

儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期间合并可逆性后部脑2例并文献复习

徐彤^{1*}, 仲任², 姜红^{1#}

¹青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月15日

摘要

目的: 可逆性后部脑(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)是急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)治疗过程中的一种并发症, 重点探讨该病可能的诱发因素及发病机制, 临床上尽可能避免该病的发生。方法: 回顾性分析2例ALL合并PRES患儿的临床、影像学资料、治疗及预后转归, 并结合文献复习。结果: 两例病例皆是在诱导化疗期间长春新碱(vincristine, VCR)联合泊沙康唑应用后发生PRES, 同时伴有化疗期间感染及多次输血, 预后都较好。结论: ALL化疗期间需严格把握输血指征, 及时控制感染, 规范使用丙种球蛋白及粒细胞集落刺激因子, 尽量避免在使用VCR期间合用泊沙康唑, 如必须使用, 应关注血脂水平及便秘问题。

关键词

可逆性后部脑, 急性淋巴细胞白血病, 诱发因素, 儿童

Encephalopathy Syndrome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Induction Chemotherapy: 2 Cases Report and Literature Review

Tong Xu^{1*}, Ren Zhong², Hong Jiang^{1#}

¹Neonate Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Hematology and Oncology Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐彤, 仲任, 姜红. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期间合并可逆性后部脑 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12747-12752. DOI: 10.12677/acm.2023.1381787

Shandong

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 15th, 2023

Abstract

Objective: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a complication in treating acute lymphoblastic leukaemia (ALL). The focus was on the possible predisposing factors and pathogenesis of the disease and to avoid the occurrence of the disease in clinical practice. **Methods:** Summarize and analyze the clinical data of 2 cases of ALL combined with PRES and review relevant literature. **Results:** In both cases, PRES occurred after induction chemotherapy with vincristine (VCR) combined with posaconazole, accompanied by infection during chemotherapy and multiple blood transfusions, and the prognosis was improved. **Conclusion:** Strict control of blood transfusion indications during ALL chemotherapy, timely control of infection, standardised use of gammaglobulin and granulocyte colony-stimulating factor, and avoiding the use of posaconazole in combination with VCR as much as possible, and if necessary, paying attention to lipid levels and constipation.

Keywords

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Acute Lymssphoblastic Leukaemia, Predisposing Factors, Children

Copyright © 2023 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(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)是一种(亚)急性发作的神经系统疾病,其特征是各种神经系统症状,可能包括头痛、视力受损或视野缺损、意识障碍、意识模糊、癫痫发作和局灶性神经功能缺损。急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者在诱导化疗期间经常发生 PRES,但在造血干细胞移植和维持化疗期间也可能发生 PRES [1] [2] [3]。现报道 2 例 ALL 患者在诱导化疗期间发生 PRES 的患者资料。

2. 病例资料

病例 1, 患儿, 男, 6 岁。因“间断发热 10 天”于 2022 年 05 月 08 日入院。入院查体: 全身皮肤散在陈旧性皮炎, 压之褪色, 颈部可触及多枚淋巴结, 咽稍红, 背部散在出血点。辅助检查: 骨髓常规: 增生极度活跃, 原始 + 幼稚淋巴细胞比例约占 92.0%。诊断: ALL (低危)。按照 CCCG-ALL-2020 低危方案化疗, 同时予哌拉西林钠他唑巴坦抗感染治疗, 输注红细胞、冰冻血浆及丙种球蛋白支持治疗, 泊沙康唑预防真菌感染, 在 VDLD 化疗期间第 3 次长春新碱应用(2022 年 05 月 29 号)后患儿出现腹痛, 脐周为主, 伴腹胀, 食欲差, 患儿胃管内引流出血性液体, 考虑麻痹性肠梗阻可能, 予禁饮食, 静脉营养治疗, 同时留置胃管, 持续胃肠减压, 粒细胞刺激因子升白, 2022 年 6 月 1 号患儿出现一过性升级抗生素为美罗培南抗感染治疗。2022 年 06 月 04 号患儿出现无热抽搐, 主要表现为: 双眼紧闭, 头部

