

· 病例报告 ·

以癫痫发作为临床表现的神经梅毒患者的临床特征

秦开宇¹ 闫铄² 伍文清¹ 黄宇明¹ 许东梅¹ 马小扬¹ 吴雅丽¹ 寇程¹ 苗冉¹

【摘要】目的 探讨以癫痫发作为表现的神经梅毒患者的临床特征。**方法** 回顾分析2014年8月至2019年5月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院神经内科表现为癫痫发作的21例神经梅毒患者的临床特点及脑电图、影像学资料。**结果** 入组患者男性占数量优势(20例);14例为局灶起源的发作(其中9例由局灶扩散至双侧强直-阵挛发作),4例为未知起源的强直-阵挛发作,1例为未知起源的惊厥性癫痫持续状态,2例仅于脑电图见到痫性波而无临床发作。14例患者为麻痹型痴呆,其余为脑膜脑炎型(4例)、脑膜血管型(2例)及树胶肿型(1例)。患者癫痫发作间期脑电图表现为慢波节律、癫痫波、蝶骨电极位相倒置或正常。共随访16例患者,其中10例无癫痫发作。**结论** 以癫痫发作及精神症状为表现的患者,需要考虑神经梅毒,早期发现及积极驱梅治疗可改善预后。

【关键词】 癫痫性发作;神经梅毒;临床特征

Clinical characteristics of neurosyphilis presenting with epileptic seizures Qin Kaiyu¹, Yan Shuo², Wu Wenqing¹, Huang Yuming¹, Xu Dongmei¹, Ma Xiaoyang¹, Wu Yali¹, Kou Cheng¹, Miao Ran¹. ¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Wu Wenqing, Email: uiyang56@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of neurosyphilis presenting with epileptic seizures. **Methods** Clinical, imaging and electroencephalogram (EEG) data of 21 patients of neurosyphilis presenting with seizures and admitted by the Department of Neurology in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2014 to May 2019 were analyzed, retrospectively. **Results** The number (20 patients) of men in the enrolled patients had a superiority; there were 14 patients with local onset seizures (9 patients among whom with local to bilateral tonic-clonic seizures), 4 patients with unknown onset tonic-clonic seizures, 1 patient with convulsive status epilepticus and unknown source, 2 patients with manifest electrographic seizure only. Fourteen patients were paralytic dementia, the rest were meningeal meningitis type (4 patients), meningeal vascular type (2 patients) and gum type (1 patients). The interictal EEG showed slow wave rhythm, epileptic wave and sphenoid electrode phase inversion or normal. A total of 16 patients were followed up, 10 patients among whom had no seizures. **Conclusions** Among the manifestation of patients with epileptic seizures and mental symptoms, neurosyphilis should be considered in diagnosis. Early detection and active treatment could improve the prognosis.

【Key words】 Epileptic seizure; Neurosyphilis; Clinical characteristics

20世纪80年代以来,梅毒在我国重新出现并呈快速上升趋势。2013年我国报告的梅毒发病率达32.86/10万^[1]。梅毒的病原体——苍白密螺旋体甚至可在感染后数天内侵犯中枢神经系统导致神经梅毒。神经梅毒的临床表现有脑膜脑炎、脑膜血管炎、颅神经炎、脊髓痨和麻痹型痴呆等。

国内关于神经梅毒所致癫痫的报道较少,本文回顾性分析21例神经梅毒所致癫痫患者的临床表现、影像学表现及脑电图特点,以为神经梅毒所致癫痫的诊断和及时治疗提供依据,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集和随访从2014年8月至2019年5月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院神经内科的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阴性神经梅毒所致癫痫患者21例。有症状神经梅毒的诊断标准^[2]:血清梅毒试验阳性;具有神经梅毒症状及体征;脑脊液梅毒甲苯胺红不加热血清试验(syphilis toluidine red untreated serum test, TRUST)阳性或脑脊液白细胞>5个/μl或脑脊液蛋白>45 mg/dl。特异性症状(如麻痹型痴呆、脊髓痨、树胶肿)脑脊液有时可阴性。癫痫性发作:因脑内异常的过度同步化神经活动所致短暂的运动性或非运动性症状。依据2017年国际抗癫痫联盟癫痫发作分类^[3]将入组患者的发作类型分

