

• 临床观察 •

视神经脊髓型多发性硬化临床特点 19例分析

方丽波¹,王拥军²,张星虎²,刘广志³

[摘要] 目的 分析视神经脊髓型多发性硬化(OSMS)患者的临床特征。方法 收集19例符合Kira诊断标准OSMS患者的临床资料,并结合实验室检查进行分析。结果和结论 19例OSMS患者在发病年龄、病程、起病症状、MRI检查、诱发电位、脑脊液寡克隆区带及治疗等方面与国外报道基本一致。但是本研究OSMS患者未见脑脊液淋巴细胞异常增多(pleocytosis),患者脑脊液蛋白亦低于国外报道,OSMS在不同类型MS中构成比例偏低(18.62%)。

[关键词] 多发性硬化;视神经脊髓型多发性硬化(OSMS);诊断

Clinical Features of Opticospinal Multiple Sclerosis: 19 Cases Report FANG Li-bo, WANG Yong-jun, ZHANG Xing-hu, et al. Department of Neurology, Beijing Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of 19 patients with opticospinal multiple sclerosis (OSMS). **Methods** 19 cases with OSMS according to Kira Criteria were collected (15 women). Their clinical features were analyzed in combination with the laboratory examination. **Results and Conclusion** There was no significant difference in the aspects of age of onset, disease duration, initial symptoms, MRI finding, evoked potential, immunological test of cerebrospinal fluid (CSF), between literatures reported elsewhere and ours. However, in our study, the OSMS patients did not show CSF pleocytosis associated with a decreased protein levels. The proportion of OSMS in all the types of MS seemed to be lower (18.66%).

Key words: multiple sclerosis; opticospinal multiple sclerosis (OSMS); diagnosis

[中图分类号] R744.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)11-1005-03

[本文著录格式] 方丽波,王拥军,张星虎,等.视神经脊髓型多发性硬化临床特点 19例分析[J].中国康复理论与实践,2006,12(11):1005-1007.

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种发生于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的炎性脱髓鞘疾病,典型地表现为复发-缓解病程,发病后完全或部分恢复,两次复发期间病情稳定;许多患者以后病情逐渐进展而表现为稳定的神经功能缺损。同白种人MS比较,亚洲人MS患病率低,视觉系统受累严重且频繁;在疾病发展过程中,视神经和脊髓病变多见,进展相对迅速,多预后不良,而家族性发生率;此外,亚洲人MS在遗传学方面的研究亦显示出在与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)关联方面同白种人的差异^[1]。以往视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO,亦称作Devic病)作为一种同时或相继累及视神经和脊髓的非复发性脱髓鞘疾病在亚洲更多地被报道,而部分复发的病例亦被诊断为NMO。对此,日本学者Kira等在1996年提出视神经脊髓型MS(opticospinal MS, OSMS)这一新的疾病概念^[2],其诊断标准是:①临床评价的主要病灶局限于视神经和脊髓;②无大脑和小脑症状;③存在轻微的脑干体征(如眼震、复视等);④至少一次复发(≥2次发作)。本研究对2001年3月~2005年5月确诊的102例MS住院患者中19例符合Kira标准的OSMS患者的临床特点进行了分析。

1 临床资料

19例患者中,男性4例,女性15例,男女比例1:3.7;入院年龄为21~64岁,平均(39.4±15.26)岁;起

病年龄为19~49岁,平均(31.5±11.65)岁;自发病时间到本次入院时间3个月~19年,患者至少门诊随访观察1年以上。起病症状:视力下降、视物模糊、单眼一过失明10例;双下肢无力伴感觉异常、不能独立行走7例;间断眩晕、呕吐1例;一过性呕吐、呃逆1例。同时伴单纯眼震者8例,单纯复视者3例,眼震与复视均有者3例,双眼外展露白者3例。

MRI检查示:19例胸髓、颈髓内均呈长T₁、T₂异常信号,其中17例病灶长度在3~10脊髓个节段之间,2例为2个脊髓节段。13例在钆-DTPA增强后,可见10例颈、胸髓呈不规则斑片状强化,2例仅为胸段部分不规则强化,而无颈段强化病灶。脑内半卵圆中心、侧脑室旁及脑干有点状异常信号者7例。(图1、图2)

