

视神经脊髓炎谱系疾病临床特点分析及治疗进展

赵莹莹,张依,梁文野,徐慧珍,李尧,王瑞金,张拥波

摘要 目的:研究视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床特点,探讨治疗进展。**方法:**回顾性分析13例NMOSD患者的临床表现、辅助检查结果、治疗及预后,并进行分析。**结果:**13例NMOSD患者中男女比例1:3.3,平均(45±14)岁。急性脊髓炎11例,视神经炎9例,延髓最后区综合征2例,伴发皮肤瘙痒2例,肢体痉挛性疼痛3例。9例患者血和/或脑脊液AQP4-IgG阳性,3例抗体阴性患者中1例MOG-IgG阳性。11例MRI表现为脊髓长节段脱髓鞘信号伴强化,1例延髓背侧异常信号,1例视神经异常信号伴强化。大部分患者急性期给予大剂量激素冲击或免疫球蛋白或血浆置换治疗,部分患者给予硫唑嘌呤预防复发。11例患者(84.6%)好转,1例患者(7.7%)无好转,1例患者(7.7%)自行缓解。8例(61.5%)呈复发病程,5例(38.5%)为单相病程。**结论:**NMOSD临床表现多种多样,除了典型的核心症状以外,还有很多非典型症状。大剂量激素冲击、血浆置换和免疫球蛋白治疗仍是目前急性期首选治疗方案,硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和利妥昔单抗是预防发作的一线用药。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;临床特点;治疗

中图分类号 R741;R741.04;R744 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.04.005

Clinical Characteristics Analysis and Treatment Progression of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ZHAO Ying-ying, ZHANG Yi, LIANG Wen-ye, XU Hui-zhen, LI Yao, WANG Rui-jin, ZHANG Yong-bo. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and treatment progression of neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSD). **Methods:** The clinical manifestations, auxiliary examination results, treatment, and prognosis of 13 NMOSD patients were retrospectively analyzed. **Results:** The proportion of men to women in the 13 NMOSD cases was 1:3.3, and the average age was (45±14) years. There were 11 cases of acute myelitis, 9 cases of optic neuritis, 2 cases of area postrema syndrome, 2 cases of pruritus, and 3 cases of spastic pain in limbs. There were 9 cases positive for AQP4-IgG in blood and/or cerebrospinal fluid, and of the 3 cases negative for antibody, 1 was MOG-IgG positive. MRI showed demyelinating signal with intensification in the long segment of the spinal cord in 11 cases, abnormal signals on the dorsum of the medulla in 1 case, and optic nerve abnormal signals with strengthening in 1 case. Most patients in acute stage were given high-dose corticosteroid, immunoglobulin, or plasma exchange treatment, and some patients received azathioprine in prevention of recurrence. Eleven patients (84.6%) showed improvement, 1 patient (7.7%) showed no improvement, and 1 patient (7.7%) showed spontaneous improvement. Eight patients (61.5%) had a course of recurrence, and 5 patients (38.5%) had a monophasic course. **Conclusion:** The clinical manifestations of NMOSD are varied. Beside the typical core symptoms, there are also many atypical symptoms. Current treatment during the acute phase includes high-dose glucocorticoid, plasma exchange, and immunoglobulin therapy. Azathioprine, mycophenolate mofetil, and rituximab are first-line drugs for prevention.

Key words neuromyelitis optica spectrum disorders; clinical characteristics; treatment

作者单位

首都医科大学附属
北京友谊医院神经
内科

北京 100050

基金项目

国家自然科学基金
(No. 8167050067)

收稿日期

2018-02-02

通讯作者

张拥波

ybzhangcn@sina.

com

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一组主要由体液免疫参与的抗原-抗体介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。病因主要与水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体相关。NMOSD发病率为0.5~4.4/10万人,疾病的反复发作可造成永久残疾甚至死亡^[1]。笔者对近几年来收治的NMOSD患者临床特点进行总结分析,并探讨其治疗新进展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2013年至2017年我院神经内科收治的NMOSD患者13例,均符合AQP4-IgG阳性或阴性的诊断标准^[2]。

