

表现为超长节段横贯性脊髓炎的视神经脊髓炎谱系疾病1例并文献复习

侯越¹,王友明²,赵妍¹,张如路²

摘要 目的:探讨表现为超长节段横贯性脊髓炎(u-LETM)的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床特点及预后。**方法:**报道我院1例表现为u-LETM的NMOSD并结合文献进行回顾性临床分析。**结果:**本例患者以不伴视神经受累 of u-LETM为主要表现,且血清抗甲状腺抗体阳性(ATAbs)的NMOSD,该患者首次发病未出现视神经炎、极后区综合征等表现,病情进展迅速,预后差。搜索既往报道的表现为u-LETM的NMOSD患者44例,大部分患者核心临床症状表现为横贯性脊髓炎(TM),复发率高达78%。其中血清自身免疫抗体中ATAbs阳性的患者共4例。**结论:**表现为u-LETM的NMOSD的患者往往短期复发率高。自身免疫性抗体阳性的患者常提示病情较重,预后差。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;抗甲状腺抗体;超长节段横贯性脊髓炎

中图分类号 R741;R744.5+2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210325

本文引用格式:侯越,王友明,赵妍,张如路.表现为超长节段横贯性脊髓炎的视神经脊髓炎谱系疾病1例并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2022,17(7):423-425.

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种炎症性脱髓鞘疾病,以视神经和脊髓受累的中枢神经系统免疫病。其中以超长节段横贯性脊髓炎(ultra-longitudinally extensive transverse myelitis, u-LETM)或孤立性视神经炎(optic neuritis ON)起病,或反反复复且逐渐进展为NMOSD的一组高危综合征,短期内复发率高,预后较差^[1]。但目前关于u-LETM为主要临床经过的NMOSD的病例鲜有报道,本研究现将本院收治的1例表现为u-LETM的NMOSD报道如下,以提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,男,46岁,于2021年1月19日因“双下肢麻木1周,加重伴双下肢无力、排尿困难1d”为主诉入院。患者于2021年1月12日开始无明显诱因出现双下肢麻木,起初为左脚麻木,未予注意,麻木范围逐渐扩大,2d后出现右脚麻木,逐渐向上蔓延,前往当地医院就诊,并行胸椎MRI示“脊髓长条状异常信号”,给予药物治疗,具体用药不详,病情仍持续进展,1月18日出现双下肢无力,左下肢为著,伴有尿潴留,无法排尿,给予膀胱造瘘,患者症状未见明显好转,为进一步治疗就诊于我院。病程期间无发热、头痛、头昏、肢体抽搐、恶心、呕吐、视力下降。既往体健。入院查体:神志清楚,言语流利,颅神经(-),双上肢肌力5级,双侧桡骨膜反射,肱二头肌、肱三头肌反射(++),左下肢肌力1+级,右下肢肌力2+级,双膝腱反射(-),双Babinski征(+),提睾反射消失,双侧T₈以下痛觉减退,脑膜刺激征阴性,心肺腹(-)。入院后辅助检查:血常规正常,

尿常规:红细胞(++),脑脊液常规、生化未见异常,脑脊液抗水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体(+)1:100、抗髓鞘少突胶质糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体(-)、抗胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体(-)、抗髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)抗体阴性;血清AQP4抗体(+)1:100;甲七项:甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)>300 IU/mL(正常0~30 IU/mL),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAAb)>300 IU/mL(正常0.21~30 IU/mL),TSH、FT3、FT4均正常;血沉26 mm/h(正常0~20 mm/h),ANA弱阳性,C反应蛋白、类风湿因子正常,HIV、梅毒(-),肿瘤5项无异常;2021年1月21日脊柱核磁平扫+增强示C₆~T₉椎管内脊髓异常信号,增强无明显强化,见图1。入院当天依据患者症状、体征及入院前检查初步诊断为“急性脊髓炎”,并给予甲泼尼龙500 mg/d冲击治疗及B族维生素等营养神经药物治疗,2021年1月20日患者病情进展为双下肢截瘫,深浅感觉完全消失,考虑“超长节段横贯性脊髓炎”,并予人免疫球蛋白27.5 g/d静点后病情未再进展,结合患者症状、体征、脑脊液AQP4阳性结果、影像学等表现,修正诊断为“视神经脊髓炎谱系疾病”,激素冲击治疗5d后改为口服60 mg/d并逐渐减量,患者病情平稳,于2021年2月5日好转出院,出院后继续口服甲泼尼龙片56 mg/d,并逐渐减量维持治疗。出院后50d因突发胸闷、气喘入住我院急诊科,随即出现意识不清、呼吸困难等症状,家属拒绝行气管切开、呼吸机辅助呼吸等进一步治疗与检查,要求出院,予签字出院。

