

儿童全身多发性大动脉炎合并烟雾病1例

张瑞云¹ 王清义² 刘红卫¹ 王华³

(1. 牡丹江医学院红旗医院儿科,黑龙江 牡丹江 157011; 2. 牡丹江医学院红旗医院骨科,黑龙江 牡丹江 157011;
3. 中国医科大学盛京医院儿科,辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R725 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)06-0524-03

患儿,男,12岁,因间断肢体运动障碍9个月,听力下降7个月,意识不清1d,抽搐4次入院。入院前9个月患儿无明显诱因左侧肢体运动障碍2d,到我院就诊,肌力2/5级,头颅磁共振成像DWI显示右额叶、颞叶交界部,双半卵圆中心多发性脑梗塞。脑血管造影未显示颅内血管明显异常。给予降颅压、阿斯匹林、头孢三嗪、地塞米松治疗10d,听力明显好转,说话语言流利,左侧肢体肌力恢复到4/5级。2个月后患儿再次出现听力下降1d,伴耳鸣,说话吐字不清,检查发现四肢血压有不同程度的升高,左上肢肱动脉未触及搏动,全身各大动脉处未闻及杂音。左手皮温较右手低。左侧肢体肌力3/5级,腱反射增强。四肢血管超声显示:左右胫前动脉、左肱动脉远段阻塞样病变。头颅磁共振成像T1WI和T2WI显示左侧颞叶皮质及皮质下白质多发梗塞病灶,右侧颞叶中后部及顶叶皮质脑软化、白质胶质增生。MRA显示右侧大脑中动脉多发性狭窄。疑似烟雾病,给予降颅压、阿斯匹林、醋酸泼尼松(60mg/d),治疗17d,听力好转,说话清楚,左侧肢体肌力4/5级,口服醋酸泼尼松3个月,一直口服阿斯匹林。入院前1d患儿出现发热后意识不清、四肢活动障碍,并出现抽搐4次。

患儿系第1胎第1产,足月,因脐带绕颈1周行剖宫产出生,出生体重3250g,患儿父母否认近亲结婚,否认家族中有类似疾病患者。

入院查体:T39.4℃,P155次/min,R39次/min,BP:左上肢125/76mmHg,右上肢105/65mmHg,左下肢148/82mmHg,右下肢165/96mmHg,意识不清,急性重病容,无皮疹,皮肤弹性稍降低,颌下及耳后可触及4个豌豆大小淋巴结,质韧,活动佳,呼吸急促,口唇发绀,三凹征阳性。咽充血,扁桃体不大,颈软,气管居中,双肺可闻及痰鸣音,呼吸节律规整。

心脏检查无异常。腹平软,肝肋下3.0cm,质中,脾未及。脊柱无侧弯。左上肢肱动脉未触及搏动,全身各大动脉处未闻及杂音。左手皮温较右手低。颈无抵抗,巴彬斯基征阴性,无面神经麻痹。左侧肢体肌张力降低,右侧肢体肌张力正常,腱反射减弱。

