

急性小脑共济失调患儿临床特征及住院时间影响因素分析

赵佳怡

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院儿科神经科

通信作者: 赵佳怡, Email: xhsyzgj@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.006

【摘要】目的 分析急性小脑共济失调(ACA)患儿临床资料,探讨影响患儿住院时间的相关因素。**方法** 回顾性纳入2017年7月至2019年12月于哈尔滨医科大学附属第一医院就诊住院完成治疗的ACA患儿48例,收集患者病案资料并随访,内容包括一般情况、既往史、病因、临床症状、辅助检查、治疗方案、后遗症状等,并采用单因素和多因素分析影响患儿住院时间的因素。**结果** 48例患儿中,感染后ACA 35例(72.9%),最常见为呼吸道感染,感染距发病时间为4~20 d,平均(9.0±3.0)d。患儿既往肠道手术病史22例(45.8%)。全部应用糖皮质激素治疗,随访2~6个月,48例患者均完全恢复正常。患儿年龄($t=-4.359, P<0.001$)、既往手术史($t=-2.173, P<0.05$)、入院前症状持续时间($t=-4.469, P<0.001$)、入院时伴有发热及其他感染($t=-3.363, P<0.05$)、伴有严重的临床症状($t=-4.415, P<0.001$)、脑脊液改变($t=-3.853, P<0.001$)、影像学改变($t=-6.609, P<0.001$)、脑电图改变($t=-5.139, P<0.001$)及应用免疫球蛋白治疗($t=-9.777, P<0.001$)对住院时间存在影响,差异具有统计学意义;其中入院前症状持续时间(95%CI=0.009~2.554, $t=2.039, P<0.05$)、应用免疫球蛋白治疗(95%CI: 2.582~5.971, $t=5.109, P<0.001$)为住院时间的独立影响因素。**结论** 入院前症状持续时间、应用免疫球蛋白治疗为儿童ACA住院时间的影响因素。

【关键词】 小脑共济失调,急性; 儿童; 免疫球蛋白

Analysis of clinical characteristics and influencing factors of hospitalization time in children with acute cerebellar ataxia Zhao Jiayi

Department of Pediatric Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Zhao Jiayi, Email: xhsyzgj@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical data and explore the related factors affecting the hospitalization time of children with acute cerebellar ataxia (ACA). **Methods** A total of 48 children with ACA who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from July 2017 to December 2019 were included retrospectively. Clinical data were collected and followed up, including general situation, past history, etiology, clinical symptoms, auxiliary examination, treatment plan, sequelae and so on. The factors affecting hospitalization time were analyzed by single factor and multi factor analysis methods. **Results** After infection, acute cerebellar ataxia was found in 35 (72.9%) of 48 children. The most common infection was respiratory tract infection. The infection time was 4–20 days, with an average of (9.0±3.0) days. There were 22 cases (45.8%) with previous intestinal operation history. All patients were treated with glucocorticoid and followed up for 2 to 6 months. All 48 patients recovered completely. Age ($t=-4.359, P<0.001$), previous operation history ($t=-2.173, P<0.05$), duration of symptoms before admission ($t=-4.469, P<0.001$), fever and other infections at admission ($t=-3.363, P<0.05$), severe clinical symptoms ($t=-4.415, P<0.001$), cerebrospinal fluid changes ($t=-3.853, P<0.001$), imaging changes ($t=-6.609, P<0.001$), EEG changes ($t=-5.139, P<0.001$) and immunoglobulin therapy ($t=-9.777, P<0.001$) had significant effect on the time of hospitalization, with statistical significance. Among them, the duration of symptoms before admission (95%CI: 0.009–2.554, $t=2.039, P<0.05$) and immunoglobulin treatment (95%CI: 2.582–5.971, $t=5.109, P<0.001$) were independent factors. **Conclusions** The duration of symptoms before admission and the application of immunoglobulin were the influencing factors of the hospitalization time of children with acute cerebellar ataxia.

