

视神经脊髓炎谱系疾病神经眼科表现

张晓君 许贤豪

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病包括经典视神经脊髓炎、视神经脊髓型多发性硬化、视神经脊髓炎限定型,以及伴系统性自身免疫性疾病或视神经脊髓炎特征性影像学表现的孤立性视神经炎或脊髓炎。其特征性神经眼科表现包括双侧同时或相继发生的视神经炎、视盘水肿和盘周渗出,视功能恢复差,对糖皮质激素有较好的反应性和依赖性。这些临床特征与水通道蛋白 4 抗体检测和头部 MRI 检查相结合,可为视神经脊髓炎谱系疾病与多发性硬化的早期鉴别诊断提供帮助。视神经脊髓炎谱系疾病可能出现某些特征性眼球运动异常,尚待进一步研究。

【关键词】 视神经脊髓炎; 自身免疫性疾病; 眼科学; 综述

Neuro-ophthalmic manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders

ZHANG Xiao-jun¹, XU Xian-hao²

¹Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

²Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-jun (Email: zxjsusan1@yahoo.com)

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) include classic neuromyelitis optica (NMO), opticospinal multiple sclerosis (OSMS), limited form of NMO and isolated optic neuritis or myelitis accompanied by either systemic autoimmune diseases or typical MRI findings of NMO. The common neuro-ophthalmic features of NMOSDs include simultaneous or consecutive bilateral optic neuritis, more commonly seen optic disk edema and surrounding exudate, poor visual recovery, steroid responsiveness and dependency. Combined with serum aquaporin 4 (AQP4) antibody and brain MRI examination, these clinical features can be helpful to the early differential diagnosis between NMOSDs and MS. Some types of eye movement abnormalities have been reported in patients with NMOSDs, but further investigation needs to be done before the specificity of these features are confirmed.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Autoimmune diseases; Ophthalmology; Review

This study was supported by Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI08B06).

视神经脊髓炎(NMO)是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,最早分别由 Allbutt 和 Devic 在 1870 和 1894 年提出。近一个多世纪以来,经典视神经脊髓炎也称 Devic 病,其典型临床表现为单相、先后相继发生的双侧视神经炎和脊髓炎,视功能和脊髓功能损害严重且预后不良。复发性视神经脊髓炎则由于其复发-缓解病程而与多发性硬化(MS)在临床表现和病理生理学改变等方面存在交叉重叠,尤其是与亚洲较为常见的视神经脊髓型多发性硬化

(OSMS)^[1]之间的关系和鉴别诊断一直存有争议。自 2004 年 Lennon 等^[2]发现水通道蛋白 4(AQP4)抗体可以作为视神经脊髓炎的生物学标志物后,其诊断标准得以修订,Wingerchuk 等^[3]随即提出“视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)”的概念。视神经脊髓炎谱系疾病除包括经典视神经脊髓炎外,还将视神经脊髓型多发性硬化归于其疾病谱中;另外,进一步将具有某些临床或影像学特征,以及合并自身免疫性疾病的孤立性视神经炎和孤立性脊髓炎以“视神经脊髓炎限定型(limited form of NMO)”或特殊类型归入视神经脊髓炎谱系疾病。随着上述有关视神经脊髓炎的概念、诊断标准,以及疾病定义和分类的进展演化,其神经眼科表现也随之不断更新。本文将就视神经脊髓炎谱系疾病中所包含疾病的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.003

基金项目:国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI08B06)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(张晓君);100730 卫生部北京医院神经内科(许贤豪)

通讯作者:张晓君 (Email:zxjsusan1@yahoo.com)

