

视神经脊髓炎谱系疾病非典型临床表现的研究进展

王炎强¹ 综述, 耿德勤² 审校

(1. 潍坊医学院附属医院神经内科, 山东 潍坊 261031; 2. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221002)

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病; 水通道蛋白 4; 长节段横贯性脊髓炎

中图分类号: R744.5⁺2 文献标志码: A 文章编号: 1000-2065(2017)03-0208-03

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是一组自身免疫性炎症性、血管性脱髓鞘中枢神经系统综合征。水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体 (NMO-IgG) 的发现及其级联瀑布效应致病机制拓展了人们对 NMOSD 的认识^[1-3]。NMOSD 临床症候群的表现与 AQP4 抗体 NMO-IgG 表达分布的部位密切相关, 其临床症状复杂多样, 视神经炎、横贯性脊髓炎、脑部受累等常见典型表现已为临床熟知。然而部分患者临床表现非典型, 易误诊误治。本文就近年来有关 NMOSD 非典型临床表现的文献作一综述, 旨在对其加深认识, 提高临床诊治水平。

1 吞咽困难

吞咽困难是致残、危及生命的症状, 由此引起的吸入性肺炎易导致患者死亡。单纯性吞咽困难是一种罕见的表现类型。有报道称其常伴随于其他症状出现, 如构音障碍、顽固性呃逆、恶心、呕吐, 临床病例显示 NMOSD 患者中 8.8% 有饮水呛咳或吞咽困难, 而在延髓受累患者为 29.5%, 其机制与延髓受累密切相关, 且有疑核、孤束核、迷走神经背核神经网络的参与, 影像学已证实存在延髓从背侧向腹侧区扩展的病灶^[4-6]。此外颅内广泛受累, 如皮质延髓束、小脑、脑干、后组颅神经麻痹, 认知功能障碍、整体残疾状况、抑郁情绪障碍、肺活量低等因素及扩展残疾状况评分 (expanded disability status scale, EDSS)、病程是否与吞咽困难相关仍需进一步探讨。

2 呃逆、恶心与呕吐

顽固性呃逆、恶心、呕吐是 NMOSD 临床少见症状, 又是首发或复发的临床表现。文献报道顽固性呃逆、恶心在 NMOSD 患者中的发生率为 15.7% ~ 43%^[7-10], 其中以顽固性呃逆、恶心、呕吐为首发症状的占 33.3%, 顽固性呃逆为首发症状占 50%, 呃逆或呕吐为首发症状占 53.3%。NMO-IgG 阳性患

者发生顽固性恶心、呕吐时常提示伴有纵向广泛横贯性脊髓炎^[11]。可能病变累及富含 AQP4 表达区的延髓背内侧, 包括后组颅神经区、最后区、孤束核及腹外侧呼吸中枢及脑桥、第四脑室、中央管周围结构及邻近室管膜区血脑屏障^[4,12]。

3 神经病理性疼痛

三叉神经痛在视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 患者非常少见, 仅见 Chan 等^[5,13]报道, 可能与脑干功能障碍相关。神经性皮肤瘙痒起病急骤, 程度剧烈, 持续时间从数秒到数分钟不等, 伴有浅感觉障碍和 (或) 疼痛。Elsone 等^[14]报道神经性皮肤瘙痒出现在 27.3% 的 NMO 患者, 在某些患者作为首发症状及 NMO 复发警示性症状出现。神经性皮肤瘙痒与感觉异常、神经过敏、麻木或疼痛等感觉症状及脊髓炎首次发病密切相关。在脊髓, 与炎症、脱髓鞘及介导瘙痒的脊髓背角神经元损伤有关, 因背角是调控瘙痒表达的胃泌素释放蛋白受体与神经介素 B 受体丰富的神经元聚集区; 且参与瘙痒生成的神经基板密集表达 AQP4, 也是 NMOSD 易受累部位; 而在脑干, 可能与三叉神经脊束核或导水管周围病变涉及的通路相关。

