

· 病例报告 ·

6例急性坏死性脑病的临床与预后

袁心仪,徐敏,卢孝鹏,郭虎*

南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008

[关键词] 急性坏死性脑病;临床;预后

[中图分类号] R742

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)11-1703-04

doi:10.7655/NYDXBNS20191137

急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)是一种临床-影像综合征,起病急、进展迅速,致残、致死率高,临床少见,现总结近期收治的6例患儿的临床、实验室、影像、治疗资料,分析该病特点,提高临床医师对该病的认识。

1 病例资料

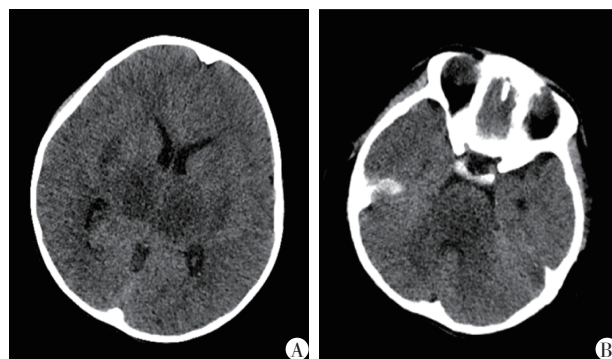
2017年12月—2018年4月南京医科大学附属儿童医院收治的ANE患儿6例,男4例,女2例;年龄10个月~5岁3个月,平均年龄3岁8个月。临床起病主要症状为发热(6/6,100%)、抽搐(6/6,100%)、昏迷(6/6,100%),伴休克(3/6,50%)、呕吐(5/6,83%),呕吐物中含咖啡色物(2/5,40%),病初瞳孔缩小(6/6,100%),巴氏征阳性(6/6,100%)。所有患儿发热1~3 d出现抽搐(1~5次不等),抽搐1 d内出现昏迷,发病3~24 d达到住院终点(死亡、放弃治疗或好转)。所有患儿既往生长发育正常,否认药物、食物中毒史及1个月内疫苗接种史,否认类似疾病家族史,父母均体格健康。

实验室检查:6例患儿外周血常规检查血小板 $(17\sim 246)\times 10^9/L$,其中 $< 100\times 10^9/L$ 3例;降钙素原 $0.739\sim 87.21\text{ ng/mL}$,其中 $> 10\text{ ng/mL}$ 3例;丙氨酸氨基转移酶 $14\sim 8929\text{ U/L}$,其中 $> 40\text{ U/L}$ 4例;肌酸激酶同工酶 $16\sim 339.8\text{ U/L}$,其中 $> 24\text{ U/L}$ 5例;血钠 $135.5\sim 181.1\text{ mmol/L}$,其中 $> 150\text{ mmol/L}$ 2例;凝血酶原时间 $10.7\sim 48.7\text{ s}$,其中 $> 14\text{ s}$ 4例;国际标准化比值 $0.94\sim 4.36$,其中 > 1.15 5例;纤维蛋白原 $0.6\sim$

3.32 g/L ,其中 $< 1.8\text{ g/L}$ 4例;D-二聚体 $202\sim 59350\text{ ng/mL}$,其中 $> 280\text{ ng/mL}$ 5例;纤维蛋白质(原)降解产物 $0.87\sim 478.4\text{ }\mu\text{g/mL}$,其中 $> 5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 5例。存活患儿3例,脑脊液检查:白细胞 $(2\sim 6)\times 10^6/L$,脑脊液蛋白 $0.85\sim 1.07\text{ g/L}$,糖、氯化物正常,脑脊液培养阴性。肾功能、胆红素、胆固醇、血糖、血钾、血钙、血镁均正常范围,血培养阴性。

影像学检查:2例胸片检查提示肺炎;6例患儿早期均行头颅CT检查示不同部位低密度改变(图1),分布于双侧丘脑(6例)、脑干(3例)、基底节(4例)、大脑(1例)。其中3例存活患儿行头颅+脊髓MRI检查,提示颅内多发长T1、长T2、FLAIR及DWI高信号(图2A~E);3例双侧丘脑见同心圆改变,表观弥散系数(ADC)图明显表现为病灶中央略高信号、周围低信号、外围部更高信号(图2F);3例患儿脑干、大脑均受累,1例基底节受累,1例小脑受累,1例颈髓受累,其中颈髓受累患儿行基因检查,发现Ran结合蛋白2基因变异。