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.04.016

基金项目:感染病科国家临床重点专科建设项目

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院神经内科¹、放射科²

通信作者:伍文清, Email: ruiyang56@aliyun.com

为：局灶起始发作、全面起始发作和未知起始发作。

二、研究方法

21例患者均行脑脊液常规、蛋白以及梅毒抗体检测、行头颅影像学检查以寻找颅内病变，其中20例患者行发作间期脑电图检查。21例患者均给予规范的驱梅治疗、必要的抗癫痫治疗及抗精神症状治疗，其中16例患者能够定期随访。

结 果

一、入组患者人口学及既往史

入组患者平均年龄为(45.67 ± 11.15)岁，其中男性20例(95.24%)，女性1例(4.76%)。其中9例患者有脑血管病危险因素如高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症或高尿酸血症等。1例患者(病例12)合并IgM肾病，见表1。

二、临床表现

入组21例患者中19例患者存在癫痫性发作症状，2例患者仅为脑电图发作。19例存在癫痫发作的患者中局灶起源者14例(9例患者为局灶起源扩散至双侧强直-阵挛发作)、4例为未知起源的强直-阵挛发作，1例为未知起源的惊厥性癫痫持续状态，2例仅于脑电图见到痫性波而无临床发作。

入组患者并发症中，精神行为异常及痴呆多见：16例

患者有精神症状或认知障碍，4例患者有头痛或颈部强直的脑膜受累表现，4例患者有偏瘫或失语症状。

神经梅毒分型以麻痹型痴呆多见：14例患者为麻痹型痴呆，4例患者为脑膜脑炎型，2例为脑膜血管型，1例为树胶肿型，见表1。

三、头颅影像学表现

入组21例患者中10例患者为皮层或皮层下异常信号，内侧颞叶为著；6例患者表现为额颞叶萎缩或脑室扩大，3例患者为脑室旁、皮层、丘脑或脑桥缺血灶；1例患者为颅内占位表现；1例患者头颅CT未见异常，见表1。

四、清醒状态发作间期脑电图表现

20例行发作间期脑电图检查的患者中，3例患者有癫痫波并蝶骨电极位相倒置，5例患者为慢波并癫痫波(病例12、病例16和病例19有蝶骨电极位相倒置)，3例患者为广泛慢波活动，2例患者为额极或额颞区节律性α活动，7例患者未见异常，见表1。

五、治疗和随访

入组21例患者均行规范驱梅治疗、抗癫痫治疗、精神症状治疗或缺血性脑血管病治疗。16例随访的患者中，10例患者无癫痫发作、精神症状好转、生活能够自理。6例患者仍有癫痫发作或发作间期癫痫波或认知功能障碍，见表1。

表1 21例神经梅毒患者的临床资料及辅助检查结果

病例号	性别	年龄	既往史	血清						脑脊液			
				TRUST	TPPA	IgG	IgM	白细胞	蛋白	TRUST	TPPA	IgG	IgM
1	男	20	正常	1:64	+	+	+	30	27.4	—	+	+	—
2	男	46	正常	1:64	+	+	+	80	102.5	1:64	+	+	—
3	男	48	高血压、高脂血症	1:32	+	+	+	14	41.5	1:1	+	+	—
4	男	36	抑郁症	1:128	+	+	-	5	40.5	1:2	+	+	—
5	男	35	正常	1:16	+	+	-	1	31.4	—	+	+	—
6	男	66	高血压、糖尿病	1:8	+	+	-	4	130.9	1:4	+	+	—
7	男	42	正常	1:64	+	+	+	12	127.7	1:8	+	+	—
8	男	50	脑梗死、高同型半胱氨酸血症	1:16	+	+	—	24	76.8	—	+	+	—
9	男	51	高血压	1:64	+	+	—	7	36.5	1:1	+	+	—
10	男	46	冶游史、青霉素治疗史	1:4	+	+	—	15	45.0	1:4	+	+	—
11	男	52	高血压	1:32	+	+	—	6	44.0	1:1	+	+	—
12	男	42	冶游史、梅毒史10年，青霉素治疗史IgM肾病7年甲强龙治疗史	—	+	+	—	5	32.7	—	—	—	—
13	女	27	正常	1:1	+	+	—	3	22.9	—	—	—	—
14	男	54	正常	1:16	+	+	—	12	87.4	—	—	—	—
15	男	46	糖尿病	1:8	+	+	—	4	82.8	—	+	+	—
16	男	54	高脂血症、痛风、陈旧肺结核、阑尾切除史	1:8	+	+	—	10	99.0	1:2	+	+	—
17	男	45	正常	1:16	+	+	—	20	176.0	1:4	+	+	—
18	男	43	正常	1:32	+	+	—	40	74.0	1:1	+	+	—
19	男	39	空腹血糖增高，乙肝病毒携带	1:8	+	+	—	61	109.3	—	+	+	—
20	男	69	痛风	1:8	+	+	—	8	56.0	1:2	+	+	—
21	男	48	正常	1:8	+	+	—	44	78.88	1:2	+	+	—

