

儿童可逆性后部脑病综合征研究进展

刘京 综述 秦炯 审校

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

[摘要] 可逆性后部脑病综合征是一种临床神经影像学综合征。临床特点包括头痛、意识障碍、癫痫发作及视觉障碍。影像学特征为大脑后部白质或(和)灰质病变。该病发生机制尚未完全明确, 内皮损伤机制可能是关键因素。基础疾病是发病的重要因素, 也是临床诊断的关键线索。大多数病例预后良好, 临床和影像学异常可恢复。但严重病例如合并急性脑出血或大面积后颅窝水肿, 导致梗阻性脑积水或脑干受压者可出现严重神经系统损害, 常遗留后遗症, 甚至导致死亡。早期识别, 积极、恰当的治疗具有十分重要的意义。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(8): 787-791]

[关键词] 可逆性后部脑病综合征; 临床特点; 预后; 儿童

Research advances of posterior reversible encephalopathy syndrome in children

LIU Jing, QIN Jiong. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Email: liujingdrm@163.com)

Abstract: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinico-neuroradiological entity affecting the posterior brain, i.e. occipital and parietal lobes. The syndrome are characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbances. Although the pathogenesis remains unclear, endothelial dysfunction may be a key factor. The basic disease may play a crucial role in the incidence of PRES. In most cases, PRES resolves spontaneously and patients show both clinical and radiological improvements. In severe forms, PRES might cause substantial morbidity with sequel and even mortality, as a result of acute hemorrhage or massive posterior fossa edema causing obstructive hydrocephalus or brainstem compression. Early identification, active and appropriate treatment is very important.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(8): 787-791]

Key words: Posterior reversible encephalopathy syndrome; Clinical feature; Prognosis; Child

可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 由 Hinchey 等^[1]1996 年首次报道, 是一种多种病因引起的以中枢神经系统受损为主的临床影像学综合征。临床特征以头痛、视觉障碍、意识障碍和惊厥发作为主, 影像学改变以双侧大脑半球后部白质对称性受累为特征性表现, 积极治疗后大多数患者的临床症状、影像学异常能够完全恢复。

随着临床经验的积累和研究的深入, 目前认为本病不仅累及白质, 灰质受累也很常见。严重者会导致神经系统不可逆性损害而遗留后遗症,

甚至危及生命。早期诊断、及时治疗对改善预后具有重要意义。现将 PRES 的最新研究进展进行综述, 以助提高临床医生的早期认识和诊断水平, 及时治疗, 改善预后。

1 病因及发病机制

1.1 病因

儿童 PRES 病因多样。多数患儿存在较为严重的基础疾病, 如急性肾小球肾炎及其他相关肾病、继发性高血压、急性淋巴细胞白血病、过敏性紫癜、

[收稿日期] 2016-04-16; [接受日期] 2016-07-01

[基金项目] 北京大学人民医院研究与发展基金 (RDC2015-16)。

[作者简介] 刘京, 女, 硕士, 住院医师。

镰状细胞贫血、溶血尿毒综合征、噬血细胞综合征、自身免疫性疾病等^[2-5]。其中以高血压最为常见,但由于儿童脑血流自动调节阈值(下限平均40 mm Hg左右)较成人(下限50~60 mm Hg)低,发病时的平均血压也相对较低^[6]。而患有免疫性疾病或应用免疫抑制剂和细胞毒性药物(如环孢素A、他克莫司、索拉菲尼)也是PRES的常见诱因,甚至发生在用药几个月后,即使血清药物浓度正常也可发生^[7]。有报道高钙血症、大剂量静脉注射丙种球蛋白、腰椎穿刺术、腹膜透析等也可导致PRES,机制不明^[8-10]。