治疗经过与结果:6例患儿病初发热,在外院均



A: 双侧丘脑、基底节对称性低密度;B: 脑干低密度。

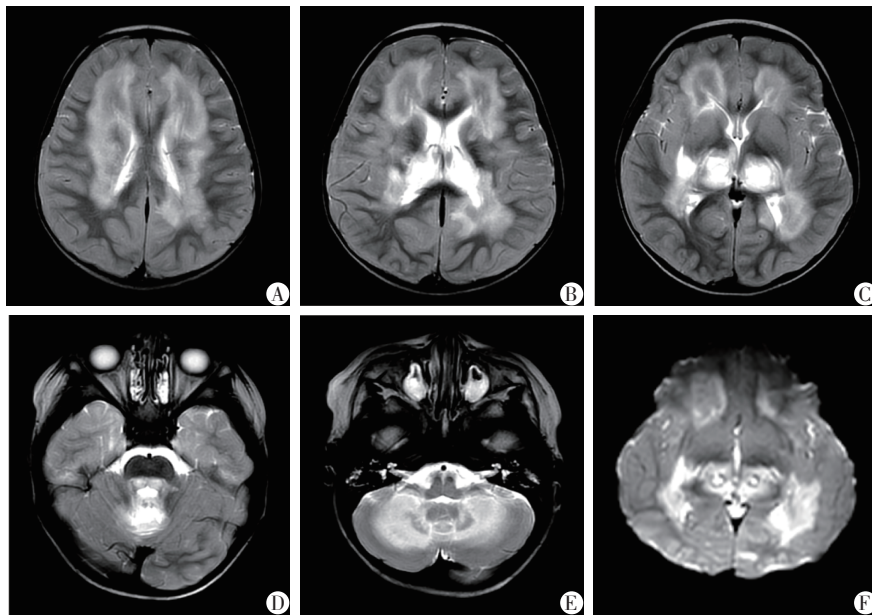
图1 患儿头颅CT表现

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK14121)

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

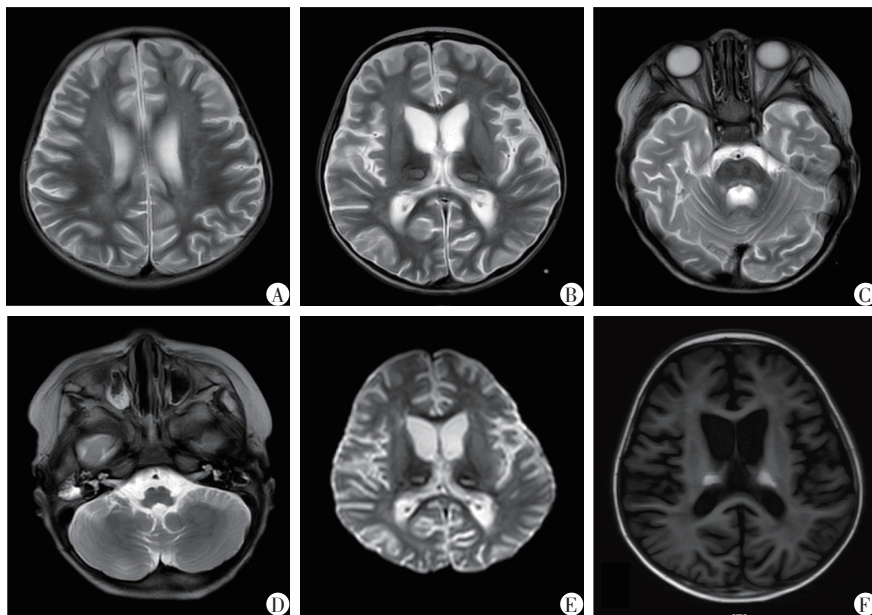
给予抗生素治疗(具体不详),出现抽搐和(或)昏迷后入我院,给予地塞米松[2例,0.3 mg/(kg·d)]或甲泼尼龙[4例,15~20 mg/(kg·d)×3 d,序贯口服泼尼龙1.5~2 mg/(kg·d)×4 d,分别治疗2~3个疗程]和丙种球蛋白[5例,400 mg/(kg·d)×5 d]治疗。6例患儿治疗后1~2 d体温正常,其中5例无自主呼吸,行机械通气,3例持续昏迷,始终无自主呼吸(其中1例死亡,2例放弃治疗),2例好转后撤机,仍有神志不清,再次予丙种球蛋白[400 mg/(kg·d)×3~4 d]治疗,7~

10 d意识障碍好转,可进食、易呛咳。6例患儿中1例病初未出现呼吸异常,未行机械通气。3例存活患儿行头颅MRI病灶吸收好转,脑萎缩改变(图3),严重程度评分3~5分。存活患儿出院后康复,1~2个月后随访,1例正常行走,能喊爸爸、妈妈、要吃饭、大小便自理,2例需搀扶行走,语言不清,饮食会呛咳。对2例放弃治疗患儿电话随访示均死亡。3例死亡患儿严重程度评分6~8分,脑干均受累,降钙素原 > 10 ng/mL,2例血钠 > 150 mmol/L。