【Key words】 Acute cerebellar ataxia; Children; Immunoglobulin

急性小脑共济失调(acute cerebellar ataxia, ACA)是一种急性神经系统疾病,由多种原因引起的小脑共济失调或功能障碍为主要特征的综合征。临床上常见的ACA多发生在急性病毒、细菌或者其他感染之后,其中病毒感染最为常见,如水痘病毒、腮腺炎病毒、流感病毒、轮状病毒等^[1-3],也有关于支原体感染、钩端螺旋体病、EB病毒、疫苗接种后引起ACA的病例^[4]。有研究表明,儿童ACA的发病与既往肠道疾病手术史有一定相关性。本病可见于各年龄儿童,为急性起病,临床症状为小脑功能障碍,步态异常、震颤及眼球运动异常为本病主要特征,表现为坐位不稳、不愿行走、步伐蹒跚、喜抱、恶心、呕吐等。患儿年龄越小症状越不典型,临床中常常可见患儿因反复呕吐、精神萎靡、不喜活动起病,较易误诊。本文通过对48例ACA患儿临床资料总结,意在提高对于本病诊断及治疗的认识,研究影响治疗、住院时间的相关因素。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性研究。选择2017年7月至2019年12月于哈尔滨医科大学附属第一医院就诊住院完成治疗的ACA患儿48例。诊断标准^[1-2]:(1)发病前1~3周常有呼吸道或肠道感染病史。(2)儿童期任何年龄均可发病。(3)绝大多数病例不伴全身症状,极少数有低热、头痛、嗜睡等症状。(4)主要表现:步态不稳,躯干摇晃,容易跌倒。严重时不能行走、站立、独坐。部分可见眼震、言语不清等。(5)脑脊液大致正常或轻度细胞数增多。(6)除外创伤、中毒、颅内占位、代谢性疾病、遗传疾病。

48例患儿中,男26例(54.1%),女22例(45.9%)。患儿年龄11个月~13岁7个月,中位年龄2岁2个月,其中0~4岁40例(男22例,女18例),占83.3%,为高发年龄段;5~11岁7例(男4例,女3例);12岁以上患儿1例,为女性。

2. 一般临床资料收集:提取所有患儿入院时一般情况(年龄、性别)、既往史、病因、现病史、临床症状、血液化验、脑脊液化验、脑电图、CT或MRI、治疗方案等资料,总结、分析影响ACA治疗和转归的相关影响因素。

为分析住院时间的影响因素,将各变量进行如下分组:本病1~4岁为高发年龄^[2],本研究将患者分为≤4岁、≥5岁两组;根据患者发病前1~3周是否有呼吸道或肠道感染病史^[2],分为有前驱感染、无前驱感染两组;回顾患者入院前症状持续时间,中位数时间为3 d,因此将<3 d、≥3 d分为两组进

行分析^[5]。入院时仍伴有发热、呼吸道、肠道感染症状的患者,考虑其伴发症状对住院时间存在影响,进行分组讨论^[5];根据临床症状,将不能行走、站立,甚至出现嗜睡症状者归为有严重症状组,其余归为无严重症状组^[6];将脑脊液检验、影像学、脑电图检查存在异常者,分别分组为有改变组和无改变组进行数据分析^[5]。

3. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验进行分析;正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性分析采用独立样本 t 检验;选择有意义的变量构建线性回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 病因及前驱病史:见表1。感染后发病35例(72.9%),其中最常见为呼吸道感染,其次为肠道感染、幼儿急疹,余中耳炎、鼻窦炎、水痘、结膜炎、EB病毒感染各1例。其中一例患儿同时有疫苗接种史及呼吸道感染史。感染距发病时间为4~20 d,平均(9.0±3.0)d。患儿既往肠道手术病史22例(45.8%),以肠套叠整复术最常见。

表1 48例急性小脑共济失调患儿前驱病史、既往手术史情况

项目	例数	百分比(%)
前驱病史	35	
呼吸道感染	24	68.6
消化道感染	3	8.6
幼儿急疹	2	5.7
其他	6	17.1
既往手术史	22	
肠套叠整复术	15	68.2
疝修补术	3	13.6
阑尾切除术	2	9.1
肠梗阻	2	9.1

2. 临床表现:患儿出现共济失调,表现为坐位、站立、走路不稳及步态增宽35例(72.9%),肢体震颤30例(62.5%),眼震23例(47.9%),恶心、呕吐16例(33.3%),头晕、头痛6例(12.5%),发音改变、言语不清3例(6.25%)。严重者不能行走、站立和(或)出现嗜睡等症状15例(31.3%)。

3. 辅助检查结果: MRI检查可见小脑部位肿胀7例(14.5%),示小脑病灶者2例(4.2%),病灶T1WI呈等或稍低信号, T2WI呈高或稍高信号,信号均匀。余患者影像学检查正常。脑电图检查示广泛轻度异

