L$;降钙素原1.72ng/ml;CRP47.32mg/L;IL-66.72pg/ml;肝功能、肾功能、肌钙蛋白、凝血象、心肌酶谱正常。HIV(-)。流式细胞示CD491细胞个数/ul,CD870细胞个数/ul。脑脊液检查示无色透明,压力310mmH₂O(1mmH₂O=0.0098kPa),白细胞 $17 \times 10^6/L$,单个核细胞 $6 \times 10^6/L$,多形核细胞 $11 \times 10^6/L$,脑脊液总蛋白438.22mg/L,脑脊液氯化物127.4mmol/L,脑脊液葡萄糖3.34mmol/L(同期血糖:7.5mmol/L)。脑脊液抗酸染色涂片(-),脑脊液多重病原体检查示结核分枝杆菌(序列数63)。骨髓

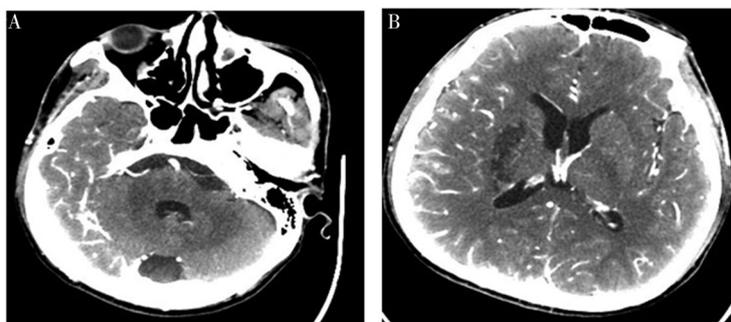
象分析骨髓细胞检查示骨髓增生活跃, G/E及NAP积分增高, 巨核细胞增多伴核左移。气管分泌物抗酸染色涂片(+)。头颅增强CT见图1, 胸部CT见图2。

根据患者临床症状、实验室检查, 临床诊断为重症结核性脑膜炎, 免疫性血小板减少症等。入院后予有创呼吸机辅助通气, 瑞芬太尼及咪达唑仑镇痛、镇静。针对结核性脑膜炎, 予以异烟肼(0.6 g, 1次/d)、利福平(0.6 g, 1次/d)、乙胺丁醇(0.75 g, 1次/d)、吡嗪酰胺(0.5 g, 3次/d)、莫西沙星(0.4 g, 1次/d)抗结核, 地塞米松(10 mg, 1次/d)抗炎, 甘露醇、呋塞米脱水以及丙戊酸钠抗癫痫治疗。针对免疫性血小板减少症, 考虑结核感染所致, 在强效抗结核同时继续予以人免疫球蛋白(20 g, 1次/d, 共5 d)治疗。患者入院第7天行气管切开, 第8天尝试停用瑞芬太尼及咪达唑仑镇痛、镇静后患者即反复出现大汗、呼吸增快(30~35次/min)、心率增快(120~150次/min)以及四肢强直, 并可见瞳孔增大, 每次持续2~3 min, 吸痰、翻身等刺激后可诱发, 加用咪达唑仑、瑞芬太尼镇静镇痛后可缓解。完善视频脑电图检查, 发作期未见癫痫样放电, 见图3, 排除症状性(继发性)癫痫。依据PSH评估量表(PSH

assessment measure, PSH-AM)^[2], 该患者PSH-AM评分25分, 考虑阵发性交感神经过度兴奋综合征可能性大, 给予加巴喷丁(0.3 g, 1次/d)、普萘洛尔(10 mg, 2次/d)及巴氯芬(10 mg, 3次/d)治疗后患者上述症状发作频率逐渐减少, 发作期症状明显缓解, 用药第3天后未再发作。经治疗2月后, 患者仍呈植物状态, 考虑与全脑功能严重受损有关, 转回当地医院治疗。

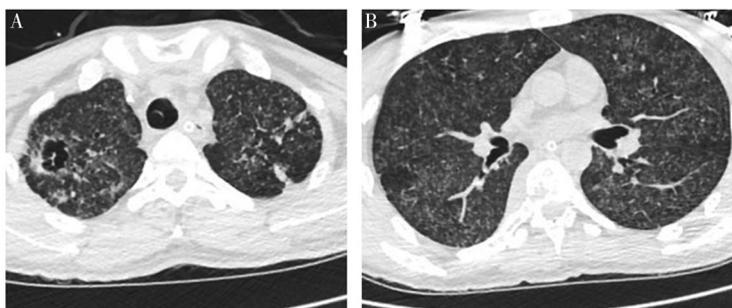
讨论 结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌通过血流到脑脊膜引起的脑膜和脊膜非化脓性炎症性病变。目前结核性脑膜炎的严重程度是根据英国医学研究学会改良的分期标准, 以GCS评分以及是否存在局灶性神经功能缺损分为3期, 其中Ⅱ期和Ⅲ期定义为重症结核性脑膜炎^[3]。重症结核性脑膜炎的临床表现为意识障碍、肢体瘫痪、癫痫等^[4], 但合并阵发交感神经过度兴奋的报道较少。

