

输血致可逆性后部脑病综合征 1 例报道并文献复习

胡梦含 宋艳 王玉忠 宋进 冯勋刚 武喆

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)01-0079-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.017

可逆性后部脑病综合征(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)首先于 1996 年由 Hinchey 及其同事描述的临床和放射性疾病实体,其常见的临床表现包括头痛、视觉异常、癫痫发作、精神异常等,典型的磁共振(Magnetic resonance image, MRI)影像学特征为顶枕叶皮质下长 T_1 、长 T_2 的异常信号,病理学表现为血管源性水肿。PRES 常见的诱因包括急性肾损伤、子痫或使用违禁药物后引起的急性高血压、自身免疫性疾病(如血栓性血小板减少性紫癜和系统性红斑狼疮)、环孢素和他克莫司等免疫抑制剂或化疗药物的使用、骨髓移植或干细胞移植、慢性肾脏疾病、慢性高血压;罕见的原因包括输血、腹膜透析和血液透析等。PRES 发病的基本机制是血脑屏障的破坏和内皮功能障碍,其确切的发病机制仍不清楚。在临床上继发性急性高血压的 PRES 最为常见,而临床上输血致 PRES 罕见,目前国内报道的输血后 PRES 仅 27 例。本研究报道 1 例因重度贫血而接受输血后出现 PRES 的患者,并结合国内外报道的输血后 PRES 病例进行了总结分析,旨在加强临床医师对该病的认识,提高临床医生对该病的诊治能力。

1 病例

患者,女,42 岁,因全身乏力、上楼困难 10 d 余于 2021 年 3 月 2 日到当地医院就诊。既往“浅表性胃炎”10 余年、“贫血”10 余年、“子宫肌瘤”10 余年,有经期过长、经量过多史。当地医院血常规示红细胞计数 $2.45 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 32 g/L,贫血四项:叶酸 12.21 nmol/L、铁蛋白 6.05 ng/ml、转铁蛋白 3.75 g/L、维生素 B12 565.6 pmol/L,于 2021 年 3 月 2 日、2021 年 3 月 3 日、2021 年 3 月 5 日分别输注 2 单位去白细胞悬浮红细胞纠正贫血及补铁、叶酸、甲钴胺等对症治疗,2021 年 3 月 12 日复查血红蛋白为 87 g/L 后出院;患者于 2021 年 3 月 13 日 19 点因突发剧烈头痛伴恶心、呕吐 1 h 再次到当地医院就诊,入院查体: $T_{36.4}^{\circ}C$, P_{55} 次/min, R_{15} 次/min, $BP_{180/86}$ mmHg,高级智能检查不合作,其余查体阴性。入院后血常规:血红蛋白 94 g/L,红细胞压积 33%、平均红细胞体积 73.3 fl、平均血红蛋白 20.9

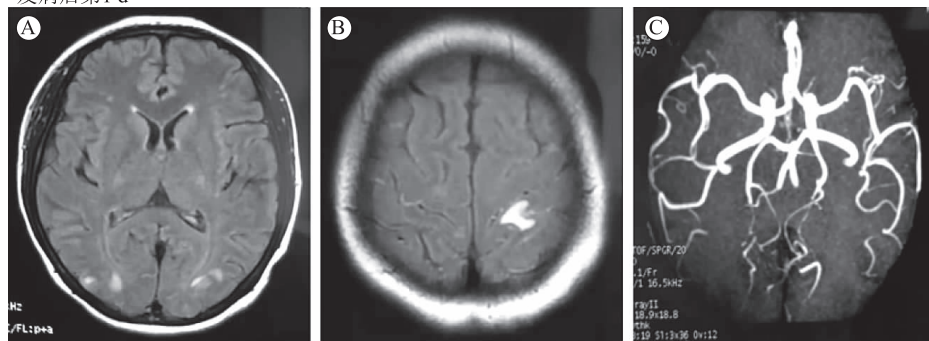
pg、平均血红蛋白 285 g/L,肝肾功能、血糖、血脂、心肌酶、甲状腺功能三项、凝血常规 + D-二聚体水平未见明显异常。颅脑计算机断层扫描(Computed tomography, CT)未见明显异常。颅脑磁共振成像平扫(Magnetic resonance imaging, MRI) + 磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA):双侧枕、顶叶异常信号,颅脑 MRA 未见异常(图 1)。当日夜间患者出现表情淡漠,问答不语,为求进一步诊治于 3 月 14 日 14 点转入本院治疗。入院查体: $T_{36.8}^{\circ}C$ 、 P_{63} 次/min、 R_{20} 次/min、 $BP_{134/68}$ mmHg,神志清楚,精神差,双侧瞳孔等大等圆约 3 mm,对光反射灵敏,鼻唇沟对称,四肢肌力、肌张力可,双侧病理征及脑膜刺激征均阴性。入院后完善大小便常规、乙肝表抗、梅毒、人免疫缺陷病毒、丙肝抗原检测均未见明显异常。2021 年 3 月 16 日复查颅脑 MRI 平扫 + 增强扫描及磁共振静脉成像(Magnetic resonance venogram, MRV):双侧顶枕叶对称性异常信号伴局限性脑膜强化,MRV 未见明显异常(图 1)。腰穿检查:脑脊液压力为 142 mm H_2O ,无色透明,细胞数 $2 \times 10^6/L$ (正常范围 $0 \sim 8 \times 10^6/L$),蛋白 0.52 g/L(正常范围 $0 \sim 0.4$ g/L),葡萄糖 4.0 mmol/L(正常范围 $2.5 \sim 4.5$ mmol/L),氯化物 127 mmol/L(正常范围 $120 \sim 130$ mmol/L),一般细菌、抗酸染色及墨汁染色均阴性。入院后予以营养神经、改善循环及对症治疗等效果欠佳。患者于 2021 年 3 月 19 日夜间出现癫痫发作、意识丧失、肢体抽搐及小便失禁,持续约 2 min 后缓解,给予苯巴比妥钠、丙戊酸钠抗癫痫治疗。综合患者病情诊断为输血后 PRES,予以丙种球蛋白、甲泼尼龙等治疗后病情稳定未再有癫痫发作,住院 18 d 出院,出院前复查 MRI 提示病灶范围较前扩大(图 1),因患者呈持续症状改善建议出院观察随访。患者出院 1 月后复查颅脑 MRI 显示额顶枕叶病灶消失(图 1),同时无任何临床症状;出院 3 个月随访无不适。

