

妊娠与视神经脊髓炎

马秋英 王佳伟

【摘要】 视神经脊髓炎是一种特发性炎症性脱髓鞘疾病,病变主要侵犯视神经和脊髓,多见于生育期女性。该病可能受妊娠期细胞因子的影响,但目前妊娠与视神经脊髓炎的关系尚不明确,对妊娠期视神经脊髓炎的治疗仍存争议,尚待进一步研究以指导临床实践。

【关键词】 视神经脊髓炎; 妊娠; 综述

Pregnancy and neuromyelitis optica

MA Qiu-ying¹, WANG Jia-wei^{1,2}

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

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

【Abstract】 Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic inflammatory demyelinating disease, which mainly affects the optic nerve and spinal cord. It is common in the women of child-bearing age. The disease may suffer the effects of cytokines during pregnancy, but at present the relationship between pregnancy and NMO remains unclear, and the treatment of NMO during pregnancy remains controversial. It still needs further study to guide clinical practice.

【Key words】 Neuromyelitis optica; Pregnancy; Review

视神经脊髓炎(NMO)是一种特发性炎症性脱髓鞘疾病,病变主要侵犯视神经和脊髓,导致严重视神经炎和横贯性脊髓炎(TM)^[1]。该病系中枢神经系统自身免疫性疾病,多见于生育期女性^[2-3]。视神经脊髓炎由辅助性T细胞(Th)亚型Th2细胞介导,故可能受妊娠期细胞因子的影响^[4]。有文献报道,妊娠可以诱发或加重视神经脊髓炎,但大多数患者能够完成妊娠^[5],然而目前鲜见妊娠对视神经脊髓炎影响的文献报道。笔者对近年国内外发表的相关文献进行综述,以期为临床诊断与治疗提供一定参考。

一、妊娠对视神经脊髓炎的影响

视神经脊髓炎是以体液免疫为主、由Th2细胞介导的疾病,妊娠期细胞因子[如白细胞介素(IL)-6和10]表达变化可能引起疾病活动性变化。由于妊娠期雌激素和孕激素水平升高,使Th1细胞介导的

免疫反应减弱,从而增强Th2细胞介导的免疫反应,进而影响视神经脊髓炎活动性^[6]。妊娠期Th2细胞由胎盘单位合成,由此推测不同妊娠时期对视神经脊髓炎的影响可能不同。Bourre等^[4]研究显示,首次和第2次妊娠时视神经脊髓炎复发率较低,但第3次妊娠或每次妊娠分娩后1年复发率增加。因此,妊娠期视神经脊髓炎病情变化的病理生理学机制并非仅由细胞因子分泌增加所致。水通道蛋白4(AQP4)是视神经脊髓炎特征性标志物,见于少数非中枢神经系统上皮细胞^[7],其特异性抗体NMO-IgG见于胎盘和中枢神经系统,妊娠21周时AQP4与NMO-IgG的结合达峰值水平^[4]。妊娠中期是视神经脊髓炎发病或复发的危险时期,并发其他体液免疫性疾病可使发病风险增加^[8]。Kim等^[9]研究显示,妊娠期视神经脊髓炎的年复发率(妊娠第1~3个月为0.15,第4~6个月为0.31,第7~9个月为0.46)与妊娠前(妊娠前24~12个月为0.38,妊娠前12个月至妊娠为0.38)差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而分娩后6个月的年复发率(分娩后1~3个月为2.00,分娩后4~6个月为1.38)明显高于妊娠前且差异有统计学意义($P = 0.002, 0.049$);至分娩后1年,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.005

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

通讯作者:王佳伟(Email:wangjwcq@163.com)

