

# 血液病/肿瘤患儿并发可逆性后部白质脑病综合征

吴鹏辉, 谢 瑶, 赵卫红<sup>△</sup>, 华 瑛, 孙 青, 李 硕, 吴 晔, 卢新天

(北京大学第一医院儿科 100034)

**[摘要]** **目的:**探讨血液病/肿瘤患儿并发可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)惊厥前后的临床特点,加深对RPLS的理解。**方法:**回顾性分析2012年3月至2017年3月在北京大学第一医院儿科血液/肿瘤病房发生RPLS的5例患儿的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病、有否肾受累、体重指数、是否有高血压家族史等基本临床资料,同时检测其发生惊厥前后的血红蛋白水平、血压及血清钠水平,并随访记录患儿预后,包括原发病情况及神经系统症状体征的恢复状况。**结果:**患儿均为学龄期或学龄前期女童,所患基础疾病4例为伴有肾受累或一侧肾切除的恶性肿瘤,1例为难治性自身免疫性溶血性贫血。所有患儿都存在轻、中度贫血。RPLS发生前一天应用环磷酰胺、长春新碱和放线菌素D化疗,或者应用环孢素A和糖皮质激素治疗。患儿发生RPLS惊厥时表现为晨起或午睡起突发的无热惊厥,之后即刻检查,发现与自身相比,其血压较发作前明显升高,同时血清钠降低,经用地西泮、呋塞米和氨氯地平治疗后很快恢复。4例未遗留后遗症,1例遗留有情感及行为水平变幼稚,康复2年后逐渐恢复。复习文献中主要是报道血压的升高。**结论:**并发RPLS的血液病/肿瘤患儿可能多有肾受累和贫血,血压升高同时伴血清钠降低可能在RPLS发病中起一定作用,同时保持血压稳定和电解质平衡有可能减少RPLS的发生或减轻其严重程度。

**[关键词]** 可逆性后部白质脑病综合征; 血压升高; 血清钠降低; 儿童

**[中图分类号]** R730.53, R725.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2018)04-0662-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-167X.2018.04.016

## Clinical characteristics analysis of children with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome during the treatment of hematological tumor

WU Peng-hui, XIE Yao, ZHAO Wei-hong<sup>△</sup>, HUA Ying, SUN Qing, LI Shuo, WU Ye, LU Xin-tian  
(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the clinical characteristics of patients with hematological tumor or disease before and after reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). **Methods:** Five patients were both from Peking University First Hospital Pediatric Hematology-oncology Department in the period from March 2012 to March 2017. The gender, age, BMI, underlying diseases, with or without renal damage, hypertension family history, clinical manifestations of convulsions, hemoglobin, and blood pressure, serum sodium levels before and after convulsion, and other data of the children with RPLS were retrospectively analyzed. In the meantime, we followed up the five patients for 6 months to 66 months, kept a watchful eye on their original condition and the recovery of symptoms and signs of the nervous system. The relevant literature was reviewed. **Results:** All of the subjects were females in school-age or pre-school age. The underlying diseases were malignant tumor associated with renal involvement or on one side of nephrectomy in 4 of these subjects, while the other one was refractory autoimmune hemolytic anemia. All of the subjects suffered from mild or moderate anemia. The day before RPLS occurred they received chemotherapy made up with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin-D, or the therapy with cyclosporin A and glucocorticoid. The clinical manifestations were afebrile convulsion after getting up in the morning or in the afternoon. We observed elevation of blood pressure and cutting down of serum sodium compared with themselves. All of the cases recovered soon after management with diazepam, furosemide and amlodipine besylate. Four of them had a good outcomes and did not remain any sequela, while only one girl became childish in emotion and behavior, and then returned gradually to normal two years later. However, by long-term follow-up, the elevation of blood pressure was mainly reviewed in literature. **Conclusion:** The patients attacked by RPLS, with hematology or oncology cases, could have the underlying disease of renal damage and anemia. Blood pressure elevation and serum sodium falling down at the same time may play an important role during the occurrence of RPLS. Remaining stable of blood

pressure and electrolyte level together will possibly reduce or mitigate RPLS.

