

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.014

以急性脑干综合征为首发表现的 NMOSD 的临床和 MRI 诊断分析 *

刘建盛 庄美婷 李格飞 王 萍 乔 园 夏登云 陈金梅

(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科 上海 200011)

摘要 目的:探讨以急性脑干综合征(ABS)为首发表现的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的临床和 MRI 表现,以提高对该病的诊断水平。**方法:**回顾性分析 17 例首发表现为 ABS 的 NMOSD 患者临床资料,包括脑脊液常规、生化及寡克隆区带,血清水通道蛋白 4 抗体(AQP4-IgG),头颅与脊髓 MRI 表现,并分析其特点。**结果:**共纳入男性 3 例,女性 14 例,发病年龄 20~43 岁,平均发病年龄 33.5 岁,88.2%患者以恶心、呕吐、顽固性呃逆等胃肠症状就诊,发作病程 7 天~47 周,平均 8 周。脑脊液检查多呈轻中度炎症反应,2 例白细胞计数 $>50 \times 10^6/L$ 。脑脊液蛋白平均 0.32 g/L (0.15~1.17 g/L),OBs 检测阳性率为 11.8%,血清 AQP4-IgG 阳性率为 76.5%。64.7%病例早期 MRI 表现延髓背侧中央导水管周围异常信号,无明显强化;脊髓未见受累。**结论:**中青年女性以 ABS 为首发症状时应警惕 NMOSD 的可能,脑脊液检查、血清 AQP4 抗体阳性以及 MRI 表现具有一定的特征性,有助于早期诊断。

关键词:视神经脊髓炎谱系疾病;急性脑干综合征;脑脊液;水通道蛋白 4;磁共振;诊断

中图分类号:R741.02;R744 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-68-04

Clinical Manifestations and MRI Characteristics of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Initiated with Acute Brainstem Syndrome*

LIU Jian-sheng, ZHUANG Mei-ting, LI Ge-fei, WANG Ping, QIAO Yuan, XIA Deng-yun, CHEN Jin-mei

(Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China)

ABSTRACT Objective: To increase the awareness on neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) initiated with acute brainstem syndrome (ABS) by presenting clinical manifestations and magnetic resonance imaging (MRI) findings on this disease. **Methods:** The characteristics of seventeen patients with ABS as initial presentation were retrospectively analyzed, including the cerebrospinal fluid (CSF), serum aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG) and neuroimaging. **Results:** A total of three male and fourteen female patients were included, with a median age of 33.5 years (range, 31~63 years). The initial evaluation in 88.2% was gastroenterologic. Vomiting lasted a median of 8 weeks (range, 7 days~47 weeks). Most patients had a slightly higher number of white blood cells in CSF, and pleocytosis $>50 \times 10^6$ leukocytes was seen in 2 cases. The mean of protein concentrations in CSF was 0.32 g/L (range, 0.15~1.17 g/L). Only 11.8% were positive for oligoclonal bands in CSF, but a higher percentage (76.5%, 13/17) of patients was seropositive for AQP4-IgG. In examination of MRI, the 64.7% of ABS patients had medulla-predominant involvements in the sagittal view and dorsal-predominant involvements in the axial view. None of the spinal cord lesions were detected when the initial episode of ABS. **Conclusion:** ABS should be considered as an inaugural form of NMOSD, especially in young and middle-aged female patients. Laboratory CSF criteria, positive serum AQP4-IgG and MRI features are used to support an early and accurate diagnosis of NMOSD.

Key words: Neuromyelitis optica spectrum disorder; Acute brainstem syndrome; Cerebrospinal fluid; Aquaporin-4; Magnetic resonance imaging; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R741.02; R744 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-68-04

前言

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是以视神经炎(neuromyelitis optica, NMO)和(或)长节段横贯性脊髓炎(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)为主要临床特征的中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘疾病^[1,2]。在临床工作中,有时 NMOSD 患者仅以恶心、呕吐、顽固性呃逆等急性脑干症状 (acute brainstem syndrome,

ABS)为首发表现,早期缺乏视神经炎或脊髓炎症状,容易误诊^[3-6]。在 2015 版 NMOSD 新的诊断标准中,ABS 已被列为核心临床特征之一^[7],重视并早期识别 NMOSD 的 ABS 有利于患者的早期诊治,降低致残率,提高生活质量。本文回顾性分析 17 例仅以急性脑干症状为首发表现的 NMOSD,分析其临床及 MRI 特征,以期进一步提高对该病的认识及鉴别。

1 资料与方法

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701267);上海交通大学医工(理)交叉基金项目(YG2016QN01)

