

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.038>

表现为孤立性双侧小脑肿胀的可逆性后部白质脑病 1 例报道及文献复习

张兰坤, 肖婧, 丁彩霞, 单华, 盛蕾

(南京中医药大学第二附属医院神经内科, 南京 210017)

[摘要] 可逆性后部白质脑病(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)是一组由多种原因引起的以头痛、迅速进展的颅高压、癫痫发作、视觉障碍、精神异常等神经系统损害为主要表现的临床少见的脑病综合征, 经典影像学改变为可逆性大脑后部顶枕叶白质损害, 临床中单纯以孤立性双侧小脑病变表现者较为少见。本文结合诊疗经历并复习相关文献, 以期使临床医师加深对本病的了解和掌握, 进而避免误诊和延误治疗。

[关键词] 可逆性后部白质脑病; 双侧小脑血管性水肿; 临床报道

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with solitary bilateral cerebellar swelling: A case report and literature review

ZHANG Lankun, XIAO Jing, DING Caixia, SHAN Hua, SHENG Lei

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China)

Abstract Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is a group of rare clinical encephalopathy, its main clinical manifestations are headache, rapid development of intracranial hypertension, epilepsy, visual disorders, mental disorders and other neurological damage. The classic imaging change is reversible posterior parietooccipital lobe white matter damage. In clinical, isolated bilateral cerebellar lesions are rare. Based on the experience of diagnosis and treatment and review of relevant literature, the author hopes to know more and mastery of the disease for clinicians, so as to avoid misdiagnosis and delayed treatment.

Keywords reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; bilateral cerebellar swelling; clinical report

可逆性后部白质脑病(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)是一组由多种原因引起的以神经系统异常为主要表现的综合征, 临床表现为头痛、迅速进展的颅高压症状、

癫痫发作、视觉障碍、精神异常为主要临床表现, 经典影像学改变为可逆性大脑后部顶枕叶白质损害^[1], 也有累及额颞叶、基底节区、丘脑、脑干等部位的报道^[2-3], 而单纯以孤立性双侧小脑

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-14

通信作者 (Corresponding author): 盛蕾, Email: hejieqong1234@163.com

病变表现者较为少见。我们近期诊治了1例经临床及影像学检查确诊的单纯表现为双侧小脑肿胀的RPLS青年女性患者,现结合病例特点及复习相关文献报道如下。

1 临床资料

患者,女,31岁,主诉“突发头痛2天”于2019年11月19日入院。患者2 d前无明显诱因突发头痛,前额及后枕部胀痛为主,持续存在,程度剧烈,伴见恶心呕吐,非喷射性,呕吐物为胃内容物,头晕头昏,颈部活动时加剧,无耳鸣听力改变,无视物模糊,无视物旋转及视物重影,无视野缺损,无言语不利及饮水呛咳,无肢体麻木活动障碍,在家经口服止痛药及休息后症状未见缓解,遂由家属陪同至南京中医药大学第二附属医院急诊就诊。急诊室测BP 220/130 mmHg(1 mmHg=0.133kPa),急查头颅CT示右侧小脑半球小片状低密度影(图1)。紧急给予甘露醇脱水及硝酸甘油降压处置后收住入院进一步诊治。入院时见:神清,精神一般,言语流利,应答切题,前额及后枕部持续胀痛,程度剧烈,颈部活动时加重,无耳鸣听力改变,无视物模糊,无视物旋转及视物重影,无视野缺损,无言语不利及饮水呛咳,无肢体麻木活动障碍,无胸闷胸痛,咽痛不适,无咳嗽咳痰,无明显恶寒发热,无鼻塞流涕,一般情况可,饮食一般,睡眠差,大小便正常。既往否认特殊内科疾病病史。否认家族性遗传性疾病病史。查体:T 37.0℃,BP 160/80 mmHg。双侧咽后壁充血,双侧扁桃体未见明显肿大。心肺腹等系统查体未见明显阳性体征。神经系统检查:神志清楚,精神一般,轻度痛苦表情,无失语及构音障碍,言语流利,应答切题,记忆力、理解力、计算力、定向力等高级认知功能无减退。粗测嗅觉、视觉、听觉无异常,双侧瞳孔等大同圆,直径约3 mm,对光反应灵敏,双侧眼球向左、向右、向上、向下各方向运动灵活充分,未见眼球震颤,无复视及视野缺损,双侧额纹、鼻唇沟对称,口角不歪,悬雍垂居中,双侧软腭上抬正常,双侧咽反射灵敏,伸舌居中。四肢肌力肌张力正常,双侧腱反射(++),双侧病理征(-)。双侧指鼻试验、跟膝胫试验基本稳准,闭目难立征阴性。颈轻度抵抗,颈胸一横指。辅助检查:血常规示:WBC $10.13 \times 10^9/L$ (正常值 $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$),中性