**KEY WORDS** Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS); Blood pressure; Serum sodium; Children

近年来,随着我国儿童血液病以及肿瘤疾病诊疗水平的不断提高和各地医保支付比例的逐渐加大,越来越多的血液病/肿瘤患儿得到了治疗,随之相关的并发症发生率也在不断增加。可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)是一种少见的中枢神经系统并发症,在成人及儿童肾病或重症患者中的报道有增多趋势<sup>[1]</sup>,但在血液病/肿瘤患儿中报道目前尚少见,且大多局限于对惊厥表现及影像学改变方面的描述,对RPLS发生的基础疾病、可能诱因、血压和电解质改变等临床相关因素报道也尚少见。本研究对北京大学第一医院儿科血液/肿瘤病房发生RPLS的5例患儿的临床特点进行分析,并结合相关文献,提高对RPLS的认识,为今后避免或减少此并发症的发生提供进一步研究的线索或依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选择2012年3月至2017年3月于北京大学第一医院儿科血液/肿瘤病房在化疗过程中发生了影像学确诊的RPLS的病例,诊断标准参考相关文献<sup>[2]</sup>,共纳入5例患儿。

### 1.2 研究方法

回顾性分析本研究纳入的5例患儿的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病、有否肾受累、BMI、是否有高血压家族史等基本临床资料,惊厥发作的时间、发作前后症状、发作时的表现、发作当时的处理及效果等惊厥发作的特点,发作时的血红蛋白水平、发作前后的血压和血清钠水平改变,发作后的影像学改变、后期治疗的调整、神经系统症状体征的恢复情况等。

## 2 结果

### 2.1 基本临床资料

患儿均为学龄期或学龄前期体型偏瘦女童,所患基础疾病病例1~4分别为左肾横纹肌样瘤Ⅲ期(左肾切除术后)、伴双肾受累的皮下脂膜炎样淋巴瘤、神经母细胞瘤Ⅳ期(肿瘤包绕右肾血管)和伴双肾受累的弥漫大B细胞淋巴瘤,即均为恶性肿瘤伴有肾受累或肾切除,病例5为难治性自身免疫性溶血性贫血。RPLS发生前一天病例1、3和4患儿都应用了环磷酰胺或长春新碱、放线菌素D等化疗,

病例2和病例5两例患儿应用环孢素A和糖皮质激素治疗。

### 2.2 惊厥发作前后表现及处理

患儿发生RPLS的特点均为晨起或午睡后突发的无热惊厥,全身性发作伴有意识障碍,不伴有二便失禁。惊厥发作前4例诉头痛或恶心、呕吐,发作持续1~3 min,病例1和病例4在间隔10~20 min后又惊厥1次,其余只发作1次。4例患儿是在住院期间发作,立即给予地西泮和咪噻米静脉推注后意识很快恢复,后给予氨氯地平口服,监测血压在2~3 h后下降至其惊厥发作前水平(表1);病例5在家中发作,送到当地医院后即刻给予地西泮、咪噻米、硝普钠和甘露醇,生命体征平稳后很快转至北京大学第一医院。所有患儿在发作后24~72 h内都进行了头颅MRI检查,表现为双侧对称或不对称的顶、枕部皮层及皮下白质多发长T1、稍长T2信号,Flair高信号,病例5还表现有左侧广泛灰质高信号伴脑回肿胀。

### 2.3 检验结果变化

患儿发作前血压、血红蛋白、血钠和发作后30 min内检测的血压、血钠等结果见表1。5例患儿均有轻-中度的贫血、惊厥后即刻检测的血压都较之前明显升高,而血清钠均较之前有轻-中度的降低,因病例数较少,未做统计学分析。

### 2.4 预后情况

4例患儿意识恢复后神经系统查体无阳性体征,继续完成化疗方案或免疫治疗。病例5是在家中发病,转至北京大学第一医院后其神经系统查体未见异常,但情感表现及行为水平变幼稚,相当于3~4岁正常儿童水平(患儿6.7岁),停用环孢素A和地塞米松,换用其他免疫抑制剂治疗,期间持续给予康复及再教育,2年后患儿智力才逐渐恢复至病前水平。中位随访16个月(6~66个月),病例4在1年后原发病复发,诱导治疗后再次发生RPLS,同样处理后症状及体征完全消失,余患儿在后续治疗中都没有再次发生RPLS。

## 3 讨论

### 3.1 文献资料

以“可逆性后部白质脑病综合征,儿童”为主题词及关键词,检索中国知网(CNKI)和万方数据库2012年1月至2017年12月间相关文献,发现共12

篇文章,除表 2 中引用的 3 篇外,其余均为 1~2 例的个案报道或者非血液病/肿瘤疾病的报道。以“reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, children”为关键词,检索 PubMed 数据库 2012 年 1 月至 2017 年 12 月间相关文献,除病例数较多且与