抖动，双手紧握，四肢稍抖动，意识丧失，无大小便失禁，无口唇青紫，无恶心、呕吐，持续约 5 分钟后自行缓解。后患儿当日再次出现抽搐 2 次，分别静推安定 6 mg 及力月西 4 mg 后缓解。查体：血压 125/83 mmHg，神志清，精神差。全身皮肤无花纹，颈部稍抵抗。双眼对光反射灵敏，口唇略苍白。四肢肌张力正常，脑膜刺激征阴性，右侧巴氏征弱阳性，左侧阴性。心腹查体未见异常。辅助检查：电解质：钠 122.9 mmol/L，氯 89.2 mmol/L，钾 3.31 mmol/L；血糖：葡萄糖 3.80 mmol/L；颅脑 MR：双侧颞枕叶皮层部、右侧丘脑 flair、DWI 高信号影；24 小时视频脑电监测提示右侧枕颞叶尖慢波。诊断考虑 PRES 可能。治疗与随访：立即予甘露醇降颅压、甲强龙减轻炎症反应，予丙戊酸钠、苯巴比妥预防及治疗抽搐。后患儿逐渐好转，神志清，未再见抽搐，神经系统检查未见异常。2022 年 06 月 21 号继续使用 CCCG-ALL-2020 方案治疗，予 CAT 方案化疗，监测颅脑 MR 病灶逐渐吸收好转。

病例 2，患儿男，7 岁，因“发热伴血象异常 2 天”于 2022 年 04 月 03 日入院。入院查体：神志清，精神可。面色及口唇苍白，全身散在针尖大小出血点，腹软，无压痛及反跳痛，肝脏肋下 3 cm，脾脏肋下 2 cm，肠鸣音存在，心肺查体未见异常。辅助检查：骨髓常规：增生明显活跃，原始 + 幼稚淋巴细胞比例约占 94.5%。诊断：ALL (中危)。按照 CCCG-2020-ALL-中危诱导缓解，ALL-I/HR 诱导缓解(1~4 周)，考虑患儿存在感染情况，4.03 予以头孢曲松钠静滴 10 天。患儿血红蛋白及血小板低，定期监测血象，多次予合血输血治疗，泊沙康唑预防真菌感染。4.18 患儿体温仍有增高，抗生素改为哌拉西林钠他唑巴坦钠。2022 年 04 月 23 号出现抽搐，表现为：意识丧失，呼之不应，双眼向右上凝视，面色、口唇发绀，四肢抖动。2022 年 04 月 24 号患儿出现视物模糊，眼底镜检查未见眼底出血，2022 年 04 月 28 号患儿再次出现抽搐 1 次，发作形式同前类似。查体：体温正常，双侧瞳孔直径约 4 mm，等大等圆，对光反射灵敏。呼吸 35 次/分，双肺可闻及痰鸣音。心率 150~155 次/分，心律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。立即予持续心电监护、面罩吸氧 3 L/min，予水合氯醛、地西洋、力月西止惊后患儿抽搐停止。辅助检查：钠 132.6 mmol/L，尿素 9.89 mmol/L，补体 C1q 145.80 mg/L，磷 1.54 mmol/L，载脂蛋白 A1 1.65 g/L，总胆固醇 6.32 mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇 3.74 mmol/L，血钙 2.09 mmol/L，血镁 0.87 mmol/L。颅脑 MR：双侧枕叶、顶叶及双侧额叶见片状长 T1、长 T2 信号，T2flair 上为高信号，DWI 为部分高信号，部分低信号，双侧枕叶病灶内夹杂点状 DWI 低信号，病灶以皮质受累为著。双侧额顶枕部皮层改。诊断考虑 PRES 可能。治疗与随访：予甘露醇降颅压、丙戊酸钠抗癫痫，美罗培南抗感染，氟康唑预防真菌感染，温盐水灌肠。2022 年 05 月 17 号患儿出现眼睛左斜视，完善脑电图监测到数次右侧枕区起始局灶性发作，发作间期双侧枕区尖形慢波发放。丙戊酸钠加量至一次 7 ml Q8h。患儿左眼斜视逐渐减轻，未再见抽搐发作，2022 年 05 月 19 号继续按照 CCCG-2020-ALL 中危化疗，予 CTX + Rrac + 6MP 化疗，监测颅脑 MR 病灶逐渐吸收好转。

