

## 短篇论著

文章编号:1005-2224(2015)07-0544-03

DOI:10.7504/ek2015070614

## 儿童噬血细胞综合征合并可逆性后部脑病综合征2例报告并文献复习

谭惠珍,范爱文,张旭媚,张映川,柯志勇

**摘要:**目的 总结2例儿童噬血细胞综合征合并可逆性后部脑病综合征(PRES)的临床特点,提高国内儿科医生对该病的认识。方法 回顾分析2013-04-03和2013-02-27中山大学附属第一医院东院儿科收治的2例噬血细胞综合征合并PRES患儿的临床表现及诊治过程,并结合国内外相关文献分析病例特点。结果 2例诊断为噬血细胞综合征,在使用环孢素A+地塞米松+鬼臼乙叉甙治疗过程中出现神经系统异常表现,伴高血压,综合分析诊断为PRES,经过及时降压、环孢素A减量或停药等对症治疗后完全恢复,随访至今病情稳定。结论 PRES是一种短期内可以完全恢复的神经系统疾病,在噬血细胞综合征患者中预后良好,但须与其他神经系统疾病鉴别,尤其是噬血细胞综合征神经系统病变。提高对PRES认识可减少误诊率。

**关键词:**可逆性后部脑病综合征;噬血细胞综合征;儿童**中图分类号:**R72 **文献标志码:**A

可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)是1996年Hinchey等提出的一种新的临床影像学综合征。其病因各异,临床诊断困难。目前有关儿童噬血细胞综合征[又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)]并发PRES的报道非常少见<sup>[1]</sup>。中山大学附属第一医院东院儿科于2013年诊治了2例儿童HLH合并PRES病例。现报道如下。

### 1 病例资料

病例1.患儿男,6岁8个月。因“反复发热2月余”于2013-04-03入中山大学附属第一医院东院儿科。患儿起病以来每2~3d发热1次,最高体温39.0℃,入院前1周发热间隔缩短,3~4h发热1次,热峰42.0℃,服布洛芬后可降至正常,无其他不适。2岁时曾于外院确诊血友病甲型。入院查体:贫血貌,全身皮肤见较多瘀斑,无黄染,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊未见异常,腹软,肝右肋下5cm,质软,脾肋下5cm,质软。神经系统检查未见异常。辅助检查:血常规示白细胞(WBC)1.92×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞(N)0.349×10<sup>9</sup>/L;血红蛋白(Hb)69g/L;血小板(PLT)91×10<sup>9</sup>/L。C反应蛋白(CRP)13.9mg/L(参考范围0~9mg/L);血清降钙

素原(PCT)测定(免疫色谱检测法)>0.5μg/L(参考范围0~0.5μg/L)。骨髓涂片细胞学:骨髓增生活跃,容易见噬血细胞。血培养无细菌和真菌生长。乙肝表面抗原、丙肝抗体IgG、艾滋病抗体、梅毒抗体检测均阴性。两次深部真菌抗原检测未见异常(新型隐球菌抗原、白色假丝酵母菌抗原、曲霉菌抗原均阴性)。血纤维蛋白原1.21g/L,血乳酸脱氢酶1658U/L,血胆固醇2.54mmol/L,血甘油三酯(三酰甘油)1.78mmol/L,血清铁蛋白(免疫比浊法)879.6μg/L(参考范围20~200μg/L),血NK细胞0.03(参考范围0.07~0.18)。HLH相关基因检查:未发现与HLH相关的病理性突变(武汉康圣达医学检验所,检测方法为PCR测序)。胸部CT平扫:左下肺后基底段见小斑片影,邻近胸膜增厚粘连,余肺内未见异常密度影。入院后予头孢哌酮舒巴坦抗感染6d,患儿仍反复高热,无咳嗽,肺部听诊无啰音,考虑为HLH所致发热,于2013-04-07开始使用地塞米松+环孢素A+鬼臼乙叉甙(VP16),按国际组织细胞协会制定的HLH-2004方案治疗。2d后患儿体温恢复正常。监测血常规提示三系逐渐恢复正常。患儿于2013-05-06再次出现反复发热,呈中度弛张热,伴少许咳嗽,肺部听诊左侧呼吸音减弱。复查胸部CT平扫:左下肺叶大部分实变,体积减少,支气管影聚拢。左侧胸腔可见增厚液体密度影,左侧斜裂下部增厚。当