1.2 方法

收集患者病例资料,包括:人口学特征,临床表现,血和脑脊液AQP4-IgG、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)-IgG、髓鞘

少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)-IgG, 头颅和脊髓增强 MRI, 治疗方案和转归。

2 结果

2.1 一般资料分析结果

共纳入NMOSD患者13例,男3例(23.1%),女10例(76.9%),男:女=1:3.3;年龄24~60岁,平均(45±14)岁;合并系统性红斑狼疮1例,合并干燥综合征1例。

2.2 临床特点

所有患者均具有NMOSD诊断标准描述的核心症状,其中急性脊髓炎11例,视神经炎9例,延髓最后区综合征2例。伴发皮肤瘙痒2例,肢体痉挛性疼痛3例,见表1。

2.3 辅助检查结果

血和脑脊液AQP4-IgG阳性5例,单纯脑脊液AQP4-IgG阳性2例,单纯血AQP4-IgG阳性2例;3例AQP4-IgG阴性患者中1例MOG抗体阳性;1例患者没有明确抗体检查结果(但符合AQP4-IgG阴性诊断标准)。表现为脊髓长节段脱髓鞘信号伴强化11例,见图1A;延髓背侧异常信号1例,见图1B;视神经异常信号伴强化1例,见图1C;颅内呈斑点状脑白质脱髓鞘6例,颅内呈片状脑白质脱髓鞘1例,颅内呈斑点状和片状脑白质脱髓鞘2例,见表1。

2.4 治疗与预后

10例患者给予大剂量激素冲击治疗(静脉滴注甲基强的松龙1 g×3 d, 500 mg×3 d, 240 mg×3 d, 120 mg×

3 d),之后改为口服并逐渐减至维持剂量。其中6例给予激素冲击治疗后症状好转不明显,给予免疫球蛋白0.4 g/(kg•d)静脉滴注5 d,症状有所好转;1例患者激素冲击治疗后仍遗留双下肢完全截瘫,行血浆置换联合免疫吸附治疗后,下肢肌力明显恢复。4例患者加用免疫抑制剂治疗(硫唑嘌呤)。2例患者因存在激素使用禁忌,给予免疫球蛋白治疗。11例患者(84.6%)临床症状好转,但遗留不同程度的运动感觉障碍、尿便障碍或视力下降,1例患者(7.7%)经治疗后病情无好转,1例患者(7.7%)未给予特殊治疗自行缓解。8例(61.5%)呈复发病程,5例(38.5%)截至目前为单相病程。

