

# 视神经脊髓炎诊断进展

钟晓南 胡学强

**【摘要】** 视神经脊髓炎是主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统自身免疫性疾病,既往被认为是多发性硬化的一种亚型。自发现 NMO-IgG 以来,越来越多的证据提示视神经脊髓炎为一独立疾病。脊髓 MRI 所显示的长节段横贯性脊髓炎是其最具特征性的影像学改变, Wingerchuk 诊断标准和美国国立多发性硬化协会推荐的诊断标准是目前常用标准。随着对视神经脊髓炎认识的加深,对视神经炎、脊髓炎及其脑部表现等临床症状的鉴别诊断水平也有所提高。

**【关键词】** 视神经脊髓炎; 诊断; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.007

## Progress in diagnosis of neuromyelitis optica

ZHONG Xiao-nan, HU Xue-qiang

Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: HU Xue-qiang (Email: huxueqiangqm@yahoo.com.cn)

**【Abstract】** Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune disease of central nervous system involving the optic nerves and spinal. It was considered an optic-spinal form of multiple sclerosis (MS) until serum anti-aquaporin-4 antibody (NMO-IgG) were suggested to be a specific biomarker of NMO, distinguishing it from MS. Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) is suggested to be one of the most characteristic spinal cord lesions of NMO. Wingerchuk criteria and criteria recommended by National Multiple Sclerosis Society (NMSS) task force on differential diagnosis of MS are two main diagnostic criteria of NMO. This review discusses the recent progress in diagnosis of NMO.

**【Key words】** Neuromyelitis optica; Diagnosis; Review

视神经脊髓炎(NMO)是主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统自身免疫性疾病,既往被认为是多发性硬化(MS)的一种亚型。自发现视神经脊髓炎特异性抗体(NMO-IgG)即血清抗水通道蛋白4(AQP4)抗体以来,越来越多的证据提示视神经脊髓炎为一独立于多发性硬化以外的疾病<sup>[1]</sup>。随着对视神经脊髓炎认识的加深,其诊断与鉴别诊断和分型也有了新的进展。

### 一、视神经脊髓炎的临床表现

大多数视神经脊髓炎患者于近40岁发病,主要影响女性,男:女比例为1:5~10。其主要临床表现为复发性严重脊髓炎和(或)单侧(或双侧)视神经炎(ON),每次发作后神经功能障碍不能完全恢复,反复发作可造成累积性神经功能缺损<sup>[2-3]</sup>。

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经病学科多发性硬化临床研究中心

通讯作者:胡学强(Email:huxueqiangqm@yahoo.com.cn)

视神经脊髓炎最具特征性的脊髓MRI表现为:≥3个椎体节段的T<sub>2</sub>WI高信号病灶、T<sub>1</sub>WI低信号病灶伴明显强化,横断面扫描病灶占据脊髓大部分;头部MRI检查可以正常,或显示视神经脊髓炎的典型病灶、非特异性白质病灶或罕见地出现多发性硬化样病灶;视神经强化是视神经炎的常见MRI影像表现<sup>[3-4]</sup>。

NMO-IgG的发现推进了视神经脊髓炎的诊断水平<sup>[5-6]</sup>。近年,Klawiter等<sup>[7]</sup>报告3例血清学检测NMO-IgG阴性、脑脊液NMO-IgG阳性的视神经脊髓炎患者。但脑脊液检出NMO-IgG是否有助于诊断,仍有待确定。急性发作期脑脊液单核细胞计数常>50个/μl,但此种变化并非特异性。神经微丝重链(NfH)和神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的诊断价值亦需进一步的研究加以验证。

### 二、视神经脊髓炎的诊断标准

据欧洲神经病学联盟(EFNS)发表的《2010年

EFNS 视神经脊髓炎诊断和治疗指南》<sup>[3]</sup>, 视神经脊髓炎的诊断标准主要包括以下两项, 即 Wingerchuk 等<sup>[8]</sup>的诊断标准和美国国立多发性硬化协会 (NMSS) 的诊断标准<sup>[9]</sup>。