1.2 发病机制

PRES的确切发病机制仍不清楚。目前主要有两种学说:脑血流灌注突破学说、血管内皮细胞受损学说。

(1) 脑血流灌注突破学说 正常情况下,脑灌注压会波动在50~150 mm Hg之间,但通过脑血流自身调节机制可使脑血流维持相对稳定。然而快速进展的高血压超过血管自身调节的上限,脑血管自动调节能力短暂丧失,导致高灌注,血脑屏障破坏,血浆大分子物质等渗透到间质,从而造成血管源性脑水肿^[11]。由于脑白质主要由神经纤维细胞的髓鞘纤维、小动脉和毛细血管构成,组织结构较疏松,大脑皮质比白质结合更为紧密,比白质更容易抵抗大量水肿液的积聚,因此渗液更容易滞留在白质,特别是分水岭区域^[12]。而脑血管的交感神经系统也是脑血流自动调节的生理机制的重要组成部分。由于椎-基底动脉系统较颈内动脉系统缺少交感神经支配,导致后循环区域脑血管的自动收缩性能下降,故大脑后部白质更易发生脑水肿。

(2) 血管内皮损伤学说 某些致病因素(如药物或免疫复合物等)可对毛细血管内皮细胞产生作用,引起过度的细胞因子释放,从而直接或间接引起血脑屏障结构和功能破坏,导致脑水肿。在炎症反应或免疫紊乱时,淋巴细胞及单核细胞激活会引起细胞因子如TNF α 、IL-1、IFN- γ 释放,引起内皮细胞活化,从而分泌血管活性因子,提高血管通透性,导致脑间质水肿^[13]。

上述两种学说中,脑血流灌注突破学说可用于解释显著血压改变、高血压危象及大多数子痫

发作相关的PRES,但难以解释的是,15%~20%的患者发病时血压正常或低于正常,且在血压升高患者中,仅不到一半患者有明确证据表明其血压升高至脑血流调节上限140~150 mm Hg以上^[11]。目前脑灌注增加的直接证据仍然较少。而血管内皮损伤学说则可解释血压正常或有轻度高血压的患者应用免疫抑制剂或存在基础疾病如自身免疫性疾病、血液系统疾病等引起的PRES^[14-15]。且研究发现成人子痫患者的MRI表现的脑水肿的程度与血压无明显相关性^[16],而与血管内皮受损的临床指标直接相关,近年来的研究更为支持这一学说。

2 临床表现

儿童PRES通常急性或亚急性起病,数小时或数天进展,多数病例可在1周内缓解,症状持续进展数周者并不多见。与成人PRES最常见症状为脑病不同,儿童PRES最常见的症状为癫痫,出现在90%以上的患儿中^[17-18],可以为任何形式癫痫发作,但多为部分发作开始,随后可伴泛化。癫痫持续状态虽相对少见,但一旦出现,通常较重。故临床遇到脑电图出现双侧枕叶尖波的癫痫持续状态者需考虑PRES可能^[6]。脑病为第二常见的症状,出现视觉障碍,头痛,局灶性神经功能缺失,伴不同程度的意识障碍,可从轻度意识障碍到深昏迷。因病变累及顶枕叶,故视觉症状较常见,可以表现为视物模糊、视野缺损、偏盲或皮质盲、视幻觉等。除上述症状外,头痛症状较为突出,多为弥漫性持续性钝痛,逐渐进展,但出现突发剧烈头痛需注意除外脑血管病可能^[19]。5%~15%患儿可出现局灶体征如轻偏瘫、失语^[20]。患儿还可出现屈肌无力、腱反射亢进,双侧病理征阳性。受累区域除大脑白质外,灰质亦可受累,还可包括大脑前部、脑干、丘脑、小脑和延髓^[21],累及小脑的病变可以出现非典型症状包括步态不稳、凝视麻痹、意向性震颤等^[22]。脊髓受累病例相对罕见^[23],Yis等^[24]发现目前文献中仅有8例相关病例被报道。上述症状可只出现一种,或者数种同时出现,如临床出现癫痫伴有视觉紊乱或头痛需高度怀疑PRES。