神经眼科表现从视觉传入系统和眼球运动传出系统两部分进行阐述,以期为临床医师从神经眼科角度早期鉴别诊断视神经脊髓炎谱系疾病与多发性硬化提供帮助。

一、视神经脊髓炎谱系疾病与视觉传入系统

视觉传入系统系指从视网膜神经节细胞层开始,经视神经、视交叉、视束、视放射至枕叶视皮质的视觉传导通路。视神经脊髓炎谱系疾病对该通路的损害主要表现为视神经炎,单纯累及视觉传入通路其他部位如视交叉、视束或视放射的病例极为罕见^[4]。经典视神经脊髓炎的视神经炎通常以双眼急性、同时或相继发生重症视神经炎为特征性表现,双侧损害多相差数小时或数天,个别病例亦可相差数周,在先出现症状眼的视功能无明显恢复的前提下,另一眼发生病变,最佳矫正视力(BCVA)常不足 0.1。大多数患者直接检眼镜可见视盘轻度水肿,部分伴视网膜静脉扩张、视盘周围渗出或渗血。由于发生严重的急性视力减退,故急性期常不能检测视野或表现为严重的弥漫性视野损害;部分患者视力损害相对较轻、较慢的受累眼,其局灶性视野损害以中心暗点常见。尽管大多数患者发病数周后视功能可不同程度恢复,但至少一眼遗留严重的视功能损害(最佳矫正视力不足 0.1)^[5]。上述经典视神经脊髓炎视神经损害的临床特征使其易与经典多发性硬化相关特发性脱髓鞘性视神经炎(IDON)相鉴别,后者多呈单眼发病、多数患者急性期不伴视盘水肿、病程 2~4 周时视功能开始恢复,且多预后良好。但是,归入视神经脊髓炎谱系疾病的视神经脊髓型多发硬化的视神经损害则介于经典视神经脊髓炎与经典多发性硬化之间,以单眼发病者多见,可不伴视盘水肿,视功能恢复亦介于二者之间^[1]。因此,尽管目前认为视神经脊髓型多发性硬化类似于复发性视神经脊髓炎而归于视神经脊髓炎谱系疾病,但是单纯从急性期神经眼科表现难以与多发硬化的视神经损害相鉴别,需借助 AQP4 抗体检测或其他辅助手段。

Wingerchuk 等^[3]于 2007 年提出视神经脊髓炎谱系疾病,将不伴中枢神经系统其他部位损害的复发性视神经炎、双侧同时发生的视神经炎,以及 MRI 显示病灶 ≥ 3 个椎体节段的纵向延伸脊髓损伤性脊髓炎(LESCL)归为限定型视神经脊髓炎谱系疾病。双侧同时发生的视神经炎是经典视神经脊髓炎的典型临床表现之一,复发性视神经炎既可进展

为视神经脊髓炎也可为多发性硬化病程的一部分。Matiello 等^[6]检测 43 例复发性视神经炎患者血清 AQP4 抗体表达水平并随访其临床转归,发现 AQP4 抗体阳性患者视功能预后较差、进展为视神经脊髓炎的概率明显高于 AQP4 抗体阴性者。因此认为,AQP4 抗体阳性型复发性视神经炎为视神经脊髓炎限定型。Long 等^[7]进一步报告国人复发性视神经炎和纵向延伸脊髓损伤性脊髓炎患者血清 AQP4 抗体表达变化,结果显示,二者血清 AQP4 抗体阳性检出率分别达 37.50% 和 51.70%,与临床确诊的视神经脊髓炎相近。进一步提示 AQP4 抗体阳性型复发性视神经炎和纵向延伸脊髓损伤性脊髓炎作为视神经脊髓炎限定型的合理性。

伴已明确诊断的系统性自身免疫性疾病或有血管炎血清学证据[如抗核抗体(ANA)阳性]的孤立性视神经炎也称自身免疫性视神经病(AON)^[5],后者归于视神经脊髓炎谱系疾病。但是,与多发性硬化和视神经脊髓炎不同,自身免疫性视神经病的本质性病理改变为小血管炎导致的视神经缺血性改变,以及继发性髓鞘脱失和轴索损伤。这种混合性病理改变使其视功能损害的临床表现更为复杂。部分自身免疫性视神经病患者表现出急性前部或后部缺血性视神经病之特征,视盘水肿常为视盘上方或下方阶段性受累,相应出现以下半视野或上半视野损害为主或者弥漫性视野损害(图 1),因此不易与非动脉炎性前部缺血性视神经病相鉴别,需仔细询问病史,并结合自身免疫性疾病相关血清学检查获得证据。自身免疫性视神经病和多发性硬化相关特发性脱髓鞘性视神经炎对糖皮质激素的治疗反应也不尽相同,前者在急性期反应较好但有一定依赖性,而后者视功能之转归与是否应用糖皮质激素无关^[5,8]。

