

B 淋巴细胞白血病致高钙血症合并可逆性后部脑病综合征 1 例报道并文献复习

郭冬冬 赵振宇

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)02-0238-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.029

可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 是一种多病因的神经临床影像综合征, 反映了脑血流和水含量快速波动的病理生理特点。作为血液系统肿瘤常见中枢神经系统并发症, PRES 多见于急性淋巴细胞白血病首次化疗缓解后和骨髓干细胞移植后免疫抑制剂治疗过程中。高钙血症是急性 B 淋巴细胞白血病罕见并发症, 也是 PRES 少见临床病因。在此, 本研究报道 1 例先于急性 B 淋巴细胞白血病临床诊断之前、高钙血症合并 PRES 病例, 以加强临床医师对此病的认识。

1 临床资料

患者, 男, 47 岁, 因“头痛半月, 加重伴肢体抽搐 6 d”入院。入院半月前无明显诱因出现头痛, 伴恶心, 无呕吐、发热, 当地卫生室测血压正常, 以“上呼吸道感染”输液治疗 (具体不详); 6 d 前头痛加剧, 伴视物不清, 随即出现意识丧失、肢体抽搐, 具体情况家属不能描述; 当地医院测血压高 ($<180/100$ mmHg, 具体不详), 血生化检查: 钠 136.3 mmol/L (参考值 $137\sim147$ mmol/L), 钙 3.61 mmol/L (参考值 $2.03\sim2.54$ mmol/L), 磷 1.84 mmol/L (参考值 $0.9\sim1.34$ mmol/L), 尿素氮 14.7 mmol/L (参考值 $2.9\sim8.2$ mmol/L), 肌酐 351.3 μ mol/L (参考值 $53\sim97$ μ mol/L), 尿酸 522.0 μ mol/L (参考值 $155\sim357$ μ mol/L), 乳酸脱氢酶 417.9 U/L (参考值 $109\sim245$ U/L), 白蛋白 31.1 g/L (参考值 $34\sim48$ g/L), 谷草转氨酶 88.4 IU/L (参考值 $13\sim35$ U/L), 谷丙转氨酶 35.5 IU/L (参考值 $7\sim40$ U/L), 碱性磷酸酶 68.3 U/L (参考值 $40\sim150$ U/L); 血及尿常规检查正常; 颅脑 MRI 示双顶枕叶多发异常信号。当地医院监护室予降压、镇静等对症治疗, 症状好转, 肢体抽搐消失, 但仍神志恍惚, 有时能说出自己姓名。既往吸烟饮酒史 20 年, 否认高血压病史。

入院查体: 体温 37.3°C , 脉搏 106 次/min, 呼吸 23 次/min, 血压 $180/100$ mmHg。神志恍惚, 查体不合作, 双瞳孔等大等圆, $D=3$ mm, 光反射存在, 双侧鼻唇沟对称, 左上肢痛刺激未见活动, 其余肢体可见自主活动 (具体肌力检查不能完成), 四肢肌张力低, 腱反射迟钝, 巴彬斯基征阴性, 脑膜刺激征阴性。

入院后辅助检查: 血常规白细胞 7.70×10^9 /L (参考值 $4\sim10\times10^9$ /L), 红细胞 4.47×10^{12} /L (参考值 $4.09\sim5.74\times$

10^{12} /L), 血红蛋白 131 g/L (参考值 $131\sim172$ g/L), 血小板 160×10^9 /L (参考值 $100\sim300\times10^9$ /L); 凝血酶原时间 12.70 s (参考值 $11.8\sim15.1$ s), 活化部分凝血活酶时间 62.3 s (参考值 $28\sim42.5$ s); 血生化检验: 钙 3.5 mmol/L, 磷 1.57 mmol/L, 尿素氮 18.1 mmol/L, 肌酐 477.9 μ mol/L, 白蛋白 30.9 g/L, 谷草转氨酶 116.9 IU/L, 谷丙转氨酶 60.7 IU/L; D 二聚体 3.08 μ g/mL (参考值 $0\sim2$ μ g/mL); 腰椎穿刺测压 310 mmH₂O, CSF 检查白细胞计数 10×10^6 /L (淋巴细胞反应, 淋巴细胞 90%), 蛋白 632 mg/L (参考值 $150\sim450$ mg/L), 糖 2.98 mmol/L (参考值 $2.2\sim4.5$ mmol/L), 氯化物 108.7 mmol/L (参考值 $120\sim132$ mmol/L); 甲状腺功能检查游离三碘甲状腺原氨酸 2.19 pmol/L (参考值 $3.5\sim6.5$ pmol/L), 游离甲状腺素 8.43 pmol/L (参考值 $11.52\sim2.7$ pmol/L), 促甲状腺素 0.212 μ IU/mL (参考值 $0.55\sim4.78$ μ IU/mL), 全段甲状旁腺激素 <3.00 pg/mL (参考值 $10\sim69$ pg/mL); 颅脑 CT 示双侧顶枕叶低密度灶及部分颅骨骨质破坏 (图 1); 颅脑 MR 示双侧顶枕额叶多发异常信号 (强化扫描未见强化), 部分颅骨骨质破坏, 局部头皮软组织肿胀, MRA 和 MRV 未见异常 (图 1)。