辅助检查:白细胞 $16.20 \times 10^9/L$,血沉124mm/h,C反应蛋白110mg/L(正常0~8mg/L)。抗链球菌溶血素O(ASO):48.10IU/mL(正常0~200IU/mL),血氨15.3 $\mu\text{mol/L}$ (正常9.0~33 $\mu\text{mol/L}$),乳酸1.3mmol/L(正常0.7~2.1mmol/L)。抗细胞核抗体、抗双链脱氧核糖核酸抗体、抗心磷脂抗体、P-ANCA和C-ANCA、狼疮抗凝集物均阴性。凝血酶原时间14.7s(正常10.5~13.5s)、部分凝血活酶时间27.8s(正常21~37s)、纤维蛋白原含量4.186g/L(正常2~4g/L)、D-二聚体1861 $\mu\text{g/L}$ (正常0~252 $\mu\text{g/L}$)。血液EB病毒、水痘-带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒IgM抗体全阴性。脑脊液EB病毒、单纯疱疹病毒IgM抗体I和II型也为阴性。免疫球蛋白IgG30.4g/L(正常7.6~16.6g/L)。补体C30.72mg/L(正常1.12 $\pm$ 0.55mg/L)。脑脊液常规显示:白细胞数25/mm³,蛋白质水平0.4g/L,葡萄糖3.07mmol/L,氯化物123mmol/L,抗酸杆菌染色阴性。1:2000结核菌素试验阴性。脑电图全导联散在较多量中等 θ 波。头颅MRI显示:左右侧颞叶、枕叶多发性大面积梗塞,右侧颞叶、枕叶脑软化灶较前增大(图1A、B)。头颅MRA显示双侧大脑前动脉及交通动脉闭塞,双侧大脑中动脉远端显示不清。左侧颈内动脉颅内段管腔明显狭窄(图1C)。胸部X光片未见异常。该患儿诊断为多发性大动脉炎合并烟雾病。住院1d后,患儿出现呼吸困难,双侧瞳孔等大,对光反射消失,出现枕骨大孔疝后抢救无效死亡。

[收稿日期]2010-10-08;[修回日期]2011-01-06
[作者简介]张瑞云,女,博士,副主任医师。

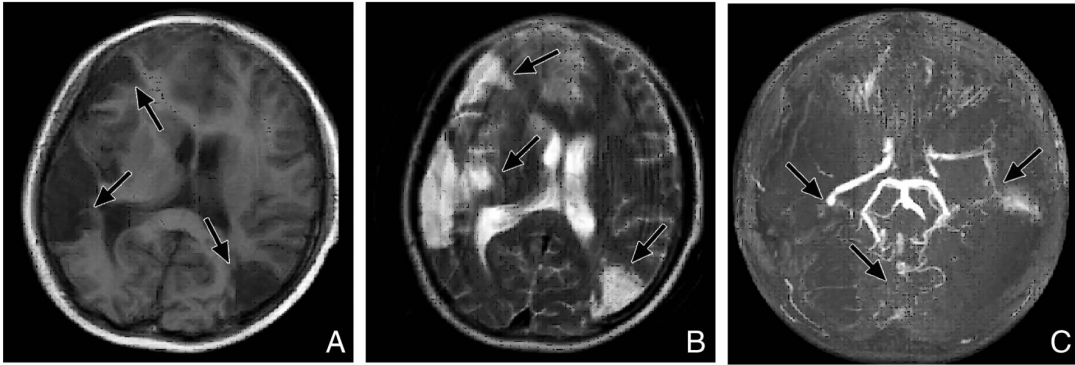


图1 患儿头颅 T1WI、T2WI 和 MRA 图像 A、B：T1WI 和 T2WI 显示右侧额叶、颞叶、左侧颞枕叶片状长 T1、长 T2 低信号影，边界清。右侧额叶脑回增宽，见条状 T2 高信号影，右侧侧脑室前角旁可见类似病变（箭头所示）；C：MRA 右侧大脑中动脉、双侧大脑前动脉及交通动脉未见显示，双侧大脑中动脉远端显示不清。左侧颈内动脉颅内段管腔明显狭窄。颅底可见异常网状血管影（箭头所示）。

讨论：烟雾病是一种慢性进行性闭塞性脑血管病，以双侧颈内动脉末端和大脑前或中动脉近端狭窄或闭塞，伴脑底部异常血管网形成为特点^[1]。发病机理多认为是继发于某种病因所致的双侧颈动脉虹吸部闭塞后，大脑深部血管逐渐代偿、增生，从而形成丰富、密集的毛细血管网^[2]。本文报道 1 例男性儿童由多发性大动脉炎继发的烟雾病病例，在儿童中很少见。

