

儿童支原体肺炎并脑栓塞3例临床分析

包玉玲,赵德育,张书兰*,刘峰

南京医科大学附属儿童医院呼吸科,江苏 南京 210008

[关键词] 儿童,支原体肺炎,脑栓塞

[中图分类号] R725.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1659-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181141

1 病例资料

肺炎支原体是儿童和青少年社区获得性肺炎的常见病原体。近年来,临床上难治性支原体肺炎患儿增多,其严重的肺外并发症也日益受到重视,其中支原体感染引起的脑栓塞报道罕见^[1],其病情进展快、预后差,现将2011年1月—2017年12月南京医科大学附属儿童医院诊断的3例难治性支原体肺炎合并脑栓塞患儿的临床资料做回顾性分析。

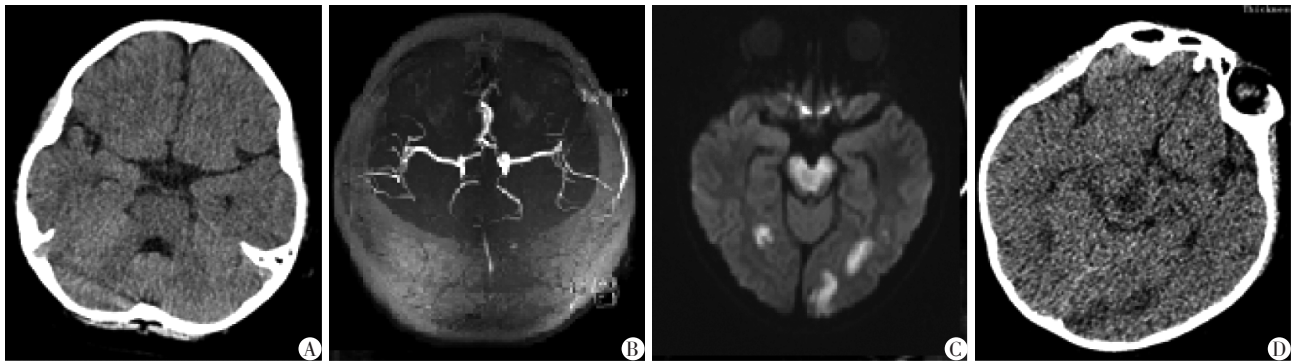
患儿1:男,5岁4个月,2014年12月24日因发热伴咳嗽4 d入院。入院前4 d无明显诱因出现发热,热峰40℃,每日热峰4次,伴有阵发性剧烈咳嗽,干咳少痰,自行口服“氨酚黄那敏、盐酸氨溴索”药物治疗3 d无效,入院前1 d至本院门诊就诊。查胸片检查提示两侧肺炎伴右侧胸膜反应,白细胞 11.88×10^9 个/L,中性粒细胞89.3%,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)正常,收住入院。患儿既往体健,否认家族病、遗传病病史。体格检查:生命体征平稳,两肺呼吸音对称,未闻及干湿性啰音,心律齐,心音有力,腹软,肝脾无肿大,神经系统查体无异常。入院后查:血沉28 mm/h,支原体抗体 $>1:160$,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)58 U/L,谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)108 U/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)740 U/L,抗心磷脂抗体、狼疮抗凝复合物、 β_2 糖蛋白抗体阴性;入院后给予“头孢甲肟、红霉素”抗感染以及对症支持治疗;病程第7天,患儿

高热持续不退伴有少量胸腔积液,故给予“地塞米松”抑制免疫炎症反应,病程第8天患儿体温正常,复查白细胞正常,中性粒细胞88%,CRP正常;病程第9天晚间患儿诉头晕,测血压正常,未处理,头晕自行缓解;病程第10天晨起,患儿突发哭闹、全身不适、出冷汗、四肢凉,随后出现抽搐,表现为牙关紧闭、口唇发绀、四肢抽动,给予镇静药物,抽搐不能缓解,持续30 min,继之出现瞳孔不等大,光反射消失,急查头颅CT无异常,转入重症监护病房,多次查凝血常规无异常,D-二聚体:2.45 mg/dL。病程第11天查头颅MRI:磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)基底动脉以及双侧大脑后动脉P1段未见显影。大脑后动脉远端分支细小,血栓不排除,磁共振静脉造影(magnetic resonance venography, MRV)无异常。随后给予尿激酶、低分子肝素钙。病程第14天复查头颅CT:颅内多发斑片状低密度影,考虑梗塞灶(图1)。自此患儿一直处于浅昏迷状态,时有局灶抽搐发作,治疗1个月后转入康复病房康复治疗。