作者单位

1. 河北工程大学
临床医学院

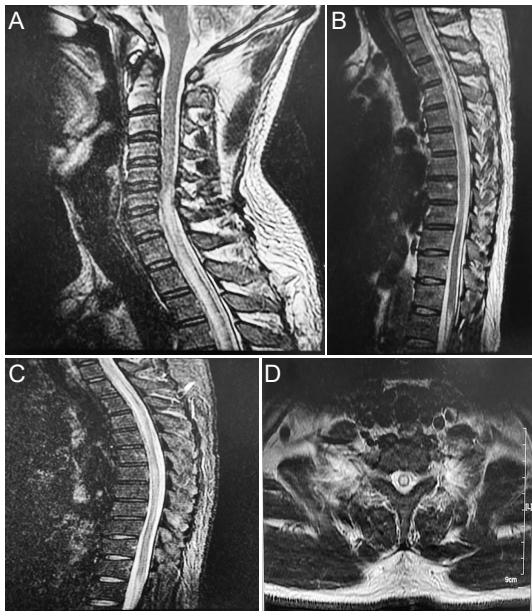
河北 邯郸 056000
2. 河北工程大学附
属医院神经内科
河北 邯郸 056000

收稿日期

2021-04-09

通讯作者

王友明
wymhsm@126.
com



注：A：MRI矢状位第6颈椎以下T₂高信号，B、C：MRI矢状位第6颈椎～第7胸椎T₂、T₂ STIR不均匀高信号，D：MRI轴位呈中央性分布T₂高信号

图1 颈胸椎MRI

1.2 方法

收集资料并分析。通过检索PubMed、谷歌学术、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库,收集关于表现为u-LETM的NMOSD的文献及病例报道:中文检索式:“超长节段横贯性脊髓炎”AND“视神经脊髓炎谱系疾病”;英文检索式“ultra-longitudinally extensive transverse myelitis”AND“neuromyelitis optica spectrum disorders”。检索时间自数据库建库至2021年4月。采用描述性统计对符合条件的所有病例从临床表现、实验室检查特点、急性期与缓解期治疗方案进行分析。

2 结果

本研究初步数据检索共获得相关文献25篇,经过剔除重复文献、阅读文题及摘要、全文筛选后,最终纳入8篇文献。共检索到表现为u-LETM的NMOSD患者44例。①临床表现:初始临床症状:横贯性脊髓炎(transverse myelitis, TM)24例(54.5%)、视神经炎9例(20.5%)、极后区综合征6例(13.6%)、TM合并极后区综合征3例(6.8%)、大脑综合征2例(4.5%),患者首次发病后复发率78%(32/41)(其中3例失访患者不纳入其中);②实验室检查:急性期AQP4抗体阳性率75%(33/44);其他自身免疫抗体阳性:抗SS抗体17例(38.6%)、抗甲状腺抗体(anti-thyroid antibodies, ATAbs)4例(9.1%)、抗核抗体9例(20.4%)、抗Ro-52抗体8例(18.2%);③治疗方案:急性期仅接受大剂量糖皮质激素冲击治疗30例(68.2%),联合静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)7例(15.9%),联合环磷酰胺3例(6.8%),治疗性血浆置换4例(9.1%);缓解期口服小剂量激素19例(43.2%),联合环磷酰胺5例(11.4%),联合吗替麦考酚酯6例(13.6%),单用MMF8例(18.2%),单用硫唑嘌呤4例(9.1%)。

3 讨论

NMOSD是一种危及生命、相对罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病,临床为急性视神经炎、长节段横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)和延髓极后区表现,导致永久性神经功能缺损。AQP4抗体是其特异性自身抗体,AQP4广泛分布于中枢神经系统,因此测定AQP4抗体可有助于早期诊断与治疗^[2]。血清AQP4-Ab是u-LETM致病与复发的关键因素之一,检测血清AQP4-Ab可用于判断患者临床分期及疾病活动性^[3]。

