

· 论著 ·

可逆性后部白质脑病综合征合并 HELLP 综合征的临床分析

李庆华¹, 李蜀渝², 肖波²

1. 湖南省马王堆医院神经内科, 湖南省长沙市 410016

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 分析可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)合并 HELLP 综合征患者的临床特征, 提高对该病的认识。方法 回顾性分析我院诊治 1 例及国内文献报道 4 例 RPLS 合并 HELLP 综合征的临床表现、实验室及影像学检查、治疗和转归。结果 5 例患者中出现严重高血压 4 例, 头痛 5 例, 癫痫发作 5 例, 视觉异常 5 例, 意识障碍 5 例, 精神障碍 2 例, 局灶性神经系统定位体征 3 例, 肢体水肿 1 例。实验室检查均提示有溶血、肝酶升高、血小板减少。5 例患者头部 CT 或 MRI 检查均显示双侧顶枕叶白质为主的对称性异常, 部分累及额叶、颞叶, 病灶在 CT 为低密度灶, MRI 为长 T₁ 长 T₂ 信号灶。结论 RPLS 同时合并 HELLP 综合征是妊高征患者罕见的并发症, 充分认识其临床和影像学特点, 有助于及时诊断和治疗。

关键词:可逆性后部白质脑病综合征; HELLP 综合征; 妊娠高血压综合征

Clinical analysis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with HELLP syndrome

LI Qing-Hua, LI Shu-Yu, XIAO Bo. Department of Neurology, Hunan Province Mawangdui Hospital, Changsha 410016, China

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) with HELLP syndrome and to improve the knowledge of this disease. **Methods** A retrospective study was performed on 5 cases of RPLS with HELLP syndrome (1 case from our hospital and 4 from literature in China) to analyze clinical manifestations, laboratory and imaging examinations, treatment outcomes, and prognosis. **Results** Four patients presented with severe hypertension, 5 patients with headache, 5 patients with epileptic seizures, 5 patients with vision disorders, 5 patients with consciousness disorders, 2 patients with mental disorders, 3 patients with focal neurological signs, and 1 patient with limb edema. The laboratory testing found hemolysis, elevated liver enzymes, and reduced platelets among all patients. The 5 patients presented with bilateral white matter abnormalities mainly located in the occipital and parietal lobes, partly invading the frontal and temporal lobes, which appeared as low density on CT images, hypointense on T₁-weighted MRI images, and hyperintense on T₂-weighted MRI images. **Conclusions** RPLS with HELLP syndrome is a rare complication among patients with pregnancy-induced hypertension. Understanding of the clinical and imaging characteristics will contribute to timely diagnosis and treatment of this disease.

Key words: reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; HELLP syndrome; pregnancy-induced hypertension

可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)是以头痛、癫痫发作、视觉异常、意识和精神障碍为主要临床症状,以可逆性后部脑白质损害为主要神经影像学表现^[1]的一种临床-影像综合征。HELLP 综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, HELLP syndrome)是妊娠高血压综合征严

重的并发症之一,其临床主要表现为溶血、肝酶升高和血小板减少^[2],母婴预后极差。近年来,国内外关于 RPLS 合并妊高征的报道逐渐增多,但 RPLS 合并 HELLP 综合征的报道较少^[3-5]。现将我院诊治的 1 例及国内文献报道的 4 例^[6-8] RPLS 合并 HELLP 综合征的临床特点进行总结分析,并复习相关文献,以此提高对该病的认识。

收稿日期:2014-04-18;修回日期:2014-06-27

作者简介:李庆华(1981-),女,主治医师,硕士,主要从事脑血管病及痴呆方面研究。Email:qinghua_159@sohu.com。

1 临床资料

1.1 一般资料

2013 年 8 月我科收治的 1 例 RPLS 合并 HELLP 综合征的患者,女性,21 岁,妊娠孕 32 周;近 5 年来国内文献报道的 4 例患者,女性,年龄 25 岁~33 岁,其中妊娠 32 周~36 周的 3 例,产后发病者 1 例。既往史及家族史均无特殊。

1.2 临床表现

5 例患者中,血压 170~220/101~120 mmHg

之间 4 例,血压 145/95 mmHg 1 例。肢体水肿 1 例。头痛 5 例,其中 4 例以头痛为首发症状,为剧烈头痛伴呕吐。癫痫发作 5 例,以全面性强直-阵挛发作为主。视觉异常 5 例,表现为视物模糊。意识障碍 5 例,包括嗜睡、谵妄及昏迷。精神障碍 2 例,包括烦躁不安、胡言乱语、治疗不合作等。局灶性神经系统定位体征 3 例,表现为偏瘫、锥体束征、颅神经受累(动眼神经麻痹、外展神经不完全性麻痹)等。见表 1。