续表 1

病例号	头颅影像学	发作间期脑电图	癫痫发作类型	其他表现	随访
1	头颅CT未见异常	左额极 α 节律, 扩散至左额区, 继之全导低幅快波、节律性棘波	局灶起源至双侧强直-阵挛发作	发热、颈部强直	无
2	双侧脑回肿胀, 皮层及皮层下长T1长T2信号, 右侧明显	右侧前、中颞区、蝶骨电极尖波尖一慢波、散发或连续性慢波	局灶自主神经起源至双侧强直-阵挛发作	发热、乏力、头痛	3个月后EEG: 右侧颞枕区节律性慢波2年后癫痫持续状态
3	三脑室扩大、脑室旁小软化灶	未见明显异常	局灶起源感知受损的发作	记忆减退、性格改变、幻视幻听、低热	无发作、生活自理、认知功能正常, 精神症状好转
4	双侧颞叶萎缩、右侧顶叶缺血	未见明显异常	未知起源的强直-阵挛发作	计算力减退	无发作、抑郁好转
5	颞叶萎缩、三脑室扩大	未见明显异常	局灶阵挛至双侧强直-阵挛发作	反应慢、记忆力减退	无发作、记忆力改善
6	左侧额颞叶大面积陈旧脑梗、脑萎缩	左侧前额、额中线阵发性尖波、棘波、尖慢波、棘慢波	局灶肌阵挛至双侧强直-阵挛发作	性格改变、记忆力、定向力差、睡眠减少、经皮层混合性失语	间断发作、进行性认知功能下降
7	双侧颞叶、岛叶、右侧海马、左侧额叶异常信号	未行相关检查	未知起源的强直-阵挛发作	记忆减退、反应迟钝、乏力	无
8	右侧额顶枕叶及双侧颞叶异常信号	全导阵发性 δ 节律及散在 θ 波, 右侧导联明显	局灶运动至双侧强直-阵挛发作	记忆力、定向力减退、左侧肢体无力构音障碍	无发作、左侧肢体无力好转
9	脑萎缩、双侧海马内侧异常信号	未见明显异常	局灶起源感知受损的发作	睡眠减少、行为异常、定向力、记忆力减退、言语减少、生活自理困难	精神症状改善、生活自理、无发作
10	双侧海马萎缩	全导 δ 节律, 右侧顶、枕、后颞明显并见大量尖波、尖慢波	局灶感知受损至双侧强直-阵挛发作	间断头痛	半年后感冒后发作1次
11	左颞叶异常信号、左桥脑及双侧基底节多发梗塞灶, 部分软化灶	全导阵发 δ 活动, 左侧额极、额前、中颞区明显	局灶阵挛性发作	右侧轻偏瘫、经皮层混合性失语	左蝶骨电极针锋相对, 全导阵发 δ 活动, 左侧额极、额前、中颞区明显并见尖波、尖慢波
12	双侧额顶枕叶萎缩、右侧顶枕区及左侧额叶新发脑梗死	双蝶骨电极针锋相对, 全导阵发 θ 活动, 双侧额、前、中、后颞区尖波、尖慢波	局灶感知受损至(或无)双侧强直-阵挛发作	反应迟钝、记忆减退2年, 左下方视野10天, 左下肢无力4天	无
13	双侧海马区异常信号	未见明显异常	局灶肌阵挛发作	记忆力下降、反应慢、幻觉	无
14	右颞叶萎缩, 脑室扩张、脑沟增宽	全导阵发慢波, 前、中、后颞区局限性慢波	未知起源的强直-阵挛发作	性格改变、行为异常、记忆力下降、幻觉、头痛、呕吐	情绪稳定、生活自理、可完成简单工作
15	脑萎缩、侧脑室及三脑室扩大	未见明显异常	未知起源的惊厥性癫痫持续状态	无	无发作
16	脑萎缩、双侧颞叶内侧异常信号	双蝶骨电极针锋相对, 额极、额颞区慢波、棘波, 左侧明显: 颞叶阵发 δ 节律	仅脑电图发作	精神行为异常、记忆力下降	精神症状好转, 记忆力仍差
17	左侧额、顶、丘脑占位性病变, 脑萎缩	左侧额极、额、前颞区 α 节律	局灶起源至双侧强直-阵挛发作	行为异常、运动性失语	行为异常改善, 认知障碍, 仍运动性失语, 间断癫痫发作
18	右额叶异常信号伴强化, 双侧顶枕、颞叶、侧脑室周围、左小脑半球缺血灶	未见明显异常	局灶肌阵挛发作	性格行为异常、记忆力下降, 生活不能自理, 构音障碍, 阿罗瞳孔	精神症状消失、记忆力正常, 生活自理
19	双侧颞叶及海马异常信号	双蝶骨电极针锋相对, 全导阵发 θ 节律, 双额极、额、颞区尖波尖慢波, 左侧明显	局灶感知受损至双侧强直-阵挛发作	言语减少、易激惹	无
20	右侧额、颞、岛叶皮层及皮层下异常信号, 部分强化	双蝶骨电极针锋相对, 双侧中央顶、颞区可见尖慢波, 右侧明显	仅脑电图发作	定向力、记忆力减退、幻视幻听阿-罗瞳孔	精神症状改善
21	右额颞、岛叶、丘脑异常信号白质点状缺血灶, 幕上脑室扩大	双蝶骨电极针锋相对, 双额极、额、颞区尖波、尖慢波, 右侧明显	未知起源的强直-阵挛发作	记忆力、计算力减退, 行为异常	无发作