3 影像学特点

PRES 患儿的头颅 CT 表现为后顶叶及枕叶双侧对称性的低密度影。头颅 MRI 典型表现为 T1WI 等信号或稍低信号, T2WI、FLAIR 呈高信号。FLAIR 序列对病灶的显示优于 T2WI, 对早期微小的局部病变也能清晰显示。DWI 大多呈等信号或稍低信号, ADC 呈高信号, 提示病变为血管源性水肿而非脑缺血性病变。

MRI 常见双侧大脑半球顶枕叶的血管源性水肿, 皮层下白质常受累, 灰质也可受累。脑水肿多为双侧, 但一般为非对称性。常见三种改变:

(1) 顶枕叶为主型: 最常见的一种, 主要累及大脑后部顶枕叶的皮质和白质; (2) 全半球分水岭型: 水肿呈线样分布于额、顶、枕叶, 颞叶和深部核团也可受累; (3) 额上沟型: 水肿呈线样分布于额上沟内、后侧^[25]。75% 病例表现为顶枕叶受累^[26], 约三分之一病例中可累及基底节和脑干, 一半以上可累及小脑, 但通常伴随顶枕叶受累。PRES 病变通常呈现一定的占位效应, 当小脑和脑干病变较明显时可伴有梗阻性脑积水。研究提示影像学改变与疾病严重性无明显关系^[27]。

PRES 可有不同表现, 如细胞毒性水肿、颅内出血等。细胞毒性水肿在 MRI 的 DWI 序列呈高信号, ADC 呈低信号^[28], 常表现为大面积水肿带中出现小范围弥散受限, 提示伴有不可逆的结构损伤, 对预测后遗症的发生具有一定意义^[11]。颅内出血可见于 10%~25% 的成年病人^[29-30], 儿童相对少见, 以脑室内出血和蛛网膜下腔出血为主, 尤其是因基础疾病需持续抗凝治疗或自身存在凝血障碍的患者^[31]。

4 诊断及鉴别诊断

4.1 诊断

PRES 的诊断目前尚无权威指南, 主要依靠病史、典型临床症状体征和影像学特征进行综合分析。病史应重点询问两个方面: (1) 是否存在相关基础疾病, 如高血压、自身免疫疾病等; (2) 特殊用药, 应用免疫抑制剂、细胞毒性药物、化疗药物等。典型临床表现为急性(少数可亚急性起病), 常见癫痫发作、脑病或意识障碍、头痛、

视觉障碍等临床表现。如具有相应病史和典型临床表现, 影像学检查发现上述特征性表现, 可做出初步诊断。但该病的病史、症状、体征及影像学表现均非特异性, 故应注意排除其他疾病后方可明确诊断。临床和影像学的随访也有助于最终明确诊断。

4.2 鉴别诊断

(1) 病毒性脑炎: 临床多伴有发热症状, 且病灶多累及大脑皮质额颞叶, 脑脊液细胞数增多, 蛋白定量升高, 且病原学检查阳性。

(2) 脑梗死: 如典型的基底动脉尖综合征, 多累及小脑上动脉及大脑后动脉, 临床主要表现为锥体束征和颅神经受累。病变组织多以细胞毒性水肿为著, 在 DWI 呈高信号, ADC 呈低信号, 该病预后差, 并且易留有永久的脑软化灶, 导致不可逆的后遗症。

(3) 脱髓鞘性疾病: 如急性播散性脑脊髓炎, 典型的 MRI 表现为脑室旁白质区散在、多发的类圆形异常信号影, 但病程呈进行性发展, 且多不累及顶枕部脑白质, 有助于作出鉴别诊断。

(4) 中枢神经系统白血病: 发生于白血病的患儿, 病程中出现颅内压增高的症状及体征, 如颅神经麻痹、偏瘫、截瘫、精神异常、抽搐等, 脑脊液检查可找到白血病细胞。

