

从眼肌麻痹到脑干脑炎

王佳伟 马秋英

【关键词】 眼肌麻痹； 脑干； 脑炎； 综述

【Key words】 Ophthalmoplegia; Brain stem; Encephalitis; Review

From ophthalmoplegia to brain stem encephalitis

WANG Jia-wei^{1,2}, MA Qiu-ying¹

¹Department of Neurology, ²Medical Research Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

This study was supported by High-Level Technical Training Project Funding of Beijing Health System (No. 2011-3-004) and Capital Medical Science Development Key Project (No. 2014-1-1101).

眼肌麻痹是神经内科常见临床症状与体征,主要表现为眼睑下垂、复视、眼球活动障碍和瞳孔改变,可发生于大脑皮质、脑干、海绵窦和眶上裂至眶内的任何部位^[1],分为核下周围性、核性、核间性和核上性眼肌麻痹,其中,因核上通路受双侧大脑皮质支配,且大脑皮质支配眼球协同运动,故核上性眼肌麻痹仅表现为协同运动障碍,即凝视麻痹^[2-3]。1951年,Bickerstaff和Cloake^[4]报告3例以眼肌麻痹、共济失调、意识障碍和一系列中枢神经系统症状为主要表现的患者,旋即引起临床医师对此类疾病的重视,随着后续的深入研究,Bickerstaff^[5]于1957年又提出“脑干脑炎(brain-stem encephalitis)”的概念。

脑干脑炎系指发生于脑干的炎症反应,是散发性脑炎的一种表现类型,主要侵及脑干,也可累及其邻近组织,多呈急性或亚急性发病,主要表现为急性眼肌麻痹、共济失调、意识障碍和一系列中枢神经系统症状^[6],多数患者预后良好。在2016年Graus等^[7]提出的自身免疫性脑炎诊断标准中,脑干脑炎作为重要鉴别诊断疾病,再次引起临床医师的

关注。

早在1951年,Bickerstaff和Cloake^[4]曾报告3例患者,病变主要侵及脑干,同时亦累及双侧大脑半球,经积极内科治疗,患者预后良好;并根据此类疾病呈急性发病、单相型病程和完全恢复的临床特征进行详细鉴别诊断,排除脑血管病、中枢神经系统肿瘤、代谢性疾病和中毒性疾病后,考虑该病系脊髓灰质炎病毒感染所致,根据其受累部位命名为中脑炎和菱脑炎。1956年,Fisher^[8]报告3例临床表现为急性眼外肌麻痹、共济失调和腱反射消失“三联征”的患者,均存在脑脊液蛋白-细胞分离现象,此后将此“三联征”命名为Miller Fisher综合征(MFS)。1957年,Bickerstaff^[5]又报告5例出现相同临床表现的患者,并对其中1例进行尸检,仅发现脑干水肿而未见炎性细胞浸润,门静脉周围可见淋巴细胞浸润,结合急性发病以及单相型病程的临床特点,考虑为急性感染性多发性神经炎的边缘疾病,并将这种表现为急性对称性眼外肌麻痹、共济失调、意识障碍和(或)锥体束征的疾病命名为脑干脑炎。1966年,Maran^[9]在1例脑干脑炎患者的体表疱疹中分离出单纯疱疹病毒(HSV),但其临床表现与单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)不符,故认为脑干脑炎与单纯疱疹病毒性脑炎无关联性。1972年,Dayan等^[10]报告2例单纯疱疹病毒感染致脑干脑炎患者,且早期抗病毒治疗有效。直至1978年,Bickerstaff再次阐述此类疾病,指出其病因不仅是单纯疱疹病毒感染,并将其命名为Bickerstaff脑干脑炎;他们还根据

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.002

基金项目:北京市卫生系统高层次人才培养计划(项目编号:2011-3-004);首都卫生发展科研专项重点项目(项目编号:2014-1-1101)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(王佳伟、马秋英),中心实验室(王佳伟)

通讯作者:王佳伟(Email:wangjwcq@163.com)

其急性发病、单相型病程、中枢神经系统和周围神经系统同时受累且预后良好的临床特点,提出该病可能是吉兰-巴雷综合征(GBS)的亚型之一^[11]。1982年,Al-Din等^[12]对18例Bickerstaff脑干脑炎患者的头部CT、脑电图和病理学结果进行全面分析,推翻Bickerstaff先前结论,即否定该病是吉兰-巴雷综合征的亚型之一,认为是病毒引起的上呼吸道感染,再形成以脑干为中心的继发性免疫反应所致,但遗憾的是,并未进行相关免疫学研究。1992年,Chiba等^[13]在采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和薄层色谱法(TLC)测定6例Miller Fisher综合征患者血清抗糖脂类抗体过程中率先发现Miller Fisher综合征特异性抗体,即抗GQ1b抗体。1993年,Yuki等^[14]发现血清抗GQ1b抗体阳性仅存在于具有长束征的Bickerstaff脑干脑炎患者中,病程中迅速出现眼肌麻痹和共济失调,且抗GQ1b抗体滴度随病情波动,而抗GQ1b抗体是Miller Fisher综合征特异性抗体,故认为二者可能属于同一种自身免疫性疾病,并将其命名为Fisher-Bickerstaff综合征。