讨 论

本研究中病例5和病例13均为中青年患者,无既往病史及特殊疾病家族史,无发热及感染前驱症状,表现为认知功能障碍或精神症状,血清TRUST及梅毒确证实验均阳性,随访病例5经驱梅治疗后症状明显好转,除外神经变性疾病、脑血管病、代谢性疾病、颅内占位、外伤、中毒相关痴呆,考虑2例患者均为麻痹型痴呆,其脑脊液均不支持典型神经梅毒表现。有文献曾报道神经梅毒晚期表现如脊髓痨和树胶肿型神经梅毒脑脊液可完全正常^[2]。

本组神经梅毒患者中男性占95.24% (20例),与文献报道男性比例优势一致^[4]。21例神经梅毒患者在病程中均有癫痫发作或脑电图发作,主要为局灶性起源的发作:14例为局灶起源,5例未知起源,另外2例仅有脑电图显示发作,故其照料者应更加密切地与患者接触或观察,以发现与异常脑电图相关的轻微症状。

本组中7例患者发作间期的脑电图未见异常;8例可见癫痫波,其中6例有蝶骨电极位相倒置,提示病灶位于颞叶;8例脑电图中有慢波;2例表现为 α 节律分布于额颞区。清醒状态脑电图的慢波提示皮层或白质的功能障碍,持续慢波活动提示脑功能损害更加严重。文献报道神经梅毒脑电图可表现为周期性一侧癫痫样放电(periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs)^[5-6],局限于一侧脑区并有向对侧扩散趋势的PLEDs与近期频繁发作癫痫或发生癫痫持续状态相关^[7]。病例15表现为惊厥性癫痫持续状态。以癫痫持续状态为首发症状的神经梅毒在文献中有报道,可见惊厥性或非惊厥性癫痫持续状态^[8-10]。