患儿2,男,9岁10个月,因“发热、咳嗽5 d,左侧肢体乏力2 h”于2014年3月14日入院。入院前5 d无明显诱因突然出现发热伴有轻咳,热峰39.5℃,入院前3 d,当地医院就诊,考虑上呼吸道感染,给予小儿柴桂颗粒口服,患儿症状无改善,每日热峰4~6次,故至本院门诊就诊,查胸片提示肺炎,支原体抗体 $>1:160$,给予“红霉素、头孢唑肟”输液,门诊输液过程中突发左侧肢体乏力、嗜睡、精神反应差,收住入院。患儿既往体健,否认家族病、遗传病病史。入院查体:神志清楚,精神反应一般,呼吸平稳,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心音有力,心律齐,腹软,肝脾无肿大,左侧肢体肌张力稍低,肌力1级,提

[基金项目] 南京市第七批科技发展计划项目(201507007)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: faandlan2000@126.com



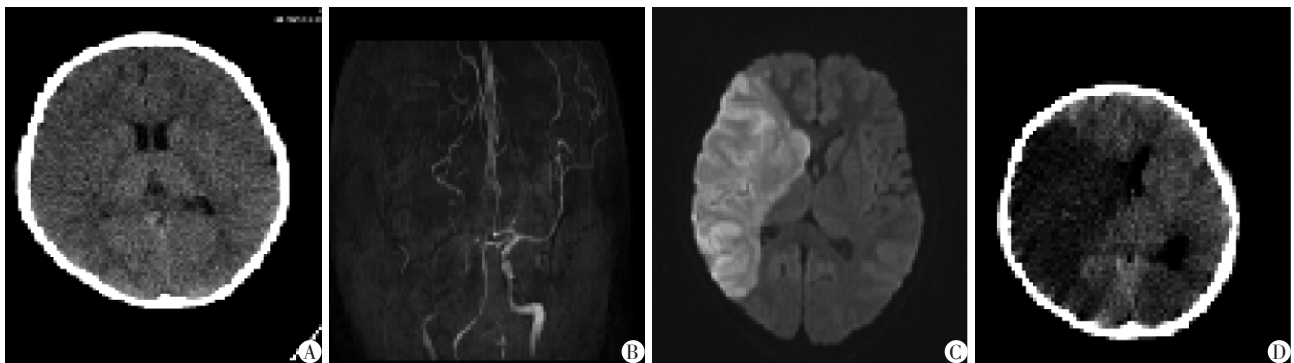
A: 头颅CT未见异常;B: 头颅MRI: MRA 基底动脉及双侧大脑后动脉P1段未见显示, 大脑后动脉远端分支细小, 明显稀疏;C: 桥脑中脑、背侧丘脑、小脑半球及双侧枕叶、胼胝体压部见斑片状长T1长T2信号, T2信号不均匀;D: 2周后复查CT, 桥脑中脑、背侧丘脑、小脑半球及双侧枕叶、胼胝体压部见斑片状低密度影, 基底动脉密度增高。

图1 患儿1病程中影像学检查结果

举反射、腹壁反射消失。查肺CT: 两下肺肺炎, 头颅CT未见异常, 凝血常规正常。血AST 130 U/L, ALT 116 U/L, LDH 876 U/L, 抗心磷脂抗体、狼疮抗凝复合物、β2糖蛋白抗体阴性。血沉正常, 血常规白细胞: 11.63×10^9 个/L, 中性粒细胞 90.6%, CRP 20 mg/L。病程第6天查头颅MRI显示右侧大脑半球长T1长T2信号, 考虑急性脑梗塞; MRA显示右侧大脑中动脉闭

塞, 右侧颈内动脉颅内段及大脑前动脉起始段变细; MRV未见异常, 给予尿激酶、低分子肝素钙抗凝。入院第6天晚间, 患儿突然出现神志不清, 昏睡, 双侧瞳孔不等大, 光反射消失, 急诊复查头颅CT, 显示右侧大脑半球梗塞, 脑软化灶形成, 中线结构左偏, 脑疝(图2)。病程第8天, 家长放弃治疗。