作者简介:刘建盛(1984-),男,博士研究生,主治医师,主要研究方向:神经病学, E-mail: drjianshengliu@126.com

(收稿日期:2019-05-31 接受日期:2019-06-28)

1.1 研究对象

回顾性分析符合 2015 版 NMOSD 诊断标准, 仅以 ABS 为首发表现, 无其他神经系统症状的 NMOSD 临床资料, 所有患者无合并或继发自身免疫性疾病、代谢性疾病、脑血管疾病和感染性疾病, 实验室检查 HIV 抗体呈阴性。针对符合条件的患者记录性别、发病年龄; 神经系统体征、发作次数、病程、随访时间; 脑脊液常规、生化及寡克隆区带(oligoclonal bands, OBs)检查。脑脊液 OBs 检测采用等电聚焦电泳联合免疫固定染色法。

1.2 血清水通道蛋白 4 抗体 (aquaporin 4 immunoglobulin G, AQP4-IgG) 检测

采用免疫荧光系统转染重组人胚肾 AQP4 质粒的 HEK293 细胞系检测患者血中 AQP4-IgG 表达^[8,9], 每个样本至少重复测量两次, 并记录最终结果。

1.3 MRI 检测

采用 GE Signa EXCITE 3.0 及 1.5 T 双梯度高场超导型 MR 扫描仪。颅脑扫描层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm, 矩阵 512×512, 常规行横断面 T₁WI (2128~2300/11.6~12.4 ms, TR/TE), T₂WI (4600~4900/100~120 ms, TR/TE)、T₂ FLAIR (8800~9000/120~125, TR/TE) 序列及矢状面 T₂WI 扫描; DWI 采用横断面脂肪抑制单次激发平面回波序列, TE 50 ms, TR 最小值, b 值取 0、1 000 s/mm²。脊髓扫描层厚 3.0 mm, 层间距 0.3 mm, 矩阵 256×220, 常规行矢状面 T₁WI (400~500/11~15.5 ms, TR/TE), T₂WI (2500~3500/100~120 ms, TR/TE) 及横断面 T₂WI。颅脑及脊髓增强扫描时均为横断面、矢状面及冠状面 T₁WI, 参数同各自平扫。增强扫描对比剂为 Gd-DTPA, 注射剂量 0.2 mL/kg, 静脉推注。MRI 检查在患者接受治疗前进行, 所有图像分别由一位

有经验的影像科医师与神经内科医师双盲法独立进行评判, 如意见不一致时, 最后评判结果经共同讨论得出。

2 结果

以 ABS 为首表现的 17 例 NMOSD 患者中, 女性 14 例, 男性 3 例, 发病年龄 20~43 岁, 平均发病年龄 33.5 岁。临床首发表现以恶心、呕吐症状为主 (10/17), 其次是顽固性呃逆 (5/17), 同时伴有眩晕 4 例, 复视 3 例, 吞咽困难 2 例, 言语不清 2 例, 发音困难 1 例, 面瘫 2 例, 共济失调 1 例, 偏瘫 1 例。发作病程 7 天~47 周, 平均 8 周。发作次数 1~7 次, 平均 3 次。

脑脊液常规白细胞计数平均为 11.8×10⁶/L, 其中 12 例白细胞计数 >5×10⁶/L, 2 例 >50×10⁶/L; 脑脊液蛋白为 0.15~1.17 g/L, 平均 0.32 g/L, 其中 5 例 >0.45 g/L。脑脊液 OBs 检测阳性为 2 例 (11.8%), 阴性 15 例。血清 AQP4-IgG 检测显示阳性 13 例, 阴性 4 例。病例的随访时间为 24~47 个月, 平均 32 个月, 其中 4 例在随访期间无进展, 3 例以脑干症状复发, 10 例则发展转变为 NMOSD, 其中 6 例继发表现为 NMO, 4 例继发表现为 LETM。

ABS 时 MRI 检查显示病灶多位于延髓 (5/17)、桥脑 (12/17)、中脑 (2/17), 轴位多位于背侧 (15/17), 呈长 T₁、长 T₂ 信号, FLAIR 及 DWI 呈稍高信号, 增强扫描病灶未见强化; 脊髓 MRI 检查时未见明显异常征象。随访期间 MRI 复查显示 6 例 NMO 表现为侧脑室旁及幕下小脑半球散在斑点状长 T₁、长 T₂ 信号病灶 (图 1)。4 例 LETM 表现脊髓局部肿胀, 可见纵向长条状或斑片状长 T₁、长 T₂ 信号, 病灶长度为 3~4 椎体节段, 累及脊髓灰质为主, 无明显强化 (图 2)。

