

12例新型冠状病毒Omicron变异株感染相关急性坏死性脑病儿童的临床特点及预后分析

申金梅¹ 刘瑞海¹ 李自普¹ 董建红² 佟建宁³ 李晶¹

(青岛大学附属妇女儿童医院 1.重症医学中心PICU; 2.检验科; 3.感染科, 山东青岛 266034)

[摘要] **目的** 分析儿童新型冠状病毒Omicron变异株感染相关急性坏死性脑病的临床特点及预后。**方法** 回顾性分析2022年12月18—29日青岛大学附属妇女儿童医院PICU诊断为新型冠状病毒Omicron变异株感染相关急性坏死性脑病患者12例的临床资料,根据结局分为死亡组(7例)和存活组(5例),比较两组临床表现、辅助检查结果等差异。**结果** 12例Omicron变异株感染相关急性坏死性脑病患儿的中位发病年龄为30个月,男女比例为1:1,均有持续高热,中位最高体温为41℃,发热至出现惊厥或意识障碍中位时间为18 h。死亡组神经源性休克、凝血功能异常比例,以及乳酸、D-二聚体、白细胞介素-6、白细胞介素-8和白细胞介素-10水平均高于存活组(均 $P<0.05$)。**结论** 儿童新型冠状病毒Omicron变异株感染相关急性坏死性脑病患儿多以持续高热起病,病情进展快,易于短时间内出现意识障碍、多器官功能障碍。患儿出现神经源性休克、凝血功能异常和细胞因子显著增高,提示死亡风险增高。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25(11): 1170-1174]

[关键词] 急性坏死性脑病; 新型冠状病毒感染; Omicron变异株; 预后; 儿童

Clinical characteristics and prognosis in 12 children with SARS-CoV-2 Omicron variant infection-associated acute necrotizing encephalopathy

SHEN Jin-Mei, LIU Rui-Hai, LI Zi-Pu, DONG Jian-Hong, TONG Jian-Ning, LI Jing. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Critical Care Medicine Center of Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266034, China (Li J, Email: lisang1978@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics and prognosis of SARS-CoV-2 Omicron variant infection-associated acute necrotizing encephalopathy (ANE) in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical data of 12 children with SARS-CoV-2 Omicron variant infection-associated ANE who were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit, Qingdao Women and Children's Hospital from December 18 to 29, 2022. The children were divided into two groups based on outcomes: death group (7 cases) and survival group (5 cases). The clinical manifestations and auxiliary examination results were compared between the two groups. **Results** The median age of the 12 patients was 30 months, with a male-to-female ratio of 1:1. All patients presented with persistent high fever, with a median highest body temperature of 41℃. The median time from fever onset to seizure or consciousness disturbance was 18 hours. The death group had a higher proportion of neurogenic shock, coagulation dysfunction, as well as elevated lactate, D-dimer, interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 levels compared to the survival group ($P<0.05$). **Conclusions** Children with SARS-CoV-2 Omicron variant infection-associated ANE commonly present with persistent high fever, rapidly progressing disease, and have a high likelihood of developing consciousness disorders and multiorgan dysfunction within a short period. The occurrence of neurogenic shock, coagulation dysfunction, and significantly elevated cytokine levels suggests an increased risk of mortality.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1170-1174]

Key words: Acute necrotizing encephalopathy; SARS-CoV-2 infection; Omicron variant; Prognosis; Child

[收稿日期] 2023-07-17; [接受日期] 2023-09-28

[作者简介] 申金梅,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 李晶,女,副主任医师。Email: lisang1978@qq.com。