本组资料基础病相匹配的报道已引用到表 2 中,其余均为个案、其他基础疾病或有关影像学等的报道<sup>[3-7]</sup>。在 Tambasco 等<sup>[6]</sup>报道的 6 例病例外,该文献还复习了以往 111 例文献报道(与文献[3-5]和[7]无交叉),也列在表 2 中。

表 1 患儿发生可逆性后部白质脑病综合征惊厥前后的情况

Table 1 Clinical characteristics of patients before and after RPLS

Case	Age/years	Hypertension family history	BMI	Time	Before convulsion			After convulsion	
					BP/mmHg	HGB/(g/L)	Serum sodium/(mmol/L)	BP/mmHg	Serum sodium/(mmol/L)
1	4.8	No	13.6	11:00	97/72	107	139	114/83	121
2	11.9	No	14.6	07:42	110/68	104	143	123/83	137
3	8.1	Grandfather	15.6	07:00	104/63	106	139	138/95	124
4	9.6	Grandmother	13.7	14:00	126/77	85	135	140/90	129
5	6.7	No	16.9	06:30	90/50	82	142	129/94	133

1 mmHg = 0.133 kPa. BMI, body mass index; BP, blood pressure; HGB, hemoglobin; RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.

上述文献中报道的患儿仍然是学龄期多见,基础病包括有白血病、淋巴瘤、实体瘤、自身免疫性血液病等多种血液病/肿瘤性疾病,RPLS 发生前都应用了化疗药物或环孢素 A<sup>[3-8]</sup>。在 3 个资料中观察

到高血压的发生<sup>[4,7-8]</sup>,一个观察到有低钠血症<sup>[8]</sup>,文献认为的危险因素有肾损害、高血压、白血病和免疫抑制药物的应用等,预后大多较好,但仍有少部分患儿复发,遗留癫痫后遗症甚至死亡。

表 2 RPLS 相关文献资料分析

Table 2 Relevant literature analysis of RPLS

Author	n	M : F	Median age/years	Hyponatremia	Hypertension	Prognosis	Risk factors
Lin Wei, et al <sup>[3]</sup>	8	3 : 5	5 (2-9)	8	-	1 recurrence	-
Wei Ruili, et al <sup>[4]</sup>	8	3 : 5	10 (2-14)	-	7	1 died, 1 sequela	Renal damage
Song Liang, et al <sup>[5]</sup>	3	0 : 3	4 (3-4)	-	-	No sequela	-
Tambasco N, et al <sup>[6]</sup>	5	2 : 3	8 (4-12)	-	1	3 died of protopathy	-
Tambasco N literature analysis <sup>[6]</sup>	111	-	9 (1-16)	-	-	4 recurrence, 2 died of RPLS, 17 CNS sequela	Hypertension, immunosuppressor
Raja B, et al <sup>[7]</sup>	37	21 : 16	9 (1-17)	-	36	2 recurrence, 7 epilepsy	Leukemia

M, male; F, female; RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; CNS, central nervous system.

### 3.2 讨论

关于发生 RPLS 的基础疾病,对于成人主要多见于子痫前期/子痫、恶性肿瘤或急性肾病伴高血压等,发作前多有应用化疗药物、免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司)、利妥昔单抗和丙种球蛋白的病史<sup>[9]</sup>;对于儿童患者除没有子痫前期/子痫外,其他与成人类似<sup>[3-7]</sup>。临床中患有上述基础病的患者很多,应用上述化疗药物和免疫抑制剂的患者也较多,但并发 RPLS 者并不多。仔细分析本组 5 例患儿均存在轻、中度贫血,4 例患儿都是伴有肾受累或一侧肾切除的恶性肿瘤,3 例在发生 RPLS 之前有应用环磷酰

胺、长春新碱和放线菌素 D 等化疗药物,2 例是在应用环孢素 A 和糖皮质激素的过程中。结合本组及文献资料,提示那些伴有肾损害的恶性肿瘤患儿在接受环磷酰胺、长春新碱、环孢素 A、糖皮质激素等药物时才可能是真正的发生 RPLS 的危险人群,尤其是处于学龄期的女性贫血患儿,对这样的患儿需要重视 RPLS 的相关监测和预防。

关于 RPLS 的临床特征方面,文献报道较多的是患儿惊厥发作、发作形式及其头颅影像学的改变<sup>[3-7,10]</sup>,这些对最终明确诊断意义很大,但由于惊厥发作形式无特殊,而头颅影像学检查需要一定的