3 讨论

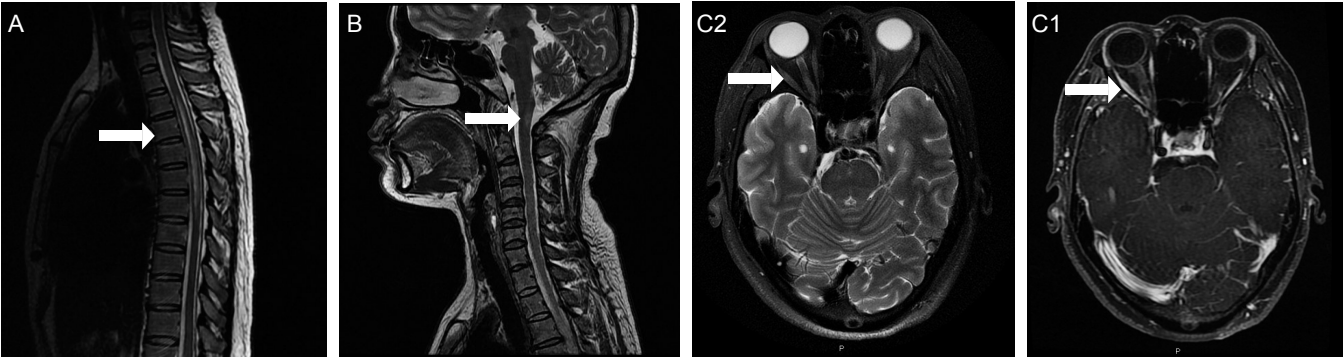
3.1 NMOSD临床特征

NMOSD的新诊断标准包含6项核心症状, MRI标准,并区分了AQP4-IgG阳性和阴性的诊断标准,使其疾病谱进一步扩大,对该病诊断数量也逐渐增多。本研究纳入患者中女性占比较高,青壮年居多,与其他报道相符^[1],均具有NMOSD诊断中的核心症状。临床中以视神经炎和急性脊髓炎起病的患者更易被识别为NMOSD,部分以脑干、间脑和大脑综合征起病的患者如不进行影像学及AQP4-IgG检测易与其它疾病相混淆。本研究中1例患者既往曾出现顽固性呃逆、恶心、呕吐,考虑为消化系统疾病,行胃镜检查未见明显异常,对症治疗后症状缓解。之后半年内相继出现视神经炎和急性脊髓炎症状,影像学检查发现除脊髓长节段病变以外,延髓背侧也可见异常信号,考虑前期消化

表1 本组NMOSD患者临床特点和辅助检查结果

序号	性别	年龄/岁	临床表现					相关抗体			MRI异常信号		
			视神经炎	急性脊髓炎	最后区综合征	皮肤瘙痒	痉挛性疼痛	血AQP4	脑脊液AQP4	血MOG	视神经	脊髓	延髓
1	男	30	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2	女	47	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+
3	女	60	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
4	女	50	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-
5	女	25	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
6	男	39	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-
7	女	52	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
8	女	24	+	+	-	-	-	不详	不详	-	-	+	-
9	女	29	+	+	-	-	-	+	未测	-	-	+	-
10	女	60	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-
11	女	53	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-
12	女	60	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-
13	男	51	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-

注:“+”代表有症状或阳性;“-”代表无症状或阴性



注:可见胸髓、延髓、视神经异常信号。(A)T2加权像显示脊髓胸段长节段异常信号;(B)T2加权像显示延髓背侧异常信号;(C1)T2加权像显示右侧视神经异常信号;(C2)T1加权像增强显示右侧视神经异常强化

图1 本组某患者头部及脊髓MRI

道症状可能为NMOSD的首次发作。越来越多临床研究发现了NMOSD的多种非典型症状及共存疾病。如癫痫发作,其发生预示预后不良;各种感觉异常包括神经性疼痛、痛性痉挛、三叉自主神经性头痛、顽固性瘙痒等,有研究认为顽固性瘙痒可作为NMOSD的首发症状^[3]。本课题组先前研究发现皮肤瘙痒的发病率约为27.8%,部分患者为首发症状之一^[4]。NMOSD常与多种自身免疫疾病包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、抗NMDA脑炎等发生共病现象,这些疾病相关的抗体可与AQP4-IgG同时被检测到,其机制可能是这些疾病都是辅助性T细胞(Th)介导的自身免疫性疾病,特别是Th2和Th17。部分AQP4-IgG强阳性患者可伴发恶性肿瘤,表明AQP4-IgG预示“副肿瘤性免疫反应”^[1,3]。有研究发现NMOSD患者约67%并发认知功能障碍,46%并发抑郁症,近一半患者产生自杀倾向,具体机制尚不清楚^[5]。有个案报道NMO可合并下丘脑-垂体功能低下^[6]。本研究发现NMOSD患者并发系统性红斑狼疮和干燥综合征各1例。掌握NMOSD患者各种典型和非典型临床表现,寻找可能产生的共病,可为临床诊断提供更多线索。