Miller Fisher综合征与Bickerstaff脑干脑炎具有相似的前驱感染史、共同的自身免疫性抗体和发病机制、相似的表现,且均与吉兰-巴雷综合征密切相关,表明二者具有连续性,是中枢神经系统和周围神经系统同一自身免疫性疾病谱的一部分^[15]。

2001年,Odaka等^[16]在Miller Fisher综合征、Bickerstaff脑干脑炎、吉兰-巴雷综合征和急性眼肌麻痹患者血清中同时检出抗GQ1b抗体,且4组疾病在临床特征上存在重叠现象,考虑其具有相同的自身免疫性发病机制,从而提出“抗GQ1b IgG抗体综合征”概念。这一概念的提出,有利于理解病因相同而临床表现不同的连续疾病谱,血清抗GQ1b抗体阳性对此类疾病谱的诊断具有重要作用,但抗GQ1b IgG抗体综合征各亚型的发病机制尚未完全阐明,尚待进一步研究此类疾病谱的发病机制,寻找更加有效的诊断共性^[17]。并且Miller Fisher综合征同样存在吉兰-巴雷综合征特有的脑脊液蛋白-细胞分离现象,但发病早期脑脊液检查未见蛋白-细胞分离现象的患者,仍然不能除外Miller Fisher综合征^[18],这更加证明寻找诊断共性的必要性。

目前,对脑干脑炎的发病机制尚不十分明确,结合其临床特征,应与下述疾病相鉴别。(1)激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化(CLIPPERS):系病因和发病机制尚未明确的中枢神

经系统炎症性或免疫性疾病^[19],临床主要表现为共济失调、复视、面部感觉异常、构音障碍、意向性震颤、假性延髓麻痹(如强哭、强笑)、味觉异常、舌麻木感、脊髓损伤表现(如截瘫、四肢瘫、出现感觉平面和大小便障碍)等^[20-21]。其典型MRI表现为T₁WI增强扫描脑桥呈弥漫性对称性点状或曲线状强化,T₂WI或FLAIR成像呈略高或中度增高信号^[21]。经大剂量激素冲击治疗后其临床症状和影像学表现迅速改善^[22]。(2)视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs):2015年,Wingerchuk等^[23]提出视神经脊髓炎谱系疾病新的诊断标准,核心症状包括,①视神经炎。②急性脊髓炎。③大脑极后区症状,即发作性呃逆、恶心、呕吐,并且无法用其他原因解释。④急性脑干综合征。⑤症状性发作性嗜睡或急性间脑症状,伴MRI表现为视神经脊髓炎谱系疾病典型间脑病灶。⑥大脑综合征,伴MRI表现为视神经脊髓炎谱系疾病典型大脑病灶。脑干受累也可出现与脑干脑炎相似的临床表现,应完善血清水通道蛋白4(AQP4)特异性抗体NMO-IgG测定以及头部和脊椎MRI检查以明确诊断。(3)自身免疫性脑炎:泛指一组针对中枢神经系统抗原产生的免疫应答反应所导致的疾病^[24],临床主要表现为急性或亚急性癫痫发作、认知功能障碍和精神症状;特征性病理改变为以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润脑实质,并形成血管周围“袖套”样结构;同时存在难以检出病毒抗原、核酸和包涵体的特征^[25]。某些自身免疫性脑炎的脑干病变在影像学上与脑干脑炎区分较为困难,应注意鉴别诊断,尽早行血清和(或)脑脊液特异性抗体检测以明确诊断。(4)其他:其他一些累及脑干的疾病,如脑血管病(脑干梗死、颈内动脉-基底静脉丛瘘等)、脱髓鞘疾病[多发性硬化(MS)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)等]、副肿瘤综合征(PNS)、慢性炎症性疾病[结节病、淋巴瘤样肉芽肿和非朗格汉斯细胞组织细胞增生症(NLCH)、神经白塞综合征(NBS)等]、肿瘤性疾病(淋巴瘤、胶质瘤)、感染性疾病[结核分枝杆菌感染、梅毒螺旋体(TP)感染、腺病毒感染、组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病等)。

