

以脑梗死为首发表现的急性 间歇性卟啉病1例

■ 高攀¹, 陈小武¹, 李方明¹, 王琳琳², 张红鸭¹

【关键词】 急性间歇性卟啉病; 脑梗死; 周围神经病

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.01.012

1 病例介绍

患者男性, 54岁, 因“四肢麻木无力1年半”于2019年4月11日入院。1年半前, 患者无明显诱因突发四肢麻木无力, 右侧肢体较重无法抬离床面, 左侧肢体可抬起, 伴右侧颈背部疼痛, 伴小便不尽, 偶有头晕、恶心、纳差。就诊当地医院, 考虑“急性脑梗死”, 予阿替普酶静脉溶栓治疗后右侧肢体肌力略改善, 颅脑MRI检查提示“左侧内囊急性脑梗死”, 予抗血小板聚集、稳定斑块等治疗后好转出院。发病2个月后四肢仍有麻木无力感, 就诊多家医院按“脑梗死”治疗, 效果不佳。近1年来, 因“腹痛”先后就诊于急诊科、消化内科、普外科, 按“腹型癫痫可能”给予抗癫痫治疗, 但患者四肢麻木无力持续加重, 逐渐出现双下肢肌肉萎缩, 为求进一步治疗, 就诊我科。自发病以来, 体重下降10 kg。

既往史: 高血压、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症、中度贫血、慢性肾炎综合征、右侧肾囊肿、结肠黑变病、胆囊结石伴慢性胆囊炎。否认类似家族史。否认铅等重金属接触史。

入院体检: 体温36.5℃, 脉搏70次/分, 呼吸20次/分, 血压131/82 mm Hg。皮肤未见皮疹, 心肺听诊无明显异常, 腹平软, 剑突下轻压痛, 无反跳痛。肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性。肠鸣音活跃, 7~8次/分, 无气过水声。肾区及脊柱无叩击痛, 双下肢无凹陷性水肿。神经系统体检: 神清语利, 高级活动中枢无明显异常, 精神情感状态无异常。颅神经(-), 四肢肌

张力下降, 左侧肌力5⁻级, 右上肢肌力4⁺级, 右下肢肌力4⁻级, 共济运动协调。右侧腱反射亢进, 左侧腱反射基本正常, 右侧肩背部(约C_{3/4}水平)感觉异常, 双侧肢体针刺觉下降, 位置觉、振动觉减退, 右侧明显, 无明显躯体感觉平面, 病理征(-), 莱尔米特征(-), 皮肤划痕征(-)。

辅助检查:

血常规: 红细胞 $3.88 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白83 g/L, 血细胞比容25.5%, 平均红细胞体积65.7 fL; 尿常规: 尿胆原1+; 肾功能: 肌酐123.4 $\mu\text{mol}/L$, Hcy 19.42 $\mu\text{mol}/L$; 免疫五项: IgA 4.16 g/L, 补体C3 0.76 g/L; 自身抗体、血管炎二项、大便常规并隐血、肝功能、电解质、空腹血糖、红细胞沉降率、CRP均未见明显异常。神经传导速度检查(2019-04-13): 四肢远端运动纤维多数较完全损害, 近端运动纤维重度损害; 四肢末端感觉纤维重度混合性损害, 上肢部分末端感觉纤维较完全损害; 双正中神经、胫神经F波异常。四肢所查肌电图呈急、慢性神经源性损害, 部分上下肢末端呈肌纤维化改变。双侧颈椎动脉彩超(2019-04-13): 右锁骨下动脉起始处粥样硬化斑块形成。双上肢动静脉彩超无明显异常。头颈部CTA平扫+增强+四维重建(2019-04-16): 主动脉弓、右侧头臂干、双侧颈内动脉虹吸段粥样硬化; 左侧颞极蛛网膜囊肿。颅脑MRI平扫+增强(2019-04-16): 双侧额顶叶皮层下、半卵圆孔中心散在脑白质高信号, Fazekas 1级; 双侧基底节区腔隙

作者单位

¹深圳 518055

深圳大学总医院神经内科

²深圳大学总医院消化内科

通信作者

张红鸭

hongya_zhang99@126.com

性梗死灶,部分小软化灶;左侧颞极蛛网膜囊肿;双侧上颌窦黏膜下囊肿。全脊柱MRI平扫+增强(2019-04-18):未见异常信号及强化灶;C_{4/5}~C_{6/7}、L₃~S₁椎间盘变性伴膨出可能。

