

视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析及 症状异质性研究

陈彬,李尧,王瑞金,王淑辉,张拥波

摘要 目的:探讨视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床特征,分析非典型临床症状的异质性。**方法:**纳入符合NMOSD诊断标准的患者36例,收集患者临床资料,包括临床特征、影像学表现、实验室检查、治疗及随访等,并进行回顾性分析。**结果:**36例患者中男:女=7:29;平均年龄(43.5±6.4)岁;甲状腺功能亢进病史2例,过敏性哮喘病史1例,干燥综合征病史1例;首发症状为顽固性恶心,呕吐4例、感觉异常4例、味觉减退1例、视神经炎表现的10例、脊髓炎表现17例;非典型首发症状比例为5/36。血清抗水通道蛋白抗体(AQP-4)阳性14例(14/32),抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)阳性10例(10/25)。核磁检查可见大脑皮质、中脑、脑桥、延髓、脊髓异常病灶。36例患者均行糖皮质激素冲击治疗,行血浆置换治疗1例,后续使用硫唑嘌呤口服治疗5例。25例患者遗留不同程度的后遗症。**结论:**NMOSD好发于青年女性,部分可合并其他自身免疫性疾病;首发症状及病程中出现的症状表现复杂多样,病变以视神经、脊髓、脑部受累为主。对于临床表现不特异的患者需高度警惕NMOSD的可能。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;非典型临床症状;抗水通道蛋白4抗体;抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体
中图分类号 R741;R741.02;R744.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.003

陈彬,李尧,王瑞金,等.视神经脊髓炎谱系疾病临床特征分析及症状异质性研究[J].神经损伤与功能重建,2019,14(4):169-172.

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

收稿日期

2018-12-19

通讯作者

张拥波

ybzhangcn@sina.

com

Clinical Analysis and Research on Atypical Manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders CHEN Bin, LI Yao, WANG Rui-jin, WANG Shu-hui, ZHANG Yong-bo. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective: To explore the clinical features in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and analyze the heterogeneity of atypical clinical manifestations. **Methods:** The clinical data of 36 patients with NMOSD were collected. Their clinical profiles, MRI features, laboratory examination, treatment, and prognosis were analyzed. **Results:** Of the 36 patients, the male to female ratio was 7:29. The average age was (43.5±6.4) years. There were 2 cases with history of hyperthyroidism, 1 case with history of allergic asthma, and 1 case with history of Sjogren's syndrome. Initial manifestations include intractable nausea and vomiting in 4 cases, paresthesia in 4 cases, hypogeusia in 1 case, optic neuritis symptoms in 10 cases, and myelitis symptoms in 17 cases. The ratio of atypical initial manifestations was 5/36. There were 14 cases that were positive for serum AQP4-IgG (14/32) and 10 cases that were positive for serum MOG-IgG (10/25). Magnetic resonance imaging (MRI) showed abnormal signals in the cerebral cortex, midbrain, pons, oblongata, and spinal cord. All 36 patients were treated with glucocorticoid; among them, 1 received plasmapheresis and 5 received azathioprine by oral dosage. Follow up showed that 25 patients experienced different degrees of sequelae. **Conclusion:** Neuromyelitis optica spectrum disorders frequently occur in young females. Some cases may exist in combination with other autoimmune diseases. Manifestations in the initial stage and course of disease vary greatly. Lesions occur mainly in the optic nerve, spinal cord, and brain. NMOSD should be considered in patients with atypical clinical manifestations.

Key words neuromyelitis optica spectrum disorders; atypical clinical manifestations; AQP4-IgG; MOG-IgG

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种主要累及视神经及脊髓的中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘性疾病。既往曾认为NMO为多发性硬化的一种亚型;2004年,随着水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP-4)的发现,逐渐将NMO独立化^[1];2007年,视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis

Optica Spectrum Disorders, NMOSD)的概念被提出,指AQP4-IgG阳性但尚未完全符合NMO诊断标准的疾病。2015年NMOSD国际诊断共识建议将NMO和NMOSD统称为NMOSD,根据血清AQP4-IgG检测结果分为AQP4-IgG阳性和AQP4-IgG阴性的NMOSD,并描述了NMOSD的6个典型核心

临床症状^[2]。本研究回顾性分析36例NMOSD患者的临床及影像学特征,并探究非特异性临床症状的特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年6月至2018年1月在北京医科大学附属北京友谊医院神经内科诊治的符合2015年NMOSD诊断标准^[2]的NMOSD患者。

