

- regulator recruitment [J]. *Hum Mol Genet*, 2004,13(24):3139-3149.
- [6] ULINSKI T, LESCURE S, BEAUFILS S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(2):497-503.
- [7] EDGHILL EL, BINGHAM C, ELLARD S, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes[J]. *J Med Genet*, 2006,43(1):84-90.
- [8] EL-KHAIRI R, VALLIER L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 β in disease and development[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016,18(Suppl 1):23-32.
- [9] BELLANNÉ-CHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER J F, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations[J]. *Ann Intern Med*, 2004,140(7):510-517.
- [10] KANTHIMATHI S, BALAMURUGAN K, MOHAN V, et al. Identification and molecular characterization of HNF1B gene mutations in Indian diabetic patients with renal abnormalities[J]. *Ann Hum Genet*, 2015,79(1):10-19.
- [11] WANG C, ZHANG R, LU J, et al. Phenotypic heterogeneity in Chinese patients with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012,95(1):119-124.
- [12] YORIFUJI T, HIGUCHI S, KAWAKITA R, et al. Genetic basis of early-onset, maturity-onset diabetes of the young-like diabetes in Japan and features of patients without mutations in the major MODY genes: Dominance of maternal inheritance[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018,19(7):1164-1172.

(收稿日期:2020-12-08 修回日期:2021-04-10)

• 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.037

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210222.1712.008.html>(2021-04-23)

噬血细胞综合征合并桥脑中央髓鞘溶解症 1 例报道

张砾丹,张红宾[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液科 400016)

[关键词] 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性;桥脑中央髓鞘溶解症;低钠血症

[中图分类号] R559;R741.02

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2021)13-2338-03

噬血细胞综合征(HLH)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,是由原发或继发性免疫异常引起的淋巴细胞,单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎性细胞因子而引起的一系列炎性反应,最终导致组织浸润和多器官系统衰竭^[1]。HLH可根据触发因素不同而分为原发性(遗传性)和继发性(获得性)。原发性HLH中常由基因缺陷所引起。继发性HLH可继发于各种感染、肿瘤、自身免疫性疾病等,其中感染相关HLH是最常见的形式^[2]。临床上以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少、凝血功能障碍、肝功能不全、神经功能紊乱、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症以及在骨髓、肝、脾、淋巴结组织中发现噬血现象为主要特征^[3]。HLH是一种进展迅速的高致死性疾病,即使积极接受治疗的患者死亡率也较高。

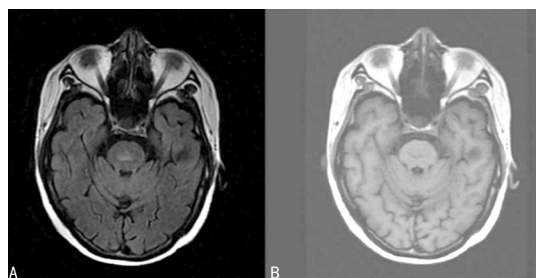
桥脑中央髓鞘溶解症(CPM)是一种由脑干神经细胞髓鞘损伤引起的神经系统疾病,是桥脑中央罕见的对称性脱髓鞘疾病。CPM主要的病理特征为桥脑

中央髓鞘破坏和少突胶质细胞丢失,并伴有充满脂肪的巨噬细胞,其病灶多为对称且界限清晰。CPM在普通人群中的患病率为0.25%~0.50%,其病因最初被认为是酒精性中毒和慢性营养缺乏,但后来发现低钠血症快速纠正以及过度纠正是其主要原因,其他原因常为高渗透压血症以及渗透压波动较大^[4-5]。临床症状可能存在多样,常见的临床表现为意识障碍、假性球麻痹和四肢瘫痪。此病进展迅速,预后较差,可能导致永久性认知功能损害。在此,报道1例在HLH治疗过程中出现CPN的患者。

1 病例资料

患者,女,51岁,2019年8月患者因间断发热入院,入院后相关检查示三酰甘油(TG)2.81 mmol/L,铁蛋白8 763 ng/mL,可溶性CD25>7 500 U/mL,NK细胞活性减低,骨髓穿刺涂片:骨髓增生活跃,可见少量异常淋巴细胞,易见组织吞噬以及噬血现象。根据患者临床症状以及实验室检查,该患者可明确诊