入院后出现呼吸困难、发热、贫血、全身多处软组织肿胀及瘀斑, 肾功能及凝血功能进行性下降, 血液系统恶性肿瘤不能排除, 补充实验室检查: 肿瘤标志物全套, 感染筛查九项, 免疫球蛋白 G、A、M、E, κ 和 λ 轻链, 尿本周氏蛋白等均未见异常; 骨髓穿刺细胞学提示原始细胞异常增生 (建议短期内复查及免疫学分型检查); 上腹部 CT 示双肾体积大, 肾周少量积液; 双肺 CT 示肺水肿征象及左侧部分肋骨骨质破坏 (图 2)。

入院后呼吸机辅助呼吸、降压、大量补液、输血、利尿、糖皮质激素、唑来磷酸及鲑鱼降钙素降钙等综合治疗, 血钙和肾功能逐渐恢复正常, 血压降至正常, 病情逐渐好转, 意识完全恢复, 头痛、视物模糊消失, 左侧肢体肌力 4 级, 复查颅脑 MRI 示左侧枕叶及双侧顶枕叶病灶消失或明显缩小, 右侧枕叶病灶增大 (图 1)。拟诊为“PRES、高钙血症、急性肾衰竭、血液系统恶性肿瘤待排”, 家属拒绝骨髓穿刺复查, 出院后继续口服泼尼松并渐减量至 1 月时停药, 随访症状完全恢复, 未再复诊。

2 月后再次因“头痛 6 d”就诊, 复查颅脑 MRI 双侧顶枕额叶异常信号完全消失, 右侧枕叶局部萎缩, 部分颅骨骨质破坏 (图 1)。血常规示 WBC 13×10^9 /L, PLT 15×10^9 /L, 幼稚细胞 40%。以“急性白血病”再次收入院, 入院后血生

