

6 例以脓毒症样表现起病的感染后播散性脑脊髓炎的临床特征

丁乐, 郭虎*, 何燕, 吴春风, 卢孝鹏, 郑帽

(南京医科大学附属南京儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:分析以脓毒症样表现起病的感染后播散性脑脊髓炎的临床特征,提高对此类疾病的认识。方法:总结 6 例以脓毒症样表现起病的感染后播散性脑脊髓炎的临床资料、实验室检查、影像学资料及随访结果。结果:6 例患儿以头痛伴反复发热为主诉就诊,病程中有嗜睡或抽搐;应用过头孢菌素,甚至碳青霉烯类抗菌药物,由于脑脊液持续呈混合细胞反应,甚至曾应用抗结核药物;外周血白细胞 $(17.8\sim 25.9)\times 10^9$ 个/L,中性粒细胞 78.3%~90.0%;脑脊液白细胞 $(100\sim >500)\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞 40%~79%;血降钙素原(PCT)正常或 0.25~0.50 ng/mL,病初头颅 CT 或 MRI 正常,入院后 10~30 d 复查头颅 MRI 提示皮下白质和(或)深部白质脱髓鞘改变,部分累及基底节区;经单用糖皮质激素或联合丙种球蛋白治疗,均好转,临床症状消失,外周血象和脑脊液逐渐恢复正常,复查头颅 MRI 病灶消失或大部分吸收。结论:部分感染后脑脊髓炎,病初伴有脓毒症样表现,反复发热,外周血白细胞明显升高,中性粒细胞比例高,脑脊液呈混合细胞反应持续时间长,PCT 基本正常,血及脑脊液培养阴性,抗菌药物治疗无效,早期头颅影像学正常,病程中需注意及时复查影像学,早期发现,早期治疗,提高治疗效果,减少抗菌药物应用。

[关键词] 播散性脑脊髓炎;脓毒症

[中图分类号] R744.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)01-077-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160116

播散性脑脊髓炎(disseminated encephalomyelitis, DEM)是一种免疫介导的,广泛累及中枢神经系统白质的特发性炎症脱髓鞘疾病。其临床表现多样化,易误诊和漏诊,致死率高达 20%。目前其发病机制尚未明确,发病前常有病毒、细菌感染或疫苗接种史。常见的 DEM 症状及影像学达高峰时间为数天,感染后部分 DEM 神经系统症状不典型,影像学改变可数周后出现,给临床诊断带来困难。本文回顾性分析 6 例以脓毒症样表现起病的感染后 DEM 患儿的临床资料,以提高对此类疾病的认识。

1 对象和方法

1.1 对象

2011 年 10 月—2014 年 4 月以脓毒症样表现起病的入住南京医科大学附属南京儿童医院神经内科并确诊为急性播散性脑脊髓炎(ADEM)的患儿 6 例,男 3 例,女 3 例;年龄 2 岁 6 个月~12 岁 7 个月,平均年龄 6 岁 2 个月;6 例病前 3 个月内均无预防接种史。

临床起病主要症状为发热伴心率、呼吸增快

(100%, 6/6),热峰 39.0~39.5℃,发热最长持续 20 d,平均 10 d;嗜睡(100%, 6/6);间断性头痛(50%, 3/6);抽搐发作(50%, 3/6):1 例表现为全面强直-阵挛发作 1 次,持续 3 min 缓解;1 例反复全面强直-阵挛发作 3 次,每次持续 3~4 min 缓解;1 例表现为部分泛化全面强直-阵挛发作,持续约 45 min 缓解。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查

6 例患儿反复多次外周血常规检查白细胞均明显升高 $(17.8\sim 29.4)\times 10^9$ 个/L,中性粒细胞(81.8~90.8%);C 反应蛋白(CRP)<8 mg/L 或最高 25 mg/L,同期血降钙素原(PCT)正常或 0.25~0.50 ng/mL,红细胞沉降率(ESR)(15~41) mm/h,结核菌素试验(PPD)均阴性;6 例患儿均行脑脊液检查白细胞 $(100\sim >500)\times 10^6$ 个/L,中性粒细胞(53~79)%,糖、蛋白大致正常;脑脊液培养及血培养均阴性;支原体抗体阴性。6 例均行心电图检查提示广泛性慢波。3 例行视听体感诱发电位检查均未见明显异常。1 例行四肢神经传导功能检查提示多发性周围神经损害早期电生理表现(主要累及周围运动纤维轴索)。

1.2.2 影像学检查

6 例早期均行头颅 CT 检查未见明显异常;其中 2 例分别在病程第 12、17 天行头颅 MRI 检查未见

[基金项目] 南京医科大学科技发展重点项目(2012NJMU065)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: drhguo@163.com