约 76.92% 患者 (20/26) 视神经脊髓炎复发。Bourre 等^[4]对妊娠前、妊娠期和分娩后视神经脊髓炎的年复发率进行比较: 妊娠前 1 年内为 1.00 ± 0.09 , 妊娠第 1~3 和 4~6 个月均为 0.50 ± 0.06 、第 7~9 个月为 1.20 ± 0.10 , 分娩后 1~3 个月为 2.20 ± 0.09 、4~6 个月为 0.80 ± 0.06 、7~12 个月为 1.10 ± 0.09 、1 年后为 1.20 ± 0.03 , 结果显示, 与妊娠前相比, 仅分娩后 4~6 个月的年复发率呈上升趋势, 而妊娠期及分娩后 1~3、4~6、7~12 个月和 1 年后的年复发率未见明显变化 (均 $P > 0.05$); 与此同时, 分娩 1 年后扩展残疾状态量表 (EDSS) 评分较分娩前增加 [(2.60 ± 1.90) 分对 (1.50 ± 1.70) 分, $P = 0.027$]。Fragoso 等^[10]对 17 例视神经脊髓炎女性患者的 17 次妊娠经历进行回顾分析, 结果显示, 妊娠第 1~3 个月复发率明显增加, 分娩后 1 年 EDSS 评分明显增加。与多发性硬化 (MS) 不同, 妊娠并未使视神经脊髓炎复发率降低, 妊娠期停用免疫抑制剂或免疫抑制剂剂量不足均可能增加视神经脊髓炎复发风险^[11]。上述研究结果提示, 分娩后 6 个月是视神经脊髓炎复发的危险期, 妊娠可以诱发或加重视神经脊髓炎并增加复发风险。

二、视神经脊髓炎对妊娠的影响

动物实验显示, NMO-IgG 致补体系统激活和膜攻击复合物 (MAC) 沉积可以导致小鼠胎盘炎症和胎儿夭折^[12]。然而, 胎盘损伤、NMO-IgG 表达变化与视神经脊髓炎活动性之间的关系尚不确定。Ringelstein 等^[13]认为, NMO-IgG 由母体传递给胎儿, 但对胎儿并无明确危害。也有文献报道, NMO-IgG 阳性母亲可以分娩出 NMO-IgG 阳性胎儿, 但胎儿并无明确神经功能缺损, 可能原因是该抗体不能透过血-脑屏障进入中枢神经系统^[14]。而将 NMO-IgG 注入血-脑屏障破坏的小鼠体内, 则可见类似视神经脊髓炎的组织病理学改变^[15]。因此, 关于从母体获得 NMO-IgG 的胎儿或婴儿是否出现神经功能缺损尚待进一步研究证实。有文献对视神经脊髓炎女性患者 100 余次分娩经历进行回顾分析, 其结果显示, 4 例早产, 无一例出现宫内发育迟滞、死产、低出生体重儿, 即使并发系统性红斑狼疮 (SLE)、败血症、多次泌尿系统感染或因病情加重行气管插管呼吸机辅助通气, 娩出的婴儿均无异常, 表明视神经脊髓炎本身并不会影响胎儿发育, 但可能导致妊娠期发病或复发的孕妇出现情绪变化, 进而对妊娠产生负面影响^[5]。迄今尚无关于妊娠期视神经脊髓炎病

程特点及其与妊娠关系的大规模临床研究报道, NMO-IgG 视神经脊髓炎复发与药物治疗之间的关系亦不确定^[16]。

三、妊娠时间的选择

目前尚无关于妊娠时间与视神经脊髓炎病情变化的报道。据 Stojan 和 Baer^[17]提出的系统性红斑狼疮女性患者妊娠失败的主要风险包括妊娠前 6 个月疾病活动、妊娠期疾病活动和妊娠期发病等, 推测视神经脊髓炎女性患者妊娠时机应选择病情缓解且稳定后 6 个月。尤其是服用潜在致畸作用药物的患者, 应选择停药后 6 个月^[18]。间断药物冲击疗法或药物假期疗法可以更好地发挥药物疗效, 使病情相对稳定, 同时降低药物对妊娠的不良反应, 或许可以为妊娠提供最佳时间选择^[18]。

四、妊娠期视神经脊髓炎的治疗

视神经脊髓炎的治疗通常应用免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤、米托蒽醌、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗 (针对 CD20⁺B 细胞) 等^[19]。而妊娠期治疗应同时兼顾治疗效果以及不损害孕妇和胎儿, 因此更具有挑战性。