MRI 显示视神经脊髓炎典型颅内病灶的视神经炎亦归于视神经脊髓炎谱系疾病。这些典型的颅内病灶位于脑实质的特定部位,如室管膜周围(脑室周围、下丘脑、胼胝体和脑干),T₁WI 增强扫描或 FLAIR 成像呈高信号。由于室管膜周围富含 AQP4,从免疫病理学角度符合视神经脊髓炎,且该部位病灶又特征性地见于视神经脊髓炎,因此伴此类病灶的视神经炎归于视神经脊髓炎谱系疾病^[2]。遗憾的是,目前尚未见关于此类视神经炎患者视功能改变和神经系统转归的文献报道,其神经眼科表现有待进一步研究。

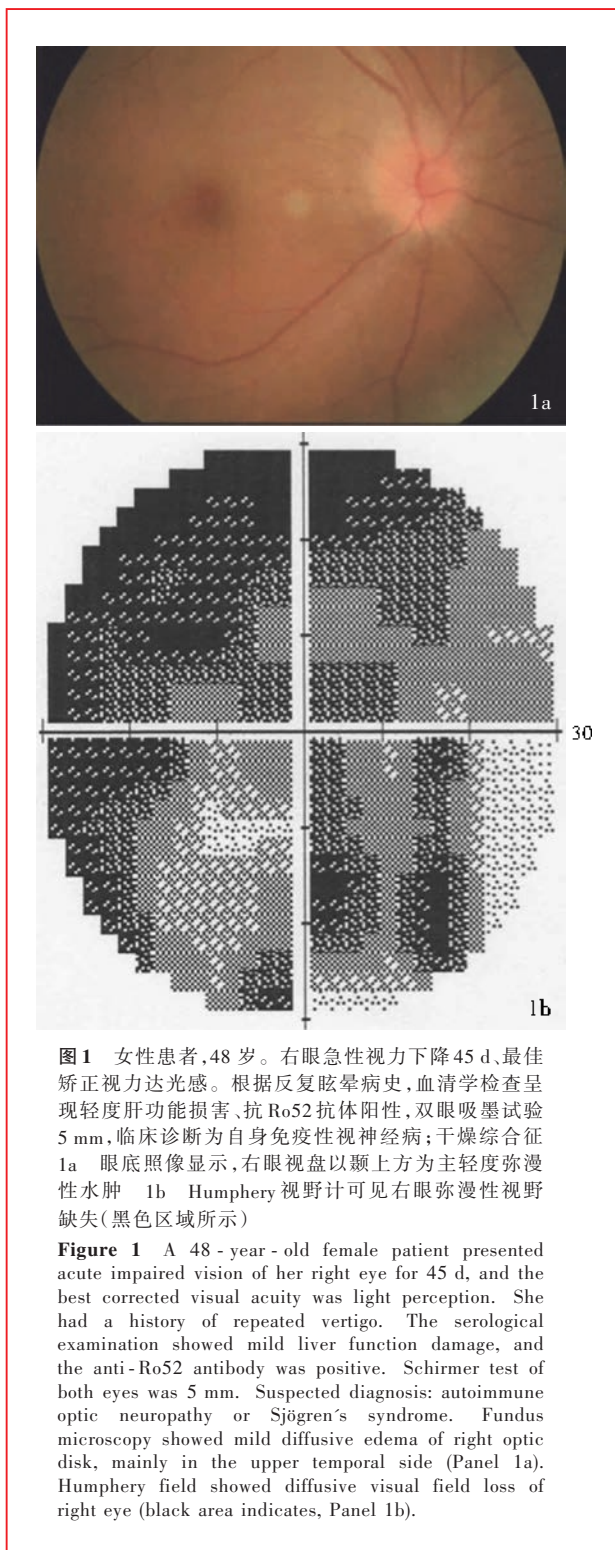


图 1 女性患者, 48 岁。右眼急性视力下降 45 d, 最佳矫正视力达光感。根据反复眩晕病史, 血清学检查呈现轻度肝功能损害、抗 Ro52 抗体阳性, 双眼吸墨试验 5 mm, 临床诊断为自身免疫性视神经病; 干燥综合征

Figure 1 A 48-year-old female patient presented acute impaired vision of her right eye for 45 d, and the best corrected visual acuity was light perception. She had a history of repeated vertigo. The serological examination showed mild liver function damage, and the anti-Ro52 antibody was positive. Schirmer test of both eyes was 5 mm. Suspected diagnosis: autoimmune optic neuropathy or Sjögren's syndrome. Fundus microscopy showed mild diffuse edema of right optic disk, mainly in the upper temporal side (Panel 1a). Humphery field showed diffuse visual field loss of right eye (black area indicates, Panel 1b).

二、视神经脊髓炎谱系疾病与眼球运动传出系统