常 11 例(22.9%), 广泛中度异常 2 例(4.2%), 余患者未见明显异常。

4. 治疗与转归: 本组 48 例全部应用糖皮质激素治疗, 甲基泼尼松龙 20 mg/(kg·d), 静脉输注连续 3 d, 改为口服泼尼松 1.5mg/(kg·d), 并根据病情逐渐减量。19 例(39.6%) 症状严重且(或) 症状持续时间较长者联合给予静脉注射人免疫球蛋白治疗, 连用 5 d, 均家属同意应用; 余给予对症、支持治疗。患儿入院后 2~3 d 症状开始好转, 住院时间为 5~17 d。出院时症状完全消失 37 例(77.0%), 随访 2~6 个月, 48 例患者均完全恢复正常。

5. 住院时间的影响因素分析: 见表 2、3。表 2 显示年龄、既往手术史、入院前症状持续时间、入院时伴有发热及其他感染、临床症状严重、脑脊液、影像

学、脑电图异常、应用免疫球蛋白治疗这些因素与患儿住院时间有相关性(均 $P < 0.05$)。进一步进行多因素回归分析, 表 3 结果显示, 入院前症状持续时间及应用免疫球蛋白治疗为影响住院时间的独立影响因素($P < 0.05$)。

讨论 ACA 是小儿神经内科较为常见的一种临床综合征, 多见于 1~4 岁儿童, 大部分患者发病前 1~3 周有前驱感染史。感染后 ACA 被认为是儿童期共济失调最常见原因^[7]。本研究中有 35 例(72.9%) 有前驱感染史, 以呼吸道感染最为常见, 其次为肠道病毒感染, 与相关报道一致^[8]。关于全身性感染能够引起特定神经系统疾病的机制, 有两种假说^[9]: (1) 考虑感染因子直接侵入中枢神经系统, 引起小脑炎症, 但不能解释为何局限于小脑; (2) 感染后启动

表 2 影响急性小脑共济失调患儿住院时间的单因素分析(d, $\bar{x} \pm s$)

项目	例(%)	住院时间	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	项目	例(%)	住院时间	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)					出现严重症状 ^a				
0~4	41(85.4)	9.00 ± 2.97	-4.359	< 0.001	无	33(68.8)	8.52 ± 2.92	-4.415	< 0.001
≥5	7(14.6)	14.14 ± 2.19			有	15(31.3)	12.47 ± 2.77		
性别					脑脊液改变				
男	26(54.2)	10.35 ± 3.16	1.334	0.189	无	44(91.7)	9.25 ± 3.06	-3.853	< 0.001
女	22(45.8)	9.05 ± 3.59			有	4(8.3)	15.25 ± 1.50		
前驱病史					影像学改变				
无	13(27.1)	8.38 ± 3.36	-1.735	0.089	无	39(81.3)	8.77 ± 2.86	-6.609	< 0.001
有	35(72.9)	10.26 ± 3.31			有	9(18.8)	14.00 ± 1.94		
手术史					脑电图改变				
无	26(54.2)	8.81 ± 2.87	-2.173	0.035	无	35(72.9)	8.51 ± 2.85	-5.139	< 0.001
有	22(45.8)	10.86 ± 3.68			有	13(27.1)	13.08 ± 2.36		
入院前症状持续时间(d)					应用免疫球蛋白治疗				
< 3	21(43.8)	7.71 ± 2.35	-4.469	< 0.001	无	29(60.4)	7.52 ± 1.84	-9.777	< 0.001
≥ 3	27(56.3)	11.33 ± 3.26			有	19(39.6)	13.16 ± 2.12		
入院时伴发热、其他感染									
无	36(75.0)	8.89 ± 3.04	-3.363	0.002					
有	12(25.0)	12.33 ± 3.17							

注: ^a 将出现不能行走、站立、独坐, 出现嗜睡等症状视为严重症状

表 3 影响急性小脑共济失调患儿住院时间的多因素分析

指标	<i>B</i> 值	<i>S.E.</i>	β 值	95%CI	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	2.065	1.436	0.217	-0.843 ~ 4.973	1.438	0.159
手术史	0.159	0.577	0.024	-1.010 ~ 1.327	0.275	0.785
入院前症状持续时间	1.282	0.629	0.189	0.009 ~ 2.554	2.039	0.048
入院时伴发热、其他感染	0.344	0.777	0.044	-1.229 ~ 1.917	0.443	0.661
出现严重症状 ^a	-0.420	0.943	-0.058	-2.330 ~ 1.490	-0.445	0.659
脑脊液改变	-0.242	1.941	-0.020	-4.171 ~ 3.687	-0.125	0.901
影像学改变	1.270	1.280	0.148	-1.322 ~ 3.861	0.992	0.328
脑电图改变	-0.321	0.951	-0.042	-2.246 ~ 1.605	-0.337	0.738
应用免疫球蛋白治疗	4.277	0.837	0.623	2.582 ~ 5.971	5.109	< 0.001

