

B型流感相關之可逆性胼胝體病變：案例報告

黃正皓

國軍高雄總醫院 內科部

摘要

流感病毒為一種RNA病毒，易傳播且感染力強，藉由飛沫傳染，但是往往以呼吸道症狀為主，較少造成神經學上的改變，也很少看到腦部影像學的變化，目前於日本所報告的案例較多流感與可逆性腦病變的個案，但是也大多都是A型流感，其中也都以幼童為主。在此報告一個20歲軍人個案，也同樣得到流感後發生神經學症狀，而且影像學上也發現類似的胼胝體可逆性腦病變病灶，在間隔1週的兩次腦部核磁共振可明顯觀察到變化。特別的是此個案為B型流感患者，而且年齡較大，因此我們不能以為只有A型流感才會造成，更不能以為成人就不會發生。於醫療上的貢獻為其大多可自行恢復，因而減少非必要之侵入性檢查或治療。

關鍵詞：B型流感 (Influenza B)
可逆性腦病變 (Reversible encephalopathy)
中樞神經感染 (CNS infection)
胼胝體 (Corpus callosum)

前言

流感往往常造成呼吸道症狀，但是較少造成神經學上的改變。尤其流感的病人在腦部核磁共振檢查中產生胼胝體可逆性的病變，在日本有發現的零星個案，但多數都是幼童，相對的在成人發生此症狀的個案目前仍不多。在發現胼胝體可逆性的病變後，通常在短期內會自動恢復，有較好的預後。也可以藉此減少一些非必要之侵入性檢查或治療。

病史

一位20歲男性，家住台灣南部高雄地區，為現役軍人，否認有任何系統性疾病病史，也

無抽菸喝酒習慣，近期無特別旅遊史，也無前往人多之公共場所或醫療院所，家中也無發燒病人，但部隊中有幾位具有感冒症狀但尚未就醫的同袍。病人於2012年3月24日(發病第1天)晚間開始出現寒顫及發燒的現象，同時也有咳嗽、少痰、喉嚨痛、流鼻水以及肌肉痠痛等感冒症狀，當時先前往高雄輔英醫院就醫，當時初步診斷為一般急性上呼吸道感染，便取藥回家休養觀察。

但回家後至2012年3月26日(發病第3天)之間仍高燒不斷，而且開始產生意識改變以及全身無力等現象，因此於當日至本院國軍高雄總醫院急診室就醫。

診察資料

於急診室時體溫38.5度C，脈搏每分鐘102下，呼吸次數每分鐘20下，血壓116/74 mmHg，理學檢查發現皮膚乾燥無紅疹，喉嚨些微紅腫，鼻黏膜腫脹，心跳快速但規律無特別心雜音，肺部聽診也無特別異常，腹部無疼痛且腸音正常，意識狀態較為嗜睡，昏迷指數E3M5V3，瞳孔光反射正常，四肢肌力皆3-4分，左側Babinski sign呈陽性反應，判斷力、定向力、記憶力、注意力、算數能力皆下降，實驗數據如下：WBC (白血球)：8900/mm³，Hgb (血色素)：13.0 g/dl，Platelet (血小板)：259000/mm³，Neutrophil (嗜中性白血球)/Lymphocyte (淋巴球)：93.6/2.6，Bun (尿素氮)：16 mg/dl，Cr (肌酐酸)：1.0mg/dl，Na⁺ (鈉離子)：138.5 mmol/L，K⁺ (鉀離子)：3.9 mmol/L，AST (血清麩胺酸苯醋酸轉氨基酶)：128 U/L，ALT (血清麩胺酸丙酮酸轉氨基酶)：61 U/L，Blood-ammonia (血中氨)：27 ug/dl，CRP (C-反應蛋白)：2.3 mg/dl，Amylase (血清澱粉酵素)：63 U/L，Lipase (解脂酵素)：11 U/L，氣體分析結果：pH (酸鹼值)：7.458，PCO₂ (二氧化碳濃度)：36.9，HCO₃⁻ (血漿碳酸氫鹽)：26.6 mmol/L，胸部X光片無明顯浸潤，腦部電腦斷層無明顯出血或病灶，但流行性感胃快速篩檢B型流感呈陽性反應，故懷疑流感重症收至內科加護中心治療。於2012年03月27日通報疾病管制署並採檢送驗，於2012年03月28日real-time PCR (即時聚合酶連鎖反應)檢驗為B型流感陽性，於2012年04月02日病原分離檢驗結果同樣確定為B型流感陽性。