作者单位:中山大学附属第一医院东院儿科,广东 广州 510700

通讯作者:柯志勇,电子邮箱:kzy1969@126.com

时给予头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星抗感染治疗4 d,症状体征无改善,遂予米卡芬净静滴试验性抗真菌治疗,同时继续予地塞米松+环孢素A+VP16,10 d后患儿体温恢复正常,米卡芬净使用26 d后改为伏立康唑片口服,因经济原因1个月后又改为伊曲康唑口服。期间定期复查胸部CT,病变逐渐好转,最后双肺野清晰,纹理走向自然而停药。最后诊断:真菌性肺炎、继发性HLH、血友病甲型。患儿治疗期间监测血压一直正常。2013-05-05开始血压轻度升高,患儿无头痛等不适,给予心痛定口服治疗,血压降至正常后停用。2013-06-20患儿无热状态下突然出现双眼球向左侧凝视,呕吐,手指强直。查体:神志不清,心率120次/min,呼吸30次/min,血压175/125 mmHg(1 mmHg=0.133kPa),颈软,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,双眼向左侧凝视,双侧偏头试验(-),双侧鼻唇沟对称,四肢肌张力低,双侧克氏征(-),双侧巴氏征(-),右足趾不自主抽动,肌力检查不合作。心肺腹部检查未见异常。辅助检查:钠137 mmol/L,钾3.38 mmol/L,二氧化碳结合力24.8 mmol/L,尿素氮8.71 mmol/L,葡萄糖7.25 mmol/L,肌酐68  $\mu$ mol/L,镁0.42 mmol/L,钙1.97 mmol/L,CRP 10.5 mg/L;血常规:WBC  $8.28 \times 10^9/L$ ,Hb 132 g/L,PLT  $645 \times 10^9/L$ 。血环孢素A(0.463  $\mu$ mol/L)。头颅CT:右侧额叶、顶叶、左侧额顶叶交界处多发低密度灶,未见出血。诊断考虑PRES可能,继发性高血压。治疗与随访:立即给予硝普钠降压,镇静,暂停环孢素A。患儿次日神志恢复正常,对答切题,未再出现上述发作,神经系统检查未见异常。2周后继续使用HLH-2004方案治疗,出院后病情稳定,2014年7月停止治疗,继续随访中。

病例2. 患儿男,10岁10个月。因发热20 d于2013-02-27入中山大学附属第一医院东院儿科。热峰40.2 $^{\circ}C$ ,2~4 h发热1次,服布洛芬后可降至正常,无其他不适。入院查体:全身浅表淋巴结未及肿大,皮肤未见出血点、黄染,大腿、腰部、胸部可见散在红色结节,1.0 cm $\times$ 1.0 cm至2.0 cm $\times$ 2.5 cm大小不等,质地中等,有压痛,表面有色素沉着,心肺未见异常,腹软,肝右肋下3 cm,质软,脾肋下2 cm可及,质软,神经系统检查未见异常。辅助检查:血常规:WBC  $1.47 \times 10^9/L$ ,N  $0.98 \times 10^9/L$ ;Hb 97 g/L;PLT  $105 \times 10^9/L$ 。CRP 64.3 mg/L;血清PCT(PCT定量测定试剂盒)0.13  $\mu$ g/L(参考值0~