LETM是一种相对罕见的脊髓综合征,Wingerchuk等将其作为视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)的一个关键支持标准和AQP4抗体阳性的NMOSD的主要类型^[4,5]。然而,LETM的大多数研究都集中在累及脊髓节段的下限,使用三个椎体的节点来区分NMOSD和多发性硬化^[6]。只有很少病例报告专门讨论较长的脊髓病变,而这些病例多是继发于系统性红斑狼疮和副肿瘤性脊髓病的LETM^[7,8]。2011年张伟赫等^[9]曾报告过4例横断性脊髓炎伴全脊髓损伤(脊髓MRI病灶长度>10个椎体节段),这些患者预后均较差,因此将这种更严重的横贯性脊髓炎称为u-LETM。

NMOSD的主要治疗方法分为急性期治疗和缓解期治疗。目前对于急性期应用糖皮质激素冲击疗法仍是一线治疗方案,联合免疫球蛋白治疗可以减少NMOSD的复发次数^[10],缓解期使用药物多以硫唑嘌呤等免疫抑制剂或雷公藤多苷此类应用于自身免疫系统疾病的药物为主^[12],目前CD19单克隆抗体此类针对NMOSD的靶向药物已部分投入临床,有望推动NMOSD患者的个体化治疗^[13]。但有研究表明u-LETM患者在多次复发反复冲击治疗后有近40%患者出现脊髓萎缩^[3],这仍是目前需要解决的难题。

然而并非所有的u-LETM都由NMOSD引起,一项关于u-LETM患者的回顾性研究表明超过三分之二的患者被诊断为NMOSD,而其中被诊断为NMOSD的患者中有三分之一的患者表现出与一种或多种系统性疾病共病,但在非NMOSD组中只有1例患者表现出共病^[10]。因此,系统性自身免疫疾病可能有助于NMOSD的诊断。

本例患者同样合并系统性自身免疫疾病,其血清ATAbs阳性,是自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)的特异性指标。由于甲状腺激素具有促进神经系统发育、增强神经系统兴奋性等作用,此外在中枢神经髓鞘形成和髓鞘破坏中也起重要作用,因此ATAbs可与MBP形成免疫复合物诱导脱髓鞘^[14]。有研究表明ANA和ATAbs有较密切的关系,多数ATAbs阳性患者常合并ANA阳性^[15,16],而ANA引起的炎性细胞因子基因表达的变化可导致血脑屏障破坏,或产生AQP4诱导NMOSD样作用所需的炎症环境^[17]。ATAbs阳性的NMOSD患者的病情更重,提示自身免疫性疾病患者的免疫状态比非自身免疫性疾病患者更活跃,因此影响病情的严重程度^[18],因此监测ATAbs可能对判断NMOSD的预后具有一定的作用。

本例患者为中年男性,双下肢截瘫、深浅感觉消失,颈胸椎

核磁见C₇~T₉超长节段异常信号,符合u-LETM特征,AQP4抗体(+),依据2015年国际NMO诊断小组提出的新诊断标准^[19,20],NMOSD诊断明确。患者无明显甲状腺功能亢进或减退症状,但患者TPOAb、TGAb阳性,TSH、FT₃、FT₄均正常,甲状腺超声未见异常,结合内分泌科会诊意见,故排除桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)及Graves病,出院后该患者短期便出现复发,病情进展迅速,预后差。

u-LETM是一种与NMOSD密切相关的病因异质性的脊髓综合征,且血清AQP4-IgG阳性率与脊髓受累程度呈正相关。极后区综合征和大脑综合征此类表现是鉴别NMOSD与其他疾病的关键点。此外,女性多见、急性或亚急性起病、合并其他全身性免疫系统、颈胸病变等其他参数也有助于诊断NMOSD相关的u-LETM。本例患者首次发病时未出现视神经炎、极后区综合征等表现,容易误诊和漏诊,详尽的病史及查体、AQP4抗体的筛查,头颅及脊椎核磁有助于本病的诊断,表现为u-LETM的NMOSD的患者往往短期复发率高,预后较差,因此小剂量激素和免疫抑制剂的应用对于缓解期的治疗和改善预后而言尤为重要。

参考文献

[1] Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 265-272.

