

表现为孤立性急性脑干综合征的视神经脊髓炎谱系疾病1例并文献复习

林冠^{1*},王丽^{1*},孙霞¹,刘莎娜¹,肖君²

摘要 目的:探讨表现为孤立性急性脑干综合征的视神经脊髓炎谱系疾病的临床表现、影像学特点、诊治方案及预后。**方法:**报道1例表现为孤立性急性脑干综合征的视神经脊髓炎谱系疾病患者的诊治经过,并进行相关文献复习。**结果:**54岁女性,表现为吞咽困难,构音障碍,右侧面部疼痛,共济失调。头部MRI提示:延髓右侧异常信号。血清及脑脊液抗水通道蛋白4抗体阳性。经糖皮质激素冲击、免疫抑制剂治疗后症状好转。搜索既往报道,获得表现为脑干综合征的视神经脊髓炎谱系疾病患者4例,均为女性,平均首发年龄35.25岁(22~60岁),血清AQP4抗体阴性1例,阳性3例。所有患者经积极治疗后均预后良好。**结论:**表现为孤立性急性脑干综合征的视神经脊髓炎谱系疾病较少见,易误诊。

关键词 视神经脊髓炎谱系疾病;急性脑干综合征;自身免疫性疾病;水通道蛋白4抗体

中图分类号 R741;R744.5+2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220887

本文引用格式:林冠,王丽,孙霞,刘莎娜,肖君.表现为孤立性急性脑干综合征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,2023,18(3):179-180,186.

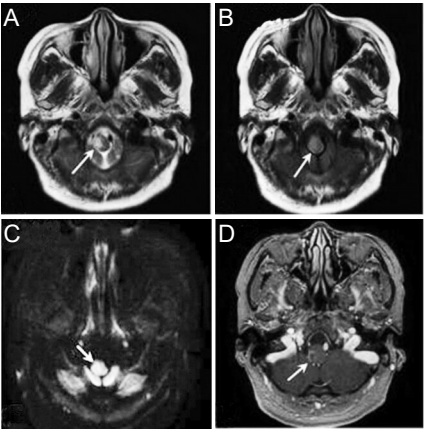
视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是由自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,主要累及视神经和脊髓。在临床工作中,以严重的视神经炎、急性脊髓炎为首发症状的NMOSD不难诊断。但以急性脑干综合征(acute brainstem syndrome, ABS)为首发症状的NMOSD较少见,易误诊并延误治疗。本文报道1例表现为孤立性ABS的NMOSD,并复习相关文献,探讨该病的临床表现、影像学特点、治疗方案及预后。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者,女,54岁,因“右侧面部疼痛1月,吞咽困难、行走不稳2周”入院。1月前患者突发右侧面部疼痛,持续2周后右侧面部疼痛范围扩大,并出现吞咽困难,行走不稳,症状进行性加重。无发热、头痛、意识障碍等表现。既往:体健,无神经系统缺损症状发作史。神经系统查体:意识清楚,轻度构音障碍,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,双眼球活动自如,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,右侧面部痛觉过敏。左上肢痛觉减退,双上肢肌力5级,左下肢肌力5级。右下肢肌力5级,四肢肌张力正常,双上肢腱反射(++),双下肢腱反射(+++),双下肢病理征(+),右手拇指试验欠稳准,右下肢跟膝胫试验欠稳准。辅助检查:血、尿、便常规、凝血功能、生化、甲状腺功能、风湿全套、狼疮全套、女性肿瘤标记物均未见异常。腰椎穿刺脑脊液常规及生化均无异常;血及脑脊液抗水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)抗体阳性(CBA法);头部MRI平扫+增强+弥散加权成像提示:延髓下部偏右侧异

常信号,炎性病变可能性大;双侧额叶、左侧放射冠区缺血灶,脑萎缩,见图1。眼眶MRI及颈椎、胸椎MRI未见异常。根据最新的诊断标准^[1]诊断为NMOSD。入院后予以甲泼尼龙1.0 g冲击治疗,阶梯递减,14 d后患者症状完全好转。出院后予以醋酸泼尼松片联合吗替麦考酚酯口服,门诊随访。