0.05  $\mu$ g/L)。骨髓涂片细胞学:骨髓增生活跃,可见吞噬细胞。血培养及骨髓培养未见细菌及真菌生长。抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗磷脂抗体(APL)IgG、IgM均阴性。乙肝表面抗原、丙肝抗体IgG、艾滋病抗体、梅毒抗体检测均阴性。血纤维蛋白原0.43 g/L,血乳酸脱氢酶225 U/L,血胆固醇4.23 mmol/L,三酰甘油1.54 mmol/L,血清铁蛋白(免疫比浊法)1442  $\mu$ g/L。血NK细胞0.013。全身正电子发射计算机断层显像(PET-CT):双侧颈部(II区)、纵隔(主动脉旁)、腹腔(肝胃间隙、肝门区)、腹膜后腹主动脉旁、肠系膜及双侧腹股沟多发淋巴结影,大部分代谢轻度活跃;脾大,代谢轻度活跃;中轴骨及四肢长骨近端骨髓代谢活跃。右上臂结节活检病理检查:纤维脂肪组织间散在分布多量异型细胞,细胞体积中等至大,部分核不规则,局部可见异型细胞环形围绕脂肪空泡;异型细胞CD2、CD3、CD7、CD8部分(+),CD20、CD79a、CD4、CD56均(-),Ki-67约40%(+),符合T细胞性淋巴瘤,考虑为皮下脂膜炎T细胞性淋巴瘤可能性大。活检标本T细胞淋巴瘤克隆性基因重排检测结果(电泳法):TCRG为阳性;TCRB、TCRD阴性。最后诊断:皮下脂膜炎样T细胞性淋巴瘤;HLH。2013-03-27开始按淋巴瘤方案[地塞米松(12 mg/d $\times$ 5 d)+异环磷酰胺(1 g,1次/d $\times$ 5 d)+甲氨蝶呤(1.8 g,1次)+阿糖胞苷(180 mg/次,2次/d $\times$ 2 d)+VP16(120 mg/d $\times$ 2 d)]化疗1个疗程,患儿体温恢复正常,但4 d后又再出现高热,咳嗽、咳痰,肺部听诊呼吸音粗,可闻及痰鸣音。血常规提示三系下降,N  $< 0.5 \times 10^9/L$ ,出现严重骨髓抑制;查CRP明显升高,最高为270 mg/L;血清PCT测定(免疫色谱检测法) $< 0.5 \mu$ g/L;血培养未见一般细菌及真菌生长。胸部X线正位片:双肺纹理增多、增粗,见多发斑片状影,边界模糊。考虑肺部感染。先后使用头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星、美罗培南、静脉用阿奇霉素、米卡芬净、两性霉素B等抗感染,疗效不佳;于2013-04-15联合使用伏立康唑(口服)、亚胺培南西司他丁钠及万古霉素抗感染,1个月后患儿体温恢复正常,咳嗽减轻。经讨论从2013-04-27开始转用HLH-2004方案+甲氨蝶呤、巯基嘌呤治疗,4 d后患儿出现双眼疼痛、视物模糊、重影,定向力差,反应迟钝,双下肢乏力。当时查体:神志清,心率100次/min,呼吸25次/min,血压142/100 mmHg,反应迟钝,计算力、定向力及

执行力下降,颈软,双侧瞳孔等大等圆,直径2.5 mm,对光反射灵敏,四肢肌张力正常,双侧克氏征(-),双侧巴氏征(-),四肢肌力4级。心肺腹部检查未见异常。辅助检查:钠144 mmol/L,钾3.26 mmol/L,葡萄糖6.19 mmol/L,钙2.03 mmol/L,CRP 1.6 mg/L。WBC  $3.04 \times 10^9/L$ ,Hb 75 g/L,PLT  $30 \times 10^9/L$ ,血环孢素A  $0.301 \mu\text{mol/L}$ 。头颅CT未见异常。诊断考虑PRES可能,继发性高血压。治疗与随访:给予心痛定控制血压,环孢素A减量,患儿很快恢复良好。继续使用HLH-2004方案治疗,出院后随访病情稳定。2014年8月停药,继续随访中。

