

儿童急性淋巴细胞白血病并发可逆性 后部白质脑病综合征 1 例

何莉¹ 熊婕² 胡宛如¹ 张乾忠¹ 胡潇滨¹ 李萍¹

(1. 中国医科大学附属第一医院儿科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 湖北省荆州市第一人民医院儿科, 湖北 荆州 434000)

[中图分类号] R557+.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)03-0261-02

患儿,女,8岁,因间断发热20余d,咳嗽2d入院。入院时查体:T 41℃,P 125次/min,R 30次/min, BP 105/75 mmHg。神志清楚,贫血貌,颈部可触及蚕豆大小淋巴结数枚,质韧无触痛,周身无皮疹。双肺呼吸音粗,无罗音。心音有力,节律规整,可闻及Ⅱ级收缩期杂音。腹软,肝肋下未触及,脾肋下2 cm。入院后经骨髓穿刺等检查确诊为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) L2型,无中枢神经系统浸润,给予VDLP方案(长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、泼尼松)诱导治疗。化疗第3天行两联鞘注(甲氨蝶呤、地塞米松)1次,第8、15天各行三联鞘注(甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松)1次,脑脊液常规、生化检查及瘤细胞检查均正常。化疗第18天,因合并感染暂停化疗,给予“头孢米诺”联合“硫酸阿米卡星”抗炎治疗,未见好转,后改抗生素为“美罗培南”,同时应用丙种球蛋白提高机体抵抗力,酌情间断输血。因存在低钠血症及低蛋白血症,给予补液治疗以及输注血浆补充蛋白。化疗第24天,患儿突然出现抽搐,表现为意识丧失,口角及鼻翼抖动,双眼向左上方凝视,持续约10 min,共发作2次。查体:T 36.5℃,P 150次/min, R 30次/min, BP 120/85 mmHg。双瞳孔等大正圆,直径5 mm,对光反应略迟钝,颈软,肌张力减低,双侧巴宾斯基征阴性。血常规:WBC $1.98 \times 10^9/L$, N 0.778, L 0.187, HB 78 g/L, PLT $34 \times 10^9/L$ 。急查血气分析示:pH 7.29, PCO₂ 18 mmHg, PO₂ 219 mmHg, Na⁺ 123 mmol/L, K⁺ 3.5 mmol/L, Ca²⁺ 3.5 mmol/L, SaO₂ 100% (鼻导管吸氧状态下)。颅脑CT显示无颅内出血及颅内感染征象。化疗第27天行脑电图检查示右侧颞枕部广泛δ、θ波,化疗第30天行颅脑MRI检查示:双侧枕叶、顶叶及左侧额叶皮质区可见

不规则长T2信号,FLAIR呈高信号(图1A)。经止抽、降低颅内压等对症治疗,3d后症状消失,血常规恢复正常后出院。1个月后复查颅脑MRI示原有大脑半球多发病灶完全消失(图1B)。随访6个月,后续化疗未再出现上述症状,确诊为可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)。

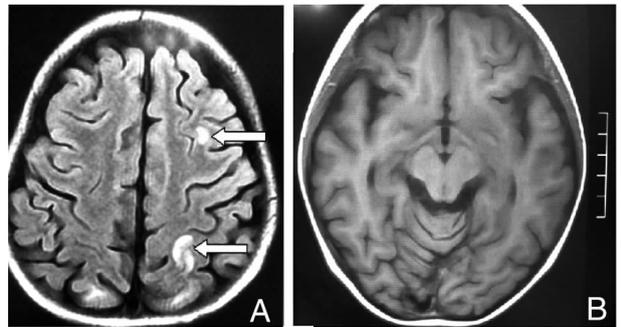


图1 颅脑MRI影像 A:化疗第30天头MRI显示顶、枕部多发病灶,箭头所示; B:诱导结束出院1个月后原有病灶消失。

讨论:RPLS是一种以头痛、癫痫发作、视觉异常、意识与精神障碍为主要临床表现和可逆性双侧脑后部对称性病变为主要神经影像学表现的临床-影像学综合征,最早由Hinchey等^[1]于1996年首先报道。近年来,国内外关于RPLS的报道逐渐增多,但以成人居多,儿童RPLS报道相对较少。

RPLS发病原因很多,最常见为高血压,其次是非高血压性因素,如使用免疫抑制剂和细胞毒性药物治疗。还有文献报道,利妥昔单抗、α-干扰素、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子的应用也与RPLS的发生有关^[2]。Hinchey等^[1]认为可能与高血压、体液潴留以及免疫抑制药物对血管内皮细胞

[收稿日期]2010-06-30; [修回日期]2010-08-09
[作者简介]何莉,女,博士,副主任医师。

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。Panis 等^[3]报道了4例儿童急性淋巴细胞白血病在诱导缓解治疗期间并发 RPLS, 其中3例伴有白血病中枢神经系统浸润, 他们认为激素的应用导致高血压可能是诱发 RPLS 的触发点。Shin 等^[4]的报道则认为可能与鞘内注射或化疗药物相互作用有关。还有报道可能与左旋门冬酰胺酶的应用有关^[5]。本例为急性淋巴细胞白血病患者, 应用了泼尼松、左旋门冬酰胺酶、甲氨蝶呤等多种化疗药物, 并接受了鞘内注射治疗, 在骨髓抑制期曾应用粒细胞集落刺激因子、丙种球蛋白, 间断输血, 发病时血压较基础血压略升高, 并同时存在低钠血症及低蛋白血症, 考虑其发病是多种因素共同作用所致。