粒细胞比率76.7%(40%~75%),淋巴细胞比率:16.60%(20%~50%),中性粒细胞数: $7.77 \times 10^9/L$ (正常值 $1.8 \sim 6.3 \times 10^9/L$)。尿常规示:尿蛋白(+),尿隐血(+)。生化全套示:总蛋白64.8 g/L(正常值65~85 g/L),白蛋白35.6 g/L(正常值40~55 g/L),肌酐120.0 $\mu\text{mol/L}$ (正常值41~100 $\mu\text{mol/L}$),总胆固醇5.77 mmol/L(正常值3.12~5.7 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇3.49 mmol/L(正常值0.05~3.12 mmol/L)。余凝血功能、乙肝两对半、甲状腺功能、同型半胱氨酸、肾激素及抗核抗体谱检查均为阴性。颈部血管彩超示:双侧颈动脉分叉处内中膜增厚。心脏彩超示:室壁增厚。肾上腺及肾动脉彩超示:双肾肾锥体回声增强,考虑髓质海绵肾超声改变,双侧肾上腺未见占位,肾血流参数正常。头颅MRI平扫+增强+MRA示:双侧小脑半球机蜗部多发异常信号,小脑肿胀、小脑扁桃体轻度下疝,未见增强效应;头颅MRA提示左侧胚胎型大脑后动脉(图2~8)。结合病史特点、临床症状及典型影像学特征,临床诊断为:1)RPLS;2)高血压病3级(极高危组);3)肾功能损伤;4)上呼吸道感染。治疗上给予硝苯地平控释片联合缬沙坦氢氯噻嗪及琥珀酸美托洛尔积极控制血压,呋塞米及甘露醇脱水降颅压消除脑水肿,依达拉奉清除氧自由基减轻脑损伤等综合治疗后,血压将至正常范围,头痛完全缓解且未反复,于11月26日复查头颅MRI回示颅内未见明显异常(图9)。患者病情稳定,遂予以出院。

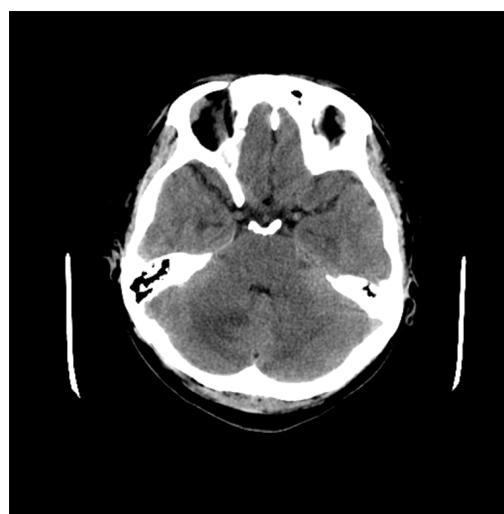


图1 头颅CT示右侧小脑半球小片状低密度影

Figure 1 CT plain scan of the head shows small low density shadow in the right cerebellar hemisphere