这些诊断标准适用于大多数视神经炎和脊髓炎患者, 可鉴别视神经脊髓炎与多发性硬化, 但应注意视神经脊髓炎的疾病谱<sup>[10]</sup>, 包括其空间限制综合征 (复发性脊髓炎和视神经炎)、伴随症状性颅内病灶的视神经脊髓炎综合征、视神经脊髓炎伴随系统性自身免疫性疾病和视神经-脊髓型多发性硬化 (OSMS) 等不典型特征的鉴别。空间限制综合征包括长节段横贯性脊髓炎 (LETM)、复发性孤立性视神经炎 (RION) 和 (或) 双侧视神经炎 (BON), 此为视神经脊髓炎的局限性或初始症状。指南工作组对其检查和诊断提出了建议流程<sup>[3]</sup>。

### 三、视神经脊髓炎的鉴别诊断

1. 视神经炎 (1) 临床表现: 急性脱髓鞘性视神经炎是年轻人单侧疼痛性视觉丧失的常见原因。典型患者呈急性或亚急性发病, 临床表现为视力丧失、眼周围疼痛和色觉障碍三联征。患眼短暂性视力丧失、暗点 (通常位于或靠近视野中央); 眼球疼痛常出现在眼球运动时; 伴有异常色觉和闪光 (光幻觉)。视力在数天至数周内恶化, 发病后 2~3 周自发性恢复, 数月后病情稳定, 视力恢复程度与发作的严重程度相关, 视力损害较严重的患者预后较差<sup>[11]</sup>。视神经炎也可以复发, 并可能预示更弥散的脱髓鞘疾病, 尤其是视神经脊髓炎和多发性硬化。(2) 诊断流程: 对大多数视神经炎患者的眼科检查包括视敏度、色觉、视野和眼底检查, 可以排除眼部疾病所造成的视力缺失。视觉诱发电位 (VEP) 有助于鉴别视网膜病变和视神经功能障碍, 以及发现亚临床视神经功能障碍。确定视神经病变的诊断后, 对于出现脱髓鞘性视神经炎典型临床表现的患者, 首先应考虑脱髓鞘疾病, 如孤立性视神经炎 (SION), 同时进行头部和脊髓增强 MRI 检查以评价视神经炎复发或进展为其他原发性中枢神经系统脱髓鞘疾病的可能性。当可疑视神经炎患者出现非典型临床症状与体征时, 需及时做进一步评价以明确病因, 此时眼眶和头部增强 MRI 扫描是不可或缺的。辅助性实验室检查和脑脊液检测可鉴别由各种病因引起的视神经病变, 诸如感染性或结缔组织疾病、肉芽肿性疾病或血管炎等<sup>[12]</sup>。(3) 视神经脊髓炎相关视神经炎的鉴别: 视神经脊髓炎是视神经

炎最为常见的转归之一。双眼同时或迅速连续出现, 或高复发率的视神经炎提示视神经脊髓炎。与多发性硬化相关性视神经炎相比, 视神经脊髓炎相关性视神经炎的视力丧失更为严重, 预后更差。眼底检查可发现, 视神经脊髓炎相关视神经炎的视神经萎缩伴随的视乳头苍白比多发性硬化更明显, 脱髓鞘和坏死以神经中心为主, 可形成空洞<sup>[3]</sup>。光学相干断层扫描术 (OCT) 显示, 视神经脊髓炎患者视网膜纤维层厚度比多发性硬化薄, 提示更为广泛的轴索损伤<sup>[13]</sup>。高风险患者还应行血清 NMO-IgG 检测, 呈阳性反应者预示视力恢复较差、可出现严重的横贯性脊髓炎和转化为视神经脊髓炎<sup>[14]</sup>。