患儿3, 女, 3岁8个月, 因“咳嗽伴发热1周, 意



A: 头颅CT未见异常;B: 头颅MRI, MRA示右侧大脑中动脉及其分支闭塞未见显影, 右侧颈内动脉颅内段及大脑前动脉起始段较左侧变细;C: 右侧额、颞、顶叶及右侧基底节区见大片状扇形长T1长T2信号影, FLAIR序列呈高信号, DWI弥散受限呈高信号影;D: 右侧侧脑室受压变窄, 中线结构向左侧偏移, 右侧大脑半球脑梗塞、脑软化灶形成。

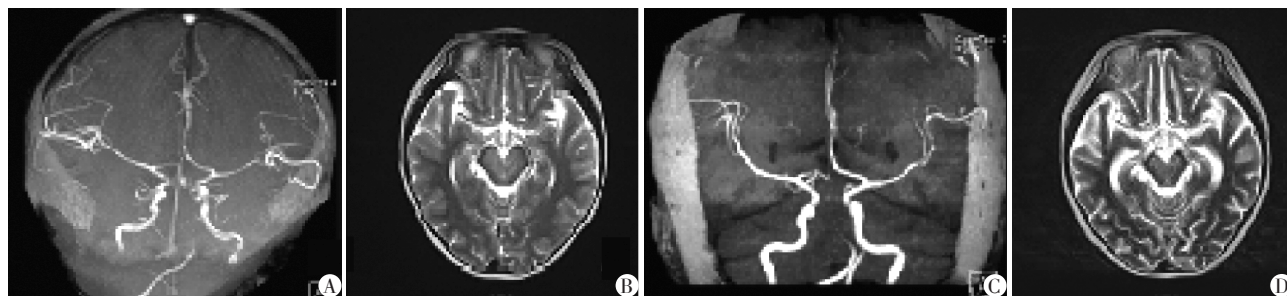
图2 患儿2病程中影像学检查结果

识不清1 d”入院。入院前1周无诱因突然出现发热, 热峰 39.8 °C, 4~6 h 重复1次, 伴有发热前寒战, 渐出现阵发性剧烈咳嗽, 入院前3 d, 当地医院住院查胸部CT: 右侧胸腔积液伴右下肺实变, 炎症伴不张, 支原体抗体阳性, D-二聚体升高, 诊断为支原体肺炎, 予以“红霉素、甲强龙、头孢曲松、丙种球蛋白 20 g、低分子肝素钙预防量皮下注射”治疗, 患儿咳嗽无缓解, 高热持续不退, 病初意识清楚, 可正常语言交流及活动, 病程第7天, 出现精神不佳, 咳嗽加剧。病程第8天晨起患儿突发嗜睡、不愿对答、活动减少,

症状进行性加重, 渐出现意识不清, 查体: 体温 39.7 °C, 浅昏迷, 刺激后有肢体活动, 呼吸促, 口唇绀, 可见吸凹, 双侧瞳孔不等大, 左侧 5 mm, 右侧 3 mm, 对光反射迟钝, 右肺呼吸音低, 两肺呼吸音粗, 心音尚有力, 律齐, 未闻及明显杂音, 腹部软, 肝右肋下 3 cm, 质软, 四肢活动少, 四肢肌张力明显升高。双侧巴氏征阳性。外院脑CT未见异常。病程第8天转入本院重症监护病房, 查D-二聚体 18 000 ng/mL, 纤维蛋白质(原)降解产物 16.05 μg/mL; 脑脊液检查无异常; 血沉 60 mm/h; 白细胞 11×10^9 个/L, 中性粒细

胞 78.4%, CRP 正常, 血 LDH 606 U/L; 抗心磷脂抗体、狼疮抗凝复合物、 β_2 糖蛋白抗体阴性。病程第9天查头颅 MRI, 结果显示脑内多发异常信号(部分弥散障碍), 脑梗塞可疑; MRA 示后基底动脉显影欠佳, 双侧大脑后动脉主要由双侧颈内动脉供血, 双侧大脑后动脉 P1 段未见显影, 双侧后交通动脉纤细

