

· 论著 ·

川崎病合并可逆性胼胝体压部病变综合征1例伴文献复习

许涛 张林*

无锡市儿童医院心血管内科 (江苏 无锡 214000)

【摘要】目的 总结1例川崎病(KD)合并可逆性胼胝体压部病变综合征(RESLES)的临床及影像学特征, 并进行文献复习。**方法** 回顾性分析2021年2月就诊于无锡市儿童医院心血管内科的1例KD合并RESLES儿童的临床资料。查阅国内外相关文献数据库, 共收集已报道的KD合并RESLES 9例患儿的临床及影像学特点, 并进行分析。**结果** 本例患儿基础疾病为川崎病。病程第1天起有反复头痛、头晕、轻度嗜睡等脑病表现, 行头颅MRI检查显示胼胝体压部卵圆形片状异常信号影, DWI稍高信号, T₂WI稍高信号, ADC稍低信号, 符合KD合并RESLES诊断。予人免疫球蛋白及大剂量阿司匹林治疗后患儿症状好转, 无冠状动脉及神经系统并发症, 2周后复查头颅MRI患儿胼胝体压部异常信号消失。文献检索共计5篇文献合并本文1例共计9例患儿, 均为川崎病病程中出现嗜睡、幻觉、言语障碍等神经系统症状, 行头颅MRI检查提示RESLES, 经对症治疗后短期内症状好转, 复查头颅MRI胼胝体压部异常信号消失。**结论** KD合并RESLES临床罕见, 病程中如出现神经系统症状时应注意排查, 确诊依赖于头颅MRI, 治疗上以治疗原发病和对症治疗为主, 短期内可完全恢复。

【关键词】 川崎病; 胼胝体压部; 可逆性胼胝体压部病变综合征

【中图分类号】 R725.4

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.003

Case Report of Kawasaki Disease Combined with Reversible Corpus Callosum Lesion Syndrome and Literature Review

XU Tao, ZHANG Lin*

Department of Cardiovascular Medicine, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214000, JiangSu Province, China

Abstract: Objective This study aims to summarize the clinical and imaging features of a case of Kawasaki disease(KD)combined with reversible corpus callosum lesion syndrome(RESLES), and review the literature. **Methods** We analyzed the clinical data of a child diagnosed with KD complicated with RESLES in Wuxi Children's Hospital on February 2021.the clinical and rsdiolodic data of 9 pediatric patients with the disgnose of KD complicated with RSELES reported all over the world were also analyzed. **Results** The underlying diseases of the patient was Kawasaki disease. From the first day of the disease course, there were repeated headache, dizziness, mild lethargy and other encephalopathy manifestations.We arranged a cranial MRI for the child,It showed oval abnormal signal shadow in the splenium of corpus callosum, slightly hyperintensity on DWI, slightly hyperintensity on T₂WI, and slightly hypointensity on ADC,which was consistent with the RESLES diagnosis.After treatment with human immunoglobulin and high-dose aspirin, the symptoms of the child improved, and no coronary artery or nervous system complications were found. cranial MRI was reexamined after two weeks,the abnormal signal of the splenium of corpus callosum disappeared.A total of 9 children were reported in the world,They were all suffer from such nervous system symptoms as drowsiness, hallucination and speech disorder in that course of Kawasaki disease, and the cranial MRI examination showed RESLES,After symptomatic treatment, the symptoms improved in a short period of time, and the abnormal signals in the corpus callosum on cranial MRI were disappeared after reexamination. **Conclusion** Kawasaki disease combined with RESLES is rarely reported. We should pay attention to the possibility of RESLES if children with Kawasaki disease present with severe neurological symptoms.The diagnosis depends on cranial MRI. The treatment focuses on the primary disease and symptomatic treatment. the patients can completely recover within a short period of time.