A~E:T2WI像示双侧丘脑及右侧基底节(出血灶)、脑干、双侧小脑、双侧额颞枕白质T2高信号;F:ADC像示双侧丘脑见同心圆改变。

图2 患儿头颅MRI表现



A~E:双侧丘脑出血灶较前吸收,右侧基底节出血灶不明显,脑实质多发异常信号较前好转(A~D:T2WI像;E:ADC像);F:T1WI像示脑萎缩样改变。

图3 1例患儿治疗20 d后复查头颅MRI

2 讨论

Mizuguchi等^[1]1993—1995年回顾性分析了头颅CT双侧丘脑对称性低密度的急性脑病病例,首先命名ANE,提出了ANE的诊断条件:①发热1~3d出现伴有意识恶化甚至昏迷的急性脑病,病程中多伴有惊厥;②头颅影像学提示包含双侧丘脑病变在内的对称性病灶,其他病变常见部位有脑干、小脑、侧脑室周围白质、壳核、内囊;③脑脊液白细胞计数升高,可见蛋白水平升高;④血清转氨酶常有不同程度升高;⑤排除了中毒性、代谢性、感染性、自身免疫性疾病。本文6例患儿100%有发热、惊厥、昏迷、脑脊液白细胞计数正常及培养阴性、头颅影像包含双侧丘脑对称性病变、无相关既往病史,100%脑干受累,66.7%转氨酶升高、83.3%凝血功能异常,符合ANE诊断。脑病与脑炎不同,脑炎是指脑实质炎症引起神经功能障碍,常伴有脑脊液白细胞计数改变;脑病不是直接的结构紊乱或炎症过程,而是通过代谢过程介导的脑功能紊乱。ANE需与其他脑病或脑炎鉴别,如Reye氏综合征、乙型脑炎、Leigh病等,除临床特点不同外,ANE典型的影像学改变更有利于鉴别。

目前认为该病多发生于婴幼儿,东亚地区多见,其他国家散发,病毒感染是ANE诱发因素,多见发于甲型和乙型流感、副流感、疱疹病毒(人疱疹病毒6和7、水痘带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒)、肠道病毒(柯萨奇A9、轮状病毒、新型呼肠孤病毒)、风疹、麻疹、支原体感染,其中流感病毒最常见^[2]。Aydin等^[3]报道ANE可发生于全细胞百白破疫苗接种后,Nishimura等^[4]、Wataya等^[5]在部分ANE患儿检测到Ran结合蛋白2基因突变和肉毒碱棕榈酰转移酶II基因突变,Sondhi等^[6]报道Ran结合蛋白2基因突变患儿可发生多次ANE,说明疫苗接种后反应、遗传因素在ANE发生中起重要作用,这些进一步丰富了ANE的发病因素。本文病例发生于国内流行性感冒高发季节、病前无疫苗接种史,1例存活患儿行二代测序基因检测,发现Ran结合蛋白2基因突变,支持感染和遗传因素可能在ANE发生中起一定作用,基因突变患儿除脑部受累外,颈髓受累,与文献报道一致^[7],需要长期随访。遗憾的是由于条件所限,本文未能进行流感病毒等检测。既往研究发现ANE无感染性炎症改变,主要病理改变为对称的脑组织软化、部分溶解,主要见于丘脑、脑干被盖及大、小脑深部白质,组织切片病变区可见新鲜坏死

灶,但没有星形细胞及小胶质细胞反应性增生及炎性细胞浸润^[8],病变早期在头颅CT上表现为局部低密度(图1),头颅MRI上T1WI低信号、T2WI高信号,随着时间推移丘脑出血、坏死,头颅MRIT2WI显示丘脑不均匀更高信号(图2C),表观弥散系数像上(图2F)丘脑病变表现为经典同心圆模式改变(或称三色板模式图像):病变中央区(出血坏死)稍高信号、周围病变(细胞毒性水肿)低信号、病损周围区(血管源性水肿)更高信号^[9]。这些改变可能是感染后细胞因子风暴所致,大量白细胞介素6、肿瘤坏死因子等致使蛋白水解、血脑屏障破坏、血管通透性增加,从而导致脑组织水肿及出血坏死^[10]。磁共振波谱发现丘脑病变谷氨酸/谷氨酰胺复合峰强度增加,提示神经元兴奋性中毒也参与了ANE发生,ANE患者除脑部受累外,肝脏、心肌、凝血系统也常受损^[2]。本文病例100%脑、66.7%肝脏、83.3%心肌、83.3%凝血系统等多器官功能异常,与文献报道相似。