入院诊断:

周围神经病
脑梗死
高血压
高同型半胱氨酸血症
右锁骨下动脉粥样硬化伴斑块形成
肾功能损害
贫血(中度)

诊疗经过:因患者肌电图提示神经源性损害,需要查找可能病因。行腰椎穿刺脑脊液检查:压力130 mm H₂O,脑脊液常规及生化、寡克隆带、细菌涂片均阴性。血及脑脊液神经免疫相关抗体(水通道蛋白4、人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体、胶质纤维酸性蛋白、周围神经病相关抗体)均阴性。行腓肠神经病理检查结果提示:符合重度周围神经病变,可见脱髓鞘和轴索变性改变,未见淋巴细胞浸润、血管壁纤维素样坏死、淀粉样变或异常沉积物。结

合患者间断腹痛、神经系统损害病史,考虑需进一步检查是否存在血卟啉代谢异常,于2019年4月19日行晒尿试验,结果阴性,考虑不排除患者处于间歇期可能,遂进一步行血卟啉基因检测,同时给予高糖、阿片类止痛、改善肾功能、改善贫血、控制血压等对症支持治疗,2019年4月26日患者好转出院。2019年5月19日,卟啉病相关基因测序结果回报,患者携带羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)基因杂合变异:HMBS 11q23 NM_000190.3 Exon9 c.503G>Tp. (Gly168Val),其母亲为无症状杂合携带者(图1)。

最终诊断:

急性间歇性卟啉病
脑梗死
高血压
高同型半胱氨酸血症
右锁骨下动脉粥样硬化伴斑块形成
肾功能损害
贫血(中度)

2019年11月14日,患者因腹痛发作再次住院,行晒尿试验阳性(图2)。停用抗癫痫药物,给予

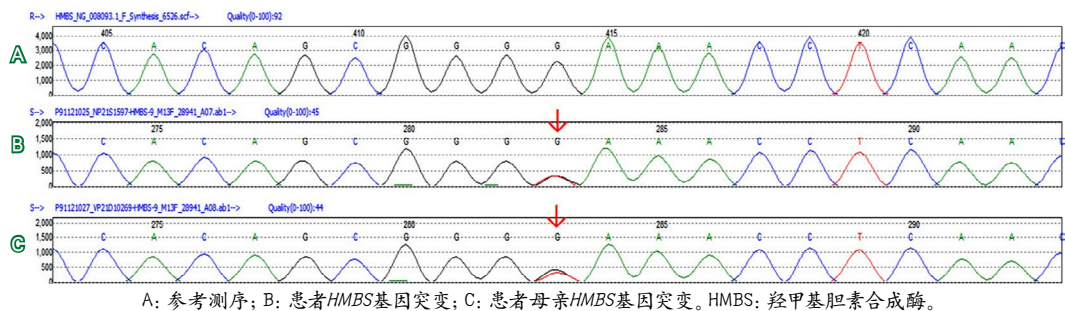
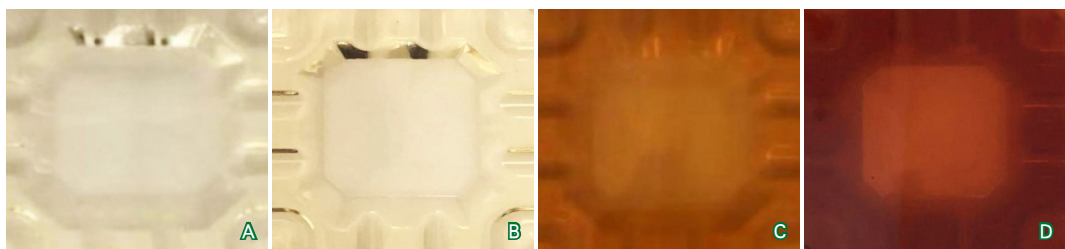


图1 卟啉病相关基因检测结果



A: 正常人尿液暴晒前呈淡黄色; B: 正常人尿液暴晒后颜色较前加深, 仍呈淡黄色; C: 患者尿液暴晒前颜色较深呈棕红色; D: 患者尿液暴晒后颜色加深呈酒红色。