大量临床研究揭示了视神经炎与多发性硬化密切相关。视神经炎治疗试验 (ONTT) 对其所纳入的患者共随访 15 年, 临床观察结果显示, 基线头部 MRI 资料异常者强烈预示视神经炎向多发性硬化转化; 基线 MRI 无异常病灶的患者, 转化为多发性硬化的低风险基线因素包括: 男性、视乳头肿胀和一些非典型性视神经炎特点<sup>[15-16]</sup>。此外, 脑脊液免疫学检测寡克隆区带 (OB) 阳性的患者更可能转化为多发性硬化<sup>[17]</sup>。

2. 急性横贯性脊髓炎 (1) 临床表现: 急性横贯性脊髓炎 (ATM) 包括一系列定位于脊髓的异质性炎性疾病。其脊髓病变特点各异, 并可伴随不同的脊髓外表现, 提示不同的病因。急性横贯性脊髓炎是视神经脊髓炎最常见的首发症状之一。2002 年, 横贯性脊髓炎联盟工作组 (TMCWG) 制定了原发性急性横贯性脊髓炎的诊断标准<sup>[18]</sup>。根据脊髓功能障碍, 急性横贯性脊髓炎可分为急性完全性横贯性脊髓炎 (ACTM) 和急性部分性横贯性脊髓炎 (APT M)。ACTM 受累脊髓平面完全或近乎完全功能障碍, APTM 呈轻微的、不完全的或显著不对称的脊髓功能障碍<sup>[19]</sup>。视神经脊髓炎的脊髓炎表现常为 ACTM。脊髓炎病灶在 MRI 显示  $\geq 3$  个椎体节段, 定义为 LETM<sup>[20]</sup>, 是视神经脊髓炎最常见的脊髓表现。LETM 合并血清 NMO-IgG 阳性属于视神经脊髓炎疾病谱<sup>[10]</sup>。我国患者 ACTM 相对少见, 一些视神经脊髓炎患者也可表现为 APTM, 因此对于我国的急性横贯性脊髓炎患者而言, LETM 可能比 APTM 和 ACTM 更具特异性<sup>[21]</sup>。而复发性急性横贯性脊髓炎 (R-ATM) 常与多发性硬化、视神经脊髓炎和系统性疾病相关。伴随长节段脊髓炎的 R-ATM 患者, 血清 NMO-IgG 阳性检出率较高, 其脊髓病灶主要累

及中央灰质,造成严重的长期残疾,与视神经脊髓炎相关急性横贯性脊髓炎类似<sup>[21]</sup>。(2)急性横贯性脊髓炎的诊断流程:TMCWG 建议<sup>[18]</sup>,可疑脊髓病患者应尽快行脊髓 MRI 检查以排除结构性损害;并结合脑脊液检测鉴别其为炎性或非炎性疾病。应进行全脊髓扫描以避免假阴性结果,若脊髓 MRI 影像正常则应重新考虑神经系统定位;同时注意代谢性、神经变性疾病的早期表现<sup>[22-23]</sup>。确诊急性横贯性脊髓炎后,首先应考虑是否为继发性;初步排除继发性病因后,结合脊髓炎的特点和其他临床表现,鉴别各种原发性脱髓鞘疾病;若不符合相关诊断标准,而且有近期感染或疫苗接种史,可考虑感染后或疫苗接种后所致急性横贯性脊髓炎的诊断;唯有符合急性横贯性脊髓炎诊断标准,但尚未发现任何特异性疾病表现者,方可诊断为原发性急性横贯性脊髓炎<sup>[22-24]</sup>。(3)视神经脊髓炎相关急性横贯性脊髓炎的鉴别:视神经脊髓炎的脊髓炎表现通常为 ACTM。由于颈髓病灶可扩展到延髓,因此难治性恶心或呃逆是视神经脊髓炎的特点之一<sup>[25]</sup>;累及神经肌肉呼吸控制中枢可出现神经源性呼吸衰竭。脊髓 MRI 检查,LETM 是诊断视神经脊髓炎最为可靠的影像学表现。病灶主要位于颈髓和胸髓,颈髓病灶可延伸至低位延髓;在横断面 T<sub>2</sub>WI 呈高信号,相应 T<sub>1</sub>WI 病灶为低信号;横断面扫描病灶占据大部分横断面,主要累及中央灰质;钆增强扫描病灶可出现肿胀和明显强化;病情严重者可观察到空洞样的长节段病灶。血清 NMO-IgG 同样有助于急性横贯性脊髓炎预后的判断<sup>[3]</sup>。相反,多发性硬化相关急性横贯性脊髓炎表现为 APTM,临床症状更轻且不对称;脊髓 MRI 检查病灶范围 ≤ 2 个椎体节段;横断面扫描病灶不对称,主要累及后束。