Keywords: Kawasaki Disease; Corpus Callosum; Reversible Corpus Callosum Lesion Syndrome

可逆性胼胝体压部病变综合征(reversible corpus callosum lesion syndrome, RESLES)是一种多种病因引起的累及胼胝体压部(corpus callosum, SCC)可逆性改变为特征的临床-影像学综合征。由Garcia-Monco等在2011年提出^[1], 近年来逐渐为临床所认识。其临床表现多样而不典型, 症状持续≥12 h可诊断为伴轻型脑炎/脑病的可逆性胼胝体压部病变(mild encephalitis/encepha-lopathy with a reversible splenial lesion, MERS)。2012年Hoshino等^[2]提出的MERS诊断标准: (1)神经系统症状起病, 如意识障碍、抽搐、幻觉、言语障碍等; (2)神经系统症状于10天内完全恢复且无任何后遗症; (3)急性期头颅MRI有胼胝体压部高信号而T1和T2信号改变轻微; (4)可累及整个胼胝体或对称性白质病变; (5)1周左右病变消失, 无明显萎缩性改变信号。根据其影像学特点将其分为 I 型(仅累及胼胝体压部)和 II 型(胼胝体压部受累外对称性白质病变)。不论 I 型还是 II 型, 该疾病病变均可逆, 预后良好。目前川崎病(Kawasaki disease, KD)合并RESLES临床报道罕见, 本文通过回顾性研究1例川崎病合并RESLES患儿的诊疗资料, 并结合国内外相关文献进行总结分析, 以提高对该类疾病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究。患儿, 女, 6岁10月, 因“发热、头痛、呕吐1天”于2021-02-06入住无锡市儿童医院神经内科。患儿入院前1天发热, 热峰39.3℃, 伴有前额部阵发性胀痛, 有头晕, 无视物变形、旋转, 无黑朦、晕厥, 无幻觉或肢体感觉异常, 步态正常, 有非喷射性呕吐3次, 以“颅内感染?、脓毒血症”收入院。病程第3天患儿出现躯干部皮肤斑疹并进行性增多; 颈部及锁骨上淋巴结肿大; 手足硬肿。病程第4天患儿出现双眼干性结膜炎; 口唇干红、杨梅舌。考虑诊断“川崎病”, 遂转入儿心内科治疗。病程中患儿无咳嗽, 无腹泻, 食纳尚可, 大小便正常。

患儿于2021-02-10日转入儿心内科时查体: 体温38.7℃, 脉搏120次/分, 呼吸28次/分, 血压96/62mmHg, 体重19.5kg。神志清, 轻度嗜睡, 对答正常, 全身皮肤散在斑疹, 卡疤无充血、水肿。颈软, 双眼结膜充血, 无分泌物。口唇干红、皲裂, 杨梅舌, 双侧扁桃体II°肿大, 无分泌物。双侧颈部及左侧锁骨上可触及数枚肿大淋巴结, 最大约2cm*3cm, 活动度尚可, 无触痛。心肺查体无特殊。腹软, 全腹无压痛, 肝脏肋下3cm, 质

【第一作者】 许涛, 男, 主治医师, 主要研究方向: 川崎病、先心介入。E-mail: 791503027@qq.com

【通讯作者】 张林, 女, 主治医师, 主要研究方向: 癫痫、自身免疫性脑炎。E-mail: 504186366@qq.com

软,墨菲氏征阴性,脾肋下未及。掌趾红斑伴有手足硬肿,无膜状脱皮。颅神经检查正常,四肢肌力、肌张力正常。深浅感觉检查正常,脑膜刺激征阴性,深浅反射检查正常,病理征阴性。主要辅助检查:血常规:WBC $23.42 \times 10^9/L$ 、N90.7%、L3.0%、Hb131g/L、PLT $152 \times 10^9/L$ 、CRP 138mg/L。肝功能:ALT 1059U/L,AST 1978U/L、ALB 39g/L、BA 283.2umol/L, TBIL 23umol/L。电解质:血钠 137.2mmol/L。血沉:65mm/h。血氨 71umol/L。NT-proBNP 1017pg/ml。病原学检查均阴性。脑脊液检查患儿家属拒绝。颈部B超:双侧颈部皮下低回声团块,较大约 $23 \times 28mm$ 。心电图:正常范围心电图。急性期及恢复期心超:左右冠状动脉均在正常范围内。头颅MRI:胼胝体压部异常信号,考虑RESLES(图1)。脑电图检查:异常儿童脑电图:背景节律偏慢(图2)

治疗及随访:入院后予头孢匹胺抗感染,甘草酸二铵保肝治疗,患儿头痛、头晕好转但仍有反复发热,并出现各川崎病典型症状体征。诊断RESLES后未予特殊治疗。确诊川崎病后停用头孢匹胺,予大剂量阿司匹林及人免疫球蛋白治疗,予丙球应用后次日患儿体温恢复正常,未再诉有头晕、头痛,02-14日患儿出院。出院后定期随访至今,患儿心超冠状动脉内径正常。出院后2周患儿复查头颅MRI正常。