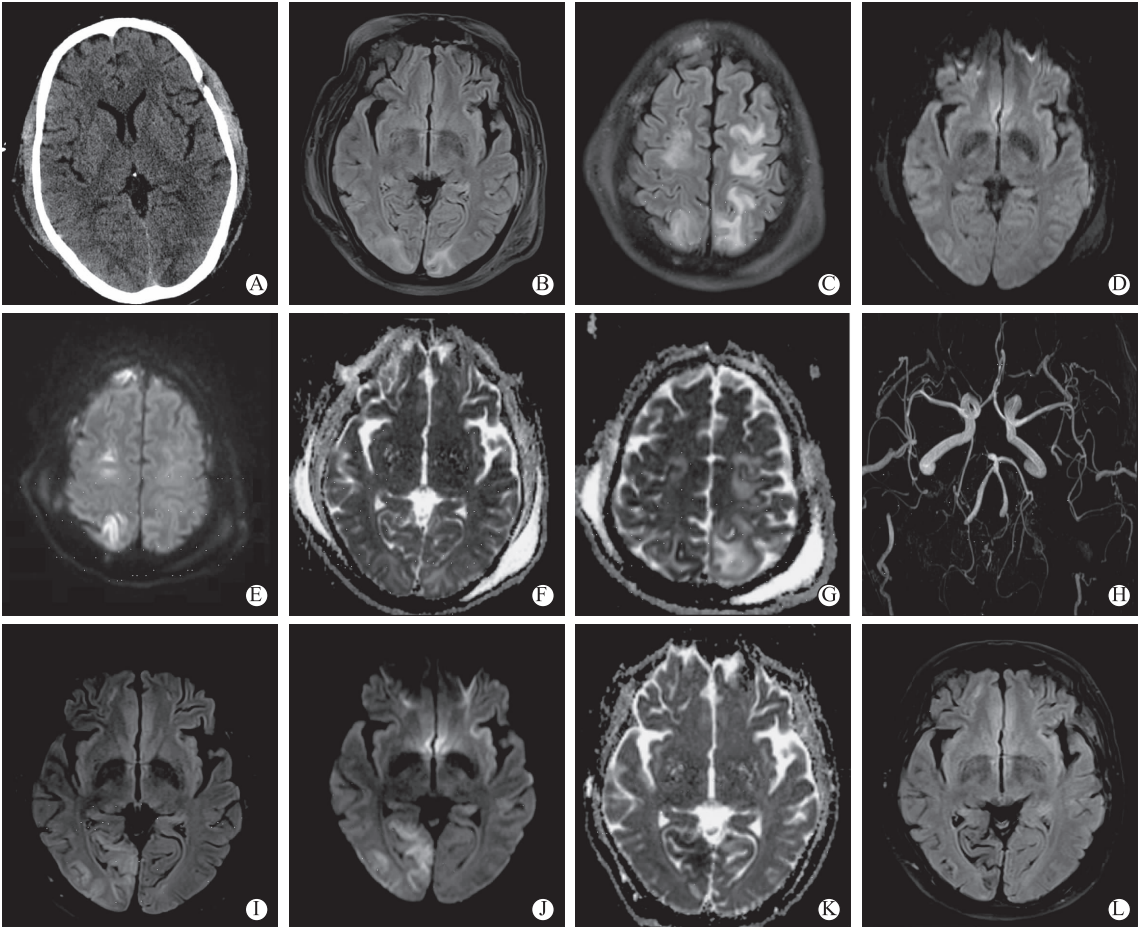


图 1 颅脑 CT 示双侧枕叶低密度灶及双颞部软组织肿胀、左侧额部骨质破坏(A)；颅脑 MR 示双侧枕顶额叶异常信号、软组织肿胀，FLAIR 呈高信号(B,C)，DWI 呈等、高信号(D,E)，ADC 呈高信号(F,G)，MRA 正常(H)；20 d 后颅脑 MR 示左侧枕叶病灶消失，右侧枕叶病灶增大，FLAIR 呈高信号(D)，DWI 呈高信号(J)，ADC 呈低信号(K)；2 月后 FLAIR 示右侧枕叶局部萎缩(L)

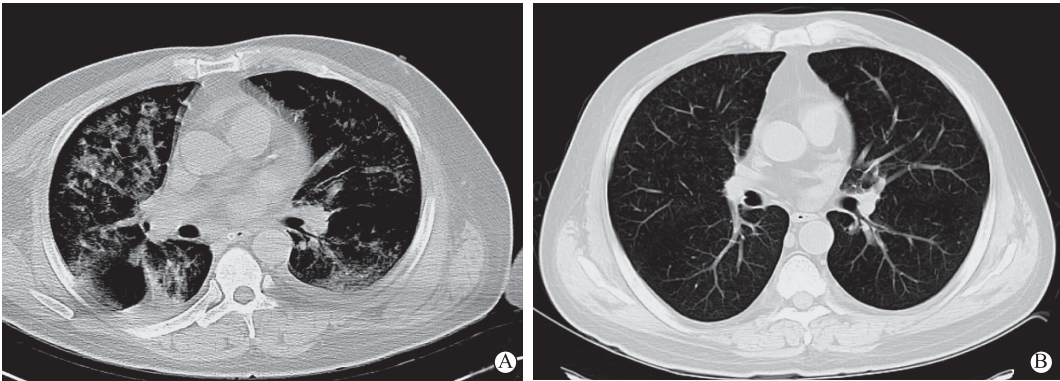


图 2 双肺 CT 示支气管血管束增粗、模糊，多发斑片状渗出，肺小叶间隔增厚，双侧胸腔积液(A)；2 月后双肺 CT 示正常(B)

化检验：钙 4.20 mmol/L，磷 1.46 mmol/L，尿素氮 12.14 mmol/L，肌酐 142.0 μ mol/L；双肺 CT 示左侧部分肋骨骨质破坏，肺野内未见异常密度(图 2)；骨髓检查及免疫分型检查示急性 B 淋巴细胞白血病。入院后大量补液、利尿、糖皮质激素及鲑鱼降钙素治疗，再次出现频繁癫痫发作、昏迷，家属拒绝继续治疗，自动出院后死亡。再次住院 6 d 期间血压

$\leq 140/90$ mmHg。

2 讨论

PRES 最初称为可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)，Hinchey 等首次总结描述命名，Casey 等研究本病影像学特征后命名