3. 脑部表现 部分视神经炎患者可出现脑部病灶,这些病灶的特点预示着患者的转归。典型的视神经脊髓炎脑部病灶分布与 AQP4 高表达区域相一致,例如室管膜细胞、下丘脑和脑干;大多数脑部病灶不引起临床症状,但是视神经脊髓炎也可出现其他中枢神经系统临床表现,包括脑病、下丘脑功能障碍和认知损害。多发性硬化常表现有脑部的局灶性定位症状,其病灶分布符合 McDonald 诊断标准的空间多发性<sup>[26]</sup>。

视神经脊髓炎可以视神经炎或急性横贯性脊髓炎为首发症状,还可伴发其他复杂的临床表现;同时,其他中枢神经系统脱髓鞘疾病也可出现视神

经炎或急性横贯性脊髓炎的表现,使视神经脊髓炎的诊断变得困难。随着临床检查技术的不断进步和提高,尤其是神经影像学 and 血清学检查的进展,加深了对视神经脊髓炎的认识,并将进一步促进视神经脊髓炎的诊断与鉴别诊断。

## 参 考 文 献

- [1] Long YM, Hu XQ. Advances in the study on pathologic mechanism and treatment of autoimmune diseases in nervous system. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10: 49-63. [龙友明, 胡学强. 神经系统自身免疫性疾病发病机制与治疗研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:49-63.]
- [2] Wang JT, Zhou GX, Guo XF. Analysis of the clinical features and prognosis of recurrent neuromyelitis optica. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:267-269. [王金涛, 周广喜, 郭筱菲. 复发性视神经脊髓炎临床特征及预后分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:267-269.]
- [3] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*, 2010, 17:1019-1032.
- [4] Zhang SJ, Wang F, Lu J, et al. Clinical and brain MRI appearances in neuromyelitis optica. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:325-329. [张世娟, 王飞, 卢洁, 等. 视神经脊髓炎的临床及磁共振成像研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:325-329.]
- [5] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [6] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin - 4 water channel. *J Exp Med*, 2005, 202:473-477.
- [7] Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*, 2009, 72: 1101-1103.
- [8] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66: 1485-1489.
- [9] Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008, 14:1157-1174.
- [10] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [11] Idiman E, Ozakbas S. The limited demyelinating diseases: the voyage of optic neuritis and transverse myelitis to multiple sclerosis and neuromyelitis. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11:451-462.
- [12] Voss E, Raab P, Trebst C, et al. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4:123-134.
- [13] Jindahra P, Hedges TR, Mendoza - Santiesteban CE, et al. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:16-23.
- [14] de Seze J, Arndt C, Jeanjean L, et al. Relapsing inflammatory optic neuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology*, 2008, 70: 2075-2076.
- [15] Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High - and low - risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121:944-949.