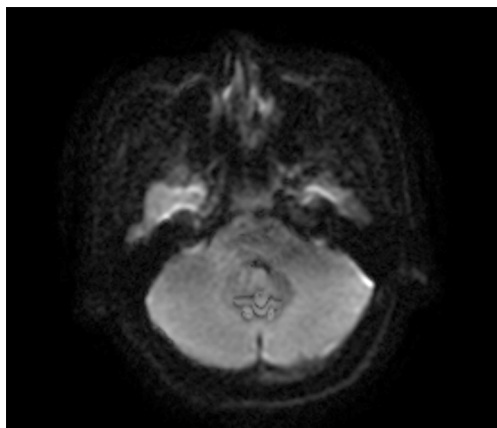


图2 头颅MRI-DWI序列未见明显异常信号

Figure 2 MRI-DWI sequence of the head shows no obvious abnormal signal

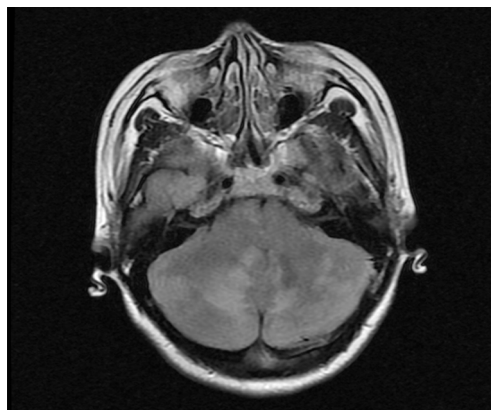


图5 头颅MRI-T2 FLAIR序列见双侧小脑半球及蚓部散在斑片高信号改变

Figure 5 MRI-T2 FLAIR sequence of the head showed high signal changes in the scattered patches of bilateral cerebellar hemispheres and vermis

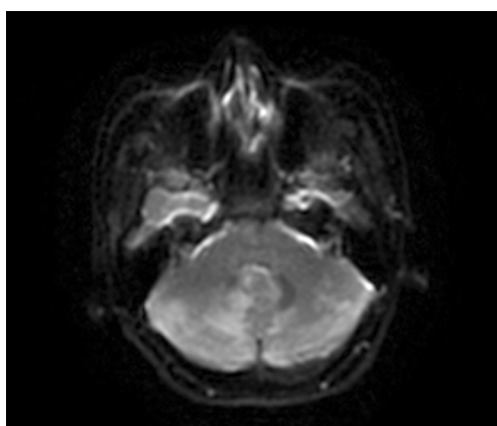


图3 头颅MRI-ADC序列见斑片状高信号改变

Figure 3 MRI-ADC sequence of the head shows patchy high signal changes

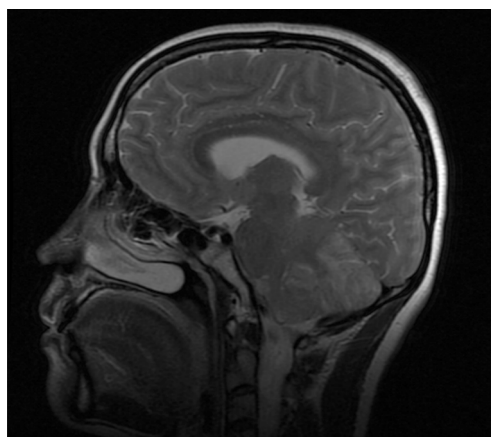


图6 头颅MRI-T2 WI序列见小脑半球散在斑片高信号改变

Figure 6 MRI-T2 WI sequence of the head shows the high signal changes of the scattered patches in the cerebellar hemisphere