为 PRES。头痛、癫痫发作、意识改变和视觉障碍等为主要临床症状,双侧大脑半球后部顶枕叶为主的可逆血管源性水肿为经典影像学特征。可逆性并不是 PRES 的自然病程,额叶、颞叶、基底节、小脑等区域受累及局灶性弥散障碍也较常见。基于临床症状和影像学特征,本病例 PRES 诊断成立,MRI 显示多发斑片状弥散障碍;DWI 高信号,相应 ADC 低信号,提示局部细胞毒性水肿,但随后复查病灶消失和局部萎缩。因此,本研究认为 PRES 为急剧变化病理生理过程,弥散障碍并不能完全代表最终的缺血坏死,提示及时合理治疗的重要性;DWI 和 ADC 图并不是评估临床预后的合理有效工具,其对临床预后评估价值尚需更进一步研究。

PRES 的发病机制研究大多来源于神经影像学资料,确切发病机制不完全清楚,且存在争议。血压升高与内皮功能障碍在 PRES 触发作用中的主导地位为争论的焦点。急性血压波动和/或血管内皮功能损伤,脑血管自身调节功能崩溃,脑血管被动扩张,脑灌注增高,血脑屏障破坏,血管通透性升高,局灶性血浆成分外渗,血管源性水肿形成。基于 PRES 多伴随急性高血压或血压升高,积极降压治疗后临床症状和影像学改变的恢复,多数临床医师和研究者支持这种学说。除突发血压升高,部分学者研究认为在系统性疾病和病理过程中免疫激活和前炎性细胞因子释放等瀑布样级联反应,内皮细胞激活和功能障碍,在 PRES 发病中发挥核心作用。

作为 PRES 的一种少见病因,临床已有高钙血症合并 PRES 的多发性骨髓瘤和 B 细胞淋巴瘤的散在病例报道。其中仅 2 例同时合并严重高血压。全身炎症反应状态引起的内皮细胞损伤和血管反应性改变引起的脑血管痉挛为高钙血症合并 PRES 的可能病理生理机制。

本研究病例既往无高血压病史,病程中伴有血压升高,但未超过脑血管自身调节功能的上限,随血钙水平和肾功能逐渐恢复,血压亦降至正常,考虑急性肾损伤和血压升高为高钙血症和应激状态的病理结果。本研究推测血压升高是 PRES 发生的重要因素,而并非唯一的决定因素。高钙血症

所导致的血管舒张功能障碍及内皮功能损伤/障碍为 PRES 的重要始发因素,发挥重要作用。高血压既为病理产物,又为致病因素,与内皮功能损伤/障碍互相渗透、互相作用,形成病理生理机制的恶性循环,最终导致 PRES 的发生。充分体现了 PRES 病理生理过程中的“2 次打击”特点,血管内皮激活与功能障碍为 PRES 的“第 1 次打击”,作为病理产物的血管舒缩功能障碍和高血压作为“第 2 次打击”,启动了 PRES 病理生理的瀑布样级联反应。本病例 2 月后再次发病时虽有高钙血症和肾功能损害,但颅脑 MR 无血管源性水肿表现,证实血压升高在 PRES 发生中的重要作用。另外,由于病程短,血管源性水肿尚未形成的可能不能排除,侧面反映了 PRES 快速波动的病理生理特点。

本研究病例第 1 次发病期间出现肺水肿的临床表现和影像学特征、急性肾功能损害,提示肺、肾、脑作为受累靶器官,具有病理生理基础的同源性。除血管舒张功能损害外,动物实验研究显示高钙血症大鼠出现血管内皮细胞炎症损伤,肾内皮素-1 产生增加,诱导型一氧化氮和促炎细胞因子表达增加,肺血管通透性增高,肺水肿形成,临床中已有高钙血症导致肺水肿的病例报道。

高钙血症多见于多发性骨髓瘤、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤等恶性血液病。PRES 多发生于急性淋巴细胞白血病首次化疗缓解后和骨髓干细胞移植后免疫抑制剂治疗过程中。本病例早期表现为中枢神经系统症状、高钙血症及多发骨质破坏,而无外周血像异常,骨髓像提示原始细胞异常增生,2 个月后呈现晚期白血病样血像,最终骨髓检查及免疫分型证实为急性 B 淋巴细胞白血病,目前尚未见相关临床报道。

高钙血症相关神经精神症状具有临床多样性,但癫痫发作临床少见,临床医师应加强认识,出现头痛、视觉改变、癫痫发作及意识障碍时应想到 PRES 的可能,及时完成影像学检查和病因学诊断,早期合理有效治疗,积极改善预后。

(2018-10-30 收稿)