阵发性交感神经过度兴奋综合征定义为严重获得性脑损伤后的患者, 临床表现为同时出现的阵发性短暂性交感神经过度兴奋表现(发热、心动过速、高血压、呼吸急促、过度出汗)和运动(姿势)活动增多的一组综合征, 该概念直到2014年才被提



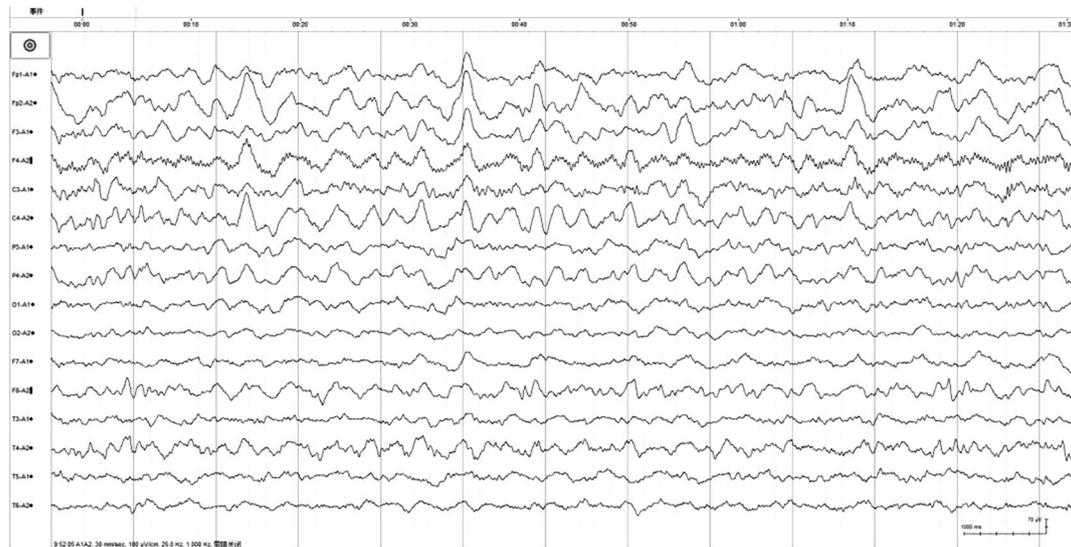
注: AB为头颅增强CT, 示双侧脑实质散在低密度影, 部分脑膜增厚, 可见强化

图1 重症结核性脑膜炎患者头颅影像学资料



注: AB为胸部CT, 示双肺见弥漫性粟粒结节影, 右上肺可见空洞

图2 重症结核性脑膜炎患者胸部影像学资料



注：视频脑电图示发作期脑电未见癫痫样放电

图3 重症结核性脑膜炎合并阵发性交感神经过度兴奋综合征患者视频脑电图

出^[5]。重型颅脑外伤是引起PSH最常见的原因,约占80%,其他病因包括缺氧性脑损伤(10%)、脑卒中(5%)、脑积水、中枢神经系统肿瘤及感染等^[6]。PSH预后通常较差,目前仍是一种未被充分认识的疾病,存在诊断缺陷,特别是在重症监护病房,常被误诊为症状性癫痫、脓毒血症等其他疾病,常常治疗效果不佳,延长患者的住院时间,增加治疗费用。

既往认为PSH在本质上是癫痫,曾称为“间脑癫痫”。但后来有研究在PSH发病中行脑电监测并未见癫痫样放电,且大多数抗癫痫药物对PSH的控制是无效的,提示PSH与癫痫是两种不同的疾病^[7]。目前,新的兴奋抑制率模型提出,在正常情况下,各种皮质、下丘脑、丘脑和其他皮层下的传入调节中枢位于脑干,其中,导水管周围灰质是关键的脑干中枢之一;这些脑干核团抑制脊髓反射弧的兴奋性,从而使中间神经元维持抑制与兴奋之间的平衡,并支配运动和交感神经,从而将正常的感官刺激视为无害。在兴奋抑制率模型中,脑干和间脑抑制中心受到损伤,导致脊髓环路异常兴奋,产生非有害刺激增加了运动和交感输出,从而导致轻微的外界刺激(如吸痰、翻身)便使患者运动姿势增加及交感神经过度兴奋^[1]。

PSH的治疗主要包括一般治疗、药物治疗、其他治疗。一般治疗包括避免触发因素,如不必要的护理操作、疼痛、尿潴留等^[1];营养支持有助于降低颅脑损伤患者PSH的发病率及死亡率,临床研究提倡早期肠内营养^[8]。药物治疗包括阿片类药物,如吗啡,常单独或辅助用于PSH的治疗,推测其主