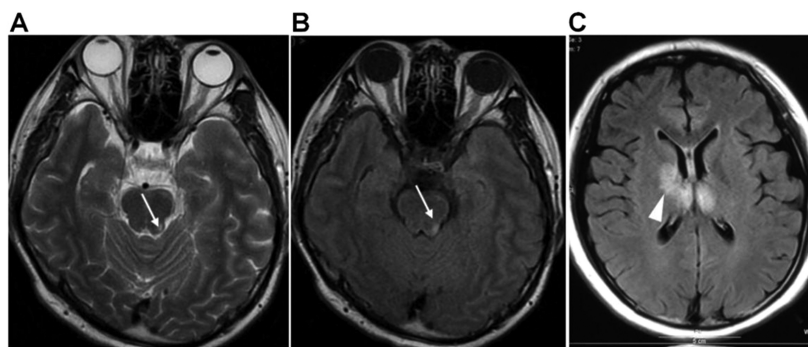


图 1 患者女, 43 岁, NMOSD。A. 桥脑被盖部左侧局限性 T₂ 高信号 (白箭);

B. FLAIR 高信号 (白箭), 边界清晰; C. 随访 45 个月, 继发为 NMO, 侧脑室旁及丘脑区斑片状 FLAIR 高信号 (箭头)。

Fig.1 MRI of a 43y female patient with NMOSD. A. High signal on T₂WI at the left tegmental portion of pons (white arrow).

B. A well-defined lesion with high-intensity signal on FLAIR. C. Progression to NMO after 45 months follow-up.

Patchy areas of high-intensity signals on FLAIR in periventricular and thalamic regions.

3 讨论

脑干综合征在 NMOSD 中并不少见, 在 17.05~30.61% 患者中甚至可以作为首发症状, 并且可以独立存在^[10,11]。Cheng C 等^[9]回顾分析 31 例仅以 ABS 为首发表现的患者, 就诊平均年龄为 31 岁, 女性居多 (83.9%), 女性与男性之比 5.2:1。本组 17 例患者就诊平均年龄为 33.5 岁 (20~43 岁), 女性占 82.3% (14/17), 与文献报道相似。

中青年女性以恶心、呕吐、顽固性呃逆等为首发症状时, 临

床上常以消化科或急诊科首诊, 容易误诊为胃食管返流等疾病而延误治疗^[12]。Apiwattanukul M 等^[13]报道 12 例以顽固性呕吐为首发症状的 NMO 患者, 发作持续为 2 天~80 周, 中位时间 4 周, 继之平均 3 个月左右, 有 11 例出现视神经炎或脊髓炎症状。Takahashi T 等^[14]研究发现顽固性呃逆、恶心、呕吐是 NMO 病情进展的早期标志。目前认为这些症状的出现主要是因为延髓极后区受累所致^[15]。延髓极后区位于延髓的背面, 第四脑室的底部, 是第四脑室底端与中央管的移行处, 含有丰富的血管, 但缺乏血脑屏障^[16]。本组 88.2% (15/17) 患者以恶心、呕吐、顽固

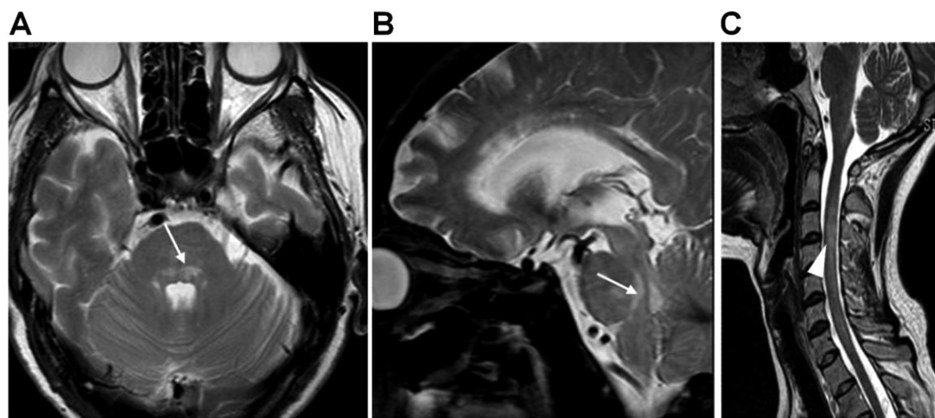


图2 患者女,35岁,NMOSD。A. 轴位 T₂WI 见桥脑斑片状 T₂ 高信号(白箭); B. 矢状位 T₂WI 桥脑背侧高信号,向下延伸(白箭); C. 随访 24 个月,继发为 LETM,颈髓局部肿胀,可见纵向长条状 T₂ 信号(箭头)。

Fig.2 MRI of a 35y female patient with NMOSD. A. Patchy high-intensity signal in the pons (white arrow) on axial T₂WI.