4 振动幻视

振动幻视是由于眼球震颤及不自主扫视侵入两种眼球异常运动所致。有研究认为其是由于眼球稳定系统 (继发性眼球震颤、扫视侵入、伴有头部震颤的假性眼球震颤) 或眼球运动活跃或前庭系统 (上斜肌纤维颤搐、上半规管裂综合征) 损伤导致的眼球固定不稳所致。此外有研究认为无眼球固定不稳情况下, 空间常性的受损也可导致振动幻视^[15-17]。Kim 等^[15]报道 1 例 NMOSD 皮质振动幻视, 不伴有头部震颤、眼球震颤、扫视异常、阵发性眼球运动或异常前庭眼反射, 与视觉皮质 V5 区损伤及视觉前庭相互协调功能障碍相关。

5 构音障碍

构音障碍在 NMOSD 患者中非常罕见, Yamasaki 等^[18]报道 1 例应用干扰素 - α (IFN - α) 诱发的 NMOSD 患者, 初始颅内胼胝体与白质病变, 予以激素冲击治疗无效, 后出现轻度构音障碍与左侧肢体偏瘫, 颅脑核磁共振 (MRI) 示右侧放射冠至大脑脚的广泛性锥体束病变。

6 脑病或脑膜脑炎

可逆性后部脑病综合征是一种神经系统疾病, 临床上有可逆性的表现, 如脑病、癫痫、头痛、视觉症状及非典型神经影像学特征, 如额叶、基底节、脑干、小脑、胼胝体受累及深部白质、分水岭、灰质、皮质病变, 单侧或不对称性病损, 增强与融合病变。推测由于后部区脑灌注及血脑屏障通透性快速变化、缺乏交感神经自动调节支配、免疫炎性复合物沉积的脱髓鞘破坏性病理改变及 AQP4 选择性免疫反应所致^[19-20]。此外 Wang 等^[21]报道 2 例以头痛、发热、脑膜刺激征与脑脊液中白细胞增多即类似脑膜脑炎为首表现的 NMOSD, 建议脑膜脑炎鉴别诊断中应注意 NMOSD。脑病或脑膜脑炎是否与皮质及皮质下 AQP4 的功能异常相关, 具体机制不清楚^[22]。

7 核间性眼肌麻痹

核间性眼肌麻痹是控制眼球运动的内侧纵束病变所致。当出现核间性眼肌麻痹时, 对侧眼球外展时患侧可出现眼球震颤, 也可引起复视。多为单侧受累, 有时会累及双侧。有研究者报道了 2 例双侧核间性眼肌麻痹 NMO 患者, 表现为双眼外斜视、内收不能, 水平性注视时双眼内收出现眼球震颤, 影像学显示临近导水管的中脑被盖及动眼神经核附近的双侧内侧纵束受累^[23-24]。

8 下丘脑内分泌综合征

由于下丘脑是 AQP4 富含表达区, 下丘脑受累后出现与之相关的内分泌功能失调或下丘脑 - 垂体轴功能紊乱表现。如文献报道发作性睡病或白天过度嗜睡与下丘脑病变相关占 70%, 而与脱髓鞘病变相关占 9%, 其中文献报道 4 例 NMOSD 患者出现发作性睡病或白天过度嗜睡。可能是由于下丘脑受累后导致食欲素神经元 (下丘脑泌素神经元) 受损, 引起血管升压素、下丘脑泌素分泌障碍所致^[25-28]。You 等^[29]报道一例 NMO 患者出现闭经, 推测可能

为下丘脑受累, 出现抗利尿激素分泌异常综合征所致。其他报道的如泌乳、尿崩症、肥胖贪食、低血钠、低体温、体温调节失调、摄食障碍、精神症状及心血管消化系统症状也与下丘脑受累有关。

总之, NMOSD 的临床表现错综复杂, 常表现出类似其他系统常见疾病的相关症状与体征。随着 NMOSD 定义、诊断标准的完善, 应重视 NMOSD 非神经系统的表现及器官特异性与非特异性自身免疫病的关系。其次, 临床对 NMOSD 的非典型及特殊、少见表现认识不足, 易导致误诊漏诊。临床诊治中应完善辅助检查, 包括 NMOSD 特异性抗体、自身免疫相关抗体及神经系统影像学检查, 完善诊断思维, 提高诊疗水平。

参考文献:

- [1] Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8):922-930.
- [2] Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica [J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(3):115-127.
- [3] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2010, 16(5 Multiple Sclerosis):105-121.
- [4] Türkoglu R, Kiyat-Atamer A, Tüzün E, et al. Isolated dysphagia due to aquaporin-4 autoimmunity [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(6):804-805.
- [5] Chan KH, Tse CT, Chung CP, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(11):1432-1439.
- [6] Kobayashi Z, Tsuchiya K, Uchihara T, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 285(1-2):241-245.
- [7] Wang KC, Lee CL, Chen SY, et al. Prominent brainstem symptoms/signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(9):1197-1200.
- [8] Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(9):1075-1078.
- [9] Min JH, Waters P, Vincent A, et al. Symptomatic brain involvement as the initial manifestation of neuromyelitis optica [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(7):938-942.
- [10] Kim W, Kim SH, Lee SH, et al. Brain abnormalities as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler*, 2011, 17(9):1107-1112.
- [11] Iorio R, Damato V, Mirabella M, et al. Distinctive clinical and neuroimaging characteristics of longitudinally extensive transverse myelitis associated with aquaporin-4 autoantibodies [J]. *J Neu-*

- rol, 2013,260(9):2396-2402.
- [12] Sato D, Fujihara K. Atypical presentations of neuromyelitis optica [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011,69(5):824-828.
- [13] Chan KH, Tsang KL, Fong GC, et al. Idiopathic severe recurrent transverse myelitis: a restricted variant of neuromyelitis optica [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005,107(2):132-135.
- [14] Elson L, Townsend T, Mutch K, et al. Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica [J]. *Mult Scler*, 2013,19(4):475-479.
- [15] Kim SM, Kim JS, Heo YE, et al. Cortical oscillopsia without nystagmus, an isolated symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin 4 antibody [J]. *Mult Scler*, 2012,18(2):244-247.
- [16] Hage R Jr, Merle H, Jeannin S, et al. Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum [J]. *J Neuroophthalmol*, 2011,31(3):255-259.
- [17] Samart K, Phanthumchinda K. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement: a case report [J]. *J Med Assoc Thai*, 2010,93(4):505-509.
- [18] Yamasaki M, Matsumoto K, Takahashi Y, et al. Case of NMO (neuromyelitis optica) spectrum disorder triggered by interferon alpha, which involved extensive pyramidal tract lesion of the brain [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2012,52(1):19-24.
- [19] Ito S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2009,73(19):1604.
- [20] Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2009,72(8):712-717.
- [21] Wang JY, Wang K, Chen XW, et al. Meningoencephalitis as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *Mult Scler*, 2013,19(5):639-643.
- [22] Tahara M, Ito R, Tanaka K, et al. Choroid and leptomeningeal involvement in three cases of neuromyelitis optica [J]. *Eur J Neurol*, 2012,19(5):47-48.
- [23] Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, et al. Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) syndrome in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-aquaporin-4 antibody [J]. *Mult Scler*, 2011,17(7):885-887.
- [24] Garcia-Martin E, Pinilla I, Pueyo V, et al. Bilateral internuclear ophthalmoplegia in a patient with Devic's neuromyelitis optica [J]. *Case Rep Neurol*, 2010,2(3):139-144.
- [25] Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review [J]. *Arch Neurol*, 2012,69(10):1355-1359.
- [26] Nakano T, Fujimoto T, Fukuda Y, et al. Neuromyelitis optica with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hypersomnia associated with bilateral hypothalamic lesions: a case report [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2011,51(8):599-602.
- [27] Kanbayashi T, Sagawa Y, Takemura F, et al. The pathophysiologic basis of secondary narcolepsy and hypersomnia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011,11(2):235-241.
- [28] Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications [J]. *Arch Neurol*, 2009,66(12):1563-1566.
- [29] You XF, Qin W, Hu WL. Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2011,16(1):68-71.

收稿日期:2016-07-13 修回日期:2017-03-10
 本文编辑:李昕

数字书写须知

数字的书写根据《关于出版物上数字用法的规定》,实行三位分节法,废除千分撇分节法(如3,456应改为3 456),但年份、页数、部队番号、仪器仪表型号、标准号不用三位分节法。