(图3)。给予尿激酶、低分子肝素钙治疗。病程1个月后复查头颅 MRI, 结果显示脑内多发异常信号(部分弥散障碍), 较前好转, 左侧枕叶为新发病灶; MRA 较前相似; MRV 未见明显异常。病程 40 d 后患儿仍呈昏迷状态, 有自主呼吸, 瞳孔对光反射消失, 行高压氧治疗。



A: MRA 后基底动脉显影欠佳, 双侧后交通动脉纤细, 右侧明显。双侧大脑后动脉 P1 段未见明显显影; B: 脑桥、双侧大脑脚、丘脑及左侧小脑半球、右侧顶枕叶可见多发片状稍长 T2 信号影, 边界不清; C: 1 个月后复查 MRI, MRA 显示与 1 个月前相仿; D: 左侧枕叶、左侧丘脑、两侧大脑脚及脑桥可见多发斑片状稍长 T2 信号影, 左侧枕叶新发病灶。

图3 患儿3病程中影像学检查结果

2 讨论

肺炎支原体肺炎是学龄儿童及青少年常见的一种肺炎, 近年来难治性支原体感染后的高凝状态以及血栓形成越来越受到重视^[2], 特别是脑栓塞, 虽发生率极低, 但致残、致死率极高, 故提高对支原体感染合并脑栓塞的认识极为重要。

本文3例均为学龄期或学龄前期儿童, 既往体健, 起病急, 病史短, 高热持续不退, 剧烈咳嗽, 影像学表现为大片肺部炎症伴随胸腔积液, 白细胞不高, 中性粒细胞分类明显升高, 支原体抗体强阳性, 故肺炎支原体肺炎诊断成立。3例经过抗支原体治疗疗效欠佳, 持续高热不退, 肺部大片实变合并胸腔积液, 均为难治性肺炎支原体肺炎。3例发生脑栓塞的时间为病程6~9 d, 其中1例在病程第6天, 2例(1例体温已正常2天)在病程第9天出现神经系统表现, 1例表现为直接昏迷, 1例表现为先偏瘫后抽搐、昏迷, 1例表现为先抽搐后昏迷, 随后的头颅影像学中2例表现为基底动脉、双侧大脑后动脉栓塞, 1例表现为右侧大脑中动脉及大脑前动脉栓塞, 相应的供血区脑梗死。国内王维等^[3]也曾报道3例难治性肺炎支原体肺炎合并脑栓塞, 起病年龄为学龄期, 神经系统症状出现在病程6~11 d, 2例表现为抽搐, 1例表现为左侧肢体障碍, 栓塞部位均为右侧。本组资料在基础疾病、发病年龄及神经系统出现的时间方面与其一致, 提示学龄期儿童患难治性支原

体肺炎, 在病程1周左右时需密切关注存在高凝状态致栓塞的可能。

肺炎支原体感染相关的脑栓塞发病机制尚不清楚; 可能与病原体及毒素的直接侵犯、自身抗体和免疫复合物的形成以及炎症反应有关, 其导致血管内皮损伤, 胶原暴露, 激活凝血系统并形成高凝状态, 从而形成微血栓, 造成血管栓塞^[4], 同时机体内的纤溶、激肽和补体系统也相继被激活, 在纤维蛋白酶原转变为纤维蛋白后, 纤维蛋白交联和交联纤维蛋白降解的过程中可出现D-二聚体水平升高, D-二聚体检测则有助于判断是否存在高凝状态。本文3例病例中2例行D-二聚体检查, 均有明显升高, 1例因未开展检测而未查; 2例给予抗凝、溶栓治疗后D-二聚体均降至正常范围。因此, 对于学龄前期及学龄期儿童, 患有难治性肺炎支原体感染、尤其大面积实变或合并胸腔积液时, 于病程1~2周时需警惕发生中枢神经系统并发症的可能, 要积极行D-二聚体动态检查, 以期早期诊断、早期治疗^[5-6]。在体外研究中发现一些支原体感染产生的多聚糖, 可通过人体单核细胞诱导促凝血的发生。此外, 还包括原发或继发的抗凝血酶III的缺乏、蛋白C或S或二者共同缺乏等^[7]。文献亦报道儿童感染支原体后导致血液高凝状态的高危因素与抗磷脂抗体, 包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝复合物、 β_2 糖蛋白抗体有关^[8-9], 本组3例患儿的抗心磷脂抗体、狼疮抗凝复合物、 β_2 糖蛋白抗体均阴性, 与文献报道不符, 考虑与本文