表 1 5 例 RPLS 合并 HELLP 综合征临床表现

例序	年龄 (岁)	发病时间	发病时血压 (mmHg)	临床表现						
				头痛	癫痫发作	视觉异常	意识障碍	精神障碍	水肿	局灶性神经系统定位体征
1*	21	孕 32 周	170/103	+	+	+	+	+	+	+
2	28	孕 33 周	220/120	+	+	+	+	+	缺	+
3	25	剖宫产术后 15 h	180/100	+	+	+	+	-	缺	+
4	32	孕 33 周	170/101	+	+	+	+	-	缺	-
5	29	孕 36 周	145/95	+	+	+	+	-	缺	-

注:*号为我院病例,余为文献报道病例;+:出现;-:未出现;缺:缺乏资料。

1.3 实验室检查

5 例患者中,蛋白尿 5 例,尿常规显示尿蛋白(+)-(++++)。溶血 5 例,表现为贫血(轻度至中度)、胆红素升高、外周血涂片可见破碎红细胞,尿潜血(++++)-(++++)。肝酶升高 5 例,转氨

酶升高(严重者丙氨酸转氨酶为 590 U/L,天门冬氨酸转氨酶为 1135 U/L),乳酸脱氢酶升高(最高者达 14169 U/L)。血小板减少 5 例,血小板 $<50 \times 10^9/L$ 者 2 例(最低者为我院患者 $6 \times 10^9/L$),血小板为 $50 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ 者 3 例。见表 2。

表 2 5 例 RPLS 合并 HELLP 综合征实验室检查

例序	血红蛋白 (g/L)	破碎红细胞 (外周血涂片)	血小板 ($\times 10^9/L$)	尿蛋白	尿潜血	ALT (U/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)
1*	85	6	+	+++	+++	17	77	640	34.4
2	94	89	缺	++++	+++	42	缺	850	缺
3	104	29	+	+++		590	1135	14169	44.1
4	80	60	缺	+++	++++	109.7	279.4	1707.6	76.9
5	86	71	缺	+	+++	缺	201.5	796.4	63.8

注:*号为我院病例,余为文献报道病例。+:出现;-:未出现;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天门冬氨酸转氨酶;LDH:乳酸脱氢酶;TBIL:总胆红素;缺:缺乏资料。

1.4 影像学检查

5 例患者中 2 例行头部 CT 检查,3 例行头部 MRI 检查,病变对称性累及白质,以顶枕叶为主,部分累及额叶及颞叶,CT 为低密度灶,MRI 为长 T_1

长 T_2 信号灶,FLAIR 呈高信号灶。见表 3。我院 1 例患者行治疗前后头颅 MRI 检查(MRA、MRV 未见异常),见图 1、图 2。

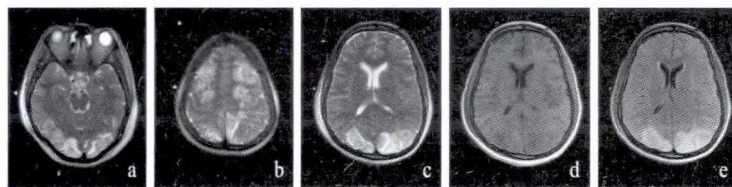


图 1 治疗前头颅 MRI。a~c: T_2 WI 示双侧额、颞、顶、枕叶对称斑片状高信号灶;d: T_1 WI 示双枕叶稍低信号灶;e: FLAIR 像示双枕叶高信号。

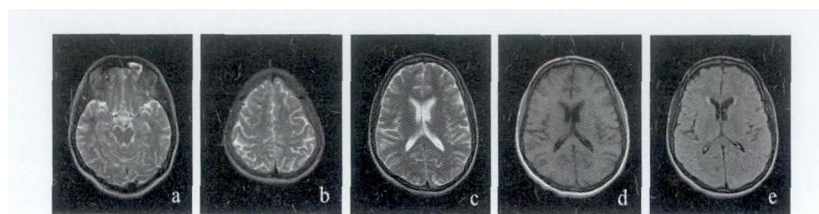


图2 治疗后头颅MRI。治疗后30 d复查,病灶基本消失。

表3 5例RPLS合并HELLP综合征影像学检查

例序	CT	MRI
1*	双侧额叶、颞顶枕叶低密度灶	双侧枕顶颞颥叶呈长 T_1 长 T_2 信号,FLAIR高信号
2	脑内多发低密度灶(部位缺)	缺
3	双侧颞顶枕叶白质见对称性不规则低密度灶	缺
4	缺	双侧枕叶、顶叶及额叶呈长 T_1 、长 T_2 信号
5	缺	双侧枕顶叶长 T_1 长 T_2 病灶