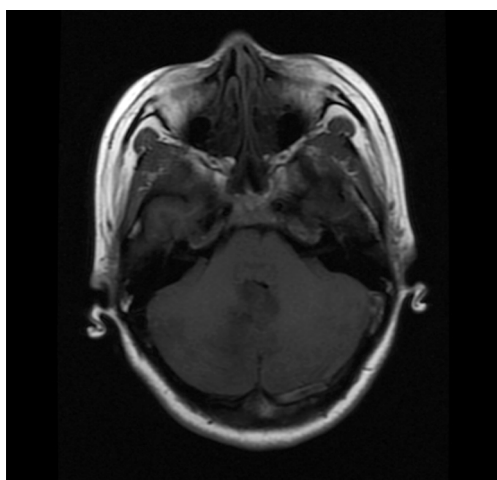


图4 头颅MRI-T1 WI序列见散在斑片低信号改变

Figure 4 MRI-T1 WI sequence of the head shows low signal changes

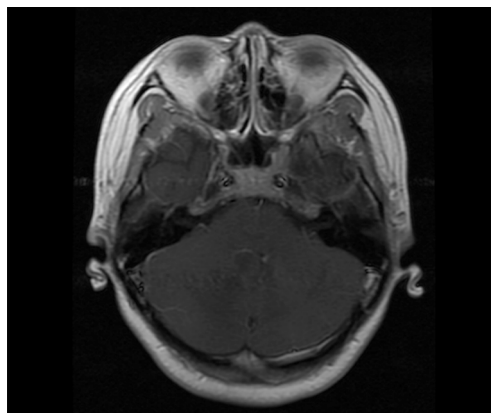


图7 头颅MRI增强扫描未见增强效应

Figure 7 MRI enhanced scan of the head shows no enhancement effect

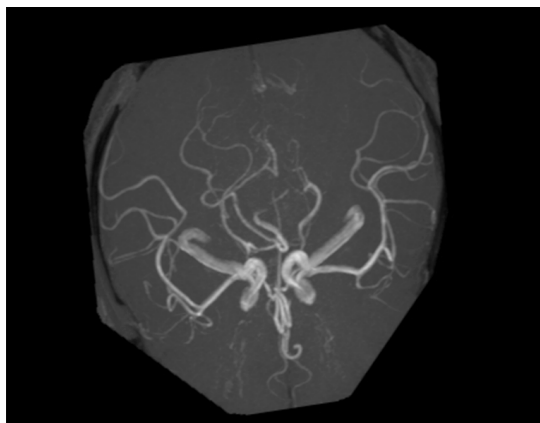


图8 头颅MRA示左侧胚胎型大脑后动脉

Figure 8 MRA of the head suggests the left embryonic posterior cerebral artery

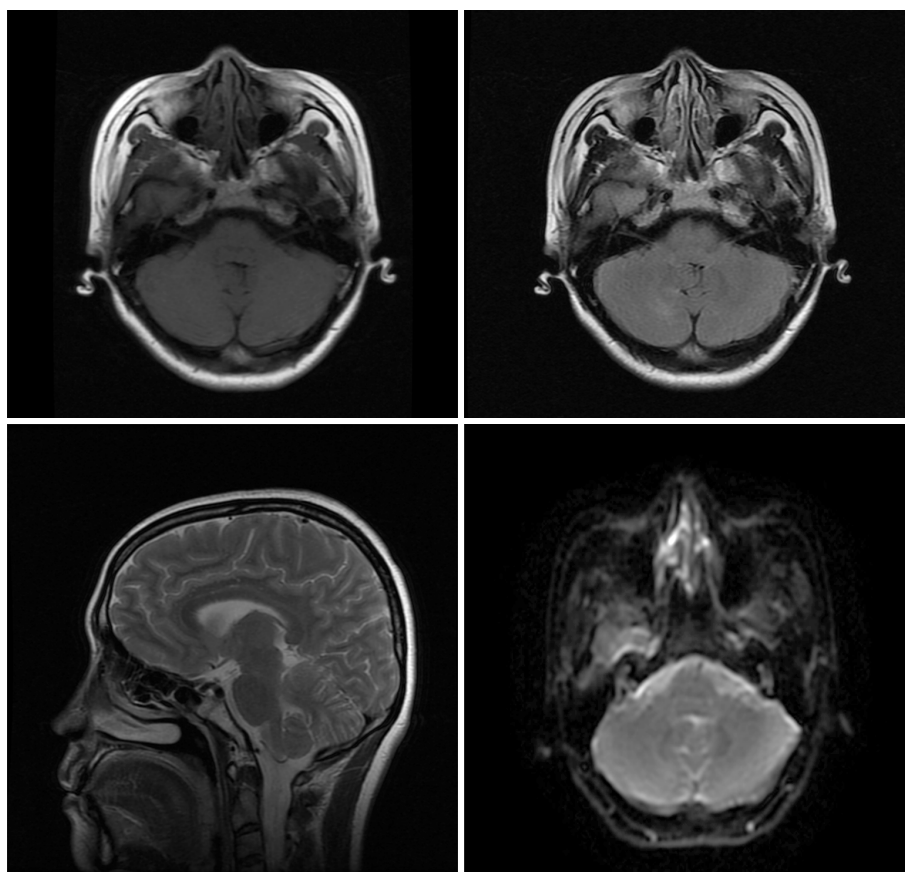


图9 复查头颅MRI示T1 WI, T2 FLAIR, T2 WI及ADC序列均未见明显异常信号改变

Figure 9 MRI reexamination showed no significant abnormal signal change in T1 WI, T2 FLAIR, T2WI and ADC