1.2 文献检索 以“Kawasaki disease”、“reversible splenic lesion syndrome”、“mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion”为检索词,在生物医学文献数据库(PubMed)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网、万方数据知识服务平台中进行检索,共检索到国内文献0篇,国外文献5篇,包括本文1例在内共报告川崎病合并可逆性胼胝体压部病变综合征9例^[3-7](表1)。

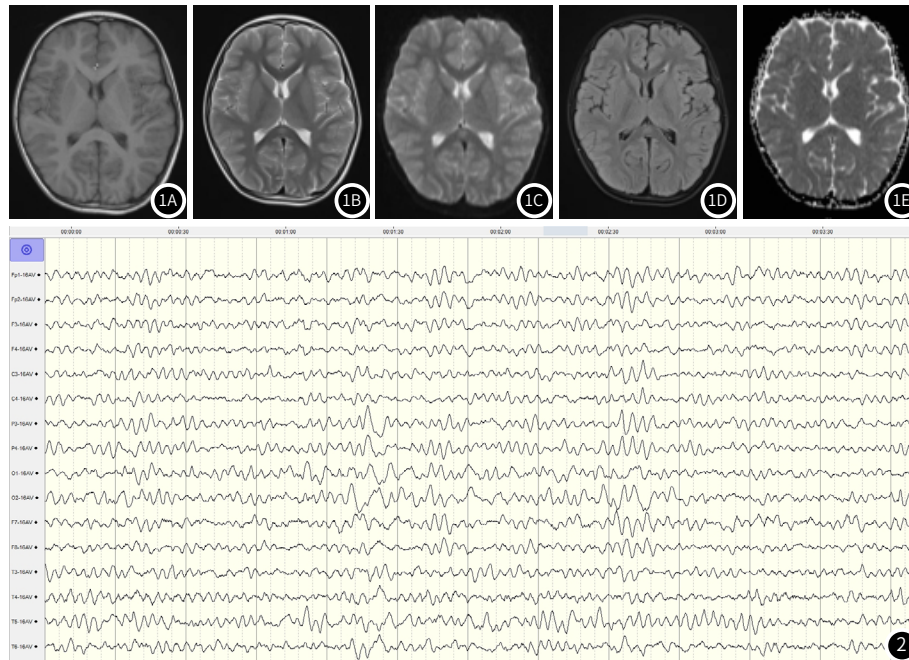


图1 KD合并RESLES急性期患儿头颅MRI结果: SCC见卵圆形片状异常信号影。图1A: T₁WI 等信号;图1B: T₂WI 稍高信号;图1C: DWI稍高信号;图1D: T₂ Flair稍高信号;图1E: ADC稍低信号。**图2** KD合并RESLES患儿脑电图结果:背景活动偏慢:清醒安静闭目状态下双侧枕区6-7Hz低-中波幅混合节律,左右大致对称。

表1 国内外文献报道的KD合并RESLES 9例临床资料

	年龄	性别	神经系统症状	血Na+最低值 (mmol/L)	脑电图	脑脊液	RESLES 分型	治疗	神经系统后遗症	CAL	文献
1	14	女	头痛视觉幻觉	128	正常	正常	I 型	IVIG 1.8g/kg	无	RCA 8mm LAD 5mm	3
2	7	女	呕吐 嗜睡 谵妄 视觉幻觉 情绪障碍	131	弥漫性慢波	正常	I 型	IVIG 2g/kg	无	无	4
3	2	女	谵妄 嗜睡 视觉幻觉	134	正常	正常	I 型	IVIG 2g/kg*2次 mPSL(用法未描述)	无	无	5
4	7	女	谵妄 嗜睡 视觉幻觉	129	弥漫性慢波	正常	I 型	IVIG 2g/kg	无	无	5
5	8	男	谵妄 嗜睡 言语障碍	119	额区慢波	正常	I 型	IVIG 2g/kg*3次 CSA IFX	无	冠脉扩张5mm	5
6	10	女	谵妄 嗜睡 视觉幻觉 情绪障碍 言语障碍	127	弥漫性慢波	正常	II 型	IVIG 2g/kg*2次	无	无	5
7	2	女	惊厥 言语障碍	133	枕-顶区慢波	正常	I 型	IVIG 2g/kg mPSL 30mg/kg*d*3d	无	无	6
8	2	女	嗜睡 言语障碍	131	未描述	正常	I 型	IVIG 2g/kg mPSL 30mg/kg*d*3d	无	无	7
9	6	女	呕吐 嗜睡 头晕 头痛	137	背景节律慢	未做	I 型	IVIG 2g/kg	无	无	本文