要是自主神经反应通路起调节作用^[9];一些镇静剂,如咪达唑仑、右美托咪定,也被发现可控制PSH的症状^[10];非选择性 β 受体阻断剂是另一类治疗PSH的常用药物,其中普萘洛尔最为常用,其他非选择性 β 受体阻滞剂,如拉贝洛尔也被证实有效,但心脏选择性 β 受体阻滞剂如美托洛尔则是无效的^[11];多巴胺能D2受体激动剂溴隐亭对发热及肌张力障碍可能更有帮助^[12];加巴喷丁可能适用于其他药物无效的PSH^[13];在少数难治性个案中,巴氯芬有助于防止肌肉的挛缩^[14]。其他治疗如高压氧,有研究表明,其可以改善脑损伤后线粒体有氧代谢,从而改善患者预后,降低病死率^[15]。

本例重症结核性脑膜炎患者在意识障碍后第10天出现阵发交感神经兴奋症状,视频脑电图未见发作期癫痫样放电,故排除癫痫,需考虑PSH可能,PSH的诊断依托于病史及临床症状,目前仍无特异性实验室检查支撑,主要使用2014年Baguley等^[2]提出的PSH评估量表,其由两部分组成:临床特征评分和诊断可能性工具,将二者的得分相加,根据总分判断诊断的可能性;该患者PSH-AM得分为25分,为很可能的PSH,给予加巴喷丁、普萘洛尔及巴氯芬治疗,患者上述症状缓解。此外,5-HT综合征的患者也可出现意识障碍、高热、自主神经功能障碍等一系列类似症状,本例患者入院后使用瑞芬太尼,为SSRIs,有导致5-HT综合征的可能性,需与该疾病鉴别,但本病例瑞芬太尼的使用并未超量,且在咪达唑仑、瑞芬太尼停用后出现症状,再次加用咪达唑仑、瑞芬太尼后症状消失,故考虑由药物

引起的5-HT综合征可能性小。

患者于治疗2月后仍无意识内容,呈植物状态,动态随访脑电图检查,脑电背景频率为弥漫性 δ 伴 θ 慢波活动,提示皮层功能的严重损伤,未见睡眠纺锤波恢复,提示皮质下(丘脑-皮质环路)严重损伤,故患者的慢性意识障碍考虑结核感染所致全脑功能严重受损。PSH的早期识别和治疗可能会对原发疾病带来积极的结果,目前研究表明有多种药物可用于PSH患者,但既往的研究样本量较小,尚无合适的治疗方案指南,需要临床进一步探索和研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 病例资料收集为刘锡松、宋玉燕,文章撰写为刘锡松,文章修订为许梦雪

参 考 文 献

- [1] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 721-729. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
- [2] Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(17): 1515-1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301.
- [3] Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10: 803-812. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
- [4] 黄威, 安雪梅, 刘旭晖, 等. 164例结核性脑膜炎患者预后影响因素分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 632-639. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.008.
Huang W, An XM, Liu XH, et al. Analysis of prognostic factors in 164 tuberculous meningitis patients[J]. *Chin J Antituberc*, 2019, 41: 632-639.
- [5] Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-ortega JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2014, 31(17): 1515-1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301.
- [6] Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(2): 126-135. DOI: 10.1002/ana.22066.
- [7] Kirk KA, Shoykhet M, Jeong JH, et al. Dysautonomia after pediatric brain injury[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(8): 759-764. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04322.x. Epub 2012 Jun 19.
- [8] Caldwell SB, Smith D, Wilson FC. Impact of paroxysmal sympathetic hyperactivity on nutrition management after brain injury: a case series[J]. *Brain Inj*, 2014, 28(3): 370 - 373. DOI: 10.3109/02699052.2013.865265.
- [9] Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. Pharmacological management of dysautonomia following traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2004, 18(5): 409-417. DOI: 10.1080/02699050310001645775.
- [10] Gao B, Pollock JA, Hinson HE. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in hemispheric intraparenchymal hemorrhage[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(3): 215-219. DOI: 10.1002/acn3.44.
- [11] Do D, Sheen VL, Bromfield E. Treatment of paroxysmal sympathetic storm with labetalol[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(6): 832-833. DOI: 10.1136/jnnp.69.6.832.
- [12] Baguley IJ, Heriseanu RE, Cameron ID, et al. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 8(2): 293-300. DOI: 10.1007/s12028-007-9021-3.
- [13] Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA, et al. Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(5): 539-541. DOI: 10.1136/jnnp.2006.096388.
- [14] Pozzi M, Conti V, Locatelli F, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in pediatric rehabilitation: pathological features and scheduled Pharmacological therapies[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 32(2): 117-124. DOI: 10.1097/HTR.000000000000255.
- [15] Feng Y, Zheng X, Fang Z. Treatment progress of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2015, 50(6): 301-309. DOI: 10.1159/000439282.

(收稿日期: 2024-01-30)

(本文编辑: 赵金鑫)