异常,6例在病程第10~30天头颅MRI提示颅内多发异常信号,以皮层下白质及深部白质出现长T1长T2、FLAIR高信号表现。2例患儿累及基底节。

1.2.3 治疗

6例患儿在外院均给予抗菌药物治疗,2例给予美罗培南及头孢甲肟,1例给予万古霉素及美罗培南,3例给予头孢地嗪抗感染治疗,治疗效果不佳,外周血象及体温无明显好转。4例入本院后给予美罗培南联合阿昔洛韦治疗,入院后第2~3天(病程第10~17天)行头颅核磁检查异常,其中3例患儿给予丙种球蛋白[1 g/(kg·d)×2 d]及甲泼尼龙[15~20 mg/(kg·d)×3 d,序贯口服泼尼松1.5~2.0 mg/(kg·d)×4 d,分别2~3个疗程],1例仅使用甲泼尼龙冲击治疗,4例患儿均在丙种球蛋白或甲泼尼龙治疗第1天体温正常,1周后复查腰穿脑脊液细胞数明显下降,中性粒细胞比例下降。另2例入院后,给予美罗培南联合头孢曲松和美罗培南联合万古霉素治疗,同时行头颅核磁未见异常,1例考虑合并结核感染可能,给予“异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇”四联抗结核及地塞米松治疗,体温正常,但在病程第22天复查头颅核磁多发异常信号,停用四联抗结核药,继续地塞米松治疗。1例美罗培南联合万古霉素治疗3 d体温无好转(当地医院已用1周),骨穿提示感染性骨髓象,停用万古霉素,加用丙种球蛋白400 mg/(kg·d),治疗3 d后热退,后改用头孢噻肟钠治疗,但在热退1周后(病程第28天)再次出现发热,复查头颅核磁异常,给予丙种球蛋白[1 g/(kg·d)×2 d]及甲泼尼龙冲击治疗[15~20 mg/(kg·d)×3 d],体温正常。

2 结果

6例患儿均在丙种球蛋白和(或)糖皮质激素使用后体温正常,头痛缓解,无抽搐发作等神经系统症状、体征。复查脑脊液基本恢复正常,外周血常规恢复正常,激素冲击治疗2~3个疗程后复查头颅MRI,5例患儿病灶明显消失和大部分吸收,例5病灶无明显改善,但患儿无临床症状。6例院外继续口服强的松,总疗程3个月。例5出院后1个月(病程第2个月)复查头颅MRI病灶较前明显吸收。6例患儿均随访3~6个月,复查头颅核磁共振颅内病灶基本吸收。

3 讨论

DEM是儿童期最常见的获得性白质脑病。其病

因仍不清楚,大多数认为是病毒感染、疫苗接种及其他因素影响下的自身免疫性疾病。发生在疫苗接种后称为疫苗接种后脑脊髓炎,发生在感染性疾病后称为感染后脑脊髓炎,两者临床及病理改变相似^[1]。2013年国际儿童多发性硬化研究组^[2]对原2007年的诊断标准进行了修订,提出了新的儿童DEM诊断标准(必须满足以下所有标准):①第一次多灶性中枢神经系统(CNS)事件(很可能为炎症性脱髓鞘所致);②脑病症状(意识障碍或行为改变),且不能用发热解释;③起病3个月以后无新的临床或MRI病灶出现;④急性期(3个月内)头颅MRI异常;⑤典型头颅MRI表现:包括广泛性、边界欠清晰、较大的(1~2 cm)病灶,累及大脑白质为主;白质区T1低信号病灶罕见;可伴有深部灰质核团(如丘脑或基底核)病灶。本文6例均以发热起病,伴有头痛、惊厥、嗜睡等中枢神经系统症状,外周血象升高,脑脊液异常,且无疫苗接种史,在病程第7~30天行头颅MRI检查均提示有皮层下白质及深部白质脱髓鞘改变,部分累及基底节,治疗后病灶逐渐消失,随访3个月无新病灶出现,符合感染后DEM的诊断标准。