注: IVIG: 人免疫球蛋白; mPSL: 甲泼尼龙; CSA: 环孢素A; IFX: 英夫利西单抗; CAL: 冠状动脉病变; RCA: 右冠状动脉; LAD: 左前降支。

2 讨论

川崎病是一种发病机制不明的急性发热性全身性血管炎性疾病,临床表现以抗生素治疗无效的发热、双眼干性结膜炎、口唇及口腔黏膜病变、多形性皮疹、颈部淋巴结肿大及肢端病变为主要特点。冠状动脉损害是其主要且最重要的并发症,除此之外,全身多个系统均可受累。神经系统受累主要表现为无菌性脑膜炎、单侧面神经炎、惊厥、共济失调等^[8-9]。有研究认为在川崎病急性期合并神经系统并发症的患儿其冠脉损害的发生率较高(19%)^[10],而Takanashi J^[5]研究认为KD合并RESLES也似乎有着更高的冠脉损害发生率。

RESLES是一种新的临床影像学综合征,病因复杂,儿童患者以轮状病毒、流感病毒、EB病毒、支原体等感染诱发常见,此外癫痫发作及抗癫痫药物的应用亦是常见原因^[11],而其在川崎病患者中罕有发现。本文报道患儿,根据其症状体征及实验室检查,符合KD^[12]和RESLES的诊断标准。包括本文1例目前共有9例KD合并RESLES/MERS患儿报道。9例患儿中8例为女性,尚需更多样本研究其有无性别差异。发病年龄2-14岁,平均年龄 6.4 ± 3.8 岁,相较于川崎病5岁以下的好发年龄偏大,可能与RESLES发病机制有关(婴幼儿神经纤维髓鞘发育不成熟)。神经系统症状以谵妄、嗜睡等非特异性症状为主,部分患儿表现为言语障碍(4/9)、视觉幻觉(5/9)、情绪障碍(2/9)、抽搐(1/9)等,这与胼胝体联络两侧大脑半球间的运动、感觉、语言以及视听等功能受损有关。文献所述患儿神经系统症状持续时间短,均无遗留神经系统后遗症,这也与其胼胝体的影像学特征相一致。

KD合并RESLES发病机制尚不明确。根据既往对其他病因引起的RESLES研究认为,细胞毒性脑水肿尤其是兴奋性神经毒素脑水肿为本病重要的病理生理机制,由于胼胝体压部的髓鞘中含水量多且对于水电解质紊乱自我调控能力差,导致此部位更容易发生髓鞘层的分离和髓鞘间隙水肿,但其并不会导致神经纤维损伤^[13]。有学者研究认为感染所致炎症细胞的浸润、血液中炎症因子的释放、氧化应激等参与了RESLES中细胞毒性脑水肿的发病机制^[14-15]。而在川崎病中,急性期全身免疫系统的激活是其中心特征,其病理检查可见血管周围大量的炎症细胞浸润^[16],血液中多种促炎细胞因子及趋化因子如肿瘤坏死因子- α 、血管内皮生长因子、白介素-1、白介素-6、基质金属蛋白酶9显著升高,导致血管内皮细胞的损伤、血管渗漏、低白蛋白血症^[17]。而这些病理生理机制均可以导致患儿组织水肿表现,既往在川崎病组织病理学检查中也确实发现了脑水肿表现^[18]。此外,Sato T等认为川崎病患儿由于自身的脑血管炎导致的脑灌注压降低也有可能引起RESLES^[4]。低钠血症亦被认为是RESLES重要发病机制^[19],而在川崎病中,低钠血症亦常见,且低钠血症的川崎病患者有较高的冠脉损害和川崎病休克综合征发生率^[20-21]。本文中,以 $134-144 \text{ mmol/L}$ 为标准值^[6],10例患儿中有7例患儿存在低钠血症,提示低钠血症可能参与了川崎病合并RESLES的发病过程。