B. High signal on sagittal FLAIR at the back of pons (white arrow). C. Progression to LETM after 24 months follow-up.

Strip-shaped high signals on T₂WI in swollen cervical cord (arrow head).

性呃逆等胃肠症状就诊,病程中多同时伴有或后续出现眩晕、复视、吞咽困难、言语不清、面瘫、共济失调及偏瘫等神经功能缺损症状或体征,反复发作,平均病程 8 周,在随访期间,6 例患者进展为 NMO,4 例患者进展为 LETM。因此,对于以 ABS 为首发表现的中青年女性,应警惕 NMOSD 的可能,及时明确诊断并早期规范地进行免疫治疗,将在一定程度上减少复发、降低致残率,改善预后^[6]。

NMOSD 作为累及中枢神经系统的炎性脱髓鞘性自身免疫性疾病,Wingerchuk DM 等^[17]研究发现多数患者脑脊液检查呈炎症反应,约 35%以上病例的白细胞计数 $>50 \times 10^6/L$,可作为支持及鉴别 NMOSD 的诊断标准。本组 17 以 ABS 为首表现的 NMOSD 患者脑脊液检查多呈轻中度炎症反应,其中 12 例白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$,2 例白细胞计数 $>50 \times 10^6/L$ 。脑脊液蛋白含量正常值为 $\leq 0.45 g/L$,NMOSD 脑脊液蛋白增高为炎症反应引起血脑屏障破坏,使得血清蛋白可损伤性渗透入脑脊液^[18]。本组脑脊液蛋白为 0.15~1.17g/L,平均为 0.32 g/L,亦说明以 ABS 为首表现 NMOSD 患者主要呈轻中度炎症反应。OBs 是评价中枢神经系统炎性病变 IgG 鞘内合成的可靠指标,在 NMOSD 患者,OBs 阳性率 $<20\%$,远低于多发性硬化($>80\%$),因此 OBs 阴性则可作为支持 NMOSD 诊断的辅助性证据^[19]。本组 88.2%(15/17)的脑脊液 OBs 检测为阴性,与辅助诊断标准相符。

AQP4-IgG 是 NMOSD 有别于多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 的特异性血清学标志^[20,21],而 AQP4 作为高度选择性的 III 型水跨膜转运通道蛋白家族成员,是 NMOSD 特异性抗体的明确靶抗原,呈极性分布于血脑屏障星形胶质细胞足突、缺乏血脑屏障的下丘脑以及脑室周围结构,具有参与水转运代谢、调节渗透压的功能^[22]。AQP4-IgG 进入中枢神经系统与 AQP4 结合,激活补体,进而启动一系列免疫反应,破坏血脑屏障,损伤星形胶质细胞,最终导致轴突变性、神经元坏死^[23]。本组患者中有 13 例 AQP4-IgG 呈阳性反应,证明 AQP4-IgG 在以 ABS 为首表现的 NMOSD 发病过程中具有关键作用^[24],可作为特异性血清学标志,为早期明确诊断提供客观依据^[7]。

另外 4 例患者是否存在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体,由于条件限制已无法再行验证,但目前的研究显示 MOG 抗体阳性的患者比 AQP4-IgG 阳性甚至血清学阴性的 NMOSD 患者发作要少且预后更佳^[25]。

AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 常很难与 MS 进行鉴别^[26],而 MRI 检查是明确 NMOSD 诊断的另一重要手段^[7,27,28]。由于本组病例病例均以 ABS 为首发症状,早期缺乏视神经炎或者脊髓炎的临床表现,因此在急性发作期均行颅脑与脊髓 MRI 检查,结果显示颅内病灶累及脑干,主要位于延髓、桥脑背侧,双侧多见,呈长 T₁、长 T₂ 信号,弥散轻度受限,未见明显强化,未向下延伸至脊髓。延髓极后区、桥脑背侧、四脑室髓底部为 AQP4 相对高表达区,同时该区毛细血管床缺少致密的内皮细胞间连接,呈多孔网状结构,IgG 及细胞因子容易经此侵入中枢神经系统,损害孤束核和迷走神经背核等部位,从而产生 ABS 症状及相应的病理生理改变^[6,13,23,29]。NMOSD 脑干孤立性病灶 MRI 表现具有一定的特征性,但与双侧桥臂急性脑梗死等疾病相似^[30],鉴别诊断需要结合临床病史、脑脊液及血清 AQP4-IgG 检查,同时密切随访。本组在随访期间 MRI 复查 4 例病变沿中脑导水管向脊髓延续,长度为 3~4 椎体节段,累及脊髓灰质为主,呈典型 LETM 表现^[7,11];另有 6 例幕下及侧脑室旁散在斑点状异常信号,病灶分布与 AQP4 高表达区相一致^[31]。