脑干脑炎临床较为罕见,其临床表现与Miller Fisher综合征、吉兰-巴雷综合征常存在重叠,鉴别诊断困难,但大部分可在血清中检出抗GQ1b抗体。目前,各类疾病发病机制仍未完全阐明,尚待进一步研究,以寻找此类疾病的共性特点,进一步

明确疾病性质。

参 考 文 献

- [1] Yang HY, Zou J, Li YS. Etiology and clinical features of 76 cases of ophthalmoplegia. *Zhen Duan Xue Li Lun Yu Shi Jian*, 2008, 7:161-164. [杨红燕, 邹静, 李焰生. 76 例眼肌麻痹的病因及其特点. *诊断学理论与实践*, 2008, 7:161-164.]
- [2] Kim JS, Kim J. Pure midbrain infarction: clinical, radiologic, and pathophysiologic findings. *Neurology*, 2005, 64:1227-1232.
- [3] Zhang BZ, An DZ. Locating diagnosis of neurological diseases. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 180-191. [张葆樽, 安得仲. *神经系统疾病定位诊断*. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 180-191.]
- [4] Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*, 1951, 2:77-81.
- [5] Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J*, 1957, 1: 1384-1387.
- [6] Kuwabara S, Misawa S, Mori M. Is 'Bickerstaff brainstem encephalitis' really encephalitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:712.
- [7] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [8] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*, 1956, 255:57-65.
- [9] Maran AG. Bickerstaff's encephalitis. *J Laryngol Otol*, 1966, 80: 520-523.
- [10] Dayan AD, Goody W, Harrison MJ, Rudge P. Brain stem encephalitis caused by Herpesvirus hominis. *Br Med J*, 1972, 4: 405-406.
- [11] Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 2003, 126(Pt 10):2279-2290.
- [12] Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, Harvey I. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain*, 1982, 105:481-495.
- [13] Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol*, 1992, 31:677-679.
- [14] Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci*, 1993, 118:83-87.
- [15] Wang ZL, Yang L, Tan LM. Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: anti - GQ1b IgG antibody syndrome? *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2014, 21:130-133. [王志丽, 杨利, 谭利明. Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎: 抗 GQ1b 抗体综合征? *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21:130-133.]
- [16] Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti - GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70:50-55.
- [17] Dai TM, Tu JL. The pathogenesis and treatment progress of anti-GQ1b IgG antibody syndrome. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2015, 28:310-312. [戴庭敏, 涂江龙. 抗 GQ1b 抗体综合征发病机制与治疗进展. *临床神经病学杂志*, 2015, 28:310-312.]
- [18] Zhu JN, Yang XX, Hua F, Shen X. Bilateral internal and external ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome: two cases report. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15: 760-761. [朱洁楠, 杨新新, 花放, 沈霞. 表现为双侧眼内外肌麻痹的 Miller Fisher 综合征二例. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:760-761.]
- [19] Dai FF, Wang JW. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:289-292. [代飞飞, 王佳伟. 激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20:289-292.]
- [20] Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Aemele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey RD, Weinschenker BG, Aksamit AJ, Krueger BR, Shuster EA, Keegan BM. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*, 2010, 133:2626-2634.
- [21] Kastrup O, van de Nes J, Gasser T, Keyvani K. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow - up study. *J Neurol*, 2011, 258:2140-2146.
- [22] Bioti D, Deschamps R, Shotar E, Maillart E, Obadia M, Mari I, Savatovsky J, Gout O. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Pract Neurol*, 2011, 11:349-351.
- [23] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana - Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85:177-189.
- [24] Wang JW, Liu L. Hot issues and challenges of autoimmune encephalitis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:4-7. [王佳伟, 刘磊. 自身免疫性脑炎的热点问题及其面临的挑战. *中华神经科杂志*, 2016, 49:4-7.]
- [25] Wang DX, Liu L. The modern concept and classification of autoimmune encephalitis. *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 2012, 32:824-825. [王得新, 刘磊. 自身免疫性脑炎的现代概念与分类. *中国实用内科杂志*, 2012, 32:824-825.]

(收稿日期: 2016-05-23)

下期内容预告 本刊 2016 年第 8 期报道专题为人类免疫缺陷病毒与中枢神经系统感染, 重点内容包括: 对 *Lancet Neurol* 发表的自身免疫性脑炎诊断路径的思考; HIV 相关视神经病变发展历程; 人类免疫缺陷病毒相关中枢神经系统机会性感染; 人类免疫缺陷病毒相关脊髓病研究进展; 拟诊人类免疫缺陷病毒相关进行性多灶性白质脑病四例分析; 腰大池和脑室外引流术在获得性免疫缺陷综合征合并隐球菌性脑膜炎患者颅内高压治疗中的应用