注:A、B:右侧延髓下部见小片状长T₂及FLAIR高信号影;C、D:DWI示病灶边缘弥散受限,增强扫描环形强化

1.2 方法

收集文献并分析,使用Pubmed数据库,输入关键词“Neuromyelitis optica spectrum disorders AND Acute brainstem syndrome”,搜索时间截止2022年9月15日。对检索结果进行人工核查,获得4例表现为急性脑干综合征的NMOSD病例。从性别、年龄、临床表现、MRI病灶特点、血清抗AQP4抗体情况、治疗及预后进行描述性分析。

2 结果

总计获得4篇病例报道文献,总计4例患者,均

作者单位

1. 孝感市中心医院
武汉科技大学附属
孝感医院神经内科
湖北 孝感 432000
2. 华中科技大学同
济医院学院附属同
济医院神经内科
武汉 430030

收稿日期

2022-10-15

通讯作者

肖君

514970761@qq.

com

注:*为共同第一作者

为女性,平均首发年龄 35.25 岁(22 ~ 60 岁),血清 AQP4 抗体阴性 1 例,阳性 3 例。所有患者经积极治疗后均预后良好,见表 1。

3 讨论

NMOSD 是一组与 AQP4 抗体密切相关的自身免疫性中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病谱。AQP4 广泛表达于脑、脊髓和视神经,且多位于与脑脊液接触的区域,特别是位于血脑屏障处星形胶质细胞的足突,同时也存在于肾脏的集合管、胃的壁细胞、气道、分泌腺和骨骼肌中。由于大脑缺乏人体其他器官具有的补体抑制机制,因此更易出现抗体介导的免疫损害^[6]。

NMOSD 好发于青壮年,且以女性居多,本文病例及检索的 4 例病例均为女性。研究表明以 ABS 为首发症状的 NMOSD 中女性居多^[7],提示女性患者更易出现孤立性 ABS 型 NMOSD。NMOSD 主要有 6 组核心临床症候:严重的视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征和大脑综合征^[8]。首发症状为视神经炎及脊髓炎的 NMOSD 诊断不难,极后综合征的临床表现目前已逐渐得到重视^[9]。孤立性 ABS 型 NMOSD 患者较少见,易误诊。一项大型 NMOSD 的国际队列研究表明,在 NMOSD 发病过程中,84% 的患者出现脊髓炎;63% 的患者出现视神经炎;15% 的患者出现极后区综合征;17% 的患者出现脑干综合征;3% 的患者出现间脑综合征;14% 的患者出现大脑综合征^[10]。而亚裔人群首发 ABS 的比例明显高于欧美裔人群^[11]。ABS 型 NMOSD 的临床表现主要为头晕、复视、面部感觉障碍、共济失调等,部分 ABS 的症状可与极后区综合征症状重叠,如顽固性恶心、呕吐和呃逆等。但动眼神经功能障碍、瘙痒、听力减退、面神经麻痹、三叉神经痛和其他颅神经症状是脑干综合征的特异性表现,具体症状取决于脱髓鞘病灶的部位^[12]。本病例首发症状为右侧面部疼痛伴有痛觉过敏,提示三叉神经脊束核损害,有一定特异性。外院误诊为缺血性脑血管

病,经积极治疗后症状无好转,且进行性加重。女性患者,无脑血管病危险因素,急性起病,表现为脑干综合征,头部 MRI 可见右侧延髓异常信号,病灶的形态不符合缺血性脑血管病血管解剖学特点,血及脑脊液抗 AQP4 抗体阳性(CBA 法),诊断为孤立性 ABS 型 NMOSD,经综合免疫治疗后好转。本病例表明孤立性 ABS 型 NMOSD 的早期诊断对于临床医生具有一定挑战性。