诱发电位:视觉诱发电位(VEP)明显异常者(P100潜伏期延长)11例;脑干听觉诱发电位(BAEP)异常者18例;单侧或者双侧肢体躯体感觉诱发电位(SSEP)异常者19例;VEP、BAEP、SSEP均异常17例;VEP、SEP均异常3例;SEP、BAEP均异常2例。

脑脊液检查:19例患者均接受腰穿脑脊液常规生化检查,其中18例患者脑脊液白细胞(WBC)数小于5/μL,1例16/μL;14例患者脑脊液蛋白小于0.45 g/L,5例稍大于0.45 g/L。13例接受了脑脊液寡克隆区带(oligoclonal band, OB)检查,阳性者3例;14例接受了24 h IgG鞘内合成率(IgGsyn)(mg/24h)检查, IgGsyn异常增高8例,处正常范围者6例。

脑电图:13例患者进行脑电图检查,其中广泛轻

作者单位:1.首都医科大学附属复兴医院神经内科,北京市100038;2.首都医科大学附属天坛医院神经内科,北京市100050;3.北京大学人民医院神经内科,北京市100044。作者简介:方丽波(1966-),女,北京市人,硕士,副主任医师,主要从事多发性硬化基因遗传学和神经电生理研究。通讯作者:王拥军、张星虎。

度异常 6 例;低电压、快波脑电 1 例;中度异常 3 例;正常脑电图 3 例。

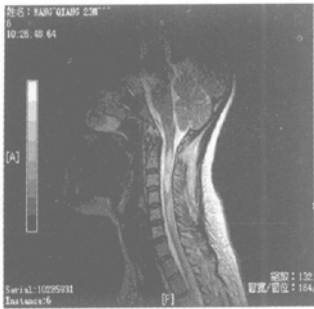


图 1 颈髓 MRI T₂ 加权像 (左矢状面)

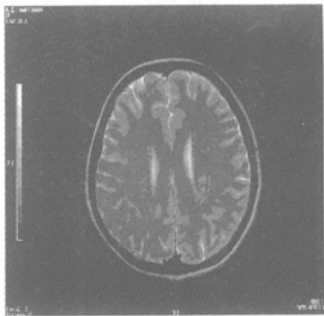


图 2 同一患者头 MRI T₂ 加权像

2 误诊情况
例 1

病例摘要:女性,52 岁,因“一过性呃逆、呕吐 14 个月,视物模糊、反复四肢无力 1 年,加重 3 个月”入院。入院前 1 年于外地医院误诊为消化道疾病(具体检查不详),给予解痉、止吐、保护胃粘膜等治疗,期间出现面部疼痛,触之则诱发,该症状持续约 10 d,2 个月 后消化道症状缓解,出现视物模糊、反复肢体无力 1 年。既往体健。查体:内科检查未见异常;神经系统查体主要阳性体征:双眼视力下降,1 m 内数指。四肢肌张力高,双上肢肌力 V 级,左下肢 IV 级,右下肢 IV⁻ 级。双上肢腱反射(+),下肢腱反射(2+),双侧 Babinski 征(+),双下肢深感觉减弱。接受腰椎穿刺检查脑示压力 260 cmH₂O(1 cmH₂O=98.0665 Pa),OB(+), IgGsyn 33.6 mg/24h,蛋白 0.51 g/L,细胞数 0;头 MRI:中脑、延髓右侧小片状长 T₁、T₂ 异常信号,边界欠清。诱发电位:BAEP 波形可,左侧 V/I <1,右侧 I 波波幅稍下降;SEP:刺激左正中神经, Erb's 点波幅潜伏期在正常范围,但波幅下降,皮层 P15、N20、P25 波形差;刺激左侧胫神经 PF 波潜伏期在正常范围,但波幅明显下降,皮层 N37、P37、N45 波波形差,未引出。脑电图:低电压快波脑电图。脑 MRI:两侧下丘脑、中脑小片状长 T₁、T₂ 信号,边界不清。腰椎 MRI:C₇~T₄ 水平脊髓内可见条片状长 T₁、长 T₂ 信号影,T₂ 局部脊髓增粗,增强后 T₂ 水平脊髓内可见不规则斑片状强化。