截至目前,国内外报道的输血致 PRES 共有 27 例,结合本例患者,总结 28 例输血致 PRES 的特征如下(表 1):发病年龄中位数为 45(36~54.5)岁,27 例(96%)为女性,且所有成人病例均为女性。贫血原因包括子宫肌瘤(7 例)、子宫内膜癌(1 例)、月经过多(3 例)、肾衰竭(1 例)、缺铁性贫血(5 例)、再生障碍性贫血(2 例)、地中海贫血(1 例)、急性失血(2 例癌症手术、1 例流产、1 例产后大出血、1 例胃肠道出血、1 例肝硬化食管静脉曲张破裂出血)。贫血病程以慢性贫血为主(19/24, 79%),有 23 例(82%)出现重度和极重度

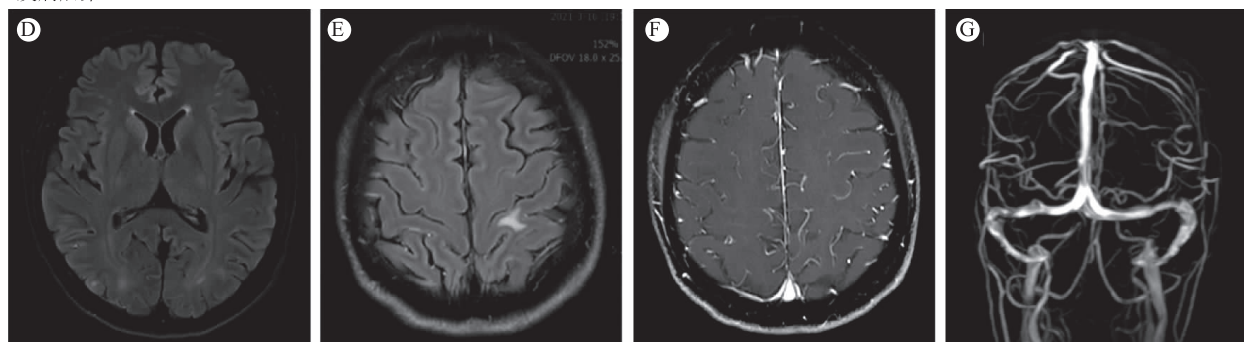
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号为 81771298)

作者单位:272029 山东省济宁医学院临床医学院(胡梦含);济宁医学院附属医院神经内科[宋艳 王玉忠 宋进 冯勋刚 武喆(通信作者)]