RESLES由于其症状的自限性且不遗留神经系统后遗症,一般无特异性治疗,临床主要针对原发病治疗和对症治疗为主。有学者给予部分神经系统症状重的患儿以糖皮质激素或人免疫球蛋白治疗,预后较好^[22-23]。在川崎病中,人免疫球蛋白是川崎病的标准治疗之一,糖皮质激素在IVIG无反应型川崎病及重症川崎病中的有效性和安全性也得到确认,这与RESLES的治疗有着良好的共性。本文川崎病合并RESLES的9例患儿中,所有患儿均给予了人免疫球蛋白治疗,有2例患儿因为抽搐、言语障碍等另给予甲泼尼龙 $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 冲击治疗,所有患儿短期内复查头颅MRI胼胝体异常信号均消失,无神经系统后遗症出现。目前川崎病合并RESLES积累病例较少,糖皮质激素应用的必要性和剂量选择尚有待进一步评估。

本文通过我院1例结合既往报道的9例川崎病合并RESLES患儿的临床、影像学特点进行分析,以期增加我们对于这类疾病的认识。期待后续更多相关病例的积累,进行进一步的临床、放射学和免疫学研究,以明确川崎病合并RESLES的发病率、机制和预后。

参考文献

- [1] Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, et al. Reversible splenic lesion syndrome (RESLES): what's in a name? [J]. J Neuroimaging, 2011, 21 (2): 1-14.
- [2] Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes [J]. Brain and development, 2012, 34 (5): 337-343.
- [3] Itamura S, Kamada M, Nakagawa N. Kawasaki disease complicated with reversible splenic lesion and acute myocarditis [J]. Pediatric cardiology, 2011, 32 (5): 696-699.
- [4] Sato T, Ushiroda Y, Oyama T, et al. Kawasaki disease-associated MERS: pathological insights from SPECT findings [J]. Brain and Development, 2012, 34 (7): 605-608.
- [5] Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, et al. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) [J]. Journal of the neurological sciences, 2012, 315 (1-2): 167-169.
- [6] Kurokawa Y, Masuda H, Kobayashi T, et al. Effective therapy with infliximab for clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion in an infant with Kawasaki disease [J]. Nihon Rinsho Men'eki Gakkai Kaishi= Japanese Journal of Clinical Immunology, 2017, 40 (3): 190-195.
- [7] Yoshihara S, Fujita Y, Miyamoto K, et al. Kawasaki disease with mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion in a 2-year-old girl [J]. Indian Journal of Pediatrics, 2021, 88 (7): 718-718.
- [8] Liu X, Zhou K, Hua Y, et al. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study [J]. Pediatric Rheumatology, 2020, 18 (1): 1-8.
- [9] McDONALD J B, PIKE M. Neurological complications of Kawasaki disease [J]. Archives of disease in childhood, 1998, 79 (2): 198.
- [10] 今井一徳. 他: 川崎病急性期に急性脳症を来した 1 症例 [J]. 日小児救急医学会誌, 2009, 8: 50-55.
- [11] 刘辉, 朱建忠. 儿童可逆性胼胝体压部病变综合征的MRI诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (3): 86-88, 116.
- [12] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会风湿学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组, 等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60 (1): 6-13.
- [13] Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, et al. Cytotoxic lesions of the corpus callosum that show restricted diffusion: mechanisms, causes, and manifestations [J]. Radiographics, 2017, 37 (2): 562-576.
- [14] Miyata R, Tanuma M, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) [J]. Brain and Development, 2012, 34 (2): 124-127.
- [15] Morichi S, Kawashima H, Ioi H, et al. High production of interleukin-10 and interferon- γ in influenza-associated MERS in the early phase [J]. Pediatrics International, 2012, 54 (4): 536-538.
- [16] Rivas M N, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models [J]. Nature Reviews. Rheumatology, 2020: 1.
- [17] Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease [J]. Clinical & Translational Immunology, 2021, 10 (5): e1284.
- [18] Amano S, Hazama F. Neural involvement in Kawasaki disease [J]. Pathology International, 1980, 30 (3): 365-373.
- [19] Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al. Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia [J]. Brain and Development, 2009, 31 (3): 217-220.
- [20] 张国海, 徐强, 任跃, 等. 川崎病低钠血症诊治分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23 (6): 452-453.
- [21] 李薇, 刘琰, 谭卫群, 等. 川崎病休克综合征的实验室指标及超声特点分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34 (19): 1476-1479.
- [22] 张坤, 丁昌红, 陶晓娟, 等. 儿童伴胼胝体压部可逆性病变的轻度肺炎/脑病25例临床分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32 (12): 898-902.
- [23] Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes [J]. Brain and Development, 2009, 31 (7): 521-528.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 姚丽娜)