3. 讨论

3.1. 临床表现

表现为神经系统症状的急性发作。癫痫发作和头痛是最常见的症状。其他常见症状包括视力障碍、精神状态改变、轻偏瘫、失语、共济失调和其他局灶性缺陷。一项回顾性研究纳入了 151 例 PRES 患者，发现 66% 的患者出现癫痫发作，30% 的患者出现视力障碍，40% 的患者出现精神状态改变，12% 的患者出现麻痹[4]。

3.2. 诱发因素

在接受化疗的白血病患者中，已确定了几个发生 PRES 的危险因素和病因，包括高血压[5] [6] [7]，化疗细胞毒性[8] [9]，肿瘤溶解综合征，移植物抗宿主病，感染，全身炎症反应综合征[10]，败血症，免

疫抑制治疗[5] [11] [12]。其次,化疗期间可能用到的促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、免疫球蛋白、输血等也是 PRES 的高危因素[13]。急性淋巴细胞白血病化疗方案,包括全身类固醇、重复鞘内注射甲氨蝶呤、左旋门冬酰胺酶和长春新碱(Vincristine, VCR),是诱导化疗期间并发后可逆性脑病综合征的主要诱发因素[8]。同时包括泊沙康唑在内的唑类药物与 VCR 联合给药会导致 VCR 毒性增加, VCR 由细胞色素 P4503A (CYP3A)亚家族代谢[14],唑类药物(酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、氟康唑和泊沙康唑)通过 CYP3A 抑制 VCR 的代谢,泊沙康唑是肝脏中一种有效的 CYP3A 抑制剂[15],当与 CYP3A 底物(VCR)一起给药时, VCR 的血浆浓度可能会增加到中毒水平。泊沙康唑主要从粪便中排出[16],高脂血症会导致泊沙康唑的药代动力学和组织分布的显著变化。脂蛋白升高下的泊沙康唑和 VCR 的联合给药,会进一步导致泊沙康唑组织分布的进一步延迟,同时它导致 VCR 组织摄取和浓度增加[17]。两例病例皆是在诱导化疗期间 VCR 联合泊沙康唑应用后发生 PRES,同时伴有化疗期间感染及多次输血,病例一发病期间伴有麻痹性肠梗阻,病例二伴有低密度脂蛋白的升高,进一步影响 VCR 的代谢,除此之外,病例一还有免疫球蛋白及粒细胞集落刺激因子的应用。

3.3. 发病机制

PRES 的发病机制有多种理论[18]:第一种理论为“血管源性理论”,认为动脉血压迅速升高到高血压危象或急症[19];第二种理论为“细胞毒性理论”,认为外源性毒素和化学物质可能对脑血管内皮产生直接毒性,导致血脑屏障破坏[20];第三种理论为“免疫原性理论”,认为由于 T 细胞活化和细胞因子或血管活性物质如组胺和一氧化氮的释放可能引起内皮细胞损坏[21] [22];第四种理论为“神经肽/脑血管收缩理论”,认为内皮素 1 和血栓素 A2 等介质释放引起的严重脑血管收缩可能导致内皮功能障碍并导致水肿[21] [22]。理论各不相同,但都有共同的关键病理生理改变,包括内皮的激活和损伤、免疫系统的激活和相关细胞因子的释放[23],伴随着随后的包括大脑在内的多个器官系统的低灌注、血管自身调节异常、血脑屏障的破坏和局部的血管源性水肿[24]。该病例中所用的 VCR 等化疗药物可能通过这种机制诱发 PRES。