急性坏死性脑病 (acute necrotizing encephalopathy, ANE) 是一种罕见的急性、暴发性重症脑病, 临床以发热后出现惊厥、意识障碍, 以及对称性、多灶性脑损害为特征, 同时伴有休克、多器官功能障碍综合征、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 等严重并发症, 病死率高达 30% 以上, 幸存者多遗留严重的神经系统后遗症^[1-2]。2022 年 12 月新型冠状病毒 (简称“新冠病毒”) Omicron 变异株在全国大部分地区暴发流行。儿童 Omicron 变异株感染后极少数可出现脑炎、脑膜炎、脑病甚至 ANE^[3]。Omicron 变异株引发儿童 ANE 目前报道甚少。本研究总结 2022 年 12 月新冠病毒暴发流行期间我院 12 例 Omicron 变异株感染相关 ANE 患儿的临床特征及预后, 以期为儿科医师诊治该病提供经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2022 年 12 月 18—29 日青岛大学附属妇女儿童医院共收治 Omicron 变异株感染相关 ANE 患儿 12 例, 均为新冠病毒 Omicron 变异株暴发流行期间急诊或儿童重症监护病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 鼻咽拭子核酸 PCR 检测阳性。经青岛市疾病预防控制中心鼻咽拭子和血液新冠病毒 Omicron 变异株靶向全基因组测序, 5 例 (42%) 为 Omicron 变异株亚型 BA.5.2, 1 例 (8%) 为 BF.7。12 例患儿均未接种新冠病毒疫苗, 符合新冠病毒感染诊断标准^[4]。ANE 诊断标准参照文献^[3]: (1) 发热性疾病后出现惊厥、意识障碍等急性脑病症状; (2) 血清转氨酶不同程度升高, 无高氨血症; (3) 脑脊液检查细胞数基本正常, 蛋白水平明显升高; (4) 颅脑影像学检查 (CT/MRI) 提示多部位对称性病灶, 包括双侧丘脑、侧脑室周

围白质、内囊、壳核、脑干被盖上部和小脑髓质等; (5) 排除其他疾病。因 ANE 病情进展急骤, 7 例患儿就诊时已无腰椎穿刺时机或因其他原因未能行脑脊液检查, 但符合诊断标准中其他 4 项, 且病原学检测为新冠病毒, 故诊断为 ANE。根据临床结局将患儿分为死亡组 (7 例) 和存活组 (5 例)。本研究经我院伦理委员会批准 (QFELL-YJ-2023-76), 豁免知情同意。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集患儿资料, 包括基本信息、病史、详细临床症状及疾病发展经过、辅助检查结果、治疗和出院时临床结局。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 偏态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

12 例 Omicron 变异株感染相关 ANE 患儿的中位发病年龄为 30 (23, 36) 个月, 男女比例为 1 : 1, 发热至出现惊厥或意识障碍中位时间为 18 (13, 35) h。11 例 (92%) 既往健康且无遗传代谢性疾病或免疫缺陷病病史; 1 例 (8%) 有家族性噬血细胞综合征病史, 经造血干细胞移植成功, 已停用免疫抑制剂。存活组和死亡组患儿的性别、年龄、基础疾病、发热至出现惊厥或意识障碍时间、外院转入我院 PICU 比例、格拉斯哥昏迷评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	存活组 (n=5)	死亡组 (n=7)	Z 值	P 值
性别 (男/女, 例)	2/3	4/3	—	1.000
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	29(19, 34)	31(23, 49)	-0.488	0.639
基础疾病 [例(%)]	0(0)	1(14)	—	1.000
发热至出现惊厥或意识障碍时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	24(16, 33)	18(12, 36)	-0.570	0.568
外院转入我院 PICU [例(%)]	0(0)	4(57)	—	0.081
格拉斯哥昏迷评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	5(3, 6)	3(3, 3)	-1.359	0.174

注: [PICU] 儿童重症监护病房。

2.2 两组入住 PICU 时临床表现和实验室检查结果比较

12 例患儿以意识障碍 (12/12, 100%)、持续高热或超高热 (8/12, 67%)、抽搐 (7/12, 58%) 常见, 中位最高体温为 41 (40, 41) °C。10 例 (83%) 有热性惊厥, 呈全身性强直阵挛发作, 其中 9 例为惊厥持续状态; 2 例 (17%) 无惊厥发作患儿均出现意识改变, 快速进展为昏迷。7 例 (58%) 出现神经源性休克, 其中死亡组神经源性休克比例高于存活组 ($P<0.05$); 4 例 (33%) 有呕吐或腹泻; 3 例 (25%) 有咳嗽。12 例患儿均伴有内环境紊乱和多系统器官功能障碍或衰竭, 其中

死亡组凝血功能异常比例高于存活组 ($P<0.05$)。死亡组和存活组血小板减少比例、C 反应蛋白、降钙素原、铁蛋白和转氨酶水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但死亡组乳酸、D-二聚体水平高于存活组 ($P<0.05$)。11 例 (92%) 患儿细胞因子水平呈不同程度增高。死亡组白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-8、IL-10 水平高于存活组 ($P<0.05$)。见表 2。7 例患儿就诊时因病情凶险未行脑脊液检查, 5 例行脑脊液检查, 白细胞数均正常, 蛋白水平均有不同程度升高, 中位数为 807 (740, 1 300) mg/L, 脑脊液新冠病毒核酸检测均阴性, 病原微生物宏基因组检测均阴性。