综上所述,对于以 ABS 为首表现的患者,尤其是中青年女性,在早期缺乏视神经炎或者脊髓炎的临床表现时,脑脊液检查,血清 AQP4-IgG 及头颅 MRI 表现具有一定特征性,有助于临床早期作出正确诊断,及时启动免疫治疗。由于本研究属于单中心回顾性研究,病例样本量较少,缺乏有效统计学描述与对比分析,对 AQP4 抗体阳性与阴性病例的鉴别分析有待于尚有待于多中心、大样本、长时间的研究加以验证。

参考文献(References)

- [1] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92(4): 663-679
- [2] Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum

- disorders[J]. Clinical Medicine, 2019, 19(2): 169-176
- [3] Wang KC, Lee CL, Chen SY, et al. Prominent brainstem symptoms/signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2011, 18(9): 1197-1200
- [4] Lee J, Jeong SH, Park SM, et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive dorsal midbrain syndrome[J]. Multiple Sclerosis Journal, 2015, 21(4): 477-480
- [5] Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update [J]. Neurology, 2015, 84(11): 1165-1173
- [6] 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 Neurology, 2016, 16(1): 203
- [7] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189
- [8] Fryer J P, Lennon V A, Pittock S J, et al. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service [J]. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(1): e11
- [9] Zhang N, Li YJ, Fu Y, et al. Cognitive impairment in Chinese neuromyelitis optica [J]. Multiple Sclerosis Journal, 2015, 21(14): 1839-1846
- [10] Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications [J]. Neurology, 2011, 76(14): 1229-1237
- [11] Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study[J]. BMC Neurology, 2013, 13: 33
- [12] Snyder A, Smedley AD, Reich SG. Intractable nausea due to the area postrema syndrome of neuromyelitis optica: an uncommon cause of a common symptom [J]. The Journal of emergency medicine, 2017, 53(5): 73-76
- [13] Apiwatanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica[J]. Annals of Neurology, 2010, 68(5): 757-761
- [14] 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]. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2008, 79(9): 1075-1078
- [15] Guo Q F, Song D D, Wang Q Q, et al. The clinical analyses of neuromyelitis optica spectrum disorder initially presenting with area postrema syndrome in 14 patients [J]. Zhonghua nei ke za zhi, 2017, 56(5): 358-362
- [16] Sarnat H B, Flores-Sarnat L, Boltshauser E. Area Postrema: Fetal Maturation, Tumors, Vomiting Center, Growth, Role in Neuromyelitis Optica[J]. Pediatric neurology, 2019, 94: 21-31
- [17] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) [J]. Neurology, 1999, 53(5): 1107-1114
- [18] Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2011, 306(1-2): 82-90
- [19] Tan CT, Mao Z, Qiu W, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2016, 86(5): 491-492
- [20] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis[J]. Lancet, 2004, 364(9451): 2106-2112
- [21] Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, et al. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications [J]. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2018, 89(9): 927-936
- [22] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica[J]. The Lancet Neurology, 2012, 11(6): 535-544
- [23] Li Y, Jiang B, Chen B, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with multiple brainstem manifestations: a case report[J]. Neurological Sciences, 2016, 37(2): 309-313
- [24] 方玲, 黄艳露, 邱伟. 视神经脊髓炎谱系疾病患者水通道蛋白4-IgG 临床意义及转归[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(8): 518-520
- [25] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto M A, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. Neurology, 2014, 82(6): 474-481
- [26] Jurynczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, et al. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes[J]. Journal of Neurology, 2016, 263(1): 140-149
- [27] Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update [J]. Neurology, 2015, 84(11): 1165-1173
- [28] Jurynczyk M, Tackley G, Kong Y, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease [J]. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2017, 88(2): 132-136
- [29] Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients [J]. Multiple Sclerosis Journal, 2014, 20(7): 843-847
- [30] 姜季委, 孙丽红, 张元超, 等. 磁共振成像表现为双侧桥臂异常信号的不同疾病的临床分析[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(1): 49-54
- [31] Fan M, Fu Y, Su L, et al. Comparison of brain and spinal cord magnetic resonance imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders patients with or without aquaporin-4 antibody[J]. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017, 13: 58-66