

Acute Lymphoblastic Leukemia with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: A Report of 2 Cases and Literature Review

Lei Zhang¹, Xuedong Wu²

¹Nanfang Medicine University, Guangzhou Guangdong

²Nanfang Hospital, Nanfang Medicine University, Guangzhou Guangdong

Email: 15818102931@163.com

Received: Mar. 17th, 2020; accepted: Apr. 14th, 2020; published: Apr. 21st, 2020

Abstract

Objective: To improve recognition of acute lymphoblastic leukemia with posterior reversible encephalopathy syndrome in children. **Method:** Two ALL children with PRES admitted to Nanfang Hospital were included. Clinical data were retrospectively studied and related literatures were reviewed. **Result:** During the treatment of acute lymphoblastic leukemia, 2 children developed symptoms of consciousness disorder, hypertension and convulsion. Cranial MRI showed bilateral parietal, temporal and occipital cortical or subcortical lesions with hypointensity on T2-weighted imaging. Clinical symptoms were resolved soon after supportive care such as anti-hypertension. **Conclusion:** The pathogenesis of PRES is multifaceted. Early diagnosis and treatment are very important.

Keywords

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Acute Lymphoblastic Leukemia, Children

儿童急性淋巴细胞白血病合并可逆性后部脑病综合征2例并文献复习

张 雷¹, 吴学东²

¹南方医科大学, 广东 广州

²南方医科大学南方医院, 广东 广州

Email: 15818102931@163.com

摘要

目的: 提高对儿童急性淋巴细胞白血病合并可逆性后部脑病综合征的认识。**方法:** 回顾分析南方医院收治的2名急性淋巴细胞白血病合并可逆性后部脑病综合征的临床资料, 并结合文献进行分析。**结果:** 2名患儿在急性淋巴细胞白血病治疗过程中出现意识障碍、高血压、抽搐等症状。头颅MRI显示双侧顶、枕、颞叶皮层或皮层下长T2信号。经过降压等对症处理后症状缓解。**结论:** PRES发病机制是多方面的, 早期诊断、早期治疗可使病情在短期内逆转。

关键词

可逆性后部脑病综合征, 急性淋巴细胞白血病, 儿童

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)是一种影像学表现为特异性大脑半球后部白质对称性受累的中枢神经系统病变, 临床症状表现为头痛、视力减退、视野受损、意识障碍、惊厥等, 常见病因为子痫或子痫前期、肾病、败血症、自身免疫性疾病、使用细胞毒性药物等[1]。因为急性淋巴细胞白血病患儿治疗过程中使用激素、细胞毒性药物等原因, 更容易出现可逆性后部脑病综合征, 如果诊断及时, 短期内症状及影像学表现可恢复正常。现回顾分析我院2例诊治的急性淋巴细胞白血病合并可逆性后部脑病综合征, 并结合相关文献复习, 以提高对本病的认识。

2. 病例资料

病例1: 患儿男, 8岁, 诊断为急性淋巴细胞白血病(B细胞型, 晚期骨髓复发)。行长春新碱(VCR) + 地塞米松(Dex) + 甲氨蝶呤(MTX)化疗。实际用药: VCR 1.5 mg/m², D1; Dex 6 mg/m², D1~D5; MTX 1 g/m², D8; 口服地塞米松期间患儿出现双下肢疼痛, 予静脉补钙无明显好转。D8行腰椎穿刺及三联鞘内注射术(Ara-C 35 mg + MTX 12.5 mg + Dex 5 mg), 脑脊液常规及生化未见异常, 细胞学未见癌细胞。D9、D11、D12 患儿出现4次抽搐, 抽搐时血压波动于120~140/98~105 mmHg, 期间监测血钠波动于126~130 mmol/L。D11查脑电图示两侧对称, 以4~6 C/S 30~50 μV的θ活动为基本节律, 各区混有低幅的α波, 并见阵发性长程2~3 C/S 50~150 μV的δ活动, 慢活动以后头部明显, 视反应: α波受抑制, 慢性抑制不全。D12复查CT头部平扫双侧顶、枕叶及双侧小脑半球低密度影。D14头颅增强MRI(图1): 左侧颞叶及双侧顶枕叶皮层及皮层下可见多发片状T2WI及FLAIR高信号影, T1WI略低信号, DWI高信号, 增强扫描未见明显强化, 考虑可逆性后部白质病变综合征可能性大。予降压、抗惊厥、纠正电解质紊乱等对症处理后1周患儿症状消失。2周后复查头部MRI(图2): 左侧颞叶及双侧顶枕叶皮层及皮层下可见多发片状T2WI及FLAIR高信号影, T1WI略低信号, DWI高信号, 范围较前明显缩小。