表 2 两组患儿临床特征及实验室检查结果比较

项目	存活组 (n=5)	死亡组 (n=7)	t/Z 值	P 值
临床特征 [例(%)]				
超高热	4(80)	4(57)	-	0.576
抽搐	2(40)	5(71)	-	0.558
意识障碍	5(100)	7(100)	-	-
神经源性休克	0(0)	7(100)	-	0.001
呕吐或腹泻	0(0)	4(57)	-	0.081
咳嗽	0(0)	3(43)	-	0.205
急性肝损伤	5(100)	7(100)	-	-
代谢性酸中毒	3(60)	7(100)	-	0.152
DIC	1(20)	5(71)	-	0.121
凝血功能异常	2(40)	7(100)	-	0.045
急性肾损伤	0(0)	4(57)	-	0.081
急性心肌炎	0(0)	2(29)	-	0.470
低血糖	5(100)	5(71)	-	0.470
高血糖	0(0)	2(29)	-	0.470
血小板减少	2(40)	4(57)	-	1.000
实验室检查				
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	21 $\pm$ 6	11 $\pm$ 8	1.093	0.300
PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	23 $\pm$ 8	19 $\pm$ 24	0.307	0.765
Fer ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	2 547 $\pm$ 2 774	7 110 $\pm$ 6 300	1.503	0.164
乳酸 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.62 $\pm$ 0.20	6.54 $\pm$ 4.53	2.868	0.028
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	1 611 $\pm$ 1 396	1 505 $\pm$ 1 694	0.114	0.911
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	2 001 $\pm$ 1 480	1 256 $\pm$ 880	1.098	0.298
D-D [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	135.7(39.5, 400.0)	17.2(15.9, 25.8)	2.517	0.012
IL-6 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	25.0(1.1, 49.1)	7 021.4(2 036.4, 11 462.9)	2.852	0.004
IL-8 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	22.0(2.6, 45.8)	3 847.9(789.6, 4 591.2)	2.852	0.005
IL-10 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	13.3(0.7, 19.2)	245.0(180.0, 328.9)	2.852	0.004
IL-1 β [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	9.1(9.1, 9.1)	60.6(9.1, 394.4)	1.932	0.053
IFN- α [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	1.5(1.5, 1.5)	53.6(1.5, 93.1)	1.932	0.053
IFN- γ [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	1.8(1.8, 1.8)	14.0(1.8, 80.1)	1.358	0.174

注: [DIC] 弥散性血管内凝血; [CRP] C 反应蛋白, 参考值 0~8 mg/L; [PCT] 降钙素原, 参考值 0~0.05 ng/mL; [Fer] 铁蛋白, 参考值 13~150 ng/mL; [ALT] 谷丙转氨酶, 参考值 8~71 U/L; [AST] 谷草转氨酶, 参考值 21~80 U/L; [D-D] D-二聚体, 参考值 0~0.55 mg/L; [IL-6] 白细胞介素-6, 参考值 0~5.4 pg/mL; [IL-8] 白细胞介素-8, 参考值 0~20.6 pg/mL; [IL-10] 白细胞介素-10, 参考值 0~12.9 pg/mL; [IL-1 β] 白细胞介素-1 β , 参考值 0~12.4 pg/mL; [IFN- α] 干扰素- α , 参考值 0~8.5 pg/mL; [IFN- γ] 干扰素- γ , 参考值 0~23.1 pg/mL。