图2 尿液暴晒前后颜色对比

高糖、阿片类止痛等对症支持治疗1周,患者症状好转,于2019年11月22日出院。出院6个月随访,患者双下肢及左上肢肌力5级,右上肢肌力4级。出院9个月随访,患者生活可自理,体检四肢肌力及肌张力基本正常。

2 讨论

卟啉病是由于血红素生物合成途径中相关酶活性缺乏,导致卟啉或其前体过度积累引起的一组代谢性疾病,属于罕见病。急性间歇性卟啉病 (acute intermittent porphyria, AIP) 为最常见的类型,是一种常染色体显性遗传病,由于 *HMBS* 基因突变导致胆色素原脱氨酶活性降低,使 δ -氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, ALA) 和胆色素原 (porphobilinogen, PBG) 在体内蓄积所致^[1]。ALA和PBG为卟啉前体,具有神经毒性,当ALA从肝脏扩散至身体其他部位时,就会出现相应的临床表现。ALA具有神经毒性的可能机制包括:促氧化应激作用,与 γ -氨基丁酸具有结构同源性,抑制少突胶质细胞产生髓鞘,以及损害线粒体呼吸链^[2]。AIP的发病机制还可能与炎症反应、葡萄糖代谢紊乱有关^[3]。感染、月经、饥饿、药物、饮酒、精神刺激等均可诱发或加重该疾病^[4]。

AIP临床表现主要为腹痛、神经功能障碍和精神异常^[3, 5]。急性腹痛最为常见,腹痛往往为重度、持续、定位模糊,有时伴痛性痉挛,可伴有便秘、腹胀、恶心、呕吐,甚至出现肠梗阻,有时出现腹泻和肠鸣音活跃。神经功能障碍可有感觉运动神经、自主神经、中枢神经系统受累。感觉运动神经受累可出现肢体痛,伴麻木、感觉异常和感觉倒错,运动无力往往始于上肢近端,可向下肢和远端进展。自主神经系统受累表现为心动过速、高血压、出汗、躁动和震颤、尿痛、排尿困难、尿潴留和尿失禁。中枢神经系统受累可引起癫痫发作、低钠血症等。急性神经精神表现包括失眠、焦虑、躁动、激越、幻觉、癔症、定向障碍、谵妄、情感淡漠、抑郁、恐惧症和意识改变,从嗜睡

到昏迷程度不一^[1]。关于AIP急性发作期的影像学表现,报道可见双侧对称多发的皮质及皮质下白质病变或双侧尾状核头及豆状核、丘脑等深部灰质核团对称性病变^[6]。研究显示,颅内病变的发生主要与血管痉挛相关,而血红素缺乏导致的组织缺血缺氧、卟啉前体的神经毒性、抗利尿激素分泌过多、内皮功能障碍、氧化应激等是卟啉病患者发生血管痉挛的主要病理因素^[3]。

AIP临床表现复杂多样,缺乏特异性,极易误诊与漏诊。有报道显示其临床误诊率可高达70%^[1, 4],因此,全面认识该病的临床特点及诊断要点尤为重要。结合国内外研究进展,符合以下依据支持AIP诊断^[1-3]:(1) 典型临床表现:间歇性发作性腹痛、神经功能障碍、精神异常等,部分伴有家族史。(2) 实验室检查:AIP急性发作后24 h内尿PBG浓度(正常1~2 mg/24 h)、尿ALA浓度(正常 \leq 5 mg/24 h)均升高;急性发作期血清酶HMBS活性下降。(3) 基因检测:*HMBS*基因突变位点检测是诊断的金标准。需要强调的是,当患者仅有腹痛时,需与急性阑尾炎、急性胰腺炎、消化性溃疡、胆结石、泌尿系结石、肠系膜动脉栓塞血栓形成、糖尿病酮症酸中毒、癫痫等疾病鉴别。当仅出现神经精神症状不伴腹痛时,需与吉兰巴雷综合征、重症肌无力、动脉性脑梗死、静脉血栓形成、颅内炎性病变、铅中毒等进行鉴别。