注:*号者为我院病例,余为文献报道病例;缺:缺乏资料。

1.5 治疗与转归

4例产前发病的均急诊行剖宫产术,终止妊娠。并予以激素、对症处理等综合治疗,包括控制血压,控制癫痫发作,减轻脑水肿,保护脑细胞,抗精神症状,输注血小板、血浆、红细胞及各脏器支持治疗等。我院的1例患者经治疗10 d后病情好转要求出院,患者出院1个月后复诊基本恢复正常,复查头部MRI示病灶基本消失。但新生儿因围生期缺氧死亡。文献报道的4例患者中,3例完全恢复,1例因并发多器官功能衰竭死亡。

2 讨论

RPLS病因常见为恶性高血压,其次为妊娠高血压综合征,其他为系统性红斑狼疮、慢性肾功能衰竭、化疗药物及免疫抑制剂的使用等。其诊断主要依靠病因、临床特点和影像学的特征性改变。

HELLP综合征主要临床表现是全身不适、恶心、呕吐、右上腹部痛,但这些临床表现缺乏特异性,其确诊主要依靠实验室检查。实验室诊断标准:①血管内溶血:外周血涂片见破碎红细胞、球形红细胞,胆红素 $\geq 20.5 \mu\text{mol/L}$ 或 1.2 mg/dL ,血清结合珠蛋白 $< 25 \text{ mg/dL}$;②肝酶升高:ALT $\geq 40 \text{ U/L}$ 或AST $\geq 70 \text{ U/L}$,LDH $\geq 600 \text{ U/L}$;③血小板减少:血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。国外文献报道,HELLP综合征在妊娠中的发生率为0.5%~0.9%,80%发生于孕37周前。

对于妊高征患者若出现头痛、癫痫发作、视觉异常、意识和精神障碍症状或之一者,应行头部MRI检查以利早期诊断RPLS,若出现全身不适、恶心、呕吐、右上腹部痛和压痛症状或之一者,应作全血常规、外周血涂片及肝酶(AST、ALT、LDH)测定,以利早期诊断HELLP综合征。本组5例患者均符合RPLS和HELLP综合征的诊断标准,故诊断为RPLS合并HELLP综合征。

RPLS的发病机制目前研究认为主要与过高的血压导致的血管自身调节功能异常及血管内皮损伤导致的血管通透性增加有关,即所谓的“脑血管自动调节功能障碍”学说和“血管内皮损伤”学说。“脑血管自动调节功能障碍”学说认为当血压急剧升高时,超过了脑血管的自动调节能力,引起微小动脉扩张,产生脑的高灌注,继发血管源性水肿。在解剖学上,供应大脑后部血液的椎-基底动脉系统,缺乏交感神经分布,对血压的变化尤为敏感,故RPLS的病灶多分布于后循环支配区^[9]。“血管内皮损伤”学说认为多种因素导致血管内皮细胞的损伤,血脑屏障的破坏,部分患者虽然无明显高血压,但也可以出现血管内液体及分子的外漏,导致脑水肿。该学说在以下研究中得到支持:Schwartz等^[9]研究认为高血压脑病脑水肿的发生与患者的高血压程度无相关性,而与血管内皮细胞受损程度有关,与内皮细胞受损标志物如内皮素的升高、血清乳酸脱氢酶水平及红细胞形态异常密切相关。妊娠后期及产后,性激素的高浓度及快速波动可导致与CO₂、NO相关的脑血管张力波动,可导致脑血管内皮的损伤^[10]。而且“血管内皮损伤”学说可更好解释由非高血压性疾病所引起的PRLS,如系统性红斑狼疮、急性肾功能衰竭、化疗药物及免疫抑制剂的使用等。

关于HELLP综合征发病机制的研究有血管内皮功能障碍学说、母胎免疫失衡学说、血小板聚集与消耗学说及先天性固有脂肪酸氧化失调学说等。目前也倾向于血管内皮功能障碍学说,该学说认

为,血管内皮细胞损伤后,胶原组织暴露,纤维蛋白沉积,引起血管痉挛,血小板被激活;红细胞通过痉挛狭窄的血管和纤维蛋白沉淀网时变形裂解而造成溶血;血小板被激活后黏附于血管表面,活化后的血小板又进一步释放内源性二磷酸腺苷和血栓素 A₂,促使血小板发生不可逆的聚集,血小板计数不断减少。肝脏血管痉挛,肝窦内纤维蛋白沉积导致肝细胞受损而使肝酶升高^[11]。