入院後由於發現B型流感以及懷疑腦膜炎，我們使用抗病毒藥物Tamiflu口服75毫克每天早晚2次以及ceftriaxone靜脈注射2.0公克每天早晚2次，皆持續從入院之2012年3月26日至2012年03月31日。且立即安排脊椎穿刺檢查：初始脊髓腔壓力17.5 mmH₂O，終了脊髓腔壓力17 mmH₂O，腦脊髓液分析中白血球12顆/ul，其中內含neutrophil 8顆以及lymphocyte 4顆，紅血球300顆/ul，LDH (Lactic

dehydrogenase，乳酸脫氫酵素)：16 u/L，Total protein (總蛋白質)：15.7mg/dl，Glucose (葡萄糖)：60 mg/dl，相較血中數據LDH (Lactic dehydrogenase，乳酸脫氫酵素)：178u/L，Total protein (總蛋白質)：6000mg/dl，Glucose (葡萄糖)：90 mg/dl。另外腦脊髓液我們也檢查流行性嗜血桿菌、奈瑟氏腦膜炎雙球菌、肺炎鏈球菌、隱球菌等抗原皆呈陰性。而血清學之A肝及C肝抗體、B肝抗原、EBV病毒，巨細胞病毒，疱疹病毒等抗體也是都呈陰性。

接著2012年03月27日(發病第4天)持續於加護病房內治療，發燒情況持續，但有減緩的趨勢，而昏迷指數稍微改善至E3M6V4。到了2012年03月29日(發病第6天)已經沒有發燒了，昏迷指數也完全恢復為E4V5M6，而四肢肌力皆恢復為5分，兩腳Babinski sign也都呈陰性反應，唯獨算數能力尚為遲緩。而我們於2012年03月30日(發病第7天)安排了第一次的腦部核磁共振檢查，發現了脾臟體中心splenum部位有邊緣規則圓形的病灶產生，於T2phase (如圖A&B)，T2-FLAIRphase (如圖C)以及DWI phase (如圖D)中為較高密度的顯影，而ADC phase (如圖E)中為較低密度的顯影。

由於生命徵象穩定且臨床症狀完全恢復，且陸續追蹤之血球數量、腎功能、電解質等都無異常，而肝功能也趨於正常值。於是病人於2012年04月03日(發病第11天)轉至普通病房，且於2012年04月06日(發病第14天)安排第二次腦部核磁共振檢查，此時發現原先第一次的病灶已經完全消失(如圖F&G&H)。之後病人於2012年04月09日(發病第17天)順利康復出院。

討論

流感病毒為一種RNA病毒，易傳播且感染力強，可輕易藉由飛沫傳染。主要分為A、B、C三型，其中又以A型病毒較易變異，當出現新的病毒亞型，將可能造成大流行。而B型病毒則常常只產生較輕微的變異，至於C型病毒則很少在人類造成疾病。一般成人在症狀前1天到病發後7天均有傳染性，症狀往往以呼吸