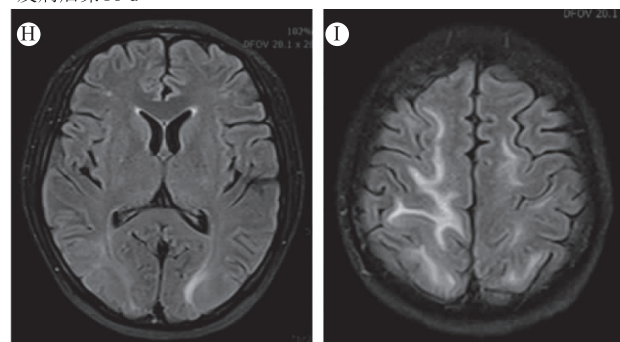
发病后第1 d



发病后第3 d



发病后第18 d



发病后第48 d

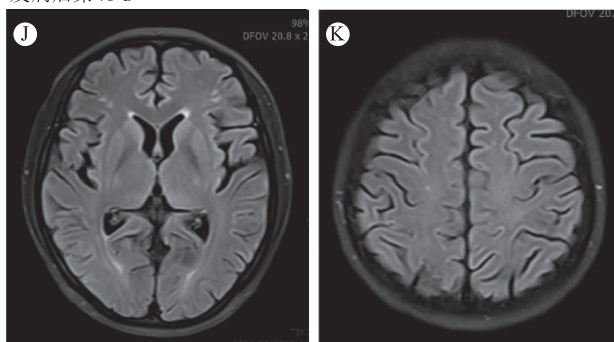


图1 患者颅脑MRI动态演变过程 发病后第1 d 颅脑MRI示双侧枕、顶叶异常信号(A-B), 颅脑MRA未见明显异常(C); 发病后第3 d 颅脑MRI(平扫+增强)示双侧顶枕叶对称性异常信号(D-E)、局限性脑膜强化(F), MRV未见明显异常(G); 发病后第18 d MRI提示病灶范围较前扩大(H-I); 发病后第48 d 颅脑MRI显示额顶枕叶病灶消失(J-K)

贫血($Hb < 6.0 \text{ g/dL}$), 输血前的血红蛋白中位数为 3.8 g/dL (上、下四分位数 $1.4, 9.2$), 输血后的血红蛋白中位数为 10.4 g/dL (上、下四分位数 $7.5, 15.1$), 输血前后Hb差值超过 5 g/dL 占比 78% ($18/23$), 输血量中位数为 1380 mL (上、下四分位数 $400, 4000$), 发病距离输血的时间中位数为 6 d (上、下四分位数 $0, 18$)。输血致PRES的临床症状包括癫痫发作($25 \text{ 例}, 89\%$)、头痛($18 \text{ 例}, 64\%$)、视觉异常($11 \text{ 例}, 39\%$)、意识障碍($8 \text{ 例}, 25\%$)、局灶性功能缺损($4 \text{ 例}, 14\%$)和精神异常($1 \text{ 例}, 4\%$); 治疗包括抗癫痫治疗($17 \text{ 例}, 68\%$)、对症支持治疗($8 \text{ 例}, 32\%$)、脱水降低颅内压($3 \text{ 例}, 12\%$)、降血压($2 \text{ 例}, 8\%$)和激素($2 \text{ 例}, 8\%$)。23例患者未遗留后遗症, 3例遗留视觉异常, 2例遗留局灶性缺损症状, 1例遗留意识障碍, 1例遗留智力受损。影像学病变的部位包括枕叶($22 \text{ 例}, 79\%$)、顶叶($8 \text{ 例}, 29\%$)、额叶($7 \text{ 例}, 25\%$)和颞叶($5 \text{ 例}, 18\%$)。

2 讨论

PRES是由多种原因引发的脑组织血管源性水肿。PRES好发于脑后部, 这可能是由于前循环有丰富的交感神经, 而后循环仅受少量的交感神经支配, 当血流动力学改变超过了大脑的自身调节能力时, 对大脑后部的影响较大而容易发生血管源性水肿。在高血压的情况下PRES被认为是由于血压急性升高超过脑血管自身调节上限而导致大脑高灌注、血脑屏障破坏和血管通透性升高, 从而引起血管源性水肿。在感染、器官移植和使用细胞毒性药物的情况下, PRES被认为是由于免疫调节功能增强和内皮功能障碍而导致过量的细胞因子的释放和内皮损伤和血管通透性的增加而引起的。然而, 输血导致PRES的致病机制尚不清楚。多数专家认为, 输血导致血红蛋白水平和血液粘度的快速增