时间及条件,因此其对 RPLS 的早期诊断及即刻处理帮助不大。关于 RPLS 发生时的机体内环境变化报道较少,且主要局限于血压的变化上,认为其通常伴有系统性的血压升高<sup>[4,7]</sup>和血管内皮的损伤<sup>[8]</sup>。本研究 5 例患儿同时测定了 RPLS 患儿在惊厥发作后即刻的血压及电解质,与惊厥前相比,这些患儿的血压都有明显升高,同时伴随有血清钠水平不同程度的降低,而随后同时给予控制惊厥、利尿和降压治疗,患儿意识障碍即很快恢复。上述检测结果及治疗反应都提示同时发生的血压增高和血钠降低在 RPLS 的发生机制中可能有重要意义。结合 RPLS 患者中有抗利尿激素不恰当分泌的报道<sup>[11]</sup>,揭示在已有肾功能受损的基础上,血液病/肿瘤患儿在应用化疗药物同时给予较多液体,或者是应用环孢素 A 对肾功能造成进一步损害,或者糖皮质激素水钠潴留的副作用等可能共同导致液体负荷增加,不能及时排出体外致循环血量充盈,超过机体的调节能力,血压短时期内突然增高,最终引起 RPLS 的发生,但由于本组病例数较少,还需要更多病例以及前瞻性的随机临床试验来进一步证实上述结果。

关于 RPLS 的治疗及预后,大多数 RPLS 是可逆的,恢复后无后遗症,但如果不能及时识别并正确处理,则可能恢复得非常缓慢或不恢复,导致临床上不可逆的后遗症发生甚至死亡<sup>[12]</sup>。本组 4 例患儿是在住院期间发生 RPLS,均立即给予了控制惊厥、利尿和降压治疗,意识障碍在数分钟后恢复,头颅影像学改变也在数月内恢复,没有遗留任何后遗症,并且能继续完成后续的化疗。病例 5 因在院外发生惊厥,无法得到即刻救治,返院后的头颅 MRI 显示除了有典型的后头部枕叶白质改变外,还有脑灰质受累和脑回肿胀,这也可能是其病后遗留有情感、行为幼稚的原因,但其最终经过数年的康复后也恢复了正常。

综上所述,临床上对同时伴有肾功能损害的血液病/肿瘤性疾病患儿,在应用化疗药物或免疫抑制剂期间应严密监测血压、血红蛋白、液体出入量及电解质的平衡情况,保证内环境的平衡,有可能减少 RPLS 的发生。一旦患儿出现惊厥,在控制惊厥的同

时可根据当时监测情况及时给予利尿、降压等措施,可能会减轻其发生的严重程度。

## 参考文献

- [1] Raj S, Overby P, Erdfarb A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; incidence and associated factors in a pediatric critical care population [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(5): 335-339.
- [2] Hugonnet E, Da Ines D, Boby H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): features on CT and MR imaging [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(1): 45-52.
- [3] 林巍,谢静,郑胡镛,等.急性淋巴细胞白血病患儿诱导缓解期合并可逆性后部白质脑病临床特征[J].*中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014, 19(4): 17-18.
- [4] 魏瑞理,孙晶,金露,等.儿童可逆性后部白质脑病 8 例临床特征分析[J].*浙江实用医学*, 2011, 16(3): 25-26.
- [5] 宋亮,潘华,孙立荣.急性淋巴细胞白血病患儿应用培门冬酶期间中枢神经系统损伤 6 例分析[J].*中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(7): 14-15.
- [6] Tambasco N, Mastrodicasa E, Salvatori C, et al. Prognostic factors in children with PRES and hematologic disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(6): 474-483.
- [7] Raja B, Khan MD, Zsila S, et al. Imaging patterns and outcome of posterior reversible encephalopathy syndrome during children cancer treatment [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(3): 523-526.
- [8] Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; the endothelial hypotheses [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(5): 619-622.
- [9] Floeter AE, Patel A, Tran M, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) chemotherapy [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(4): 225-230.
- [10] Schweitzer AD, Parikh NS, Askin G, et al. Imaging characteristics associated with clinical outcomes in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *Neuroradiology*. 2017, 59(4): 379-386.
- [11] Mizutani M, Nakamori Y, Sakaguchi H, et al. Development of syndrome of inappropriate secretion of ADH and reversible posterior leukoencephalopathy during initial rituximab-CHOP therapy in a patient with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2013, 54(3): 269-272.
- [12] Hinduja A, Habetz K, Raina S, et al. Predictors of poor outcome in patients with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(2): 135-144.

(2018-02-26 收稿)

(本文编辑:王 蕾)