注: ^a 将出现不能行走、站立、独坐, 出现嗜睡等症状视为严重症状

免疫介导的发病机制,累及小脑。脑脊液中很少发现致病菌,这也提示免疫介导的发病机制。本研究结果发现,有无前驱病史不影响住院时间。询问患者既往病史,22例(45.8%)既往肠道手术史,部分家属不能准确提供与ACA发病时间间隔,此处未深入分析,但有研究发现^[8, 10],肠道术后6~12个月为ACA发病高峰,其具体发病机制仍不明,需进一步研究。

大多数患儿出现小脑共济失调症状,表现为走路不稳、醉酒步态、易跌倒,肢体震颤,指鼻动作不稳,口齿不清,可伴有恶心、呕吐、头晕、头痛等颅高压症状,严重者可以出现不能行走、精神、意识状态改变等症状,很少有局灶性神经损伤体征。少数患儿入院时可伴有发热,除外中枢神经系统感染,可同时伴有其他感染、炎症。本研究结果显示,患儿入院前症状持续时间、症状较为严重、伴发热、其他感染均与住院时间呈正相关,考虑入院前症状持续时间越长,临床症状越严重,其神经损伤越为重,合并发热、其他感染后,影响恢复过程,表现为住院时间较长。

感染、炎症状态下血清标志物如血白细胞计数、C反应蛋白或红细胞沉降率可能升高,然而并无特异性^[11]。影像学检查中,虽然CT检查对于儿童较易配合,但CT对于后颅窝显影易受影响,本研究尽量完善患者MRI检查,并发现大多数检查结果为正常,极少数可见双侧小脑半球弥漫性肿胀表现或小脑局限病灶。一方面考虑与患儿小脑浦肯野细胞损伤严重程度相关;另一方面,大部分患儿并未动态、多次行MRI检查,如未在显影敏感期,也可出现阴性结果。早期临床症状重的患者,头MRI检查结果可发现异常,影像学改变与临床表现呈正相关。并有研究发现^[12-13],病灶消失速度比临床症状恢复速度快。虽然检查时机无明确建议,但尽早完善MRI检查有助于除外脱髓鞘性、梗死、肿瘤、创伤等病因所致共济失调,利于诊断。患者脑电图检查一般无异常,少数结果异常者考虑与疾病严重程度相关,另一方面易受患儿状态、配合程度影响,但对于精神状态差的患儿,脑电图具有一定诊断学意义。脑脊液结果一般也较为正常,细胞数可轻度增加,只有少数可见病例寡克隆条带或髓鞘碱性蛋白异常,有报道在患者脑脊液中检测出肠病毒RNA、抗水痘带状疱疹病毒抗体等^[14]。虽然本病可能因感染激发免疫性炎症而发生,但任海涛等^[15]发现,免疫性脑炎抗体检测阳性率不高。因此,腰椎穿刺及脑脊

液常规、病原学检查对于鉴别中枢神经系统感染是有意义的,是否需完善脑炎免疫性抗体检测仍有待研究。本研究发现,脑脊液、MRI、脑电图异常,可一定程度反映病情较为严重,影响住院时间。

多项研究认为对于症状恢复差、糖皮质激素疗效差或自身免疫严重紊乱患者,应静注免疫球蛋白治疗^[16-17]。免疫球蛋白能够中和病毒,且调节免疫功能,中和针对小脑组织的相关抗体。本研究中,根据患者临床症状、临床医师治疗经验及家属意愿决定是否应用免疫球蛋白,对48例病例分析发现应用免疫球蛋白治疗并不能缩短疗程,这可能与治疗偏倚有关,偏向重症的患儿应用免疫球蛋白较多,因此住院时间较长。此外在这些患者中,部分患者并非治疗初期给予激素、免疫球蛋白联合治疗,对住院时间可能也存在影响。但有研究发现,静脉注射免疫球蛋白可使共济失调症状好转更快^[18]。

综上所述,一般认为ACA为自限性疾病,且预后良好,但本研究发现,ACA患儿疗程与入院前症状持续时间及是否应用免疫球蛋白相关,尽早对ACA明确诊疗,能有效改善预后。由于本研究为回顾性,可能存在回忆偏倚及一定局限性,且相对样本量较小,以后尚需进一步大样本研究。