例 2

病例摘要:男性,50 岁,因“眩晕、呕吐 2 个月,左侧肢无力、视力下降半个月”门诊以“脑梗死”收入院,入院前 1 个月余曾检查头 MRI:右侧中脑大脑脚、左侧基底节区腔隙性梗死,一直按脑梗死予对症治疗,效果不佳。查体:内科检查未见异常;神经系统查体主要阳性体征:双眼视力左 0.6,右 0.4,左侧瞳孔直径 2 mm,对光反射略减弱,右侧瞳孔直径 3 mm,对光反射灵敏,左侧眼裂变小,眼动充分,水平眼震,以右侧为主,较粗大。四肢肌张力正常,左上肢肌力 IV,左下肢 V 级弱。左侧腱反射活跃,双侧 Babinski 征(+),L₁₋₃水平针刺觉减退。半月前作腰椎穿刺检查示:压力 120 cmH₂O, OB(+), IgGsyn 3.165 mg/24h,蛋白 0.25 g/L,细胞数 2/μl,既往无高血压、糖尿病病史。头 MRI:延髓及桥脑可见小片状稍长 T₂ 异常信号,考虑脱髓鞘改变。脊髓 MRI:T₉₋₁₁ 椎体相对应髓内可见稍长 T₂ 信号影,考虑脱髓鞘。诱发电位:BAEP 潜伏期延长,SEP 上肢示左侧轻度异常,SEP 下肢示双侧异常(外周至中枢传导障碍);VEP 示双眼异常。肌电图:上下肢周围神经源性损害。

3 治疗情况

1 例患者拒绝接受治疗,其余 18 例 OSMS 患者中,2 例给予口服强的松治疗,2 例患者给予地塞米松治疗,14 例患者给予甲基强的松龙、氢化可的松冲击疗法治疗。18 例接受治疗者中除 1 例无明显症状改善外,余 13 例接受治疗者均有不同程度临床症状或体征的改善。其治疗前后残疾状态扩展评分(expanded disability status scale, EDSS)评分见表 1。

表 1 18 例患者治疗前后 EDSS 评分

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
治疗前	6.0	8.0	5.5	5.0	5.5	8.5	8.5	5.5	8.5	5.5	7.0	6.5	6.5	7.0	6.5	8.0	6.5	7.0
治疗后	5.0	6.0	4.5	4.0	5.0	5.0	6.0	1.5	5.5	4.0	4.5	5.0	2.0	2.5	3.5	4.0	1.5	3.5

4 讨论

Poser 以及 McDonald 等诊断标准^[3]均结合诱发电位、MRI 以及脑脊液的免疫学检查,强调 MS 病灶在时间和空间上的多发,但未具体提及视神经脊髓型 MS。本研究所观察 19 例 OSMS 患者中有以下特点:

4.1 构成比例 在我们收集的 102 例确诊 MS 患者中,OSMS 为 18.62%(19/102),而 Lau 等报道的香港地区 OSMS 于 MS 中构成比是 36%^[4];以往的回溯性研究报道日本、英国的 OSMS 在所有 MS 患者中的构成比例分别为 42%、6%;Ikuta 通过对 75 例日本 MS 患者

尸检发现, OSMS占 47%。本研究中 OSMS构成比低的原因可能与目前 NMO诊断标准及随访观察时间短有关。

4.2 性别 在多数亚洲人 MS的研究中,女性 OSMS患者比例高于男性。Tabira等报道,通过尸检 91例 MS患者发现 OSMS中男:女为 1:4。本研究中男:女为 1:3.7,与之一致,可能与女性对大多数自身免疫性疾病的易感性较高有关。

4.3 发病年龄 以往 Tabira的研究中, OSMS的平均发病年龄为 34.3岁。本研究中 OSMS起病年龄为 19~49(31.5±11.65)岁,多数患者年龄偏大, Kira等亦有类似报道,这可能与 OSMS发病机制不同于传统型 MS(conventional MS)有关。

4.4 首发症状及病程 本研究中首发症状多为视力下降或视物模糊,双下肢无力伴感觉异常次之,查体多见眼震,表明 OSMS多以视神经、脊髓受累为主,且多伴有脑干症状,与 Kira的 OSMS诊断标准相符。本研究中主要两处病灶发生的时间间隔为 2个月~15年,脑干症状及影像上亚临床病灶均于 5年内出现,病程为 1年3个月~20年。以往 Poser诊断标准建议其病程至少不小于 6个月,我们认为此时间尚不足以估计病程和肯定其为 MS,更长些时间可能更为合适。对于首发症状不典型的 OSMS,应进行详细检查和追踪观察。