病例 2: 患儿女, 4 岁, 诊断为急性淋巴细胞白血病(B 细胞型)。行长春新碱(VCR) + 地塞米松(Dex) 化疗。实际用药: VCR 1.5 mg/m², D1; Dex 12 mg/m², D1~D7。D8、D9 患儿出现两次抽搐, 期间血压波动于 110~140/70~110 mmHg, 血钠波动于 120~131 mol/L。查脑电图示两侧对称, 以 2~4 C/S 50~150 μ V 的 δ 活动为基本规律, 各区混有低幅 β 活动及散在低幅 θ 波。视反应: 慢波不受抑制。头部 MRI (图 3): 右侧额叶、双侧顶后叶、双侧颞顶叶见片状、指长状 T2WI 及 FLAIR 高信号影, DWI 呈稍高信号, 增强扫描未见明显强化, 考虑可逆性后部白质病变综合征可能性大, 考虑可逆性后部脑病综合征可能行大。予降压、抗惊厥、纠正电解质紊乱等对症治疗 1 周后症状好转。

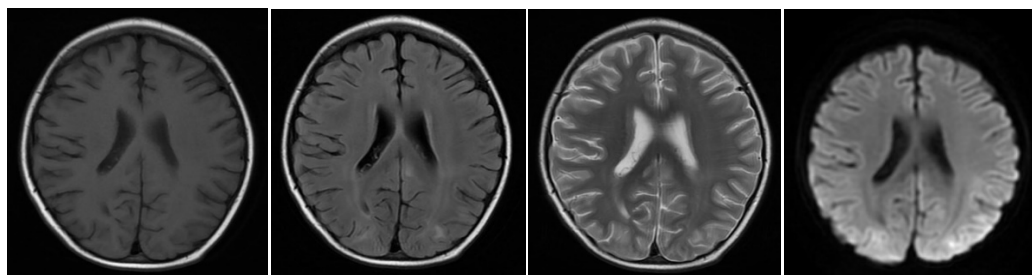


Figure 1. Case 1 head MRI

图 1. 病例 1 头颅 MRI

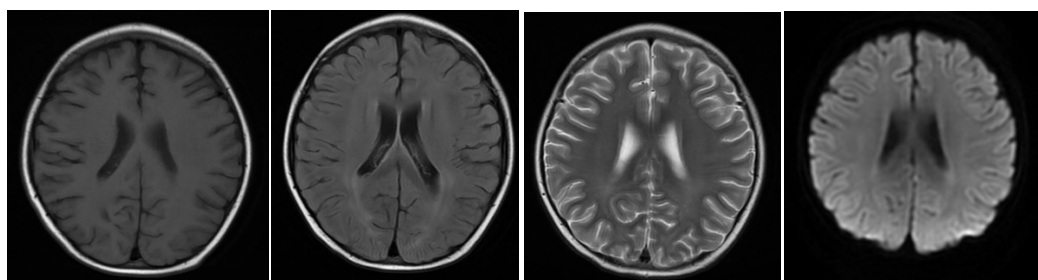


Figure 2. Case 1 reexamination of head MRI

图 2. 病例 1 复查头颅 MRI

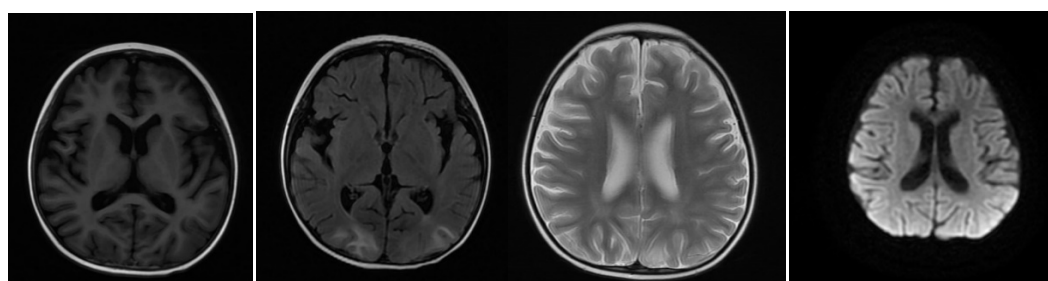


Figure 3. Case 2 head MRI

图 3. 病例 2 头颅 MRI

3. 讨论

PRES 的发病机制存在争议, 目前有 3 种主要学说: 1) 脑血流灌注突破学说: 快速进展的高血压超过血管自身调节的上限导致高灌注, 血脑屏障破坏, 血浆大分子物质等渗透到间质, 由于大脑皮质比白质结合更为紧密, 渗出液更容易滞留在白质, 特别是分水岭区域。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; 3) 脑血管痉挛学说: 严重的高血压可能导致脑血管自动调节过度、小血管痉挛和灌注减少, 从而导致缺血、血脑屏障破裂、血管通透性增加和脑水肿[2] [3]。