1. 激素和免疫抑制剂 泼尼松和布地奈德均为 B 类妊娠药物, 目前普遍认为, 妊娠期应用激素是较为安全的^[20-21]。硫唑嘌呤为 D 类妊娠药物, 现有证据显示, 妊娠期应用硫唑嘌呤并不增加不良事件风险^[22]。多发性硬化患者妊娠期也建议应用硫唑嘌呤^[23]。有文献报道, 视神经脊髓炎患者妊娠期应用糖皮质激素或免疫抑制剂 (如硫唑嘌呤等) 可以导致早产、低出生体重儿和宫内停孕等并发症^[24], 特别是妊娠后第 1~3 个月应用大剂量激素冲击疗法可能出现严重危害^[25]。也有学者认为, 甲泼尼龙无法透过胎盘屏障, 故不影响胎儿循环系统, 行大剂量激素冲击治疗时, 药物半衰期短、血药峰值浓度高, 可有效控制病情、减少不良反应, 且能够多次应用、费用合理, 是首选治疗方案^[5]。应用免疫抑制剂可能增加子痫前期和子痫风险, 对于妊娠期视神经脊髓炎患者应进行密切产前监测, 尤其是处于疾病活动期的患者, 应注意先兆子痫和子痫早期症状与体征。甲氨蝶呤为 X 类妊娠药物, 具有明确的致畸作用, 应用此药的患者应采取避孕措施, 女性患者应至少在计划妊娠前 6 个月停药; 对于男性患者, 由于甲氨蝶呤具有可逆性减少精子作用, 应至少在计划妊娠前 3 个月停药^[26]。环孢素为 C 类妊娠药物, 可透过胎盘屏障, 目前尚无环孢素致畸的文献报

道,但已有其致早产、低出生体重儿的报道^[26]。环磷酰胺在体内释放氮芥烷化细胞 DNA 而阻止细胞分裂,属于 D 类妊娠药物,在妊娠早期胚胎形成期绝对禁用;妊娠中晚期挽救患者生命时方可使用^[27]。吗替麦考酚酯能够可逆性抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶活性而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖,属于 C 类妊娠药物,由于其存在于肝肠循环(即药物代谢过程中酶酸葡萄糖醛苷酸经肝肠循环后方转化为有药物活性的麦考酚酸)、药物半衰期较长,至少应在计划妊娠前 6 周停药,或将硫唑嘌呤作为替代药物^[27]。吗替麦考酚酯经乳汁排泄,故不推荐哺乳期使用^[28]。他克莫司是 T 淋巴细胞抑制剂,属于 C 类妊娠药物,其在妊娠期的安全性尚未达成共识。French 等^[29]认为,可以最小有效剂量应用于整个妊娠期和哺乳期。醋酸格拉替雷、米托蒽醌均影响细胞分裂增殖过程,故禁用于视神经脊髓炎患者妊娠期和哺乳期。由于妊娠前期是胚胎发育关键时期,为最大限度降低先天性畸形风险,间断药物冲击疗法是比较好的选择^[30],也可应用其他具有免疫抑制作用而无致畸作用的药物。

2. 静脉注射免疫球蛋白 静脉注射免疫球蛋白可以同时体液免疫和细胞免疫产生抑制作用,中和致病性自身抗体、细胞因子和补体^[5]。对于病情严重的患者,可以静脉注射免疫球蛋白进行免疫调节治疗。

3. 血浆置换疗法 血浆置换(PE)疗法也可用于视神经脊髓炎妊娠期的治疗,通过去除自身抗体及其他免疫活性物质而改善病情。Karim 和 Majithia^[31]报告 1 例妊娠期视神经脊髓炎患者,接受血浆置换疗法后临床症状改善,但胎儿出现心动过缓。该项疗法较为复杂,需特殊设备和技术人员,有可能增加感染机会,故不推荐用于妊娠期患者。

4. 生物制剂 随着医药研究的发展和视神经脊髓炎发病机制研究的深入,越来越多的生物制剂应用于临床。(1)利妥昔单抗:系一种人鼠嵌合性单克隆抗体,可特异性与跨膜抗原 CD20 结合而介导 B 淋巴细胞溶解,属 C 类妊娠药物。Pellkofer 等^[6]和 Ringelstein 等^[13]均报告视神经脊髓炎女性患者在服用利妥昔单抗期间妊娠,最终成功分娩健康婴儿,其中 1 例 NMO-IgG 阳性患者分娩出 1 名无神经系统症状的 NMO-IgG 阳性婴儿。也有学者提出,妊娠期患者应禁用利妥昔单抗^[32]。如果考虑妊娠,至少应于妊娠前 6~12 个月停药^[33]。因此,对于妊娠期视