本例患者反复腹痛,同时伴有尿潴留,提示自主神经系统受累^[1, 4]。患者首发症状表现为左侧基底节区急性脑梗死导致右侧肢体麻木无力,肌电生理及病理检查证实同时存在周围神经损害,提示本例患者中枢神经系统及周围神经系统均受累^[1, 4, 7]。另外,患者与母亲进行基因检测证实*HMBS*基因均存在杂合突变,提示均存在AIP急性发作的高风险,但患者发病而患者母亲并无症状,考虑与卟啉在体内的累积程度及环境因素有关^[8]。患者急性发作期尿液呈现棕红色,是由卟啉(呈淡红色)和卟吩胆色素(无色PBG的棕色聚合降解产物)所致^[1]。该病例提示,脑血管病是

AIP的临床表现之一,需要重视AIP在神经系统疾病包括脑血管病、周围神经病的病因诊断及鉴别诊断方面的重要性。

目前,AIP尚无根治性治疗方法^[1-3]:首先要避免感染、药物、疲劳等诱发因素;急性发作期需要对症治疗,包括止痛、止吐、纠正低钠血症、控制心率及血压、合理应用抗癫痫药物等;输注血红素为急性发作期抢救危重患者的特异性治疗。高碳水化合物饮食或静脉滴注葡萄糖一般用于AIP轻度发作,利于缓解疼痛症状;促性腺激素释放激素类似物可对经前期容易诱发的女性患者进行有效预防;如出现肝肾损害显著,可考虑肝移植或肾移植。基因治疗是未来治疗卟啉病的有效方法,具有极大的应用前景,包括酶替代治疗^[8]、*HMBS*基因导入治疗^[9]和小干扰RNA治疗^[10]等,其有效性及安全性有待进一步探索。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国卟啉病诊治专家共识(2020年)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(14): 1051-1056.
- [2] STÖLZEL U, DOSS M O, SCHUPPAN D. Clinical guide and update on porphyrias[J]. Gastroenterology, 2019, 157(2): 365-381.
- [3] STORJORD E, DAHL J A, LANDSEM A, et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 187(3): 466-479.
- [4] SPIRITOS Z, SALVADOR S, MOSQUERA D, et al. Acute intermittent porphyria: current perspectives and case presentation[J/OL]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15: 1443-1451[2020-09-20]. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S180161>.
- [5] SUH Y, GANDHI J, SEYAM O, et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of porphyria[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(12): 1226-1233.
- [6] BYLESJÖ I, BREKKE O L, PRYTZ J, et al. Brain magnetic resonance imaging white-matter lesions and cerebrospinal fluid findings in patients with acute intermittent porphyria[J]. Eur Neurol, 2004, 51(1): 1-5.
- [7] HOMEDAN C, SCHMITT C, LAAFI J, et al. Mitochondrial energetic defects in muscle and brain of a *Hmbs*^{-/-} mouse model of acute intermittent porphyria[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(17): 5015-5023.
- [8] CHAKRABARTY B, DAS D, BUNG N, et al. Network analysis of hydroxymethylbilane synthase dynamics[J/OL]. J Mol Graph Model, 2020, 99: 107641[2020-09-20]. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107641>.
- [9] BALWANI M, SARDH E, VENTURA P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria[J]. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2289-2301.
- [10] BUSTAD H J, TOSKA K, SCHMITT C, et al. A pharmacological chaperone therapy for acute intermittent porphyria[J]. Mol Ther, 2020, 28(2): 677-689.

(收稿日期: 2020-10-01)



点评专家: 贾宏阁 教授

E-mail: jiahg1977@qq.com

工作单位: 南方医科大学深圳医院

主要研究方向: 周围神经病与肌肉疾病

出诊时间: 周五上午名医堂门诊

专家点评:

卟啉病是临床罕见疾病,可在诱发因素存在下急性起病,临床以常染色体显性遗传的急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)较为常见。临床既可表现为腹痛伴恶心、呕吐、心动过速、高血压,也可损害神经系统引起中枢神经系统及周围神经损害,部分以神经系统疾病为首发症状,因此,极易被误诊及漏诊。本例以脑梗死为首发症状,伴有感觉运动神经及自主神经系统受累,结合基因检测支持AIP诊断。需要强调的是,临床医师要提高对脑血管疾病以及周围神经病等疾病罕见病因的全面认识,加强对不伴腹痛或仅以神经系统疾病为首发症状AIP的甄别能力,以期早期识别、对症治疗,降低误诊率及漏诊率。