PRES 在儿童血液肿瘤的发生率约为 1.3%~1.6%, 主要表现为高血压、癫痫发作和精神状态改变[4] [5], 大部分病例报告的诱因为高血压, 其他诱因非高血压的病例包括感染、败血症、感染性休克、输血或使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 以及长春新碱、顺铂、甲氨蝶呤、L-天冬酰胺酶、卡铂、阿糖胞苷等化疗药物和环孢菌 A、他克莫司等免疫抑制剂的使用[5]。血液肿瘤患儿在化疗过程中需使用大剂量激素可导致血压升高, 并且儿童脑血管血压调节能力弱, 所以更容易发生血脑屏障损伤, 除此之外, 化疗药物和免疫抑制剂的使用可直接损伤脑血管内皮细胞引起血脑屏障通透性增加, 鞘内注射化疗药物也可损伤血脑屏障, 化疗后骨髓抑制容易继发感染, 这些因素导致血液肿瘤患儿的更容易发生 PRES。影像学检查为诊断 PRES 的金标准, MRI 表现为双侧大脑半球后部可逆性白质水肿, 在 T1WI 上呈等或稍低信号, T2WI 或 FLAIR 像呈高信号, DWI 上显示为血管源性水肿[6]。但近年有研究者制定了对 PRES 进行早期诊断的 PEWS 量表, 从高危因素、临床特征和脑电图特征三个方面进行评估(见表 1), 当加权总分大于 10 分时诊断 PRES 可能性大[7]。

Table 1. PEWS scale [7]

表 1. PEWS 量表[7]

危险因素			临床特征			ECG 特征		
基础疾病	血液肿瘤	3	颅高压	头痛	1	慢波	局灶 θ 活动	1
	自身免疫疾病	2		恶心呕吐	1		局灶 δ 活动	2
	其它	1		视觉症状	2		局灶 $\theta\delta$ 活动	2
血压	3 级	3	癫痫发作	皮质盲	3	弥漫 θ 活动	弥漫 θ 活动	2
	2 级	2		全身性发作	3		弥漫 δ 活动	3
	1 级	1		部分性发作	2		弥漫 $\theta\delta$ 活动	3
感染	轻度感染	1	意识障碍	自动症	1	癫痫样放电	局灶性	2
	脓毒血症	2		意识模糊	2		广泛性	3
细胞毒性药物		2		昏迷	3			