神经脊髓炎患者是否可以使用利妥昔单抗仍存争议。(2)那他珠单抗:是一种重组人源性 IgG4 单克隆抗体,通过整合素 $\alpha 4$ 抑制白细胞粘附,为 C 类妊娠药物。目前尚不明确其在妊娠期的安全性,认为行那他珠单抗治疗的视神经脊髓炎患者应采取避孕措施,或至少于妊娠前 3 个月停药^[34]。

5. 淋巴细胞置换疗法 Aguilera 等^[35]将视神经脊髓炎患者淋巴细胞分离弃掉,即每次以等体积的 5% 白蛋白生理盐水溶液替换 2000 ml 血浆和 250 ml 淋巴细胞,可缓解临床症状,且可反复使用。但是由于此种治疗方法并发感染的概率大且操作复杂,临床已较少应用,故其用于妊娠期视神经脊髓炎患者的安全性尚不确定。

6. 其他 多篇文献报道,视神经脊髓炎致截瘫患者实施硬脊膜外麻醉和剖宫产安全^[7-8,36],但应注意避免引起反射性自主神经反应而危及生命^[36]。分娩后 6 个月复发风险较高,应继续用药或立即恢复妊娠前用药以预防复发^[16]。哺乳对患者无不良影响^[4],为降低乳汁中药物浓度,应根据药物的生物半衰期选择药物和哺乳时间^[18]。晚近有学者提出,对于多发性硬化妊娠期和哺乳期患者及视神经脊髓炎患者可采用色氨酸免疫吸附法治疗,该方法安全、易耐受且有效^[24]。

综上所述,妊娠期视神经脊髓炎临床越来越常见,但妊娠、分娩与视神经脊髓炎的病情发展是否存在相关性,其相关机制如何,妊娠期间内分泌激素表达变化和自身免疫系统变化是否对视神经脊髓炎发病和病情进展有影响,尚待进一步研究。本文仅针对现有研究对妊娠与视神经脊髓炎之间的相互关系、妊娠时间的选择及治疗方法进行综述。近期 Wingerchuk 等^[37]提出视神经脊髓炎新的诊断标准,取消“视神经脊髓炎”的概念,将其整合为视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs),并分为 NMO-IgG 阳性和 NMO-IgG 阴性两种类型^[38]。目前尚缺乏关于 NMO-IgG 阴性患者与妊娠之间关系的研究,仍需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, 2007, 6:805-815.
- [2] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci*, 2009, 286(1/2):18-23.
- [3] Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, Tchikviladze M, Outtertyck O, Vukusic S, Fleury M,