1.2 方法

收集所有患者的病例资料,包括:人口学特征、既往病史、临床症状(首发症状及病程中主要临床表现)、血及脑脊液AQP4-IgG、MOG-IgG、影像学资料、治疗及转归情况,并进行分析总结。AQP4-IgG、MOG-IgG的检测均采用间接免疫荧光法。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入患者36例,男7例,女29;年龄20~69岁,平均(43.5±6.4)岁。既往甲状腺功能亢进病史2例,过敏性鼻炎病史1例,干燥综合征病史1例。

2.2 临床症状

首发症状为顽固性恶心、呕吐4例(11.11%),感觉异常4例(11.11%),味觉异常1例(2.78%),视神经炎表现(视力下降伴眼球胀痛)10例(27.78%),脊髓炎表现(典型表现为脊髓完全横贯性损害)17例(47.22%);非典型首发症状比例5例(13.89%)。病程中出现的非典型临床症状有皮肤瘙痒6例(16.67%)、痛性痉挛8例(22.22%)、味觉减退2例(5.56%)、局部疼痛2例(5.56%),见表1。

2.3 影像学检查

头颅及脊髓核磁显示病灶累及大脑皮质及脑干1例;累及双侧大脑皮质及脊髓5例;累及第三脑室周围及颈髓1例;仅累及脑干5例,见图1A;累及延髓并延续至颈髓5例,见图1B;累及脑干及胸髓2例;仅累及脊髓11例,见图1C;其余6例未累及脑及脊髓,仅表现为视神经炎。

2.4 实验室检查

行AQP-4抗体检测32例,其中血清阳性14例(43.75%);行髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)检测25例,其中血清阳性10例(40.00%)。甲状腺抗体异常5例,其中抗促甲状腺受体抗体阳性2例,甲状腺球蛋白抗体及甲状腺过氧化物酶抗体阳性3例。抗核抗体阳性11例,抗SSA抗体阳性1例,抗中性粒细胞胞浆抗体阳性1例。脑脊液腰穿压力升高7例,最高230 mmH₂O;白细胞计数升高仅1例,为40×10⁹/L;蛋白升高11例,54-160 mg/dL;IgG指数升高14例;糖和氯化物均为正常范围。

2.5 治疗及随访

36例患者均进行了糖皮质激素冲击治疗,其中1例进行了血浆置换治疗,后续5例使用硫唑嘌呤口服治疗。所有患者均进行了随访,随访时间为3~60个月,平均10.65个月。25例患者遗留不同程度的后遗症,视力下降8例,肢体麻木无力15例,视力下降及肢体麻木无力2例。

3 讨论

研究表明超过50%的NMOSD患者血清AQP4-IgG阳性,但AQP4-IgG阴性的NMOSD患者诊

表1 本组患者非典型临床症状特点分析

患者编号	非典型症状	性别	发病年龄/岁	视神经炎	脊髓炎	最后区综合征	血AQP4	血MOG	治疗
1	A	女	38	-	+	-	+	+	激素
2	A	女	73	+	-	+	+	-	激素
3	A+C	女	20	+	+	-	+	+	激素
4	B+C	女	48	-	+	-	-	+	激素+免疫抑制剂
5	A+B	女	39	-	-	+	+	-	激素
6	B	女	55	-	+	-	+	+	激素
7	B+D	女	39	+	+	-	-	+	激素
8	A+B	女	29	+	+	-	-	-	激素+免疫抑制剂
9	B	女	44	+	+	-	-	-	激素
10	B	女	60	-	+	+	+	-	激素
11	B	男	30	+	+	-	-	+	激素
12	A+D	男	47	-	+	-	+	-	激素

注:A:皮肤瘙痒;B:痛性痉挛;C:味觉减退;D:局部疼痛



注:(A)脑干四脑室周围异常信号影;(B)延髓及延伸到颈髓的异常信号;(C)颈段水平脊髓内异常信号

图1 本组患者头/颈椎MRI影像

断仍比较困难,因此充分认识NMOSD的临床特征及非典型临床症状的特点尤其重要。

NMOSD患者经常合并其他自身免疫性疾病。国外学者分析NMOSD与干燥综合征的关系发现,AQP4-IgG抗体仅见于合并NMOSD的干燥综合征患者中,即NMOSD不是干燥综合征中枢神经系统受累的表现形式^[9]。目前关于两者属于共病亦或是并发症仍存在较大争议。本研究中有1例患者为干燥综合征患者,唇腺活检已证实,血清抗SSA抗体为阳性,但该患者无明显眼干、口干等临床表现,故血清抗SSA及抗SSB抗体的测定对于患者的诊断、治疗及预后有很大的意义。甲状腺功能异常在NMOSD中同样多见^[4],本研究中有2例既往有甲状腺功能亢进病史,同时相关抗体为阳性。过敏性哮喘作为一种免疫相关性疾病,同样被报道出现在NMOSD病例中^[5]。