RPLS 通常急性起病或亚急性起病, 以头痛、癫痫发作、视觉异常、精神状态改变三联征为特点。癫痫可以是神经系统首发症状, 也可以是唯一表现。首发可以是部分发作, 也可发展为全身发作, 大多数患者有反复癫痫发作, 但也有只发作1次者。几乎所有的患者都有视觉异常, 提示病变累及大脑后循环供血的枕叶视觉中枢。精神状态改变包括精神混乱、神志不清、语言含糊、应答迟钝、记忆力减退、注意力下降、定向力障碍等。该病的重要临床特点是及时对症治疗或中断正在使用的免疫抑制剂和细胞毒性药物, 可使患者的临床症状、体征在数小时至数天内恢复。

根据文献报道^[6], RPLS 典型影像学特点为皮质下脑水肿, 以双侧顶、枕叶最为多见, 其他部位也可出现, 距状沟和枕叶中线旁结构通常不受累。通常病变白质重于灰质, 后循环重于前循环。CT 显示为双侧大脑后部以白质为主的低密度灶, 在 MRI 的 T1WI 上为等信号或低信号改变, 在 T2WI 上为高信号改变, 这与急性脑梗死的影像学表现相同, 可应用 MR 弥散成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 图加以区分。目前认为 RPLS 是由急性大脑白质血管源性水肿引起, 其 MRI 的 DWI 为等或略高信号改变, ADC 图为高信号改变, 而急性脑梗死为细胞源性水肿, DWI 为高信号改变, ADC 图为低信号改变, 这可以将两者相鉴别。RPLS 的影像学异常通常会在 1~3 个月后完全消失。本例患儿病变主要累及双侧枕叶和顶叶, 1 个月后复查 MRI 病变完全消失, 符合 RPLS 的影像学可逆性特点。

RPLS 的诊断主要依据病史、特征性的临床表现和神经影像学表现 (尤其是 MR FLAIR、DWI 和 ADC), 以及经过积极有效的治疗后 1~2 周临床症状

及体征消失或恢复至病前水平, 复查神经影像学检查正常或恢复至病前表现, 可以明确诊断。但是, 应注意与基底动脉尖综合征、脑静脉窦血栓形成、脱髓鞘性疾病、脑动脉炎等鉴别, 以上各种疾病均无 RPLS 典型的完全可逆性病程特点, 可以鉴别。治疗主要是去除病因, 控制血压; 停用或减量正在使用的免疫抑制剂和细胞毒性药物; 控制癫痫发作; 酌情应用脱水剂, 减轻脑水肿; 注意水、电解质平衡, 纠正低钠血症, 加强营养支持, 同时积极治疗原发病, 防治并发症。由于激素可能导致血压升高和血管内皮功能障碍, 是 RPLS 的危险因素之一, 因此在治疗上不主张常规应用激素, 而对于正在使用激素的病例, 建议停用或减量, 血压控制后可重新考虑应用^[7]。本例在发病时已停用左旋门冬酰胺酶、长春新碱等细胞毒性药物, 给予对症止抽治疗, 同时将原有的泼尼松口服减量, 并积极纠正低钠血症及低蛋白血症, 3 d 后症状消失。应当注意的是, 近年来有国外文献报道, 本病并非在任何情况下都是可逆的, 未得到积极合理有效治疗的患儿可能会随着病情的进展而出现脑梗死或出血而造成永久性神经损害, 甚至死亡^[8]。因此, 早诊断、早治疗对本病的预后具有非常重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500.
- [2] Reutenauer S, Albuher JF, Pariente J, Dumas H, Milioto O, Attal M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: two cases in young adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(6): e1-e3.
- [3] Panis B, Vlaar AM, van Well GT, Granzen B, Weber JW, Postma AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14(6): 539-545.
- [4] Shin RK, Stern JW, Janss AJ, Hunter JV, Liu GT. Reversible posterior leukoencephalopathy during the treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *Neurology*, 2001, 56(3): 388-391.
- [5] Rathi B, Azad RK, Vasudha N, Hissaria P, Sawlani V, Gupta RK. L-asparaginase-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2002, 37(4): 203-205.
- [6] 赵伟秦, 王得新, 张慧. 可逆性后部白质脑病综合征的临床及影像学特点 [J]. *临床神经病学杂志*, 2007, 20(5): 346-348.
- [7] Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies; hypertensive encephalopathy and related conditions [J]. *Neurologist*, 2002, 8(1): 22-34.
- [8] Alehan F, Erol I, Agildere AM, Ozcay F, Baskin E, Cengiz N, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome in children and adolescents [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(4): 406-413.

(本文编辑: 邓芳明)