- Fontaine B, Brassat D, Clanet M, Milh M, Pelletier J, Audoin B, Ruet A, Lebrun - Frenay C, Thouvenot E, Camu W, Debouverie M, Créange A, Moreau T, Labauge P, Castelnovo G, Edan G, Le Page E, Defer G, Barroso B, Heinzlef O, Gout O, Rodriguez D, Wiertlewski S, Laplaud D, Borgel F, Tourniaire P, Grimaud J, Brochet B, Vermersch P, Confavreux C, de Seze J. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*, 2010, 74:736-742.
- [4] Bourre B, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Brassat D, Castelnovo G, Collongues N, Vukusic S, Labauge P, Outteryck O, Fontaine B, Vermersch P, Confavreux C, de Seze J; NOMADMUS Study Group. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology*, 2012, 78:875-879.
- [5] Yan QM. Analysis and treatment of optic nerve inflammation of the spinal cord during pregnancy. *Zhongguo Wei Sheng Biao Zhun Guan Li*, 2014, 5:71-72. [闫巧眉. 妊娠期视神经脊髓炎及其治疗分析. 中国卫生标准管理, 2014, 5:71-72.]
- [6] Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, Hohlfeld R, Kuempfel T. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab. *Mult Scler*, 2009, 15:1006-1008.
- [7] Saadoun S, Waters P, Leite MI, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol*, 2013, 191:2999-3005.
- [8] Cornelio DB, Braga RP, Rosa MW, Ayub AC. Devic's neuromyelitis optica and pregnancy: distinction from multiple sclerosis is essential. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280:475-477.
- [9] Kim W, Kim SH, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, Leite MI, Kitley J, Palace J, Santos E, Coutinho E, Silva AM, Kim BJ, Kim BJ, Ahn SW, Kim HJ. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, 2012, 78: 1264-1267.
- [10] Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, Brooks JB, Ferreira ML, Oliveira EM, Oliveira CL, Ribeiro SB, Silva AE, Siquineli F. Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol*, 2013, 260:2614-2619.
- [11] Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguchi R, Takahashi T, Misu T, Shimizu S, Aoki M, Kitagawa K. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2015. [Epub ahead of print]
- [12] Magaña SM, Matiello M, Pittcock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, Shuster E, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2009, 72: 712-717.
- [13] Ringelstein M, Harmel J, Distelmaier F, Ingwersen J, Menge T, Hellwig K, Kieseier B, Mayatepek E, Hartung HP, Kuempfel T, Aktas O. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti - AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low - dose rituximab postpartum. *Mult Scler*, 2013, 19:1544-1547.
- [14] Asgari N, Henriksen TB, Petersen T, Lillevang ST, Weinschenker BG. Pregnancy outcomes in a woman with neuromyelitis optica. *Neurology*, 2014, 83:1576-1577.
- [15] Bradl M, Lassmann H. Experimental models of neuromyelitis optica. *Brain Pathol*, 2014, 24:74-82.
- [16] Chanson JB, de Seze J, Eliaou JF, Vincent T. Immunological follow-up of patients with neuromyelitis optica: is there a good biomarker? *Lupus*, 2013, 22:229-232.
- [17] Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*, 2012, 8:439-452.
- [18] Geng TC. Neuromyelitis optica with pregnancy and its option of treatment. *Lin Chuang Yao Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2014, 12:14-18. [耿同超. 妊娠期视神经脊髓炎及其治疗选择. 临床药物治疗杂志, 2014, 12:14-18.]
- [19] Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*, 2008, 65:1443-1448.
- [20] Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, Patella A. Use of glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Des*, 2010, 16:3616-3637.
- [21] Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis*, 2009, 27:341-346.
- [22] Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadiot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P; CESAME Pregnancy Study Group (France). Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME study. *Gut*, 2011, 60:198-203.
- [23] Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 115:3-9.
- [24] Tincani A, Rebaioli CB, Frassi M, Taglietti M, Gorla R, Cavazzana I, Faden D, Taddei F, Lojcono A, Motta M, Trepidi L, Meroni P, Cimaz R, Ghirardello A, Doria A, Pisoni MP, Muscarò M, Brucato A; Pregnancy Study Group of Italian Society of Rheumatology. Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*, 2005, 4:423-428.
- [25] Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, Mauch E, Koehler J, Harms L, Kumpfel T, Köhler W, Klingel R, Fassbender C, Schimrigk S. Tryptophan immunoadsorption for multiple sclerosis and neuromyelitis optica: therapy option for acute relapses during pregnancy and breastfeeding. *Nervenarzt*, 2015, 86:179-186.
- [26] Xia SX, Miao YL. The analysis on pregnancy and inflammatory bowel disease. *Zhongguo Fu You Bao Jian*, 2014, 29:1142-1144. [夏蜀娟, 缪应雷. 妊娠与炎症性肠病分析. 中国妇幼保健, 2014, 29:1142-1144.]
- [27] Zhao Y, Zhang FC. Affect of antirheumatic drugs on fertility, pregnancy, and nursing. *Zhonghua Lin Chuang Mian Yi He Bian Tai Fan Ying Za Zhi*, 2013, 7:188-192. [赵云, 张奉春. 抗风湿药物对生育力、妊娠及哺乳的影响. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7:188-192.]
- [28] Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*, 2001:97-105.
- [29] French AE, Soldin SJ, Soldin OP, Koren G. Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacother*, 2003, 37:815-818.
- [30] Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*, 2008, 75:1057-1066.
- [31] Karim S, Majithia V. Devic's syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*, 2009, 338:245-247.
- [32] Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*, 2011, 31:445-449.
- [33] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011, 117:1499-1506.