3.4. 影像学

MRI 是诊断 PRES 的主要影像学检查方法, PRES 的典型影像表现在 FLAIR 图像上表现为顶枕叶和额叶后部皮质及皮质下白质的高信号,少见累及脑干、基底节和小脑。在急性期的 CT 扫描中,典型的 PRES 的影像表现为低密度区,主要位于枕叶和顶叶的白质周围, MRI 中主要表现为在增强的 T2 加权图像上表现为低信号到等信号,在 FLAIR 图像上变得更加明显。三项回顾性队列研究发现 PRES 患者脑脊液蛋白水平升高而无脑脊液细胞增多,这被称为“白蛋白-细胞学分离” [25] [26] [27]。在两项研究中,血管源性水肿的放射学严重程度与脑脊液总蛋白水平呈正相关[26] [27]。

3.5. 预后

PRES 的神经症状和放射学异常表现通常在治疗后几天至几周内消失,特别是在及时诊断和治疗的患者[20] [28]。然而,在某些情况下,可能会出现脑出血、脑梗塞、蛛网膜下腔出血等不可逆的脑损害,留下持久的神经损伤,甚至导致死亡[13]。

4. 结论

综上所述,在 ALL 化疗期间需严格把握输血指征,及时控制感染,规范使用丙种球蛋白及粒细胞集落刺激因子。根据细胞毒性理论,病例中所用化疗药物 VCR 通过此种机制对血管内皮直接产生毒性,导致血脑屏障破坏引起 PRES,同时联合应用泊沙康唑会导致 VCR 的毒性增加,泊沙康唑从粪便中排出,