脓毒症是指存在可疑或证实的感染,并伴有感染的全身系统表现,同时具备以下2项或2项以上体征^[3]:体温>38℃;心率>90次/min;呼吸频率>20次/min;外周血白细胞计数>12×10⁹个/L。本文6例临床主要表现为反复发热,热峰39.0~39.5℃,伴有心率及呼吸增快,外周血白细胞均>12×10⁹个/L,同时脑脊液检查细胞数(100~500)×10⁶个/L,临床符合脓毒症样表现。引起儿童脓毒症的病原学多样,可以是细菌、病毒或支原体等,临床上不易区分^[4]。PCT已广泛用于细菌感染与病毒或真菌感染、局部感染与全身感染的诊断和鉴别诊断^[5]。PCT的正常血浆值<0.05 ng/mL;PCT 0.05~0.50 ng/mL表示无或轻度全身炎症反应,可能为局部炎症或局部感染;PCT 0.5~2.0 ng/mL表示中度全身炎症反应,可能为感染所致;PCT>2 ng/mL很可能为严重脓毒症,具有高度细菌感染可能^[6]。本文6例外周血白细胞明显升高,中性粒细胞升高,临床考虑细菌感染可能,在外院6例患儿给予头孢菌素,甚至碳青霉烯类抗菌药物治疗,效果不佳,外周血象及体温无明显好转,甚至1例患儿因反复发热半月余,行头颅MRI未见异常,美罗培南抗感染治疗不佳,考虑合并结核感染可能,给予“异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇”四联抗结核治疗。6例在本院治疗过

程中均行 PCT 检查, PCT 正常或 0.25~0.50 ng/mL, 同期 6 例血培养及脑脊液培养均阴性。结合患儿给予抗感染、脱水对症治疗后, 神经系统相关症状可缓解, 但体温易反复、外周血白细胞下降不明显、脑脊液呈混合细胞反应、脑脊液糖不低、抗感染治疗后脑脊液细胞数可降低, 但仍有中性粒细胞, 又不符合常规化脓性及结核性脑膜炎的改变, PCT 基本正常, 血及脑脊液培养阴性, 考虑免疫性炎症不能除外, 应用糖皮质激素及丙种球蛋白后体温可降至正常, 并再次复查头颅 MRI 提示颅内脱髓鞘改变。本组有 2 例患儿病程近半个月时行头颅 MRI 检查未见异常, 但体温反复再次复查头颅 MRI 提示颅内脱髓鞘改变, 此时诊断感染后 DEM, 给予大剂量激素冲击治疗后, 外周血象降至正常, 体温平稳。随访 3~6 个月, 复查头颅 MRI 颅内病灶基本吸收。

本研究通过病例的回顾性分析, 发现部分感染后 DEM, 病初伴有脓毒症样表现, 热峰高, 外周血白细胞明显升高, 中性粒细胞比例高, 脑脊液呈混合细胞反应持续时间长, PCT 基本正常, 血及脑脊液培养阴性, 抗菌药物治疗无效, 丙种球蛋白和(或)糖皮质激素有效, 早期头颅影像学正常, 后期出现颅内脱髓鞘改变, 病程中需注意及时复查影像学, 早期发现, 早期治疗, 提高治疗效果, 减少抗

菌药物应用。

[参考文献]

- [1] 何燕, 郭虎, 金波, 等. 32 例急性播散性脑脊髓炎的临床特征及随访研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(7): 983-985
- [2] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions[J]. *Mult Scler*, 2013, 19(10): 1261-1267
- [3] 陆国平, 程晔. 2012 版儿童严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南解读[J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(1): 4-8
- [4] Crouzet J, Faucher JF, Toubin M, et al. Serum creatinine (CRP) and procalcitonin (PCT) levels and kinetics in patients with leptospirosis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(2): 299-302
- [5] Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin differentiate staphylococcus aureus from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(2): 158-161
- [6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-946

[收稿日期] 2015-05-15

(上接第 76 页)

- bilical cord-derived mesenchymal stem cells during sepsis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110338
- [7] Chen K, Zhou QX, Shan HW, et al. Prognostic value of CD4(+)CD25(+)Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU[J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6(1): 40-43
 - [8] Zu H, Li Q, Huang P. Expression of Treg subsets on intestinal T cell immunity and endotoxin translocation in porcine sepsis after severe burns [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3): 1699-1704
 - [9] Wei Y, Zheng D, Li X, et al. Infusion of dendritic cells carrying donor lymphocytes treated with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces CD19+ IL-10+ regulatory B cells and promotes skin allograft survival [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(10): 3641-3646
 - [10] Li Q, Guo Z, Xu X, et al. Pulmonary stromal cells induce

- the Generation of regulatory DC attenuating T-cell-mediated lung inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(10): 2751-2761
- [11] Peng G, Wang HY, Peng W, et al. Tumor-infiltrating gamma-delta T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway[J]. *Immunity*, 2007, 27(2): 334-348
 - [12] Wan YY. Regulatory T cells: immune suppression and beyond[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(3): 204-210
 - [13] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. Treg/Th17 失衡在脓毒症发病机制中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(12): 2411-2413, 2422
 - [14] 邵敏, 刘宝, 王锦权, 等. 脓毒症患者 CD4~+CD25~+ 调节性 T 细胞检测的临床意义[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(4): 8-10

[收稿日期] 2015-06-20