利益冲突 文章所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、研究准备、数据收集、整理、论文撰写、修订、文献调研与整理、绘制图表均为赵佳怡

参 考 文 献

- [1] 左启华.小儿神经系统疾病[M].2版.北京:人民卫生出版社,2002:645-652.
- [2] 吴希如,林庆.小儿神经系统疾病基础与临床[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:915-919.
- [3] Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute ataxia in childhood: 11-year experience at a major pediatric neurology referral center[J]. J Child Neurol, 2016, 31: 1156-1160. DOI: 10.1177/0883073816643407.
- [4] Kammer J, Ziesing S, Davila LA, et al. Neurological manifestations of mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized children and their long-term follow-up[J]. Neuropediatrics, 2016, 47(5): 308-317. DOI: 10.1055/s-0036-1584325.
- [5] Garone G, Reale A, Vanacore N, et al. Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study[J]. Arch Dis Child, 2019, 104(8): 768-774. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315487.
- [6] Connolly AM, Dodson WE, Prensley AL, et al. Course and outcome of acute cerebellar ataxia[J]. Ann Neurol, 1994, 35(6): 673-679. DOI: 10.1002/ana.410350607.
- [7] Segal E, Schif A, Kasis I, et al. Acute ataxia in children: Common causes and yield of diagnostic work-up in the era of varicella vaccination[J]. J Clin Neurosci, 2019, 68: 146-150.

- DOI: 10.1016/j.joem.2019.07.008.
- [8] Joshi M, Harijan P, Singh N, et al. Acute cerebellitis and mutism associated with Rotavirus diarrhoeal illness [J]. Eur J Paed Neurol, 2015, 19(2): S122. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30412-8.
- [9] Thong WY, Han A, Wang SJ, et al. Enterovirus infections in Singaporean children: an assessment of neurological manifestations and clinical outcomes [J]. Singapore Med J, 2017, 58(4): 189-195. DOI: 10.11622/smedj.2016099.
- [10] 李翠莲, 吴春风, 刘红林. 儿童急性小脑共济失调 108 例临床分析 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(35): 7196-7197. DOI: 10.1628/j.cnki.jocml.2015.35.030.
- Li CL, Wu CF, Liu HL. Clinical analysis of 108 cases of acute cerebellar ataxia children [J/CD]. J Clin Med Lit, 2015, 2(35): 7196-7197.
- [11] Langille MM, Desai J. Encephalitis due to antibodies to voltage-gated potassium channel (VGKC) with cerebellar involvement in a teenager [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2015, 18(2): 238-239. DOI: 10.4103/0972-2327.150623.
- [12] Schneider T, Thomalla G, Goebell E, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients presenting with (sub)acute cerebellar ataxia [J]. Neuroradiology, 2015, 57(6): 551-559. DOI: 10.1007/s00234-015-1496-6.
- [13] Suzuki S, Kaga A, Kusaka N, et al. A case of acute cerebellitis with a unique sequential change on magnetic resonance imaging [J]. Pediatr Neurol, 2014, 51(2): 279-281. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.002.
- [14] Rando J, Szari S, Kumar G, et al. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(2): 343.e1-e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.06.032.
- [15] 任海涛, 徐晓璐, 关鸿志, 等. 自身免疫性小脑炎相关抗神经抗体的筛查与临床意义 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 304-309. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2019.04.009.
- Ren HT, Xu XL, Guan HZ, et al. Autoantibody screening for the diagnosis of autoimmune cerebellitis [J]. Chin J Neurol, 2019, 52(4): 304-309.
- [16] Poretti A, Benson JE, Huisman TA, et al. Acute ataxia in children: approach to the clinical presentation and role of additional investigations [J]. Neuropediatrics, 2013, 44: 127-141. DOI: 10.1055/s-0032-1329909.
- [17] Komreich L, Shkalm-Zemer V, Levinsky Y, et al. Acute cerebellitis in children: a many-faceted disease [J]. J Child Neurol, 2016, 31(8): 991-997. DOI: 10.1177/0883073816634860.
- [18] 田杨, 朱海霞, 胡丹丹, 等. 静脉注射人免疫球蛋白在急性小脑共济失调中的应用价值 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(11): 7-9. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2014.11.003.
- Tian Y, Zhu HX, Hu DD, et al. Clinical Value of Intravenous Immunoglobulin in Acute Cerebellar Ataxia [J]. J Pediatr Pharm, 2014, 20(11): 7-9.

(收稿日期: 2020-02-17)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2020年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161