便秘和脂蛋白水平的升高,进一步影响了泊沙康唑和长春新碱的代谢,所以,尽量避免在使用 VCR 期间合用泊沙康唑,如必须使用,应关注血脂水平及便秘问题。

参考文献

- [1] Norman, J.K., Parke, J.T., Wilson, D.A. and McNall-Knapp, R.Y. (2007) Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Children Undergoing Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **49**, 198-203. <https://doi.org/10.1002/pbc.20597>
- [2] Gupta, A., Swaroop, C., Rastogi, R., Garg, R. and Bakhshi, S. (2008) Simultaneous Occurrence of Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome in Two Cases of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Induction Chemotherapy. *Pediatric Hematology and Oncology*, **25**, 351-358. <https://doi.org/10.1080/08880010802016052>
- [3] Morris, E.B., Laningham, F.H., Sandlund, J.T. and Khan, R.B. (2007) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children with Cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 152-159. <https://doi.org/10.1002/pbc.20703>
- [4] Siebert, E., Bohner, G., Liebig, T., Endres, M. and Liman, T.G. (2017) Factors Associated with Fatal Outcome in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Retrospective Analysis of the Berlin PRES Study. *Journal of Neurology*, **264**, 237-242. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8328-4>
- [5] Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., Breen, J., Pao, L., Wang, A., Pessin, M.S., Lamy, C., Mas, J.L. and Caplan, L.R. (1996) A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 494-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602223340803>
- [6] Millichap, J.G. (2015) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in ALL. *Pediatric Neurology Briefs*, **29**, Article 56.
- [7] Kanekiyo, T., Hara, J., Matsuda-Hashii, Y., Fujisaki, H., Tokimasa, S., Sawada, A., Kubota, K., Shimono, K., Imai, K. and Ozono, K. (2005) Tacrolimus-Related Encephalopathy following Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children. *International Journal of Hematology*, **81**, 264-268. <https://doi.org/10.1532/IJH97.04162>
- [8] Kim, S.J., Im, S.A., Lee, J.W., Chung, N.G., Cho, B., Kim, H.K. and Lee, I.G. (2012) Predisposing Factors of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Acute Childhood Leukemia. *Pediatric Neurology*, **47**, 436-442. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.07.011>
- [9] Panis, B., Vlaar, A.M., van Well, G.T., Granzen, B., Weber, J.W., Postma, A.A. and Klinkenberg, S. (2010) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Paediatric Leukaemia. *European Journal of Pediatric Neurology*, **14**, 539-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.01.003>
- [10] Bartynski, W.S., Tan, H.P., Boardman, J.F., Shapiro, R. and Marsh, J.W. (2008) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Solid Organ Transplantation. *American Journal of Neuroradiology*, **29**, 924-930. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0960>
- [11] Bartynski, W.S., Zeigler, Z., Spearman, M.P., Lin, L., Shaddock, R.K. and Lister, J. (2001) Etiology of Cortical and White Matter Lesions in Cyclosporin-A and FK-506 Neurotoxicity. *American Journal of Neuroradiology*, **22**, 1901-1914.
- [12] Reinohs, M., Straube, T., Baum, P., Berrouschot, J. and Wagner, A. (2002) Recurrent Reversible Cerebral Edema after Long Term Immunosuppression with Tacrolimus. *Journal of Neurology*, **249**, 780-781. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0703-7>
- [13] Tetsuka, S. and Ogawa, T. (2019) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review with Emphasis on Neuroimaging Characteristics. *Journal of the Neurological Sciences*, **404**, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.07.018>
- [14] Chan, J.D. (1998) Pharmacokinetic Drug Interactions of Vinca Alkaloids: Summary of Case Reports. *Pharmacotherapy*, **18**, 1304-1307.
- [15] Li, Y., Theuretzbacher, U., Clancy, C.J., Nguyen, M.H. and Derendorf, H. (2010) Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Posaconazole. *Clinical Pharmacokinetics*, **49**, 379-396. <https://doi.org/10.2165/11319340-000000000-00000>
- [16] Chen, L., Krekels, E.H.J., Verweij, P.E., Buil, J.B., Knibbe, C.A.J. and Brüggemann, R.J.M. (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*, **80**, 671-695. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01306-y>
- [17] Khalil, H.A., ElKhatib, M.A.W., Belal, T.S., El-Yazbi, A.F. and Hamdy, D.A. (2017) Hyperlipidemia Alters the Pharmacokinetics of Posaconazole and Vincristine upon Co-Administration in Rats. *Drugs in R & D*, **17**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0178-8>
- [18] Gao, B., Lyu, C., Lerner, A. and McKinney, A.M. (2018) Controversy of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: What Have We Learnt in the Last 20 Years? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **89**, 14-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316225>
- [19] 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)
- [20] Liman, T.G., Siebert, E. and Endres, M. (2019) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Current Opinion in Neurology*, **32**, 25-35. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000640>
- [21] 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>
- [22] Singer, S., Grommes, C., Reiner, A.S., Rosenblum, M.K. and DeAngelis, L.M. (2015) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Cancer. *The Oncologist*, **20**, 806-811. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0149>
- [23] Chen, Z., Shen, G.Q., Lerner, A. and Gao, B. (2017) Immune System Activation in the Pathogenesis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Brain Research Bulletin*, **131**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.012>
- [24] Bartynski, W.S. and Boardman, J.F. (2008) Catheter Angiography, MR Angiography, and MR Perfusion in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, **29**, 447-455. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0839>
- [25] Datar, S., Singh, T.D., Fugate, J.E., Mandrekar, J., Rabinstein, A.A. and Hocker, S. (2015) Albuminocytologic Dissociation in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, **90**, 1366-1371. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.018>
- [26] Neeb, L., Hoekstra, J., Endres, M., Siegerink, B., Siebert, E. and Liman, T.G. (2016) Spectrum of Cerebral Spinal Fluid Findings in Patients with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Neurology*, **263**, 30-34. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7928-8>
- [27] Ellis, C.A., McClelland, A.C., Mohan, S., Kuo, E., Kasner, S.E., Zhang, C., Khankhanian, P. and Balu, R. (2019) Cerebrospinal Fluid in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Implications of Elevated Protein and Pleocytosis. *The Neurohospitalist*, **9**, 58-64. <https://doi.org/10.1177/1941874418802061>
- [28] Liman, T.G., Bohner, G., Endres, M. and Siebert, E. (2014) Discharge Status and in-Hospital Mortality in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, **130**, 34-39. <https://doi.org/10.1111/ane.12213>