2 讨论

自Hinchey于1996年首次报道RPLS以来, 随着影像检查手段尤其是MRI技术的快速发展, 该病逐渐受到临床医生的重视及越来越多的被临床报道。本病最常见的诱发因素主要为急性血压升

高、子痫、肿瘤化学药物治疗、肾功能异常、尿毒症、器官移植及免疫抑制剂药物应用等^[4-5], 然而直至目前仍缺乏对本病相对确切的发病率研究^[6]。进一步综合临床资料可知, 本病尽管全年龄段均可发病, 但却具有显著的性别差异, 而特别困扰中青年女性患者^[7], 推测其原因可能与中青年女

性易发妊娠高血压、子痫及合并免疫系统疾病应用免疫抑制剂有关,但深层机制仍待深入研究。

RPLS的发生虽有诸多诱发因素,然其确切的病理机制仍不清楚。目前主流观点有2个。1)脑血管自动调节障碍致灌注紊乱学说。正常情况下,脑血管拥有自动调节功能,在维持正常脑血流灌注中起着重要作用,但是此种自动调节功能也是有限的。在血压急剧升高超过其调节阈值时,即可导致脑血管自动调节功能障碍,一方面可使脑内小动脉扩张,导致脑过度灌注、血管内静水压升高,另一方面对循环血液中血管加压物质敏感性增加造成血管反应性的改变,引起血管舒张的前列腺素缺乏和血管内皮细胞功能紊乱,从而导致血管痉挛及器官灌注不足、凝血机制的激活以及液体渗出,造成局部脑血管痉挛及扩张,血脑屏障被破坏,从而使液体、离子、大分子甚至红细胞等透过血脑屏障而外渗到脑实质内,进而形成脑水肿^[7]。另外,交感神经系统在脑血管自我调节机制中发挥着极为重要的控制性保护作用,在解剖学上颈内动脉供血区的大脑前循环血管壁上的交感神经纤维明显多于椎基底动脉供血区的大脑后循环区域。而血压急骤升高时,交感神经可在一定程度上帮助维持脑血管的自我调节能力。由于椎基底动脉系统在解剖上的“缺陷”,使其所支配的大脑后部脑组织在血压急剧升高时更容易受到高灌注的影响,进而更容易出现血管的渗透性增加,引起血管源性的脑水肿。血压急性和快速升高,超过自动调节的极限是RPLS的一个常见原因,约与75%的病例有关^[8]。结合本例患者临床表现及就诊时的血压状况,即考虑因急性血压升高导致脑血管自动调节障碍引起脑实质高灌注所致。本例患者否认高血压病史,结合其入院后尿常规及血生化检查提示肾功能损伤,初步推测其高血压与慢性肾损伤有关。2)血管内皮损伤致血脑屏障破坏学说。子痫、尿毒症、肿瘤进行靶向化疗及器官移植后应用免疫抑制剂等均可损伤血管内皮,破坏血脑屏障,引起血管源性脑水肿。子痫、尿毒症相关的毒性物质、免疫抑制剂药物包括环孢素A、干扰素- α 、甲氨蝶呤等,或直接损伤血管内皮,或对内皮细胞有直接的毒性作用,导致小动脉和毛细血管损伤,破坏血脑屏障,使局灶性液体及大分子物质渗出,引起血管源性水肿^[9]。另外,贝伐单抗、苏尼替尼、帕唑帕尼等抗血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等化疗药物被广泛用于癌症靶向治疗。