此外, SLE 患儿合并 PRES 需注意鉴别狼疮性脑病, 该病本身可有多种神经系统表现, 如癫痫样发作、偏头痛、精神症状等, 其 MRI 表现并不特异。但常伴有明确的 SLE 活动依据, 如发热、血管炎、新出现或加重的肾炎、血液系统改变等, 脑脊液检查可见蛋白升高等, 通常对激素治疗反应良好。

5 治疗及预后

本病目前尚无特异性治疗, 以对症治疗为主, 包括控制血压, 减量或停用相关药物^[32-33], 适当的抗惊厥治疗。针对高血压的治疗对防止疾病恶化非常重要。但要尽量避免血压剧烈波动。一般降压的初始目标为数小时内降低 25%^[6], 过度或快速的血压降低会诱发脑出血。临床常用尼莫地平, 除了可防止脑血管痉挛, 具有脑血管选择性, 该药还具有一定的神经保护作用。伴癫痫发作的患儿应尽早控制症状, 避免加重脑水肿, 多数患儿

在症状好转后可停用抗癫痫药物,无需长期维持,但少数病例可遗留病灶导致反复癫痫发作而需长期治疗。此外,PRES患儿停用激素、免疫抑制剂等相关药物对治疗尤为重要,但如原发病(系统性红斑狼疮等)处于疾病活动期,则应继续予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,避免SLE病情加重,处于非活动期患儿可减停糖皮质激素和免疫抑制剂^[14]。

经过及时有效的治疗后,多数患儿能很快恢复,但临床和影像学恢复程度各异^[34]。完全康复者约占75%~90%,平均恢复时间2~8d,少数患儿需要数周才能完全恢复^[35-36]。如伴有颅内出血、后颅窝脑水肿者致脑干受压、急性脑积水、严重高颅压,可致死或遗留严重的神经损害,死亡率3%~6%。10%~20%患儿遗留永久后遗症,如持续的轻偏瘫、癫痫、视力下降、头晕等^[37]。合并糖尿病、昏迷,或胼胝体受累,预后大多不良^[38]。研究表明5%~10%患儿在数年内反复癫痫发作,但目前抗癫痫药物的最适宜用药疗程尚无定论^[39-40]。

6 小结

儿童PRES是由多种病因导致的一种临床神经影像学综合征。其临床表现并不特异,多表现为癫痫发作、意识障碍、头痛等。目前认为头颅MRI是首选的检查方法,对高度怀疑的病例,应尽早行MRI检查以明确诊断。如能早期诊断及积极治疗,多数PRES患儿可在数周内获得临床症状和影像学的满意恢复。少数患儿预后不良,可留有后遗症,严重者甚至死亡,故早期识别、诊断及恰当治疗至关重要。该病发病机制尚不明确,血管内皮损伤学说虽被广泛认可,但仍需进行更多的病理生理学研究来揭示导致内皮功能障碍的机制。