多发性大动脉炎的起病过程分为三个阶段：第一阶段为非特异性炎症表现，儿童表现发热、呼吸困难、体重下降、呕吐、乏力和腹痛，在这个阶段血管检查无异常。第二阶段由于血管炎症导致的血管疼痛和受累肢体的无力。第三阶段血管纤维化，许多器官梗塞^[3]。神经系统的症状多出现在第二、三阶段。本文报告的这例患儿，12 岁以前生长发育正常，当出现脑梗塞症状时已是多发性大动脉炎第三阶段。多发性大动脉炎的第一阶段往往因非特异性的症状而缺乏相应的体征而不能正确诊断，从而贻误治疗。本例患儿多发性大动脉炎活动呈反复发作倾向，ESR、CRP、白细胞数升高提示多发性大动脉炎活动性发作。多发性大动脉炎是一种慢性非特异性自身免疫性血管炎，本病例血清免疫球蛋白 IgG 升高，补体 C3 降低说明免疫介导的炎症反应参与了多发性大动脉炎的过程。

根据国际多发性动脉炎会议的分类^[4]，本例患儿具备：①发病年龄小于 40 岁；②左侧肢体活动障碍；③左上肢肱动脉未触及搏动；④双上肢收缩压差大于 10 mmHg；⑤B 超及 MRA 示四肢和颅内动脉多处狭窄和闭塞。因此，该病例多发性大动脉炎的诊断明确。第一次发病时，患儿脑血管造影正常，而 6 个月后出现了双侧大脑前动脉及交通动脉闭

塞，双侧大脑中动脉远端闭塞。左侧颈内动脉颅内段管腔明显狭窄。B 超也证实了外周血管壁栓塞与以前的研究一致^[5]，由此可以判断烟雾病是继发于多发性大动脉炎。

儿童多发性大动脉炎的诊断分为早期和晚期两个阶段。早期表现为一些非特异性症状如发热、身体不适、体重降低、易疲劳等，由于缺乏特异性表现，所以早期诊断较为困难。晚期为受累动脉瘢痕形成的局部症状。到病人以脑梗塞发病，已是病程晚期。同时本文排除了系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进、抗磷脂抗体综合征以及各种病毒、结核感染疾病。Suzuki^[6]按照脑血管造影结果把烟雾病分为六个阶段，本例病人颈动脉狭窄提示为 Suzuki 第一阶段，同时也观察到了类似于“烟雾状”^[7]的血管网。近年来，也有一些其他免疫性疾病引起了烟雾病报道。例如，系统性红斑狼疮与烟雾病有关^[8]。本文报告的这一例儿童病例，由多发性大动脉炎的免疫机制导致炎症性血管炎，血管内皮损伤引起颅内血管狭窄和血栓形成，形成颅内血管的病变。

烟雾病的治疗采用内科治疗和手术治疗。内科治疗中，糖皮质激素对 60% 的多发性大动脉炎病人有效，病人病情反复发作，环磷酰胺也是儿童多发性大动脉炎的一个有效制剂^[9]。当病情复发时，患儿血小板升高，因此，抗凝治疗也是必要的。

[参 考 文 献]

[1] Takamiya M, Fujita S, Niitsu H, Aoki Y, Kanno H, Sawai T. A Case of Takayasu arteritis complicated by right atrium perforation and injuries of the right common iliac artery and vein caused by cannulation for percutaneous cardiopulmonary support[J]. Am J Foren Med Path, 2010, 31(1): 72-76.

[2] Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2007, 33(3): 555-583.

[3] Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 160(2): 143-160.

[4] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1129-1134.

[5] Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, Oku N, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's Arteritis; "Macaroni sign" as an indicator of the disease[J]. Ultrasound Med Biol, 1991, 17(7): 695-701.

[6] Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain[J]. Arch Neurol, 1969, 20(3): 288-299.

[7] Baltasvias GM, Chourmouzi D, Tasianan N, Drevelengas A, Damianovski D, Jovkovski S. Ruptured aneurysm of a persistent primitive hypoglossal artery treated by endovascular approach-case report and literature review[J]. Surg Neurol, 2007, 68(3): 338-343.

[8] Matsuki Y, Kawakami M, Ishizuka T, Kawaguchi Y, Hidaka T, Suzuki K, et al. SLE and Sjögren's syndrome associated with unilateral moyamoya vessels in cerebral arteries [J]. Scand J Rheumatol, 1997, 26(5): 392-394.