3.2 NMOSD急性期治疗

一旦考虑NMOSD诊断即使症状轻微也应尽早治疗。目前国际公认的急性期首选治疗为大剂量静脉应用甲强龙1 g/d连续3~5 d,之后逐渐减量口服序贯治疗。如果激素治疗5 d无效可给予血浆置换5次(5~10 d内)^[7]。有学者推荐血浆置换可作为既往对激素治疗不敏感患者的首选治疗,其可快速清除循环系统内AQP4抗体和炎症因子^[7]。血浆置换实施的越早患者的预后也越好^[8]。有研究认为对于重症AQP4阳性患者大剂量激素冲击联合血浆置换治疗效果优于单一激素治疗^[9]。免疫吸附治疗可单纯清除致病性抗体而保留其它血浆蛋白,小样本研究发现免疫吸附治疗对急

性期NMOSD患者可起到与血浆置换相似的效果,但在一些国家尚未被批准使用^[10]。如不能实施血浆置换治疗,可给予静脉注射免疫球蛋白治疗0.4 g/(kg·d)共5 d。免疫球蛋白可通过减少B细胞数量和功能、促进IgG分解代谢、抑制补体介导的损伤等作用减少AQP4抗体水平从而发挥治疗作用。有研究认为免疫球蛋白不仅可用于急性期缓解症状还可预防疾病的复发^[11,12]。每2~3个月给予免疫球蛋白维持治疗可预防复发,可作为免疫抑制剂治疗禁忌患者的长期替代治疗方案^[12,13]。

国外专家多推荐大剂量激素治疗无效尽早开始血浆置换治疗^[14]。但临床上因血浆获取、经济因素、有创操作等多种原因使血浆置换并未普遍应用,更多患者激素治疗无效后首选免疫球蛋白治疗。激素联合血浆置换治疗无效患者可能从免疫球蛋白治疗中获益,而激素联合免疫球蛋白治疗无效患者采用血浆置换治疗的时机尚无确切标准,短期进行血浆置换使先前应用的免疫球蛋白失去后续作用,延期治疗可能影响疾病的预后。本研究中1例患者大剂量激素冲击治疗无效,联合血浆置换和免疫吸附治疗后临床症状明显改善,且治疗过程中未发生明显不良反应。随着血浆置换技术的不断改进,副作用显著减少,同时和免疫吸附治疗的互补替代,使其未来有望在临床上广泛开展使用。本研究中84.6%患者经急性期治疗后临床症状好转,但遗留不同程度的运动感觉障碍、尿便障碍或视力下降。

3.3 NMOSD序贯治疗

一项多中心研究显示86%AQP4抗体阳性患者呈复发病程^[15],大部分患者第1次和第2次发作的中位时间<1年^[16]。免疫抑制治疗可显著减少NMOSD的复发。糖皮质激素可与所有细胞上的糖皮质激素受体绑定,通过多种途径产生广泛的免疫抑制作用。大剂量激素冲击治疗后可给予口服泼尼松龙单药治疗或联合

其他免疫抑制剂治疗。小样本研究发现口服激素 $> 10 \text{ mg/d}$ 可显著减少复发,而小于该剂量可使 AQP4 抗体阳性患者复发率高达 91%。口服激素治疗在孕期和哺乳期相对安全^[7]。长期口服激素需要注意高血糖、高血压、体重增加以及骨质疏松等副作用的产生。

推荐的一线免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和利妥昔单抗,其中硫唑嘌呤应用最广泛,可显著降低 NMOSD 的复发率。硫唑嘌呤起效时间 3~6 个月,在此期间需同时应用中等剂量泼尼松龙($\geq 20 \text{ mg/d}$)。硫唑嘌呤的代谢需要嘌呤甲基转移酶,约有 10% 的人缺乏该酶,导致产生严重的骨髓抑制。吗替麦考酚酯预防复发作用与硫唑嘌呤相似,并具有良好的耐受性,最常见的副作用的是胃肠道反应,也可能出现骨髓抑制,约 2~3 个月起效。利妥昔单抗可显著减少复发并具有良好的耐受性,但因费用昂贵临床应用受限。复发可发生在治疗的第 1 周内,与一过性促炎因子升高相关,大剂量激素联用可降低这种风险。副作用主要包括乙型肝炎的复发及感染等^[6,16,17]。Mealy 等^[17]发现硫唑嘌呤治疗失败率高达 53%,吗替麦考酚酯和利妥昔单抗降低疾病复发率均高于硫唑嘌呤。Jeong 等^[18]发现应用硫唑嘌呤疾病的复发率高于使用利妥昔单抗。Chen 和 Xu 等^[19,20]发现硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯在预防复发方面无明显差异,但吗替麦考酚酯耐受性更高。提示吗替麦考酚酯和利妥昔单抗比硫唑嘌呤更有优势。