2.3 两组患儿颅脑影像学结果

12例患儿均进行了颅脑CT检查,均有双侧丘脑、双侧基底节区对称性低密度影或双侧额叶脑

白质密度偏低或脑内多发异常信号(CT值为14~25 HU);5例存活患儿复查颅脑MRI检查均显示ANE恢复期改变(图1)。

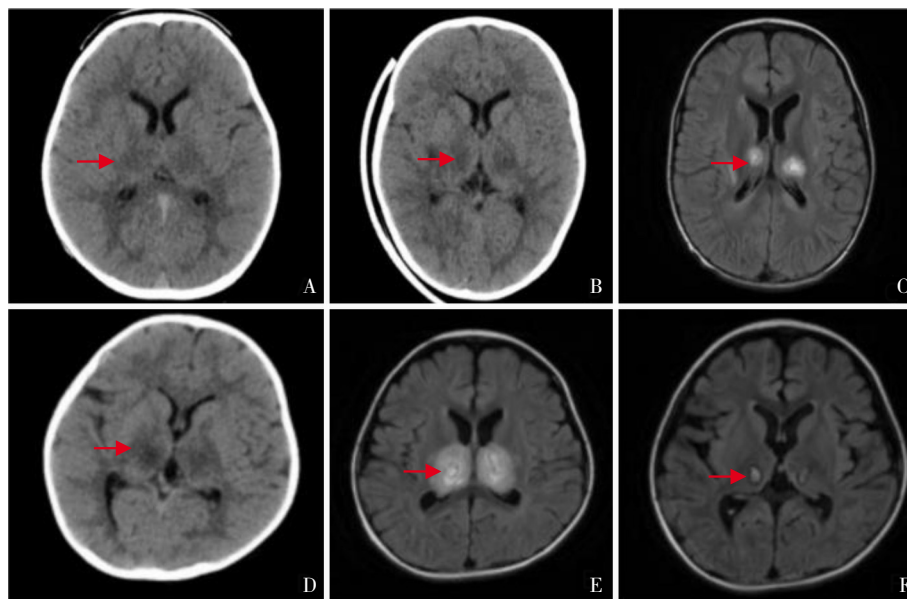


图1 ANE患儿的颅脑影像学改变 A:女,1岁11个月,发热36 h,候诊过程中出现意识丧失,颅脑CT示双侧丘脑稍肿胀,可见对称性片状低密度影。B~C:男,2岁5个月,发热17 h,反复强直阵挛发作10余次,颅脑CT示双侧丘脑低密度影(B),病程7 d后MRI示双侧丘脑T₂加权快速反转恢复序列呈欠均匀高信号,丘脑损害呈椭圆形(C)。D~F:女,3岁1个月,发热2 d,反复强直阵挛发作10余次,意识障碍13 h,颅脑CT示双侧丘脑密度偏低(D),病程9 d颅脑MRI示双侧丘脑T₂加权快速反转恢复序列呈欠均匀高信号(E),病程25 d复查MRI示双侧丘脑高信号较前范围明显缩小,轻度脑萎缩(F)。箭头所示为病变部位。

2.4 治疗与预后

12例(100%)患儿均给予降颅压、抗惊厥、大剂量甲泼尼龙冲击[20~30 mg/(kg·d)]、静脉滴注免疫球蛋白(2 g/kg),以及包含左卡尼丁、磷酸肌酸钠等在内的“鸡尾酒”疗法,均未给予抗病毒治疗。7例死亡组患儿入住PICU时均给予气管插管、有创机械通气,以及肾上腺素、去甲肾上腺素等抗休克治疗,其中3例给予托珠单抗(4~8 mg/kg,均为1剂),1例给予血浆置换,但在入住PICU 48 h内死亡或家属放弃治疗。死亡组患儿中位住院时间为1.5(0.5, 2.0) d,均未做尸检。5例存活组患儿均未行有创机械通气、血浆置换或托珠单抗治疗,中位住院时间为12.0(11.0, 15.5) d,遗留有中枢性瘫痪、智力和运动减退等后遗症,目前行康复治疗中。

3 讨论

ANE常发生于流感病毒和人类疱疹病毒6型感

染后^[5-6],但新冠病毒感染尤其是Omicron变异株引起的ANE也有报道^[7]。ANE基本临床特点为:病毒感染后经短期发热进而发生急性脑病表现,并迅速进展为惊厥、意识障碍直至昏迷。除急性脑病外,严重病例常伴有多器官功能衰竭、DIC和噬血细胞综合征^[8]。本研究死亡组神经源性休克比例高,与李科纯等^[9]研究相符;死亡组凝血功能异常比例高,与王叶青等^[2]研究相符。

本研究ANE患儿伴有血小板减少、低血糖或高血糖,乳酸升高,CRP、PCT、铁蛋白等炎症因子明显升高,谷丙转氨酶、谷草转氨酶、D-二聚体等间接炎症标志物也明显升高。这些炎症标志物也是儿童新冠病毒Omicron变异株感染重症或危重症早期预警指标,其中,乳酸和D-二聚体显著升高与死亡比例高相关^[3]。在流感病毒介导的ANE中,存在多种细胞因子水平升高,其中以IL-6升高最为显著^[10],IL-6在感染相关急性脑病中扮演中心角色,且其血清水平可预测疾病的严重程度,低水平者预后良好,IL-6水平超过6 000 pg/mL

与脑干功能障碍相关,而IL-6超过15 000 pg/mL无存活者^[11]。本研究死亡组中IL-6呈数十至数百倍升高,表明新冠病毒Omicron变异株感染相关ANE患儿发生细胞因子风暴是其病情迅速恶化并导致死亡的重要因素。