断为 HLH,明确诊断后予以 HLH-2004 方案治疗,治疗期间复查患者铁蛋白较初诊时有下降趋势。患者使用依托泊苷化疗 8 次后,于 2019 年 11 月 8 日再次入院。入院后相关检查结果示,WBC 0.3×10^9 ,血红蛋白 60 g/L,血小板计数 160×10^9 ,TG 2.01 mmol/L,铁蛋白 25 921 ng/mL,钾 3.3 mmol/L,钠 120 mmol/L,氯 86 mmol/L。入院后立即予以口服以及静脉输注 10% 氯化钠,次日复查电解质示:钠 132 mmol/L,氯 104 mmol/L。结合患者白细胞和血红蛋白降低,TG 以及铁蛋白均较前有升高,复查骨髓涂片示:骨髓增生欠缺,粒系核浆发育不平衡伴成熟受阻,组织细胞占 8%,可见吞噬现象,异性淋巴细胞占 5%,考虑 HLH 复发,予以静注人免疫球蛋白 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续冲击治疗 3 d,并予以亚胺培南西司他丁钠、替考拉宁、氟康唑联合抗感染,后于 2019 年 11 月 19 日再次予以 EP(依托泊苷+甲泼尼龙)+环孢素治疗。患者于住院期间(2019 年 11 月 26 日)诉双下肢乏力,伴肌肉萎缩,查体:神志清醒,满月面容,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。颈阻(-),双侧腱反射对称,双上肢腱反射(++),双下肢腱反射(+).四肢肌肉容积减少,以近端肌肉为主,四肢肌力 5 级,无感觉障碍,双侧病理征(-)。追问患者病史,患者诉于确诊 HLH 并使用激素后,逐渐开始出现四肢乏力伴肌萎缩,以双下肢为主。完善头颅 MRI 检查示(图 1):脑桥内见斑片状长 T1、长 T2、flair 高信号影,DWI 呈稍高信号,增强后未见明显强化,考虑脑桥中央髓鞘溶解综合征可能,炎症待排。但因患者既往未行头颅 CT/MRI 检查,故暂无法明确患者双下肢乏力症状为 CPN 引起或因长期使用激素所致。遂继续予以甲泼尼龙治疗,后患者于住院期间病情加重,多次复查 TG 以及铁蛋白水平均较高,复查胸部 CT 提示双肺弥漫分布大片状致密影,后患者出现呼吸衰竭,最终死亡。



A: T1FLAIR; B: T2Flair.

图 1 患者头颅 MRI 影像学结果

2 讨论

HLH 患者当其出现累及中枢神经系统的症状时,其中较常见的包括:头痛、脑脑膜炎、意识障碍、癫痫发作、共济失调、肢体瘫痪、颅神经受损、眼震、颅内压增高、易怒、记忆力减退等^[6-7]。但出现桥脑中央溶解症的患者在国内外较少有报道。桥脑中央溶解症发病率低,临床上罕见,与年龄、性别无明显关系。

CPM 特征性病理变化是位于桥脑基底部的病灶脱髓鞘改变,而神经细胞、轴突和血管结构相对保留完整,病变呈对称性分布^[8]。目前 CPM 的发病机制尚未完全明确,其发病原因可能与电解质紊乱、低钠血症纠正过快、慢性酒精中毒、长期营养不良、自身免疫系统病等,也可能与肝肾衰竭、肝移植、败血症、霍奇金病、大面积烧伤和恶性肿瘤有关,其中低钠血症为引起 CPM 最常见的原因^[9-11]。CPM 通常表现为共济失调、昏迷、反射减退、构音障碍、言语障碍、嗜睡、眼肌麻痹或者四肢瘫痪,部分患者也可无症状^[12-13]。目前随着头颅 CT/MRI 的检查技术的提高以及广泛应用,CPM 的诊断率逐渐提高,MRI 检查对 CPM 的诊断较 CT 更准确,MRI 对检测髓鞘溶解症非常敏感,一些表现为轻度甚至无症状的患者通过 MRI 检查而被发现^[9]。CPM 在 MRI 上表现为桥脑基底中央区出现对称分布的异常信号,T1 呈等、低信号,T2 及 T2 FLAIR 序列呈高信号,边缘清楚,形态多样^[14]。CPM 的预后与临床表现严重程度、原发病及影像学结果均无关^[15]。因 CPM 发病机制尚未明确,故对于该病暂无有效的治疗方式,需以预防为主,并积极处理原发疾病,纠正电解质紊乱等。现已有文献指出予以糖皮质激素、促甲状腺素释放激素、免疫球蛋白、血浆置换以及营养神经等对症支持治疗有一定的疗效^[16-17]。为预防该疾病的发生,一些学者认为需健康膳食,减少饮酒,如出现低钠血症不可纠正过快,慎重应用高渗透性盐水,限制液体总入量^[18]。本例患者有 HLH 基础疾病,在疾病治疗期间出现双下肢乏力症状以及肌萎缩表现,头颅 MRI 检查提示 CPN 可能,结合患者考虑诊断为 CPN 之前存在低钠血症,故不排除患者 CPN 为过快纠正低钠血症所引起。该患者在确诊为 HLH 后予以化疗后疾病控制尚可,后期 HLH 进展,且合并严重肺部感染,最终患者因呼吸衰竭死亡。虽然患者死亡原因可能并非由 CPN 引起,但 CPN 可能在疾病进程中加速了 HLH 的进展。故临床医生需意识到血液系统疾病进程中也可能出现桥脑髓鞘中央溶解综合征,在其他疾病的治疗过程中,需预防桥脑中央溶解综合征的发生,为患者提供最佳的预后。

参考文献

- [1] CAMPO M, BERLINER N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Hematol Oncol Clin North Am. 2015,29(5):915-925.
- [2] JANKA G E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annu Rev Med,2012,63:233-246.
- [3] AL-SAMKARI H, BERLINER N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annu Rev Pathol,2018,13:27-49.