虽然这些药物的不良反应中以高血压和脑出血较为多见,然而其罕见的不良反应——RPLS,近年来亦有报道^[10-11],可能与此类药物不仅可通过损伤血管内皮细胞引起血脑屏障改变,且其引起的血压迅速升高也会损害正常的血脑屏障,导致液体向脑实质渗出,形成脑水肿有关^[12]。此外,糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)作为少见原因亦有并发RPLS的报道,推测可能与DKA诱发的代谢效应及电解质紊乱间接效应,引起血浆促炎性因子白介素10(interleukin 10, IL-10)、IL-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等增高,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过高表达,加剧血管内皮损伤引起血管通透性增高有关^[13-14]。

RPLS的CT和MRI颅脑影像学改变具有鲜明的特征。RPLS的经典CT表现多为双侧顶枕叶区域呈对称性的片状低密度影,而在MRI上多表现为T1加权成像(T1-weighted MR imaging, T1WI)呈低信号, T2WI呈高信号,液体衰减反转恢复(FLAIR)序列显示为不被抑制的点状或片状异常高信号。由于RPLS的病灶多由血管腔内渗入脑间质的液体造成的血管源性水肿引起,细胞外间隙内水分子扩散活动增强,而细胞内水分子扩散受限,因而导致在MRI表观弥散成像(apparent diffusion imaging coefficient, ADC)呈高信号,而弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)呈低或等信号,也支持了血管源性水肿这一学说。然而,这种变化也不是绝对的。近来有一项研究^[15]显示:50例RPLS患者的MRI-DWI显示血管源性水肿占比6.9%,而细胞毒性水肿为9.1%。提示限制性扩散的存在通常与不可逆的脑损伤有关,是预后不良的一种征象。除双侧顶枕叶区域外,其他如额叶(约70%)、颞叶(约65%)、小脑(30%~53%)、基底节区(63%)和中脑(63%)也均有受累的报道^[2]。由于本病实质为血管源性水肿,因而头颅增强扫描病灶一般不强化,但由于血脑屏障被破坏,病灶偶尔也可以出现强化。结合本例患者MRI各个序列平扫及增强扫描未见强化征象结果,考虑为双侧小脑半球血管性脑水肿,且经积极控制血压及脱水降颅压治疗后影像学快速逆转恢复正常,也证实了血管源性脑水肿的判断。

结合RPLS的临床表现及影像学特点,临床仍需与脑血管疾病如后循环脑梗死及脑静脉(窦)血栓形成、可逆性脑血管收缩综合征(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)、病

毒性脑炎等疾病进行鉴别。后循环动脉粥样硬化性脑梗死患者多具有动脉粥样硬化危险因素病史, 脑梗死区域与后循环动脉血管分布区一致, 常同时累及灰白质, 且因病理实质为细胞毒性脑水肿, 因而在MRI-DWI呈高信号, 而ADC呈低信号改变, 与RPLS可以鉴别。此外, 虽然RPLS最常见的神经影像学异常主要以双侧顶枕叶皮层下白质为主, 但距状沟和旁中央枕叶结构通常不受累, 这也是RPLS与双侧大脑后动脉梗死在影像学上的重要鉴别点^[1]。脑静脉(窦)血栓形成患者多有血液高凝状态危险因素, 影像学改变在CT上可表现为绳索征、三角征、静脉窦高密度影等直接征象, 间接征象表现为静脉性梗死、出血性梗死、大脑镰致密及小脑幕增强; 早期MRI可表现为静脉窦流空效应消失, 晚期流空效应可以再次出现, 而MRV目前被认为是最好的无创性脑静脉成像, 可直接显示静脉窦狭窄、闭塞、血栓形成等征象, 而RPLS的静脉系统则无上述改变^[16]。RCVS作为极易与RPLS混淆的一种脑病综合征, 亟需临床医师鉴别。RCVS患者头痛程度多为“霹雳样头痛”, 多与血管活性药物应用及交感神经活动增强有关。其脑动脉影像学CTA/MRA/DSA变化为非动脉硬化性、非炎症性脑动脉可逆性多灶性节段性狭窄, 典型表现呈“串珠样”改变, 多在3个月内恢复正常^[17]。病毒性脑炎患者于发病前多有上呼吸道感染、口腔黏膜或生殖器黏膜疱疹感染病史, 影像学病灶以额叶眶部、颞叶内侧及边缘系统灰质受累为主。此外, 结合脑电图提示以额、颞叶损害为主的局灶性慢波及癫痫样放电, 腰椎穿刺脑脊液检查提示白细胞数轻度增多, 糖和氯化物基本正常, 抗病毒药物治疗有效等方面可以和RPLS进行鉴别^[16]。