新冠病毒感染相关ANE起病急,进展快,常致死亡或留有严重神经系统后遗症,早期识别、早期治疗尤为重要。郑丹文等^[12]研究显示,新冠病毒感染发热峰值越高,发生重症的可能性越大。本研究亦表明高热或超高热是该病的最早表现,当药物降温效果不佳时,可早期予降温毯、冰盐水灌肠,甚至使用连续性肾脏替代治疗等^[3]。新冠病毒感染引起热性惊厥较常见,部分患儿不完全符合简单热性惊厥表现^[13]。本研究中83%患儿有热性惊厥,均呈全身性强直阵挛发作,其中9例为惊厥持续状态;17%无惊厥发作患儿也快速出现意识改变,迅速进展为昏迷;本研究患儿从发热至出现神经系统受累表现的中位时间为18 h,与Lin等^[14]结果相近。综上,新冠病毒感染患儿出现高热或超高热并于短时间内出现神经系统受累表现时应警惕ANE。

本研究的不足之处是死亡病例均未能进行颅脑MRI检查,尽管颅脑CT显示双侧丘脑对称性低密度影,但不能确定脑干病变,也不能完全除外其他引起丘脑损害的急性脑病综合征,如急性播散性脑脊髓炎等^[5]。其次,本研究病例为回顾性单中心研究,病例数少不能进行多因素分析,尚待大样本、多中心前瞻性研究进一步制定新冠病毒感染相关ANE治疗策略及预后判断。

综上,既往健康的儿童新冠病毒感染后出现高热或超高热,并在短期内出现神经系统受累表现是发生ANE的早期征兆,出现神经源性休克、凝血功能障碍、细胞因子(IL-6、IL-8、IL-10)显著升高提示死亡风险高。密切监测脑功能、循环功能、凝血功能及炎症细胞因子指标,早期治疗,可能对改善预后有益。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 周珍,廖红梅,陈玫,等.儿童急性坏死性脑病二例并文献复习[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(1): 66-69.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.01.016.
- [2] 王叶青,李科纯,杨颖,等.儿童急性坏死性脑病预后及影响因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(7): 530-533.

- DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201116-01763.
- [3] 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院新型冠状病毒感染重症救治专家组,北京儿童新型冠状病毒感染医疗救治市级专家组.儿童新型冠状病毒Omicron变异株感染重症早期识别和诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(3): 199-202. PMID: 36849344.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20221228-01069.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230106-00004.
- [5] Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood[J]. Brain Dev, 2021, 43(1): 2-31. PMID: .
DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.001.
- [6] 朱欣欣,刘小乖,王小燕,等.儿童甲型流感并发神经系统症状的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(5): 451-455. PMID: 34020732. PMCID: PMC8140337.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2102065.
- [7] Wang PY, Yang MT, Liang JS. Acute necrotizing encephalopathy caused by SARS-CoV-2 in a child[J]. Pediatr Neonatol, 2022, 63(6): 642-644. PMID: 36002378. PMCID: PMC9356642.
DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.06.003.
- [8] Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2007, 186: 45-56. PMID: 17784537.
- [9] 李科纯,王丽杰,刘刚,等.儿童急性坏死性脑病39例分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(7): 582-587. PMID: 34405641.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210208-00119.
- [10] Okumura A, Abe S, Kidokoro H, et al. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases[J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(5): 277-280. PMID: 19457168. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2009.00124.x.
- [11] Shukla P, Mandalla A, Elrick MJ, et al. Clinical manifestations and pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy: the interface between systemic infection and neurologic injury[J]. Front Neurol, 2021, 12: 628811. PMID: 35058867. PMCID: PMC8764155. DOI: 10.3389/fneur.2021.628811.
- [12] 郑丹文,翁衡,刘云涛,等.广州Delta新冠病毒变异株感染的新冠状病毒肺炎临床特征的真实世界研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(10): 1220-1228.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.10.012.
- [13] Cloete J, Kruger A, Masha M, et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(5): 294-302. PMID: 35189083. PMCID: PMC8856663.
DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00027-X.
- [14] Lin JJ, Tu YF, Chen SJ, et al. Fatal fulminant cerebral edema in six children with SARS-CoV-2 Omicron BA. 2 infection in Taiwan[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2023, 12(2): 99-103. PMID: 36369959. DOI: 10.1093/jpids/piac116.

(本文编辑:王颖)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)