- [16] Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol, 2008, 65:727-732.
- [17] Stendahl-Brodin L, Link H. Optic neuritis: oligoclonal bands increase the risk of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 1983, 67:301-304.
- [18] Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology, 2002, 59:499-505.
- [19] Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. Mult Scler, 2005, 11:373-377.
- [20] Kira J. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci, 2008, 1142:58-71.
- [21] Li R, Qiu W, Lu Z, et al. Acute transverse myelitis in demyelinating diseases among the Chinese. J Neurol, 2011, 258: 2206-2213.
- [22] Schmalstieg WF, Weinschenker BG. Approach to acute or subacute myelopathy. Neurology, 2010, 75(18 Suppl 1):2-8.
- [23] Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice: transverse myelitis. N Engl J Med, 2010, 363:564-572.
- [24] Takahashi T, Miyazawa I, Mitsu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79:1075-1078.
- [25] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 2011, 69:292-302.
- [26] Yang JF, Zhang BS. The differential diagnosis of neuromyelitis optica and acute myelitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:187-189. [杨俊峰, 张本恕. 视神经脊髓炎与急性脊髓炎的鉴别特点. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:187-189.] (收稿日期: 2011-12-28)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(四)

- 抗心磷脂抗体 anticardiolipin antibody(ACA)
- 抗着丝粒抗体 anticentromere antibody(ACA)
- 抗中性白细胞胞质抗体  
antineutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA)
- 空肠弯曲菌 *Campylobacter jejuni*(Cj)
- 口服芬戈莫德治疗多发性硬化疗效评价研究  
FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral  
Therapy in Multiple Sclerosis(FREEDOMS)
- 口服富马酸二甲酯治疗复发-缓解型多发性硬化的  
疗效和安全性研究  
Determination of the Efficacy and Safety of Oral  
Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis  
(DEFINE)
- 口服克拉屈滨加用干扰素-β1a 治疗活动性复发性  
多发性硬化研究  
Oral Cladribine Added on to Interferon Beta-1a in  
Patients With Active Relapsing Disease(ONWARD)
- 口服克拉屈滨治疗多发性硬化研究  
Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally  
(CLARITY)
- 口服克拉屈滨治疗早期多发性硬化研究  
Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis(ORACLE)
- 口服拉喹莫德预防多发性硬化进展评价研究  
Assessment of Oral Laquinimod in Preventing  
Progression of Multiple Sclerosis(ALLEGRO)
- 快速血浆反应素环状卡片试验 rapid plasma reagin(RPR)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 扩增片段多态性  
amplified fragment length polymorphism(AFLP)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 泪膜破裂时间 tear break-up time(TBUT)
- 类风湿因子 rheumatoid factor(RF)
- 临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)
- 临床孤立综合征 clinically isolated syndrome(CIS)
- 临床确诊多发性硬化  
clinically definite multiple sclerosis(CDMS)
- 卵泡刺激素 follicle-stimulating hormone(FSH)
- 脉冲场凝胶电泳 pulsed-field gel electrophoresis(PFGE)
- 慢性进行性眼外肌麻痹  
chronic progressive external ophthalmoplegia(CPEO)
- 慢性炎症脱髓鞘性多发性神经病  
chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(CIDP)
- 酶联免疫吸附试验  
enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国国家生物技术信息中心  
National Center for Biotechnology Information
- 美国国立多发性硬化协会  
National Multiple Sclerosis Society(NMSS)
- 美国国立卫生研究院 National Institutes of Health(NIH)
- 美国神经病学学会 American Academy of Neurology(AAN)
- 蒙特利尔认知评价量表  
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 弥漫性轴索损伤 diffuse axonal injury(DAI)
- 脑干听觉诱发电位  
brainstem auditory evoked potential(BAEP)
- 脑源性神经营养因子  
brain-derived neurotrophic factor(BDNF)
- 内-中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
- 年复发率 annualized relapse rate(ARR)
- 欧洲神经病学联盟  
European Federation of Neurological Societies(EFNS)
- 欧洲与北美人群中干扰素剂量-效应比较的研究证据  
Evidence for Interferon Dose-response European-North  
American Comparative Efficacy(EVIDENCE)