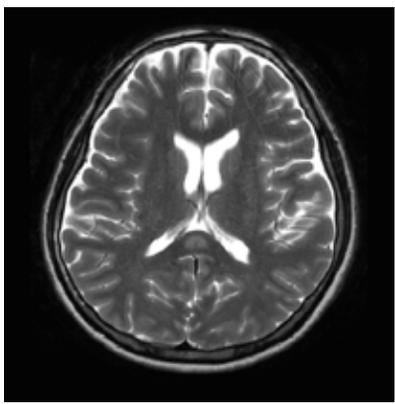


圖 A：第 7 天 T2 phase。

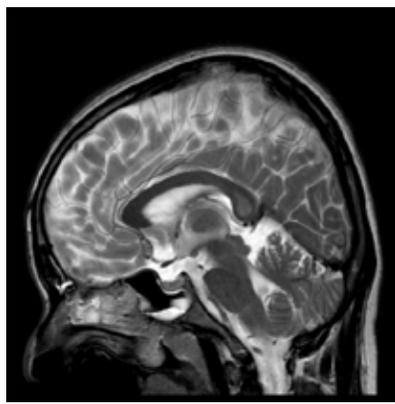


圖 B：第 7 天 T2-Sagittal phase。

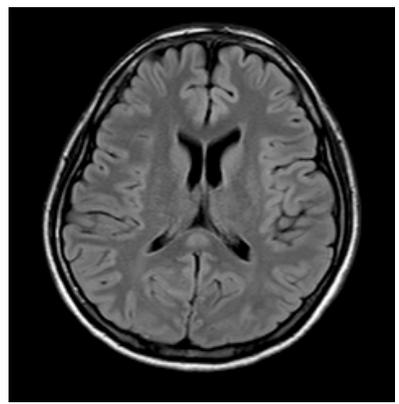


圖 C：第 7 天 T2-FLAIR phase。

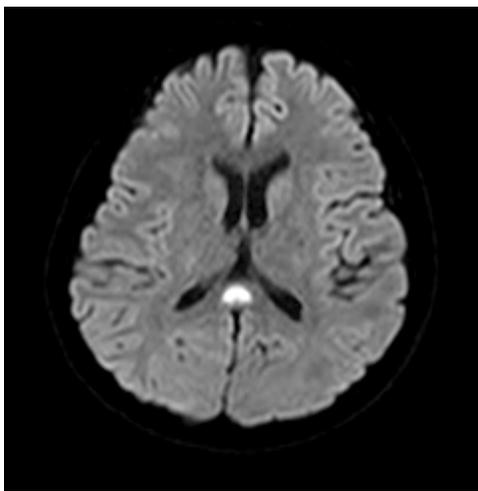


圖 D：第 7 天 DWI phase。

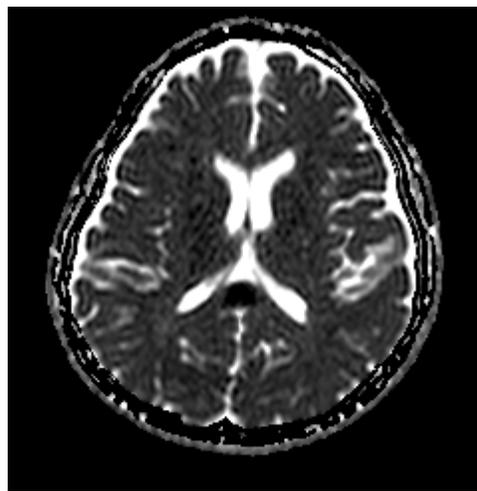


圖 E：第 7 天 ADC phase。

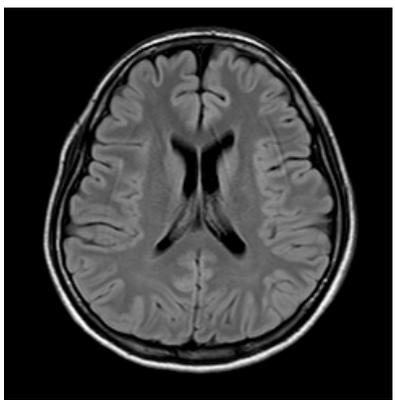


圖 F：第 14 天 T2-FLAIR phase。

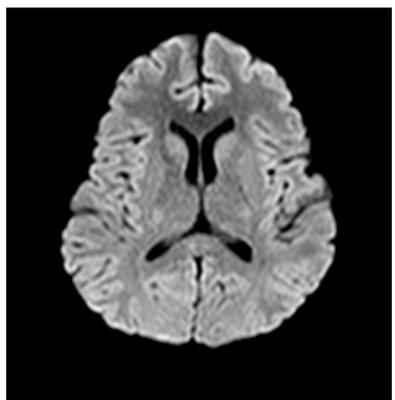


圖 G：第 14 天 DWI phase。

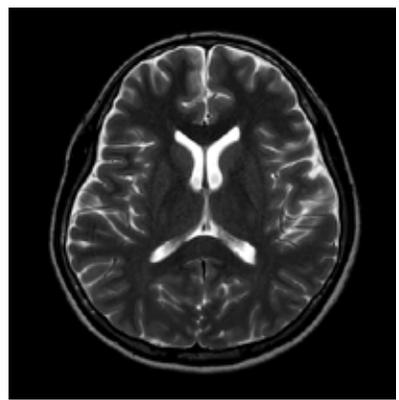


圖 H：第 14 天 ADC phase。

道為主，但是比較少造成重症合併神經學上的改變。

然而流感造成中樞神經影響的個案數量應該超出我們所預期的，但是預後往往不會太差¹。流感相關性腦炎/腦病變(Influenza

encephalitis/encephalopathy, IAEE)個案中以幼童最多²。其可能會合併的神經學症狀，以痙攣為最常見，另外肢體無力、口齒不清等等症狀也有可能³。其中6成病人腦部影像學檢查有變化，而有發現變化的平均年齡約5歲，無發現

變化的平均年齡約22歲，因此影像學發現也以幼童為主。而兩者神經學症狀大約都是感染後3-4天後發生，1周後復原或症狀持續者各占4成多，死亡率約1成。發生後有一定機會轉變為急性壞死性腦病變，且預後很差^{4,5}。

平常流感引起中樞神經症狀時，腦脊髓液分析通常正常，但是本案例的腦脊髓液分析中白血球12顆/ul，高於正常範圍的5顆/ul，在一些台灣類似個案中也可見到腦脊髓液細胞異常增多現象，可推斷為腦脊髓腔中正處於急性且較嚴重的發炎階段所引起³。但其他生化檢查如Glucose (葡萄糖)及Total protein (總蛋白質)等，也都同本個案位於正常範圍內。