眼球运动传出系统系指从大脑皮质眼球运动中枢下行, 经核上性、核间性、核下性眼球运动传导通路和神经-肌肉接头至眼肌的一系列神经-肌肉结

构, 该系统通过复杂的神经通路与小脑、脑干和前庭系统之间存在广泛联系。累及上述结构的病变均可导致不同类型眼球运动异常, 是神经眼科常见的临床表现。眼球运动异常可表现为眼位异常、主动性眼球运动异常(如平稳跟踪不能或不足、会聚异常、扫视不足或过度、眼球运动失用等)、反射性眼球运动异常(如眼前庭反射消失或减弱), 以及各种病理性自发性眼球运动(如眼震、眼阵挛等)^[9]。经典视神经脊髓炎病灶仅限于视神经和脊髓, 不导致眼球运动异常。虽然视神经脊髓型多发性硬化的最初诊断标准指出, 出现微小脑干病灶或短暂性复视等症状不能排除视神经脊髓型多发性硬化的诊断^[1], 但关于视神经脊髓型多发性硬化或复发性视神经脊髓炎致复视、眼球运动异常和眼震的文献报道极为罕见, 仅为个例报道。Hage 等^[10]2011 年报告 4 例视神经脊髓炎谱系疾病患者出现眼震, 临床表现为上跳性眼震、下跳性眼震、前庭性眼震和眼阵挛, 头部 MRI 检查显示相应病灶位于下丘脑、延髓背侧、中脑导水管周围脑桥腹侧等。笔者因此建议, 眼球运动异常也应作为视神经脊髓炎谱系疾病的神经系统表现之一。值得注意的是: 眼球运动异常是多发性硬化的重要临床表现之一, 以核间性眼肌麻痹常见^[9]。因此, 尽管视神经脊髓炎谱系疾病和多发性硬化均可导致眼球运动异常, 但二者眼球运动异常的类型和病理学机制或有不同, 尚待进一步研究逐渐明确。

总之, 视神经脊髓炎谱系疾病患者具有一定的特征性神经眼科表现, 如双侧同时或相继发生视神经炎、视盘水肿和盘周渗出, 视功能恢复差, 其中合并自身免疫性疾病的视神经炎对糖皮质激素反应较好, 但具有一定依赖性。上述临床表现以及疾病尚处于临床孤立综合征阶段即早期阶段, 对鉴别视神经脊髓炎谱系疾病和多发性硬化有一定帮助。但是由于疾病概念的不断演变, 以及二者从临床表现到影像学特点仍存在一定交叉重叠, 在掌握其临床特征的同时, 适当应用 AQP4 抗体等血清学检查手段对二者的鉴别诊断具有重要作用。视神经脊髓炎谱系疾病眼球运动异常及其在与多发性硬化鉴别诊断中的意义待进一步研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] Kira J. Multiple sclerosis in Japan. *Lancet Neurol*, 2003, 2:117-127.