NMOSD的首发症状多种多样。最常见的为视神经炎、脊髓炎;2015年诊断标准提出以顽固性恶心、呃逆为主要表现的最后区综合征为核心临床症状,本研究4例患者以其为首发症状。同时这4例患者均累及脑干极后区。味觉减退在NMOSD中较为罕见,既往有报道可作为首发症状^[6],同样可出现在NMOSD的病程中^[7]。舌前2/3味觉、舌后1/3味觉分别由面神经及舌咽神经支配。两者发出的神经纤维终止于孤束核,孤束核再发出二级味觉纤维沿中央被盖上升终止于对侧丘脑,故中枢神经系统孤束核、中央被盖区及丘脑受累均可出现味觉减退。本研究中有2例味觉减退患者1例为首发症状,1例在病程中出现,均有脑桥被盖区受累。病程中也可出现皮肤瘙痒及疼痛。本研究中有4例首发症状为感觉异常的患者中2例表现为皮肤瘙痒,2例表现为局部疼痛。瘙痒均见于女性患者,部位多位于头颈部,躯干及上肢,颈髓均有长阶段脱髓鞘性病损,与国外学者报道的一致^[8]。瘙痒及疼痛可能与病变累及脊髓后角有关。痛性痉挛是指发生于四肢的异常疼痛及痉挛,持续时间为数秒至数分钟不等,同时不伴有意识障碍。华西医院一项研究显示痛性痉挛在

NMOSD中的发病率为22.61%,该类患者发病年龄、年复发率及痉挛的发生率较高^[9]。本研究中9例(25%)患者在病程中出现了痛性痉挛,发病年龄29~60岁,平均43.4岁,男女比例为2:7,其中4例有极后区受累,所有患者使用卡马西平后痉挛均有好转,但预后较差,均遗留不同程度的后遗症。NMOSD痛性痉挛的发病机制尚不清楚。较为普遍的看法是由于神经冲动在相邻的脱髓鞘轴突之间发生了交叉传导,即“短路”现象所致^[10]。认识非典型的临床症状包括皮肤瘙痒、局部疼痛、痛性痉挛、味觉减退等,对NMOSD的诊治及预后有很大的帮助。既往报道的其他非典型临床症状包括脑膜炎^[11]、听力受损^[12]、嗅觉异常^[13]等。

由于AQP-4表达的部位集中于视神经、脊髓、脑干、脑室及导水管周围,故NMOSD的典型影像学主要是累及上述部位的异常信号。脊髓病灶主要位于颈胸髓,表现为长节段(≥ 3 个椎体节段)横贯性或次横贯性脊髓炎,多累及中央灰质^[2]。4例AQP4抗体阳性患者在使用激素治疗症状缓解后再次进行了血清AQP-4抗体的检测,显示AQP-4抗体的滴度均较激素使用前减低。显示了AQP-4抗体的滴度与疾病的严重程度呈正相关

本研究中25例患者进行MOG-IgG检测,其中10例为血清阳性(40.00%)。17例AQP4-IgG抗体阴性的患者中有6例MOG-IgG为阳性。该6例患者中4例达到临床治愈,未遗留后遗症,且至随访结束时均为单相病程,这与既往的研究一致^[14]。

综上所述,本研究总结了NMOSD的临床特征,同时阐述了合并自身免疫性疾病的特点,分析了典型及非典型的临床表现。如患者出现皮肤瘙痒、局部疼痛、味觉减退及痛性痉挛等非典型临床表现时,需及时完善检查,并高度警惕疾病复发的可能。由于病例数量较少,AQP4-IgG抗体及MOG-IgG抗体在NMOSD病程发生和发展中的特点有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2004, 364: 2106-2112.
- [2] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85: 177-189.
- [3] Birbaumer J, Atri NM, Baer AN, et al. Relationship Between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Sjögren's Syndrome: Central Nervous System Extraglandular Disease or Unrelated, Co-Occurring Autoimmunity[J]? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69: 1069-1075.
- [4] Cho EB, Min JH, Cho HJ, et al. Low T3 syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorder: Associations with disease activity and disability