流感造成腦部的病變還包含了Reye氏症候群(腦部電腦斷層可能廣泛性腫脹而無特別病灶，腦脊髓液檢查正常)，Guillain-Barre氏症候群，急性壞死性腦病變(腦部電腦斷層可能發現兩側多發性的病灶合併水腫)等預後差的疾病，所以判斷流感併發之腦病變是否為良好預後變得十分有價值性^{4,5}。也因為流感造成相關腦病變通常預後不好，所以在這些個案中我們發現有些人在神經症狀2-5天之後執行腦部核磁共振檢查於胼胝體中心中有病灶產生。我們可推斷為胼胝體splenium部位(SCC, Splenium of Corpus Callosum)可逆性的病變，此變化在全球已有發現許多造成的原因，例如輪狀病毒、大腸桿菌、腮腺炎、腺病毒、沙門氏菌、抗癲癇藥物等等^{6,7}。並且需要和淋巴癌、水腦症、多發性硬化症、Marchiafava-Bignami氏病、瀰漫性髓鞘損傷等等做鑑別診斷⁸。

在A型流感中，胼胝體splenium部位(SCC, Splenium of Corpus Callosum)可逆性的病變在腦部核磁共振(MRI)中病灶在DWI可見，圓形且邊界清楚之高信號，平均直徑為 14.94 ± 1.87 毫米，而在ADC中反而表現偏低的訊號；FLAIR和T2中則在只有稍高信號。但其神經學症狀會在發病數週後自行緩解，而且這些人8-10天後重新執行腦部核磁共振檢查後可發先原先胼胝體之病灶也隨之消失⁹。因此在流行性感胃確診的病人如果出現神經學症狀時，不妨執行腦部核磁共振檢查。如果在SCC中發現可預期性的

可逆性病變，為一個重要但非特異性的發現，可能是由於胼胝體的水腫或發炎反應。這可表示腦炎或腦病變的臨床非惡性且良好預後的指標，為臨床上溫和的表現形式^{7,10,11}。另外也有研究探討ADC訊號減低可能為髓鞘內水腫及發炎，且應該和發炎cytokine例如IL-6有關⁸。且核磁共振中DWI (diffusion-weighted imaging)可感受到水的移動，比T1&T2& T2-FLAIR都更容易發現腦部發炎現象¹²。