大多数复发病程的 NMOSD 患者 AQP4 抗体呈阳性,另有少数 AQP4 抗体阴性患者中,部分 MOG 抗体阳性。有研究认为 AQP4 抗体阴性和 MOG 抗体阳性患者同时出现视神经炎和横贯性脊髓炎更可能趋向单相病程。无论抗体阳性或阴性,急性期都应给予积极治疗,而抗体阴性患者的长期治疗仍无定论^[7]。本研究中 3 例 AQP4 抗体阴性患者中 1 例为 MOG 抗体阳性,截至目前呈单相病程,另 2 例分别呈单相和复发病程,复发病程患者视神经炎和脊髓炎先后出现。

4 结论

本研究总结发现 NMOSD 患者除典型核心症状外还伴发一些少见临床表现,如条件许可,急性期大剂量激素冲击联合血浆置换或免疫吸附治疗可取得显著效果,硫唑嘌呤作为序贯治疗耐受性欠佳,吗替麦考酚酯和利妥昔单抗未来可能成为首选用药。AQP4 抗体和 MOG 抗体均阴性患者是否存在其它未知的自身免疫抗体仍需进一步探讨。由于缺乏大规模多中心随机对照研究, NMOSD 的治疗多来源于其他自身免疫疾病

治疗的经验以及回顾性研究,未来还需设计严格的临床试验,更有针对性的选取治疗方案。

参考文献

- [1] Ajmera MR, Boscoe A, Mauskopf J, et al. Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica[J]. J Neurol Sci, 2018, 384: 96-103.
- [2] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23: 155-157.
- [3] Han J, Yang MG, Zhu J, et al. Complexity and wide range of neuromyelitis optica spectrum disorders: more than typical manifestations[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 2653-2660.
- [4] 李尧, 王瑞金, 张拥波. 引起神经性皮肤瘙痒的视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16: 227-229.
- [5] Moore P, Methley A, Pollard C, et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica[J]. J Neurol Sci, 2016, 360: 4-9.
- [6] 徐宏炎, 李昕雨, 林清原, 等. 视神经脊髓炎合并下丘脑-垂体功能低下 1 例[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 184-185.
- [7] Kitley J, Palace J. Therapeutic options in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16: 319-329.
- [8] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89: 346-351.
- [9] Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange[J]. Mult Scler, 2016, 22: 185-192.
- [10] Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, et al. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9: 281-286.
- [11] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin[J]. J Clin Immunol, 2013, Suppl 1: S33-37.
- [12] Viswanathan S, Wong AH, Quek AM, et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica[J]. J Neuroimmunol, 2015, 282: 92-96.
- [13] Lunemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13: 34-46.
- [14] Ganesh A. Practice current: How do you treat neuromyelitis optica[J]? Neurology, 2017, 7: 170-178.
- [15] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan[J]. Brain, 2012, 135: 1834-1849.
- [16] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 14-30.
- [17] Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy[J]. JAMA Neurol, 2014, 71: 324-330.
- [18] Jeong IH, Park B, Kim SH, et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints[J]. Mult Scler, 2016, 22: 329-339.
- [19] Chen H, Qiu W, Zhang Q, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Eur J Neurol, 2017, 24: 219-226.
- [20] Xu Y, Wang Q, Ren HT, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A prospective cohort study[J]. J Neurol Sci, 2016, 370: 224-228.

(本文编辑:唐颖馨)