4.5 MRI所见 本研究中,19例胸髓、颈髓内均呈长 T_1 、 T_2 异常信号,其中 17例病灶长度在 3~10个节段之间,2例累及 2个脊髓节段;13例予钆注射后 10例示不规则斑片状强化,表明 OSMS病灶多见于颈胸段;脑内半卵圆中心、侧脑室旁及脑干有点状异常信号者 7例,其颅内病灶倾向于较小而不明显,与 Kira等报道结果一致。Kira报道,18%的 OSMS患者示脊髓空洞样改变,而本研究所有 OSMS患者 MRI未见此种改变,可能与我们的样本数偏少有关。

4.6 诱发电位和脑电图 本研究中, OSMS患者多有诱发电位方面的异常,可能对 OSMS的临床诊断有一定价值;而脑电图多为轻度异常,对临床诊断帮助不大。

4.7 脑脊液检查 本研究中,18例 OSMS患者在 OB、腰穿压力及 IgGsyn与国外报道基本一致,但是均未见脑脊液淋巴细胞异常增多(pleocytosis),患者脑脊液蛋白(44.8±14.6)mg/dl亦低于国外报道(116±145)mg/dl^[7],可能与中国 OSMS的个体差异有关,当然也可能与样本偏小有关,故有待扩大样本量进一步明确。

4.8 OSMS与 NMO鉴别及误诊 国外的研究认为,两者的种族、年龄和性别相似,预后差、选择性地损害视神经和脊髓、脊髓和脑的 MRI改变相似、脑脊液均有淋巴细胞增多;二者区别在于:NMO的病灶仅限于视神经、脊髓且视神经炎与脊髓病变两次事件连续发生或

间隔在数周之内,而 OSMS有一些脑干受累症状(如眼震、复视等),且视神经炎与脊髓炎两次事件间隔大于数月;OSMS病灶长度多在 3个脊髓节段以上且其颅内病灶较小而不明显,而 NMO病灶长度多在 3个脊髓节段以内且影像上未见颅内病灶^[5]。Kira认为, OSMS与复发的 NMO可能存在着相似的发病机制^[2]。OSMS诊断标准的确定可减少临床上对不典型的 NMO、MS的误诊可能。此研究中有 2例病例分别误诊为消化道疾病和脑梗死,提示临床医生应注意此类疾病的不典型发作,避免误诊;另此 2例大脑及脑干上的影像学异常为老年人的非特异性改变, Lucchinetti通过尸检 NMO患者也发现其侧脑室周围白质和脑干存在着脱髓鞘改变,认为是非特异性的亚临床病灶而无临床症状^[6]。

4.9 EDSS及治疗 本研究 OSMS患者起病时 EDSS平均 6.7分,与以往国外报道相似^[4,7],表明 OSMS的伤残病情较严重;在 18例接受治疗的患者中,除 1例口服强的松治疗后无明显改善外,其余患者临床症状均有不同程度的改善,EDSS较治疗前平均下降 2.69(0.5~5)分,表明激素治疗 OSMS对其病情改善有一定效果,但 Beck等认为可能会增加视神经炎再发危险,建议加用 β -干扰素或硫唑嘌呤治疗,以减少其发作频率^[8]。其治疗方案有待于今后进一步的验证。

随着对 MS的研究深入,对于 MS的病因学、免疫学、遗传学、发病机制、诊断、治疗已经有了更多的进展。对于 OSMS这一新疾病单元诊断标准的提出有利于国内临床医生充分认识到 MS临床表型的多样性,及时诊断、防止误诊,将更有利于临床采取有效治疗以缓解病情及指导预后。

[参考文献]

- [1] Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, et al. Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors[J]. Tissue Antigens, 2000, 55: 199-205.
- [2] Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders[J]. Ann Neurol, 1996, 40: 569-574.
- [3] McDonald WI, Compston AS, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis[J]. Ann Neurol, 2001, 50(1): 121-127.
- [4] Lau KK, Wong LKS, Li LSW, et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey[J]. Hong Kong Med J, 2002, 8: 77-80.
- [5] Minsattari SM, Johnston JB, McKenna R, et al. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2001, 56: 317-323.
- [6] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica[J]. Brain, 2002, 125: 1450-1461.
- [7] Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies[J]. Brain, 1999, 122: 1689-1696.
- [8] Beck RW, Trobe JD. The Optic Neuritis Treatment Trial. Putting the results in perspective. The Optic Neuritis Study Group[J]. J Neuroophthalmol, 1995, 15(3): 131-135.

(收稿日期: 2006-07-10)