## 2 讨论

HLH被认为是一种单核巨噬系统反应性增生的组织细胞病,主要是由于细胞毒杀伤细胞及NK细胞功能缺陷导致抗原清除障碍,单核巨噬系统接受持续抗原刺激而过度活化增殖,产生大量炎症细胞因子而导致的一组临床综合征<sup>[1]</sup>。Jovanovic等<sup>[2]</sup>报道噬血细胞综合征患儿有半数出现神经系统受累,且预后不良。目前HLH的治疗广泛使用国际组织细胞协会制定的HLH-2004方案,包括地塞米松、环孢素A和VP16,个别还需要鞘内给药治疗<sup>[3]</sup>。国外已有报道HLH-2004方案治疗过程中出现明显的神经系统并发症,多表现为PRES<sup>[1]</sup>。本文2例表现与其报道相近。治疗过程中若出现神经系统症状时,临床需与以下几种情况进行鉴别诊断。(1)HLH导致的神经系统受累:2例起病时均无神经系统症状,体格检查未发现神经系统阳性体征。(2)颅内出血:2例均进行了颅脑CT检查排除了颅内出血可能。2例发作过程相对良性,经对症治疗恢复良好,符合PRES表现。考虑可能与环孢素A有关。

PRES是一种累及大脑半球后部白质为主的,临床和影像学异常,短期内可完全恢复的神经疾病。延误诊断和治疗则可能导致永久性脑功能损伤。目前认为,PRES常见病因包括恶性高血压、先兆子痫或子痫、急性肾小球肾炎及其他相关肾病、败血症、抗肿瘤的细胞毒性药物(环孢素、干扰素、甲基泼尼松龙、硫唑嘌呤等)或免疫抑制剂(环孢素,他克莫司等),少见病因有结缔组织病、内分泌疾病、电解质紊乱、镰状红细胞贫血等<sup>[4]</sup>。PRES临床表现为急性或亚急性起病,常见临床症状和体征包括头痛、呕吐、癫痫发作、视觉障碍(偏盲、视野缺失和皮质性盲)、不同程度意识及认知功能

障碍、精神状态异常等,其症状可能持续数天或仅在急性发作期出现。腱反射活跃,部分患者出现四肢无力及不协调。多数同时伴血压急性升高。眼底检查及瞳孔对光反射多正常,脑脊液检查多正常,也可有蛋白轻度升高。PRES在影像学上的表现具有特征性。MRI是诊断本病的首选手段。典型病例可见两侧大脑半球后部顶枕叶皮质下弥漫性脑水肿,呈对称或不对称的T2WI高信号,T1WI低信号,液体衰减翻转恢复序列(FLAIR)亦呈明显的高信号,磁共振弥散成像(DWI)呈现等或低信号改变,核磁表面弥散系数(ADC)值高于正常脑白质。新的核磁技术:FLAIR、DWI及ADC对本病的诊断及鉴别诊断有重要价值<sup>[5]</sup>。病灶主要累及白质,但也可影响灰质。PRES最显著的特征是若及时诊治,其症状体征及影像学异常会在数天或数周内迅速逆转,大部分可完全恢复。PRES发病机制目前尚不明确,可能与高血压、体液潴留及免疫抑制药物对血管内皮细胞产生的细胞毒性作用引起的脑部毛细血管渗漏综合征有关。高血压是PRES的危险因素之一,尤其是合并使用他克莫司、环孢素A等免疫抑制剂时更容易发生PRES<sup>[6]</sup>,因此在使用激素加环孢素A治疗时需注意监测血压。本文2例神经系统症状经及时治疗后迅速好转,随访至今(约16个月)未见有后遗症表现。虽未行颅脑MRI检查,但根据临床症状及随访结果诊断PRES可成立。建议医师在临床工作中需注意完善相关检查,有助于鉴别诊断,减少不必要的干预。

## 参考文献:

- [1] Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5):621-625.
- [2] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3):233-237.
- [3] 李小琳,刘玉玲,付四毛. 儿童噬血细胞综合征32例临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2012, 19(1):38-40.
- [4] 冯丽莎,郭琪,史佳培,等. 可逆性后部脑病症状的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(1):126-128.
- [5] Rykken JB, McKinney AM. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2014, 35(2):118-135.
- [6] Singh RR, Ozyilmaz N, Waller S, et al. A study on clinical and radiological features and outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(9):1225-1231.

(2014-11-04 收稿 2015-04-20 修回)