[9] Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, Bilginer Y, Cil BE, Demircin M, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate[J]. J Pediatr, 2007, 150(1): 72-76.

(本文编辑:王庆红)

· 会议纪要 ·

第三届上海国际新生儿医学论坛新生儿脑损伤研讨会纪要

围产期脑损伤是目前新生儿医学面临的的主要问题之一。由复旦大学附属儿科医院主办的“第三届上海国际新生儿医学论坛”(2011年4月7~9日)特别举办了“新生儿神经保护:从基础到临床”专题讲座。美国波士顿儿童医院 Paul Rosenberg 教授、法国第七大学 Pierre Gressens 教授、郑州大学朱长连教授、北京海军总医院索佐教授、复旦大学附属儿科医院王来栓副教授等国内外学者做了专题报告。与会者为来自国内外新生儿专家、教授及研究生 100 多人。

Paul Rosenberg 以“雌激素:新生儿脑损伤的外源性保护剂”为主题,讲述了雌激素对早产儿脑损伤的保护作用。雌激素可以促进轴突、树突的生长及神经干细胞的增殖,同样可以促进脑白质的发育。孕期母体及胎儿血中有丰富的雌激素,母胎比例为 0.3。NICU 的早产儿在神经发育期被剥夺了雌激素,所以此时给予外源性雌激素刺激非常重要。临床研究证明体重小于 1000 克的早产儿应用雌激素,可改善远期神经行为异常;动物实验中也表明雌激素可促进神经再生,减少神经细胞凋亡。最后 Paul Rosenberg 谈到了应用雌激素的可能风险,早产儿临床雌激素应用的长期效果需要进一步随访。

Pierre Gressen 讲述了“神经干细胞在新生小鼠兴奋毒性损伤模型中的保护作用”。干细胞治疗的目的是为了减少细胞丢失,促进受损部位的塑形及其功能的恢复。神经兴奋毒性是造成新生儿脑瘫的重要原因,Pierre Gressens 课题组通过早期评估发现神经干细胞可以迁移到受损部位,分泌神经营养因子,减少脑损伤体积;中期可改善神经行为,远期评估发现神经干细胞已经发育成神经元与少突胶质细胞,而无成瘤的风险。最后 Pierre Gressens 总结道,不同类型的干细胞各有利弊,同时干细胞的应用需要考虑伦理学与安全性原则,需要前期临床实验去评估与完善。

朱长连教授讲述了“促红素在新生儿缺氧缺血脑病中的治疗作用”。未成熟脑损伤的机制多样,血管内皮生长因子增多、促红素增多可以促进神经再生发挥保护作用。动物实验发现促红素可减少新生鼠缺氧缺血性脑损伤,但在临床方面促红素对新生儿脑损伤的作用尚不清楚。朱教授在临床实验中发现,促红素可促进神经行为恢复,减少新生儿的致残率而不能减少死亡率;它对中度 HIE 有效并可减少脑瘫发生率,但只针对女婴;另外它可促进红细胞生成而无后遗症发生。

索佐教授讲述了“人类神经干细胞治疗重度新生儿脑损伤”的研究成果并提出,未成熟脑是一个相对“免疫赦免”的器官,血脑屏障是开放的,有利于干细胞的移植。虽然目前治疗的病例有限,但是神经干细胞治疗新生儿脑损伤仍然是目前比较有前途的方法。

最后,王来栓副教授讲述了“如何利用亚低温治疗新生儿 HIE”。并介绍了该技术效果不仅取决于亚低温开始时间,持续时间,降温深度、复温速度及降温方式等;也和脑损伤的程度、时间、病因等有密切联系。同时临床上对亚低温治疗的远期预后和安全性也需进一步评估。总之,本次学术交流从不同方面探讨了当前新生儿神经保护研究热点问题,对今后推动基础研究尽快向临床转化,降低新生儿脑损伤的发生率有重要意义。

(复旦大学附属儿科医院黄志恒、陈超整理)