以上表明,在目前的关于 HELLP 综合征和 RPLS 的发病机制研究中,血管内皮功能障碍可能起着共同的重要作用。

PRLS 典型的影像学表现为大脑半球后部皮质和皮质下水肿,双侧顶枕叶受累最为多见,额叶、颞叶、基底节、小脑、脑干皮质区亦可累及。病灶在 CT 上呈低密度改变,在 MRI 上表现为 T₁WI 等或低信号,T₂WI 高信号,FLAIR 像呈高信号。累及皮质脑回表现脑回肿胀,脑沟变窄或消失,累及皮质下白质表现指压状形态,累及脑干、小脑、基底节区呈斑片状改变^[9]。在严重血管源性水肿进展为细胞毒性水肿和脑梗死时,可出现 DWI 高信号,即为不可逆性改变的早期征象。本组 5 例行头部 CT 或 MRI 检查显示均累及双侧顶枕叶,2 例累及额叶,2 例累及颞叶,符合 PRLS 典型的影像学,且治疗后病灶消失。

尽管 RPLS 中血管内皮细胞受损导致的血管通透性的改变是可逆性的过程,血管源性脑水肿只是造成了神经细胞功能的暂时紊乱,而并未引起严重的神经细胞的变性或死亡,经过及时有效的治疗,临床症状及影像学病变数周内可恢复正常或接近正常,但是如果诊断治疗不及时,血管源性水肿可发展为细胞毒性水肿、缺血性损伤,不可逆性的神经功能损伤甚至死亡也是可以发生的。

尽管 RPLS 中血管内皮细胞受损、血管通透性改变导致的血管源性脑水肿是可逆的,经过及时有效的治疗,临床症状及影像学病变数周内可恢复正常或接近正常,但是如果诊断治疗不及时,血管源性水肿可发展为细胞毒性水肿、缺血性损伤、甚至死亡。多数 HELLP 综合征患者产后 4~5 d 血小板和肝功能恢复正常,若未升高提示预后不良,可能并发多器官功能衰竭。本组患者 4 例因诊断治疗及时而痊愈,1 例因病情重及并发多器官功能衰竭而死亡。孕产妇出现 HELLP 综合征合并 RPLS 时,

母婴死亡风险明显增加(我院的这例新生儿因围生期缺氧死亡),母婴结局取决于能否早诊断、早治疗,治疗包括及时终止妊娠^[12],积极控制血压,减轻脑水肿,输注血小板、血浆、红细胞等,使用肾上腺皮质激素,控制癫痫,保护脑细胞,抗精神症状,各脏器功能的支持及加强围生儿救治等。

参 考 文 献

- [1] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 142 (2): 159-167.
- [2] Peng WX, Nakaii M, Matsushima T, et al. Atypical case of reversible posterior leucoencephalopathy syndrome associated with puerperal HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 278 (3): 269-271.
- [3] Vijayalakshmi B, Sethna F, Manford M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with HELLP syndrome complicating a triploid pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23 (8): 938-943.
- [4] Paul BS, Juneja SK, Paul G, et al. Spectrum of neurological complications in HELLP syndrome. *Neurology India*, 2013, 61 (5): 467-471.
- [5] 章燕幸,吴承龙,王黎萍,等.伴有 HELLP 综合征的可逆性大脑后部白质脑病综合征 2 例. *实用医学杂志*, 2010, 26 (5): 895-896.
- [6] 吴兆敏,杨琴. HELLP 综合征并发可逆性脑后部白质病变综合征 1 例. *第三军医大学学报*, 2012, 34 (2): 144-149.
- [7] 赵利华,袁秀珍,贾竞.重度子痫前期合并 HELLP 综合征及 RPLS 1 例临床护理. *齐鲁护理杂志*, 2010, 16 (20): 92-93.
- [8] 吴召琪,张波,周胜利,等.子痫前期-子痫并发可逆性后部白质脑病综合征的临床和 MRI 表现特征. *中国医疗前沿*, 2012, 11 (7): 63-65.
- [9] Schwarts RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia/eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*, 2000, 217 (2): 371-376.
- [10] Jensen D, Duffin J, Lam YM, et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 161 (1): 76-86.
- [11] 郝小强,徐友娣. HELLP 综合征的研究进展. *医学综述*, 2013, 19 (1): 123-126.
- [12] 禹彬,宋伟奇.妊娠期高血压病合并 HELLP 综合征临床分析. *中国妇幼保健*, 2013, 28 (36): 5955-5956.