仅报道脑栓塞、样本量小有关,今后尚需收集大样本、多部位栓塞病例进行比较对照。

脑栓塞的头颅CT检查缺点是在起病初关键的几小时内不能显示梗死病灶,头颅MRI能在起病数分钟内清楚显示脑缺血,MRA、MRV可清楚分辨大血管狭窄或闭塞,故MRI、MRA在脑栓塞病例的诊断中至关重要^[10]。本组在脑栓塞的初期行头颅CT检查均未见异常,但随后的头颅MRI均提示栓塞病灶。其中2例表现为基底动脉、双侧大脑后动脉栓塞,1例表现为右侧大脑中动脉及大脑前动脉栓塞,其相应的供血区脑梗死。故头颅MRI检查对脑栓塞的早期诊断极为重要。

支原体感染引起血栓的原因尚未被完全了解,故治疗比较困难;目前已知有效的治疗包括抗感染、糖皮质激素、丙种球蛋白、抗凝、溶栓等对症治疗。大环内酯类抗生素可清除及减少病原体对组织的损害,具有免疫调节作用,抑制免疫反应,减轻对肺外器官的损害;激素、大剂量丙种球蛋白对部分病例也有良好疗效,其机制在于抑制免疫反应;抗血栓治疗包括抗凝、溶栓,临床及动物实验均已证实溶栓越早疗效越好,一般认为溶栓治疗的时间窗是在发病后3~6h,超过此时间窗则再灌注损伤以及出血的发生率明显提高,这也是长期以来溶栓治疗的难点所在,而溶栓药剂量过高是导致脑出血的主要原因^[11]。本组患儿均在明确诊断脑栓塞后进行了抗凝、溶栓治疗,但3例脑梗死患儿预后均较差,其中1例发生脑疝死亡,另2例经过溶栓、抗凝、脱水等积极治疗仍未恢复意识,给予高压氧康复治疗。由于儿科病例少见,故溶栓治疗在小儿病例中应用经验尚少,其安全性有待进一步观察。

总之,肺炎支原体肺炎合并脑栓塞虽极少发生,但对于存在高危因素的患儿,需重视神经系统的症状、体征出现,积极完善影像学资料,注意动态监测D-二聚体等相关指标,及时低分子肝素钠抗凝

治疗,以减少血栓形成,降低病死率及致残率。

[参考文献]

- [1] Senda1 J, Ito M, Atsuta N, et al. Paradoxical brain embolism induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection with deep venous thrombus[J]. *Inter Med*, 49(18):2003-2005
- [2] Li TH, Hou WN, Han CF, et al. Evaluation of variation in coagulation among children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a case-control study[J]. *J Inter Med Res*, 2017, 45(6):2110-2118
- [3] 王 维, 申昆玲. 肺炎支原体肺炎合并脑梗塞三例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(12):46-49
- [4] Joo CU, Kim JS, Han YM. *Mycoplasma pneumoniae* induced popliteal artery thrombosis treated with urokinase[J]. *Postgrad Med*, 2001, 77(913):723-724
- [5] Halaby R, Popma CJ, Cohen A, et al. D-dimer elevation and adverse outcomes[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1):55-59
- [6] 魏红玲, 常艳美, 鲁 珊. 肺炎支原体肺炎合并肺栓塞一例[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2):143-144
- [7] Graw-Panzer KD, Verma S, Rao S, et al. Venous thrombosis and pulmonary embolism in a child with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Natl Med Assoc*, 2009, 101(9):956-958
- [8] 陈 煜, 黄 萍, 田维敏, 等. 难治性肺炎支原体肺炎并发血栓形成1例分析[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(2):121-125
- [9] Bakshi M, Khemani C, Vishwanathan V, et al. *Mycoplasma pneumoniae* with antiphospholipid antibodies and a cardiac thrombus[J]. *Lupus*, 2006, 15(2):105-106
- [10] Chiang CH, Huang CC, Chan WL, et al. Association between *Mycoplasma pneumoniae* and increased risk of ischemic stroke: a nationwide study [J]. *Stroke*, 2011, 42(10):2940-2943
- [11] 丁桂兵, 潘凤华, 刘庆萍, 等. 小剂量尿激酶联合银杏叶提取物治疗急性脑梗死60例疗效分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2009, 29(2):227-229

[收稿日期] 2018-06-05