[2] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.

[3] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.

[4] Benedetti L, Franciotta D, Beronio A, Delucchi S, Capellini C, Sette MD. Meningoencephalitis-like onset of post-infectious AQP4-IgG-positive optic neuritis complicated by GM1 - IgG - positive acute polyneuropathy. *Mult Scler*, 2014.[Epub ahead of print]

[5] Smith CH. Optic neuritis//Miller NR, Newman NJ, Biouesse V, Kerrison JB. Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2006: 319-325.

[6] Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO - IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*, 70:2197-2200.

[7] Long Y, Qiu W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang W. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory disorders. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114:1131-1134.

[8] Zhang XJ, Peng JT, Jia N, Wang Y, Wang GL. Clinical features of autoimmune optic neuropathy. *Zhonghua Yan Di Bing Za Zhi*, 2009, 25:447-450.[张晓明, 彭静婷, 贾楠, 王越, 王光璐. 自身免疫性视神经病临床研究. *中华眼底病杂志*, 2009, 25: 447-450.]

[9] Zhang XJ, Cui SL. Demyelinating disorders and neuro-ophthalmology//Wang WZ. Demyelinating diseases in nervous system. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 366-376.[张晓明, 崔世磊. 神经系统脱髓鞘病与神经眼科//王维治. 神经系统脱髓鞘疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 366-376.]

[10] Hage R Jr, Merle H, Jannie S, Cabre P. Ocular oscillations in neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol*, 2011, 31:255-259.
(收稿日期:2014-09-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

复发-缓解型多发性硬化 relapsing-remitting multiple sclerosis(RRMS)

副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)

副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)

富亮氨酸胶质瘤失活基因1 leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)

改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)

干扰素-γ interferon-γ(IFN-γ)

干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)

感觉运动性卒中 sensorimotor stroke(SMS)

橄榄脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy(OPCA)

高密度脂蛋白胆固醇 high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)

共济失调性轻偏瘫 ataxhemiparesis(AH)

谷胱甘肽 glutathione(GSH)

谷胱甘肽过氧化物酶 glutathione peroxidase(GSH-Px)

骨髓间充质干细胞 bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BM-MSCs)

固醇调节元件结合蛋白 sterol regulatory element-binding proteins(SREBPs)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)

广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)

国家食品药品监督管理总局 China Food and Drug Administration(CFDA)

核糖核蛋白 ribonucleoprotein(RNP)

核因子-κB nuclear factor-κB(NF-κB)

核因子NF-E2相关因子2/抗氧化反应元件 nuclear factor-E2-related factor 2/antioxidant response element(Nrf2/ARE)

后循环梗死 posterior circulation infarct(POCI)

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 nicotinamide adenine dinucleotide-reduced(NADH)

环孢素A cyclosporin A(CSA)

环磷酰胺 cyclophosphamide(CTX)

黄体生成素 luteinizing hormone(LH)

回波平面成像 echo planar imaging(EPI)

回波时间 echo time(TE)

活性氧 reactive oxygen species(ROS)

肌肉特异性受体酪氨酸激酶 muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)

肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

肌营养不良 muscular dystrophy(MD)

积极降低胆固醇预防卒中中复发研究 Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels(SPARCL)study

基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)

吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)

急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)

疾病修正药物 disease modifying drugs(DMDs)

疾病修正治疗 disease modifying therapy(DMT)

脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)

N-甲基-D-天冬氨酸受体 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)

间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)

静脉注射甲泼尼龙 intraveous methylprednisolone(IVMP)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)