目前 PRES 无特异性治疗, 但是去除病因和对症处理后脑损伤是可恢复的, 癫痫发作的病人予抗癫痫治疗, 高血压病人在数小时内高压降低 25% 并且要避免血压的剧烈波动, 使用免疫抑制剂病人或细胞毒性药物病人停用相关药物等, 75%~90% 的患者经有效治疗后 2~8 天可完全恢复, 如果患者并发颅内出血、后颅窝脑水肿继发脑干受压、急性脑积水或严重高血压, 可遗留神经损伤甚至致死, 10%~20% 患者有癫痫、视力受损、眩晕等神经系统损伤症状, PRES 死亡率可达 3%~6% [8]。

本篇报道的 2 例患儿基础疾病为急性淋巴细胞白血病, 以癫痫发作起病, 起病前有化疗中实行了大剂量的地塞米松, 导致患儿血压较基础血压升高, 第 1 例患儿在发病前曾行鞘内注射抗肿瘤药物, 也有化疗药物损伤血脑屏障或脑白质诱发 PRES 的可能。发病时病例 1 的 PWES 评分为 16 分(血液肿瘤 3 分, 血压 2 级 2 分, 使用细胞毒性药物 2 分, 头痛 1 分, 全身性癫痫发作 3 分, 意识模糊 2 分, 弥漫 $\theta\delta$ 活动 3 分)、病例 2 的 PWES 评分为 14 分(血液肿瘤 3 分, 血压 2 级 2 分, 头痛 1 分, 全身性癫痫发作 3 分,

意识模糊 2 分, 弥漫 δ 活动 3 分), 提示 PRES 可能性大。完善头颅 MRI 后支持诊断 PRES, 经积极治疗后 1 周后症状好转。急性淋巴细胞白血病患者在化疗过程中反复使用激素及化疗药物易并发 PRES, 所以要注意监测患儿血压、电解质等指标, 及时发现, 尽早处理。当患儿出现癫痫发作、颅高压、意识障碍等神经系统病变时, 可进行 PEWS 评分, 若 PRES 可能行大停用激素及细胞毒性药物, 予降压、抗癫痫等对症处理, 尽快完善 MRI 等检查明确诊断。在诊断治疗过程中, 还需与颅内感染、中枢神经系统白血病、脱髓鞘性疾病等鉴别诊断。

致 谢

该病例报道已获得患方的知情同意, 感谢患方提供的宝贵临床资料。

参考文献

- [1] Fischer, M. and Schmutzhard, E. (2017) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Neurology*, **264**, 1608-1616. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8377-8>
- [2] Liu, J. and Qin, J. (2016) Research Advances of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **18**, 787-791.
- [3] Wang, Q.L., Huang, B., Shen, G.Q., *et al.* (2019) Blood-Brain Barrier Disruption as a Potential Target for Therapy in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Evidence from Multimodal MRI in Rats. *Frontiers in Neurology*, **10**, 1211. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01211>
- [4] Khan, S.J., Arshad, A.A., Fayyaz, M.B., *et al.* (2018) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Cancer: Clinical and Radiologic Findings. *Journal of Global Oncology*, **4**, 1-8. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00089>
- [5] Musiol, K., Waz, S., Boroń, M., *et al.* (2018) PRES in the Course of Hemato-Oncological Treatment in Children. *Child's Nervous System*, **34**, 691-699. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3664-y>
- [6] Khan, R.B., Sadighi, Z.S., Zabrowski, J., *et al.* (2016) Imaging Patterns and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome during Childhood Cancer Treatment. *Pediatric Blood & Cancer*, **63**, 523-526. <https://doi.org/10.1002/pbc.25790>
- [7] Zou, L.P., Liu, L.Y., Li, H., *et al.* (2019) Establishment and Utility Assessment of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Early Warning Scoring (PEWS) Scale Establishment and Utility Assessment of PEWS Scale. *BMC Neurology*, **19**, Article number: 30. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1247-0>
- [8] Fugate, J.E. and Rabinstein, A.A. (2015) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical and Radiological Manifestations, Pathophysiology, and Outstanding Questions. *The Lancet Neurology*, **14**, 914-925. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00111-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00111-8)