NMOSD 的典型病灶主要分布于室管膜周围^[13],特别是第三、第四脑室、中脑导水管及脊髓中央管周围。这可能与 AQP4 在上述部位高表达有关系^[14]。其中 ABS 型 NMOSD 的病灶主要分布在脑干被盖部、第四脑室周围、桥小脑脚。本例患者的病灶主要位于延髓的右侧,MRI 表现为长 T₁、长 T₂ 及 FLAIR 高信号影,磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)病灶边缘弥散受限,增强扫描表现为环形强化。DWI 是能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创方法。表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)反映水分子在组织内的扩散能力。当细胞毒性水肿时,细胞外水分子扩散受限,表现为 DWI 高信号,ADC 低信号。脱髓鞘病变一般无明显细胞毒性水肿,细胞外水分子扩散不受限,DWI 呈等信号,ADC 值无明显降低^[15]。该影像学表现对于中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊断有一定辅助作用。

ABS 型 NMOSD 的治疗与其他 NMOSD 相同,主要分为急性期治疗、续贯治疗(预防和复发治疗)、对症治疗和康复治疗^[8]。急性期治疗主要为静脉滴注大剂量糖皮质激素、血浆置换及免疫吸附、静脉滴注人免疫球蛋白等,目的在于迅速阻断病情进展。待病情稳定后可开始续贯治疗,续贯治疗药物主要为单克隆抗体(萨特利珠单抗、利妥昔单抗等)及免疫抑制剂(吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等)两大类。本例患者经激素冲击治疗后续贯醋酸泼尼松片联合吗替麦考酚酯口服,疗效较好,仍需门诊长期随访。

在临床工作中,孤立性 ABS 型 NMOSD 患者易被误诊,尤

表 1 文献中报道的 4 例患者详细情况

病例	性别	年龄/岁	临床表现	MRI 病灶部位	Anti-AQP4	治疗	复发情况	预后
1 ^[2]	女	27	恶心,呕吐,吞咽困难	延髓背侧	—	口服醋酸泼尼松 50 mg/d×5 d	未报道	症状完全恢复
2 ^[3]	女	22	构音障碍,意识障碍,共济失调	延髓背侧,脑桥,中脑	+	静滴甲泼尼龙 1.0 g/d×3 d,后口服醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d),4 周逐渐减量,病情加重,给予血浆置换 2 次,后注射利妥昔单抗维持	未报道	遗留轻度共济失调步态
3 ^[4]	女	32	复视,吞咽困难,共济失调	延髓背侧	+	静滴甲泼尼龙 500 mg,2 次/d×7 d+血浆置换 3 次。后口服醋酸泼尼松 10 mg/d+硫唑嘌呤 50 mg/d	初次发作未就诊,第二次发作时入院治愈后门诊随访	症状明显好转
4 ^[5]	女	60	初发:复视,眩晕,眼球震颤;第二次发作:复视;第三次发作:右侧面部感觉异常	中脑导水管周围,左侧丘脑	+	静滴甲泼尼龙 1 g/d×5 d,后口服醋酸泼尼松+硫唑嘌呤	初次治疗 8 月后复发复视,6 月后复发面部感觉异常	症状完全恢复,未再出现复发

[15] Onrust MR, Frequin ST. Subacute Combined Spinal Cord Degeneration by Recreational Laughing Gas (N2O) Use[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2019, 11: 1179573519838277.

[16] Al-Sadawi M, Claris H, Archie C, et al. Inhaled Nitrous Oxide "Whip-Its!" Causing Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord[J]. Am J Med Case Rep, 2018, 6: 237-240.

[17] Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature[J]. Am J Addict, 2016, 25: 358-369.

[18] Strauss J, Qadri SF. Myelopathy Secondary to Vitamin B12 Deficiency Induced by Nitrous Oxide Abuse[J]. Cureus, 2021, 13: e18644.

[19] Einsiedler M, Voulleminot P, Demuth S, et al. A rise in cases of nitrous oxide abuse: neurological complications and biological findings[J]. J Neurol, 2022, 269: 577-582.

[20] 王天舒, 贾延劼, 滕军放. 脊髓亚急性联合变性1例报告并文献复习[J]. 中国实用神经病杂志, 2014, 17: 65-66.

[21] 李晓艳, 李远方, 贾佳, 等. 笑气滥用的神经系统损害(附1例报道并

文献复习)[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25: 173-178.

[22] 陈筱山, 薛秀云, 马悦, 等. 笑气滥用致脊髓亚急性联合变性4例报道及文献复习[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27: 836-838.