ANE是临床-影像综合征,本文患儿最初临床表现为发热,部分伴有呕吐,1~3d出现抽搐,抽搐1d内昏迷,50%患儿死亡,50%存活,存活患儿7~10d开始好转,与目前文献报道临床分为前驱感染期、急性脑病期、恢复期的演变过程一致^[2]。ANE影像学检查至关重要,从诊断标准中可以看出必须包括双侧丘脑对称性损害,也可累及脑干等其他部位。本文患儿100%双侧丘脑、脑干受累,存活患儿头颅MRI见双侧丘脑同心圆模式改变,是ANE经典MRI改变。2006年Wong等^[11]提出根据头颅MRI改变预测预后,按脑干损害、出血、囊腔形成、白质损害是否发生,分别计1或0分,分值0~4分,得分越高,预后越差。本文50%患儿死亡,脑干均受累,未能行MRI检查;50%存活患儿中最严重者脑干损害、出血、白质受累,评分3分,随访期间已能行走,表明头颅MRI改变预测预后并不准确,且头颅MRI检查由于临床进展迅速、机械通气而受到限制。2014年Yamamoto等^[12]提出ANE严重程度评分:脑脊液蛋白升高1分、血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 1分、年龄 >4 岁2分、脑干病变2分、休克3分,分值越高预后越差,按照严重程度评分,本文死亡患儿有年龄因素、血小板计数减低、脑干病变、休克计6~8分,存活患儿有年龄因素、脑干病变、脑脊液蛋白升高计3~5分。从本文资料可以看出ANE临床、影像与预后有较大差异,ANE严重程度评分更适合早期判断病情轻重及向患者家属解释病情,评分大于6分者预后差。值得注意的是本文3例死亡患儿脑干均受累、降钙

素原明显升高,2例血钠大于150 mmol/L,提示具备此3项者预后不佳。降钙素原由甲状腺C细胞产生^[13],有次级炎症因子和趋化因子的作用,ANE存在细胞因子风暴,作者推测此类患儿降钙素原升高可能与此有关,死亡患儿血钠升高可能与严重脑损伤引起的抗利尿激素分泌异常有关^[14]。目前ANE缺乏特异性治疗,一般治疗有抗病毒及对症支持治疗,针对可能的细胞因子风暴静脉注射糖皮质激素、免疫球蛋白或血浆置换。

本研究通过病例回顾性分析,发现ANE患儿病初均有发热,出现抽搐后,病情迅速恶化、昏迷,早期头颅CT检查发现丘脑对称性低密度或者血液检查发现转氨酶升高、凝血功能异常时应注意ANE,尤其是发生在流行性感高发季节时。ANE严重程度评分更适合早期判断病情轻重,脑干受累、降钙素原及血钠升高者预后不佳。

[参考文献]

- [1] Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(4 Suppl):45-56
- [2] Wu X, Wu W, Pan W, et al. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder [J]. *Mediators Inflamm*, 2015(1):792578
- [3] Aydin H, Ozgul E, Agildere AM. Acute necrotizing encephalopathy secondary to diphtheria, tetanus toxoid and whole-cell pertussis vaccination: diffusion-weighted imaging and proton Mr spectroscopy findings[J]. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(7):1281-1284
- [4] Nishimura N, Higuchi Y, Kimura N, et al. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation: Poor outcome[J]. *Pediatrics International*, 2016, 58(11):1215-1218
- [5] Wataya K, Akanuma J, Cavadini P, et al. Two CPT2 mutations in three Japanese patients with carnitine palmitoyl-transferase II deficiency: functional analysis and association with polymorphic haplotypes and two clinical phenotypes[J]. *Hum Mutat*, 2015, 11(5):377-386
- [6] Sondhi V, Chakrabarty B, Kumar A, et al. RANBP2 mutation in an Indian child with recurrent acute necrotizing encephalopathy[J]. *Brain Dev*, 2016, 38(10):937-942
- [7] Lee CG, Kim JH, Lee M, et al. Clinical outcome of acute necrotizing encephalopathy in related to involving the brain stem of single institution in Korea[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(6):264-270
- [8] Offiah C, Hall E. Acute necrotizing encephalopathy associated with novel influenza H1N1 (pdm09) infection: MRI and correlation with brain necropsy[J]. *J Pediatr Neurodiol*, 2013, 02(04):319-324
- [9] Liang W, Shao Y, Cui Y, et al. Teaching NeuroImages: radiographic evolution in an adult case of acute necrotizing encephalopathy[J]. *Neurology*, 2018, 91(5):e490-e491
- [10] Tabarki B, Thabet F, Al Shafi S, et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with enterovirus infection [J]. *Brain Dev*, 2013, 35(5):454-457
- [11] Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of Mr findings and clinical outcome [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9):1919-1923
- [12] Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, et al. A severity score for acute necrotizing encephalopathy[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(3):322-327
- [13] 陈彩云,王震,张苏明,等. 降钙素原指导抗菌药物使用的现状研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(8):1017-1019
- [14] 魏德,钟先坤,林堃. 重型颅脑损伤并发高钠血症患者血清氨基酸加压素和心钠素变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(9):2123-2125

[收稿日期] 2018-05-10