治療方面為症狀治療以及降腦壓為主，另外抗病毒藥物或增強免疫藥物目前還沒有證實有減少中樞神經症狀的療效^{3,4}。而有個案利用methylprednisolone類固醇共3天，每天使用1公克，之後症狀短時間內就改善。也有個案治療中不使用類固醇，依然快速於3-5天後症狀恢復^{10,11}。所以目前治療方面還是先以Tamiflu針對流感，而腦病變部份則尚未定論，不過就趨勢看起來，如一旦發現胼胝體可逆性的病變，不需特別治療也會在短期內自動恢復，也因此可以減少一些非必要之侵入性檢查或治療，也可減少醫療資源的支出及病患之負擔。

目前多數案例皆為A型流感，且個案幾乎都是幼童^{2,13,14}。另外有一位11歲日本男孩，為B型流感且有相同表現之患者，且影像學上之發現與本個案有許多相似之處。藉由本個案了解，雖然為B型流感又為成人的個案相對較少²，但是還是有可能藉由腦部核磁共振發現代表良好預後的胼胝體可逆性的病變，成為協助後續醫療決策的良好工具。

致 謝

國軍高雄總醫院感染科班仁知主任、高雄長庚醫院神經內科吳怡珊醫師

參考文獻

1. Huang YC, Lin TY, Wu SL, et al. Influenza A-associated central nervous system dysfunction in children presenting as transient visual hallucination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 366-8.
2. Lin CH, Huang YC, Chiu CH, et al. Neurologic manifestations in children with influenza B virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1081-3.

3. Huang YC, Li WC, Tsao KC, et al. Influenza-associated central nervous system dysfunction in Taiwanese children: clinical characteristics and outcomes with and without administration of oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 647-8.
4. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28: 225-32.
5. Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan: pathogenesis and treatment. *Pediatr Int* 2000; 42: 215-8.
6. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1983-6.
7. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al. Influenza-Associated Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Lesion in the Splenium of the Corpus Callosum: A Case Report and Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 798-802.
8. Friese SA, Bitzer M, Freudenstein D, et al. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000; 42: 795-802.
9. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004; 63: 1854-8.
10. Ito S, Shima S, Ueda A, et al. Transient Splenial Lesion of the Corpus Callosum in H1N1 Influenza Virus-Associated Encephalitis/Encephalopathy. *Intern Med* 2011; 50: 915-8.
11. Kimura E, Okamoto S, Uchida Y, et al. A reversible lesion of the corpus callosum splenium with adult influenza-associated encephalitis/encephalopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 220.
12. Tokunaga Y, Kira R, Takemoto M, et al. Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Brain Dev* 2000; 22: 451-3.
13. Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, et al. Study of Influenza-Associated Encephalitis/ Encephalopathy in Children During the 1997 to 2001 Influenza Seasons. *J Child Neurol* 2001; 16: 885-90.
14. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 567-74.

Influenza B-associated Reversible Lesion in the Splenium of the Corpus Callosum: A Case Report

Zheng-Hao Huang

Department of Internal Medicine, Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Taiwan

Influenza is a kind of RNA virus. It often leads symptoms of upper airway, but there are less neurological problems. The images finding of brain lesion are also rare. These rare cases are reported from Japan mostly. We can review more cases of influenza related brain reversible lesion, and the most of them are influenza A. The members of cases are almost young children. There is a case as a soldier, who was 20 years old, suffered from influenza infection with neurological symptoms. The brain image as MRI revealed reversible lesion in the splenium of the corpus callosum, and lesion got recovered by itself about 1 week later. This case is special due to he is case of influenza B with older age from children. Therefore we must consider not only influenza A can lead brain reversible lesion, and adult can also causes the same problem. The symptoms often got improved without specific treatment, and then we can reduced invasive procedures or studies as possible. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 41-45)