表 1 28 例输血后 PRES 的临床特征

临床特征	
年龄[中位数,上、下四分位数,岁]	45(36,54.5)
女性[n(%)]	27(96)
输血原因[n(%)]	
妇科疾病	11(42)
缺铁性贫血	5(19)
再生障碍性贫血	2(8)
地中海贫血	1(4)
肾衰竭	1(4)
急性失血	6(23)
输血量[中位数(上、下四分位数),mL]	1 380(400,4000)
输血前血红蛋白[中位数(上、下四分位数),g/dL]	3.8(1.4,9.2)
输血后血红蛋白[中位数(上、下四分位数),g/dL]	10.4(7.5,15.1)
发病距输血的时间[中位数(上、下四分位数),d]	6(0,18)
临床表现[n(%)]	
癫痫发作	25(89)
头痛	18(64)
视觉异常	11(39)
意识障碍	8(29)
局灶性功能缺损	4(14)
精神异常	1(4)
MRI 影像学损害部位[n(%)]	
枕叶	22(79)
顶叶	8(29)
额叶	7(25)
颞叶	5(18)
治疗	
抗癫痫	17(68)
对症支持	8(32)
脱水降颅内压	3(12)
降血压	2(8)
激素	2(8)
后遗症[n(%)]	
无	23(82)
意识障碍	1(4)
视觉障碍	3(11)
局灶性缺损体征	2(7)
智力受损	1(4)

注:计数资料以例数(百分比)表示;计量资料以中位数(上、下四分位数)表示

加触发了 PRES 的发生。慢性贫血会导致脑血管代偿性舒张,输血后血红蛋白水平快速升高和血液粘度的增加会导致缺氧、血管舒张受损,从而导致血管阻力的增加,并最终导致脑血管收缩;与此同时,血红蛋白水平升高和血液粘度的增加导致前列腺素、钙、血清素、一氧化氮和内皮素 1 的释放,加剧了内皮功能障碍,这会导致血脑屏障功能障碍,最终导致血管源性水肿和血管收缩。本研究病例符合典型的输血致 PRES 的临床特征、影像学表现,经抗癫痫及对症治疗预后良好。值得注意的是,本例患者在治疗后出现一过性影像学病变范围增大的情况,但临床症状呈持续性改善,考虑其影像学表现为输血致 PRES 中血管源性水肿动态演变的过程,其具体的机制及对疾病本身的影响尚需进一步的研究。

与其他病因致 PRES 相比,输血致 PRES 在发病年龄、性别方面有显著的不同。临床资料表明,PRES 的发病年龄通常在 50~60 岁,而本研究分析 28 例国内外输血致 PRES 病例表明输血致 PRES 发病年龄<50 岁占 75%,个别病例为儿童。输血后发生 PRES 绝大多数为女性。有研究表明,输血致 PRES 女性患者比例(96%)远远高于其他原因导致 PRES 中女性患者比例(56%~68%)。血管收缩在其他原因所致 PRES 中的发生率约 18%,而半数的输血致 PRES 存在血管收缩。这提示输血致 PRES 中血管收缩的发生率显著高于其他原因的 PRES。有研究发现,雌激素具有抑制血管收缩的作用。输血致 PRES 在女性中发生率高可能与输血期间其体内雌激素水平下降有关。需要积累更多的病例、监测女性患者雌激素水平以阐明输血致 PRES 好发于女性的原因。

目前,临床输血日益广泛,其并发症如发热、过敏、溶血反应等较为常见,输血致 PRES 的报道十分罕见。在患者血流动力学稳定的前提下逐步纠正贫血可降低输血致 PRES 的发生。早期的识别和治疗对于输血致 PRES 患者的预后有较大帮助。

(2021-06-30 收稿)

(上接第 78 页)

NMDAR 的异常抗体也可能攻击 MOG。不同自身抗原同时暴露使得免疫系统异常激活,致病抗体攻击自身组织引起自身免疫反应。少突胶质前体细胞分化成少突胶质细胞是中枢神经系统轴突髓鞘形成最重要的一步,2012 年一项研究发现 NMDAR 通过依赖 mTOR 的机制调节该过程。

本研究有以下局限性。第一,这 3 例都未完善电生理检查,虽然临床表现、影像学表现、血/脑脊液抗体检查是诊断的主要依据,但脑电图、视诱发电位同样能为诊断和评估预后提供重要参考;第二,样本量较小。尽管已对全院病历进行检索,只发现 3 例 MOG 抗体和 NMDAR 抗体双阳性患者,仍有可能因抗体检查不到位、病历书写不规范导致遗漏

病例;第三,有些病例的抗体检查在治疗之后不排除治疗影响抗体结果,且在随访中最好完善抗体检查。

本研究通过回顾性分析就诊于本院的 MOG 抗体合并 NMDAR 抗体重叠综合症的病例,总结了该类疾病的临床特点和治疗经验。鉴于在临床上双阳性病例较为少见,极易被临床医生忽略,而在发病机制上两种自身免疫性疾病有相关性,可能出现双阳性,因此当怀疑 AE 或颅内脱髓鞘疾病时建议完善 AE 抗体谱和脱髓鞘抗体谱以明确诊断。在一线治疗效果不佳时二线免疫调节疗法可能改善预后。早期诊断和治疗是减少复发的关键。

(2021-07-20 收稿)