【参考文献】

- [1] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500.
- [2] 丁娟娟,王旭,栾江威,等. 儿童急性肾小球肾炎合并可逆性后部白质脑病综合征1例[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(11): 1165-1167.
- [3] 谭惠珍,范爱文,张旭媚,等. 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[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(7): 544-546.
- [4] Arzanian MT, Shamsian BS, Karimzadeh P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric hematologic-oncologic disease: literature review and case presentation[J]. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(2): 1-10.
- [5] 何莉,熊婕,胡宛如,等. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(3): 261-262.
- [6] Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 914-925.
- [7] Tavit B, Isgandarova F, Bayhan T, et al. Sorafenib-induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Child With FLT3-ITD-positive Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(3): 240-242.
- [8] Popkirov S, Figge A, Schlegel U, et al. Tertiary hyperparathyroidism presenting as posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *Neurology*, 2016, 86(7): 695-696.
- [9] Ribeiro BN, Salata TM, Borges RS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome following immunoglobulin therapy in a patient with Miller-Fisher syndrome[J]. *Radiol Bras*, 2016, 49(1): 58-59.
- [10] Grelat M, Debaux JB, Sautreaux JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome after depletive lumbar puncture: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8: 261.
- [11] Li Y, Gor D, Walicki D, et al. Spectrum and potential pathogenesis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 873-882.
- [12] 宋捷,赵重波,卢家红. 可逆性后部脑病综合征的研究现状与进展[J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22(4): 433-437.
- [13] Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(5): 619-622.
- [14] 马明圣,宋红梅,王长燕,等. 儿童系统性红斑狼疮合并脑后部可逆性脑病综合征4例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(1): 56-60.
- [15] Mitsuya K, Nakasu Y, Hayashi N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with cancer therapy[J]. *No Shinkei Geka*, 2016, 44(3): 211-219.
- [16] Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy[J]. *Radiology*, 2000, 217(2): 371-376.
- [17] Raj S, Overby P, Erdfarb A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence and associated factors in a pediatric critical care population[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(5): 335-339.
- [18] Khan RB, Sadighi ZS, Zabrowski J, et al. Imaging Patterns and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Childhood Cancer Treatment[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(3): 523-526.
- [19] Benziada-Boudour A, Schmitt E, Kremer S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a case of unusual diffusion-weighted MR images[J]. *J Neuroradiol*, 2009, 36(2): 211-214.

- 102-105.
- [20] Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, et al. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112(10): 886-891.
- [21] Choh NA, Jehangir M, Rasheed M, et al. Involvement of the cervical cord and medulla in posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(1): 90-92.
- [22] Schusse CM, Peterson AL, Caplan JP. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Psychosomatics, 2013, 54(3): 205-211.
- [23] Ract I, Poujade A, Carsin-Nicol B, et al. Spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)[J]. J Neuroradiol, 2016, 43(1): 56-58.
- [24] Yiş U, Karaoğlu P, Kurul SH, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome with spinal cord involvement in a 9-year-old girl[J]. Brain Dev, 2016, 38(1): 154-157.
- [25] Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(7): 1320-1327.
- [26] Legriel S, Schraub O, Azoulay E, et al. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44534.
- [27] Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance?[J]. Neuroradiology, 2009, 51(6): 373-383.
- [28] Agarwal A, Kapur G, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal[J]. Neuroradiol J, 2015, 28(6): 638-643.
- [29] Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Neuroradiology, 2010, 52(10): 855-863.
- [30] Babi MA, Gorman MJ, Cipolla MJ, et al. Ondansetron-related hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) following gastric bypass[J]. Springerplus, 2016, 5: 18.
- [31] Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, et al. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(7): 1371-1379.
- [32] Giussani A, Ardissino G, Belingheri M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after kidney transplantation in pediatric recipients: Two cases[J]. Pediatr Transplant, 2016, 20(1): 68-71.
- [33] Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 121: 1687-1701.
- [34] Tang JH, Tian JM, Sheng M, et al. Study of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Induction Chemotherapy[J]. J Child Neurol, 2016, 31(3): 279-284.
- [35] Liman TG, Böhner G, Endres M, et al. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 130(1): 34-39.
- [36] Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents[J]. Target Oncol, 2011, 6(4): 253-258.
- [37] Grossbach AJ, Abel TJ, Hodis B, et al. Hypertensive posterior reversible encephalopathy syndrome causing posterior fossa edema and hydrocephalus[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(2): 207-211.
- [38] Hinduja A, Habetz K, Raina S, et al. Predictors of poor outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Int J Neurosci, 2016. [Epub ahead of print].
- [39] Datar S, Singh T, Rabinstein AA, et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Epilepsia, 2015, 56(4): 564-568.
- [40] Sha Z, Moran BP, McKinney AM 4th, et al. Seizure outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome and correlations with electroencephalographic changes[J]. Epilepsy Behav, 2015, 48: 70-74.

(本文编辑: 王庆红)