- [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 370: 214-218.
- [5] 姜红, 何洋, 杨亭亭, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病全身表现分析及其机制探讨[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14: 795-799.
- [6] Wang R, Qi D, Zhang Y, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder initiated with hemigeusia and pruritus: a case report[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348: 288-289.
- [7] Li Y, Jiang B, Chen B, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with multiple brainstem manifestations: a case report[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 309-313.
- [8] Elson L, Townsend T, Mutch K, et al. Neuropathic pruritus(itch) in neuromyelitis optica[J]. *Mult Scler*, 2013, 19: 475-479.
- [9] Liu J, Zhang Q, Lian Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: Prevalence, clinical implications and treatment options[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17: 99-102.
- [10] Abboud H, Fernandez HH, Mealy MA, et al. Spinal movement

- disorders in neuromyelitis optica: an Under-recognized phenomenon[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3: 596-602.
- [11] Asgari N, Flanagan EP, Fujihara K, et al. Disruption of the leptomeningeal blood barrier in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4: e343.
- [12] Jarius S, Lauda F, Wildemann B, et al. Steroid-responsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica[J]. *J Neurol*, 2013, 260: 663-664.
- [13] DeLuca GC, Joseph A, George J, et al. Olfactory pathology in central nervous system demyelinating diseases[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25: 543-551.
- [14] Siritho S, Sato DK, Kaneko K, et al. The clinical spectrum associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (antiMOG-Ab) in Thai patients[J]. *Multiple Sclerosis*, 2016, 22: 964-968.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第165页)

Dion E等^[13]的研究也认为坏死性肌病可累及股外侧肌较多。不同的类型的肌病也可出现肌肉的水肿和脂肪的浸润,但是例如包涵体肌炎的患者受累肌群往往以前部肌群为主,与坏死性肌病有差别^[10]。

现阶段由于肌病患者肌肉受累大多是多发的,肌肉MRI主要用于提高肌肉活检取材的准确性,选取肌肉水肿严重但脂肪浸润少的肌肉进行活检^[2],以提高活检准确率。由于股外侧肌取样便利,在结合患者MRI结果的同时,会优先选择股外侧肌进行活检。本研究发现肌炎患者股外侧肌的受累情况较多,且脂肪浸润较对照组没有差异,选择股外侧肌作为活检肌肉可能有助于减少假阴性率。但在坏死性肌病患者中,股外侧肌水肿坏死和脂肪浸润都存在差异,说明其两者受累都较重,在选择活检部位上需要更多的思考。

坏死性肌病较其他类型肌病预后差,本研究借助无创的MRI序列,用定量的方式分析了坏死性肌病的肌肉受累特点和分布,为与其他类型肌病的鉴别提供了重要参考依据,拓宽了MRI对于IIMs的使用和意义。但是本实验研究数据相对较少,仍需更大的样本量和更丰富的临床研究来验证。

参考文献

- [1] Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a

- marker of severity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 76: 681-687.
- [2] Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20: 21.
- [3] Lu Z, Guo-Chun W, Li M, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35: 685-691.
- [4] Askari AD, Huettner TL. Cardiac abnormalities in polymyositis/dermatomyositis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1982, 12: 208-219.
- [5] Sophie M, Sfrikakis PP, Theodoros D, et al. Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13: 206-216.
- [6] 孟凡星, 卢再鸣, 于兵, 等. 磁共振T2 mapping成像是乳腺病变恶性鉴别诊断中的应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24: 317-320.
- [7] Ali Yilmaz MD, Hans-Jürgen Gdynia MD, Heiko Mahrholdt MD, et al. Cardiovascular magnetic resonance reveals similar damage to the heart of patients with becker and limb-girdle muscular dystrophy but no cardiac symptoms[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30: 876-877.
- [8] Kim HK, Laor T, Horn PS, et al. T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments[J]. *Radiology*, 2010, 255: 899-908.
- [9] 杨敏星, 闫然, 黄振国, 等. T2-mapping在特发性炎性肌病中的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33: 559-563.
- [10] Walcher T, Steinbach P, Spiess J, et al. Detection of long-term progression of myocardial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy in an affected family: A cardiovascular magnetic resonance study[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80: 115-119.
- [11] Wang Q, Li Y, Ji S, et al. Immunopathological Characterization of Muscle Biopsy Samples from Immune-Mediated Necrotizing Myopathy Patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2189-2196.
- [12] Zheng Y, Liu L, Wang L, et al. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle[J]. *Rheumatology*, 2015, 54: 1017-1024.
- [13] Dion E, Cherin P, Payan C, et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29: 1897-1906.

(本文编辑:唐颖馨)