[2] Marignier R, Giraudon P, Vukusic S, et al. Anti-aquaporin-4 antibodies in Devic's neuromyelitis optica: therapeutic implications[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2010, 3: 311-321.

[3] 黄鑫,徐妃妃,钱海蓉,等. 表现为超长节段脊髓炎的视神经脊髓炎谱系疾病的临床特征[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 1658-1663.

[4] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2006, 66: 1485.

[5] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 805-815.

[6] Kitley JL, Leite MI, George JS, et al. The differential diagnosis of

longitudinally extensive transverse myelitis[J]. Mult Scler, 2012, 18: 271-285.

[7] Téllez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Negrete-Pulido RO, et al. Longitudinal myelitis associated with systemic lupus erythematosus: clinical features and magnetic resonance imaging of six cases[J]. Lupus, 2001, 10: 851-856.

[8] Flanagan EP, Mckeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: Clinical course and neuroimaging clues[J]. Neurology, 2011, 76: 2089-2095.

[9] 张伟赫,矫毓娟,焦劲松,等. 超长节段横贯性脊髓炎临床特点分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91: 2464-2467.

[10] Zhang W, Jiao Y, Cui L, et al. Differentiation of neuromyelitis optica spectrum disorders from ultra-longitudinally extensive transverse myelitis in a cohort of Chinese patients[J]. J Neuroimmunol, 2016, 291: 96-100.

[11] Viswanathan S, Wong A, Quek A, et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica[J]. J Neuroimmunol, 2015, 282: 92-96.

[12] 张洪连,周鑫华,谢琛,等. 雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗缓解期视神经脊髓炎谱系疾病的临床观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 167-169.

[13] 管阳太. 视神经脊髓炎谱系疾病靶向治疗策略[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20: 843-847.

[14] Ota K, Matsui M, Milford EL, et al. T-cell recognition of an immuno-dominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis[J]. Nature, 1990, 346: 183-187.

[15] Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity[J]. Arch Neurol, 2008, 65: 78-83.

[16] Zhang B, Zhong Y, Wang Y, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases[J]. BMC Neurol, 2014, 14: 162.

[17] Lisi S, Sisto M, Lofrumento DD, et al. Sjgren's syndrome autoantibodies provoke changes in gene expression profiles of inflammatory cytokines triggering a pathway involving TACE/NF-κB[J]. Lab Invest, 2011, 92: 615-624.

[18] 罗忆群,马晓萌,刘莹莹,等. 视神经脊髓炎谱系疾病伴或不伴抗甲状腺抗体阳性的临床特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 35: 262-270.

[19] Tan CT, Mao Z, Qiu W, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2016, 86: 491-492.

[20] 张瑛,管阳太. 2015年视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准国际共识解读[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2016, 12: 12-16.

(本文编辑:王晶)

(上接第422页)

anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression[J]. Br J Psychiatry, 1999, 175: 163-167.

[26] Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, et al., The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? [J]. Am J Psychiatry, 2004, 161: 2163-2177.

[27] Berrios GE, Bulbena-Villarasa A. The Hamilton Depression Scale and the numerical description of the symptoms of depression[J]. Psychopharmacol Ser, 1990, 9: 80-92.

[28] Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale[J]. Schizophr Res, 1996, 19: 205-212.

[29] Pancheri P, Picardi A, Pasquini M, et al. Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients[J]. J Affect

Disord, 2002, 68: 41-47.

[30] Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, et al. Post-stroke depression: an update[J]. Neurolgia, 2015, 30: 23-31.

[31] Costentin J, Treatment of insomnia. Pharmacological approaches and their limitations[J]. Bull Acad Natl Med, 2011, 195: 1583-1594.

[32] 华强,夏文广,郭伏玲,等. 重复经颅磁刺激联合右佐匹克隆片治疗脑梗死后睡眠障碍的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 267-270.

[33] 钟灿,何成奇. 作业治疗在脑卒中康复中的应用进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 395-397.

[34] Lin FH, Yih DN, Shih FM, et al. Effect of social support and health education on depression scale scores of chronic stroke patients[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98: 17667.

(本文编辑:王晶)