[23] 陶东霞, 姜季委, 李美欣, 等. 笑气中毒导致脊髓病变的临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36: 335-339.

[24] 高晗, 郑东明. 娱乐性笑气滥用所致神经系统损害的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38: 271-273.

[25] Lan SY, Kuo CY, Chou CC, et al. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents - A case series and literature review[J]. Brain Dev, 2019, 41: 428-435.

[26] Ernst LD, Brock K, Barraza LH, et al. Longitudinally Extensive Nitrous Oxide Myelopathy With Novel Radiographic Features[J]. JAMA Neurol, 2015, 72: 1370-1371.

[27] 张成杰, 陈彬, 韩燕飞, 等. 内因子抗体和(或)抗胃壁细胞抗体阳性的脊髓亚急性联合变性13例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 455-458.

(本文编辑:王晶)

(上接第180页)

其是AQP4抗体阴性患者。Cheng等^[16]回顾性分析352例NMOSD患者,其中以孤立性ABS为首表现的NMOSD 48例(13.6%);孤立性ABS型NMOSD患者有45.16%AQP4抗体阳性;在三年随访中,进展为视神经炎或脊髓炎的发生率为71.43%,抗体阴性的患者进展为视神经炎或脊髓炎的发生率仅为11.76%;且AQP4抗体阳性的ABS患者中有29.42%在出现视神经炎或脊髓炎前出现了脑干症状的反复发作,严重者甚至遗留残疾症状。本文中检索的3例AQP4抗体阳性的患者中,2例出现脑干症状的复发,但经过积极治疗后均未遗留明显神经功能缺损症状,但仍需长期门诊随访,这与该研究的结论相符。这说明检测AQP4抗体对评估孤立性ABS型NMOSD患者的复发情况及预后有一定指导作用。因此对于孤立性ABS型NMOSD患者应更积极地监测抗体滴度及淋巴细胞亚群水平,有助于预防复发及转变为经典的NMOSD。本文报道的患者未遗留神经功能缺损症状,后续复发情况及AQP4抗体水平仍需门诊长期随访观察。

综上所述,以孤立性急性脑干综合征为首表现的NMOSD较少见,易误诊。可结合MRI平扫+DWI及血清AQP4抗体检测进行鉴别诊断,明确诊断后及时予以糖皮质激素及综合免疫治疗,多数患者预后良好。

参考文献

[1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85: 177-189.

[2] Alshurafa ZH, Alkhateeb MO. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: An Unusual Presentation of Acute Brainstem Syndrome[J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e922590.

[3] Stavrou M, Francis L, Tshuma N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting as rhomboencephalitis[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2017222255.

[4] Bui ML, Gould JK, Mentreddy A, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Rare Case of Isolated Brainstem Syndrome[J]. Cureus, 2019, 11: e5644.

[5] Lee J, Jeong SH, Park SM, et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive dorsal midbrain syndrome[J]. Mult Scler, 2015, 21: 477-480.

[6] Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19: 169-176.

[7] Ji Q, Dong H, Lee H, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Brainstem Lesions as Heraldng Prodrome[J]. Front Neurol, 2022, 13: 836337.

[8] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28: 423-436.

[9] 刘贤俊, 唐妍妍, 尹顺雄, 等. 最后区综合征1例报道并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 662-664.

[10] Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes[J]. Biomedicines, 2019, 7: 42.

[11] Kim SH, Mealy MA, Levy M, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurology, 2018, 91: e2089-e2099.

[12] Ramakrishnan P, Nagarajan D. Neuromyelitis optica spectrum disorder: an overview[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2020, 80: 256-272.

[13] 吴积宝, 吴晓冬, 展金峰, 等. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关脱髓鞘病与水通道蛋白4抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的磁共振特点分析[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55: 723-731.

[14] Clarke L, Arnett S, Lilley K, et al. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 206: 251-265.

[15] 荆彦平, 骆宾, 郭振安, 等. 3.0 T磁共振弥散加权成像在脑部病变诊断中的应用价值[J]. 实用医学影像杂志, 2022, 23: 128-131.

[16] Cheng C, Jiang Y, Lu X, et al. The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 203.

(本文编辑:王晶)