目前对于RPLS的治疗尚缺乏特异性方案, 主要以对症处理为主。如积极应用降压药物控制高血压, 应用甘露醇和地塞米松等有助于减轻血管源性水肿降低颅内压, 加用抗癫痫药物如丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦等积极控制癫痫发作, 在神经影像学检查恢复正常后可以停用抗癫痫药物。此外需积极寻找原发病因并积极处置, 如因免疫抑制剂及化疗药物所致者, 需立即停用或减量。结合本例患者入院时主要以高血压为主, 因而在给予积极降血压及脱水降颅压等对症治疗后, 症状快速缓解且未反复, 治疗6 d后复查头颅MRI亦显示影像学恢复正常。

由于本病临床症状及影像学呈现可逆性的特点, 因而RPLS的预后一般较好, 经及时诊断、迅

速控制血压、快速减轻脑水肿或停用引起发病的药物等积极处置, 大多数患者可在2~8 d内完全恢复, 但也有约10%~20%的患者会遗留有持续性神经后遗症^[18]。

综上所述, RPLS虽是一种比较少见的临床症状群, 其临床表现虽然繁杂但影像学特征却是比较典型, 因而在临床实践中, 了解和掌握本病的临床症状和特征性神经影像对于避免误诊和延误治疗至关重要。希望借此案例报道可使临床医师加深对本病的认知, 拓宽诊疗思路, 提高临床诊疗水平。

参考文献

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334: 494-500.
2. Ollivier M, Bertrand A, Clarencon F, et al. Neuroimaging features in posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373: 188-200.
3. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(4): 904-912.
4. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review[J]. *Semin Neurol*, 2011, 31(2): 202-215.
5. Marrone LC, Gadonski G, Diogo LP, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Differences Between Pregnant and Non-Pregnant Patients[J]. *Neurol Int*, 2014, 6(1): 5376.
6. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. In: Vincent JL. editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer, 2011: 631-653.
7. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature[J]. *Lupus*, 2008, 17(2): 139-147.
8. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1036-1042.
9. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19(3): 415-417.
10. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents[J]. *Target Oncol*, 2011, 6(4): 253-258.
11. Seet RC, Rabinstein AA. Clinical features and outcomes of posterior

- reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment[J]. QJM, 2012, 105(1): 69-75.
12. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review[J]. Can Assoc Radiol J, 2017, 68(2): 147-153.
 13. Sathyanarayana SO, Sreenivas PK, Uddappa AM. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Complicating Diabetic Ketoacidosis. Indian Pediatr, 2019, 56(3): 244-246.
 14. Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, et al. Cytokine Response to Diabetic Ketoacidosis and Its Treatment[J]. Clin Immunol, 2003, 108(3): 175-181.
 15. Kastrup O, Schlamann M, Moeninghoff C, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: The Spectrum of MR Imaging Patterns[J]. Clin Neuroradiol, 2015, 25(2): 161-171.
 16. 吴江. 神经病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:180-196. WU Jiang. Neurology [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 180-196.
 17. Belliston S, Sundararajan J, Hammond N, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in Association With Fingolimod Use[J]. Int J Neuroscience, 2017, 127(9): 831-834.
 18. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical and Radiological Manifestations, Pathophysiology, and Outstanding Questions[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(9): 914-925.

本文引用: 张兰坤, 肖婧, 丁彩霞, 单华, 盛蕾. 表现为孤立性双侧小脑肿胀的可逆性后部白质脑病1例报道及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3320-3326. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.038

Cite this article as: ZHANG Lan-Kun, XIAO Jing, DING Cai-Xia, SHAN Hua, SHENG Lei. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with solitary bilateral cerebellar swelling: a case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3320-3326. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.038