- [4] HURLEY R A, FILLEY C M, TABER K H. Central pontine myelinolysis: a metabolic disorder of myelin[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(4): 369-374.
- [5] Raciti Loredana, Pizzurro Roberto, Occhipinti Flavia, et al. A multidisciplinary advanced approach in central pontine myelinolysis recovery: considerations about a case report. [J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2020. Doi: 10. 1080/17483107.
- [6] JOVANOVIĆ A, KUZMANOVIĆ M, KRAVLJANAC R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 233-237.
- [7] CAI G, WANG Y N, LIU X J, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(8): 1279-1285.
- [8] 徐俊, 徐华燕, 郎森阳. 桥脑中央髓鞘溶解症[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(2): 190-192.
- [9] SINGH T D, FUGATE J E, RABINSTEIN A A. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(12): 1443-1450.
- [10] KAWATA E, ISA R, YAMAGUCHI J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with central pontine myelinolysis: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2015, 9(1): 131.
- [11] VLADIMIROV T, DREIKORN M, STAHL K, et al. Central pontine myelinolysis in a patient with bulimia: Case report and literature review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 192: 105722.
- [12] LAMBECK J, HIEBER M, DREBING A, et al. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(35-36): 600-606.
- [13] FERSINI F, GOVI A, TSOKOS M. Central pontine myelinolysis [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2015, 11(1): 130-132.
- [14] 胡丽, 吴德红, 余刚, 等. CT 和 MRI 对桥脑中央髓鞘溶解症的诊断价值 [J]. *CT 理论与应用研究*, 2016, 25(2): 227-233
- [15] 郭筱华, 赵忠新. 脑桥中央髓鞘溶解症的流行病学、发病机制和临床特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(4): 275-277.
- [16] Shah P, Jacobs C, Ataya A. More haste, less speed: hyponatraemia and osmotic demyelination [J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2213.
- [17] 滕振杰, 董艳红, 魏慈, 等. 脑桥中央髓鞘溶解症 2 例并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(10): 1079-1080.
- [18] 胡竞涵, 汤斌, 刘伦, 等. 脑桥中央髓鞘溶解症 1 例报告 [J]. *饮食保健*, 2019, 6(3): 18-19.

(收稿日期: 2020-09-18 修回日期: 2021-01-19)

(上接第 2335 页)

- [3] DE NEYS W, SCHAEKEN E, D'YDEWALLE D. Inference suppression and semantic memory retrieval: every counterexample counts [J]. *Mem Cognit*, 2003, 31(4): 581-595.
- [4] TAGAWA M. Effects of undergraduate medical students' individual attributes on perceptions of encounters with positive and negative role models [J]. *BMC Med Educ*, 2016, 16: 164.
- [5] 曾春燕, 姚静. “反例”小角色大作用——反例教学的重要性 [J]. *首都师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 38(4): 18-23.
- [6] 吴琼, 赵光红. 反例结合微视频教学在护生心肺复苏实训中的应用 [J]. *护理学杂志*, 2019, 34(7): 56-58.
- [7] 李有蔚, 范玲燕, 田红叶, 等. 反例教学模式在护理教学中的应用进展 [J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(20): 1592-1595.
- [8] 马辉, 张哲, 赵志青, 等. 微信平台结合 TBL 教学法在骨科实习教学中的应用 [J]. *中国高等医学教育*, 2017, 9: 80-81.
- [9] FORNERIS S G. Self-report questionnaires of nurses in Taiwan reveal that critical thinking ability and nursing competence are both at the middle level and there is a correlation between the two [J]. *Evid Based Nurs*, 2012, 15(3): 74-75.
- [10] 孙寿春. 初中数学反例教学的应用策略研究 [J]. *中学数学*, 2020, 2: 77-78.
- [11] 陈戈婷, 李月心, 兰一. 反面案例教学在临床护生教学中的应用 [J]. *全科护理*, 2015, 13(4): 369-371.
- [12] 杨靖, 潘晓玥, 骆乐, 等. 反例微视频教学法在“微生物学实验”课程中的实践研究 [J]. *微生物学通报*, 2018, 45(3): 500-503.

(收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-01-23)