- [34] Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*, 2011, 17:958-963.
- [35] Aguilera AJ, Carlow TJ, Smith KJ, Simon TL. Lymphocytoplasmapheresis in Devic's syndrome. *Transfusion*, 1985, 25:54-56.
- [36] Gunaydin B, Akcali D, Alkan M. Epidural anaesthesia for Caesarean section in a patient with Devic's syndrome. *Anaesthesia*, 2001, 56:565-567.
- [37] 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, Trabousee 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.
- [38] Feng K, Zhang XH, Xu XH. The developmental history of study on neuromyelitis optica. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:744-750. [冯凯, 张星虎, 许贤豪. 视神经脊髓炎研究发展史. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:744-750.]

(收稿日期:2016-07-19)

· 临床医学图像 ·

弥漫性星形细胞瘤, IDH-突变

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.016

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

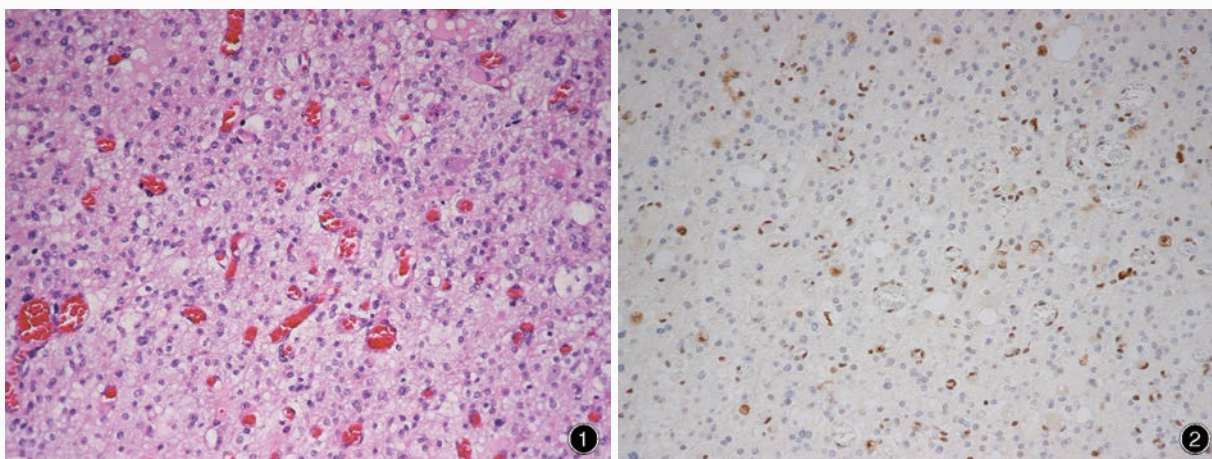


图1 光学显微镜观察显示,弥漫性星形细胞瘤细胞密度较低,胞核轻度异型性 HE染色 ×200 图2 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞胞核不表达 ATRX,而正常细胞胞核表达 ATRX 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200

Figure 1 Optical microscopy findings Diffuse astrocytoma cells showed low cell density and nuclear atypia. HE staining ×200

Figure 2 Optical microscopy findings Nuclei of tumor cells were negative for ATRX, while nuclei of normal cells were positive for ATRX. Immunohistochemical staining (EnVision) ×200

2016年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将“弥漫性星形细胞瘤, IDH-突变”定义为伴异柠檬酸脱氢酶 1/2 (*IDH1/2*)基因突变的弥漫浸润性星形细胞瘤。其典型特征为中度细胞多形性,分化较好,生长缓慢, *ATRX* 和 *TP53* 基因突变支持诊断。该肿瘤好发于青年,可发生于中枢神经系统任何部位,常累及额叶。组织学形态观察,肿瘤组织由分化良好的纤维性星形胶质细胞组成,间质疏松,呈微囊样,肿瘤细胞密度轻至中等,胞质不明显,胞核呈“雪茄”状或不规则深染(图1)。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞质弥漫性表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP),但表达强度不一,胞质强阳性表达、胞核弱阳性表达抗 R132H-突变的 *IDH1* 抗体,胞核强阳性表达 P53、不表达 ATRX,而正常细胞、未突变细胞胞核表达 ATRX(图2)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)