本研究显示有癫痫发作的神经梅毒分型主要为麻痹型痴呆(14例,66.67%),病程中均有精神行为异常;也可见于脑膜脑炎型、脑膜血管型神经梅毒,少数见于树胶肿型神经梅毒。文献中上述神经梅毒分型均可见到癫痫发作表现^[11-16]。本组患者头颅MRI主要表现为内侧颞叶或额叶受累,脑炎样表现或脑萎缩表现;部分患者表现为皮层、皮层下缺血性改变,1例表现为颅内占位。

经过规范驱梅治疗及抗癫痫治疗,大部分患者预后较好,但以脑萎缩或颅内多发异常信号为表现的患者预后不佳。患者以癫痫为表现,尤其伴有认知功能障碍及精神症状时,需考虑到神经梅毒的可能,早期积极的驱梅治疗可改善预后甚至恢复正常。

本研究病例数有限,有待在后续研究中继续纳入更多

样本,延长随访时间并完整收集随访病例的脑电图及影像学资料,以进一步探讨表现为癫痫发作的神经梅毒患者的临床特征、治疗以及转归。

参 考 文 献

- [1] 龚向东,岳晓丽,滕菲,等. 2000-2013年中国梅毒流行特征与趋势分析[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(5):310-315.
- [2] Marra CM. Neurosyphilis[J]. Continuum (Minneapolis),2015,21(6):1714-1728.
- [3] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. Epilepsia,2017,58(4):522-530.
- [4] 王文玥. 天津市环湖医院2012-2017年神经梅毒流行病学特征分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2019,19(2):110-114.
- [5] Gürses C, Kürtüncü M, Jirsch J, et al. Neurosyphilis presenting with status epilepticus[J]. Epileptic Disord,2007,9(1):51-56.
- [6] Noone ML, Sinha S, Taly AB, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges in neurosyphilis[J]. Epilepsia,2007,48(2):390-393.
- [7] Baykan B, Kinay D, Gökyigit A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures[J]. Seizure,2000,9(6):402-406.
- [8] Vojvodic NM, Sokic DV, Jankovic SM, et al. Isolated episodes of status epilepticus as the manifestation of neurosyphilis: a case report[J]. Epilepsia,2003,44(4):623.
- [9] Kumari S, Hayton T, Jumaa P, et al. The great imitator: Neurosyphilis and new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome[J]. Epilepsy Behav Case Rep,2015,4(3):33-35.
- [10] Ances BM, Shellhaus R, Brown MJ, et al. Neurosyphilis and status epilepticus: case report and literature review[J]. Epilepsy Res,2004,59(1):67-70.
- [11] Yao Y, Huang E, Xie B, et al. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus[J]. Neurol Sci,2012,33(1):99-102.
- [12] Marano E, Briganti F, Tortora F, et al. Neurosyphilis with complex partial status epilepticus and mesiotemporal MRI abnormalities mimicking herpes simplex encephalitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2004,75(6):833.
- [13] Scheid R, Voltz R, Vetter T, et al. Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses[J]. J Neurol,2005,252(9):1129-1132.
- [14] Budhram A, Silverman M, Burneo JG, et al. Neurosyphilis mimicking autoimmune encephalitis in a 52-year-old man[J]. CMAJ,2017,189(29):E962-E965.
- [15] Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, et al. Periodic EEG pattern in meningovascular syphilis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1984,47(12):1360-1361.
- [16] Sasaki R, Tanaka N, Okazaki T, et al. Multiple cerebral syphilitic gummas mimicking brain tumor in a non-HIV-infected patient: A case report[J]. J Infect Chemother,2019,25(3):208-211.

(收稿日期: 2019-04-11)

(本文编辑: 孙荣华)

秦开宇, 闫铎, 伍文清, 等. 以癫痫发作为临床表现的神经梅毒患者的临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(4):348-351.