

以吞咽困难和垂直上跳性眼震为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病一例

吴菁 崔国红 陈伟 孙旭红 乔园

【关键词】 视神经脊髓炎； 吞咽障碍； 眼震，病理性； 病例报告

【Key words】 Neuromyelitis optica; Deglutition disorders; Nystagmus, pathologic; Case reports

Neuromyelitis optica spectrum disorders initiated with dysphagia and upbeat nystagmus: one case report

WU Jing, CUI Guo-hong, CHEN Wei, SUN Xu-hong, QIAO Yuan

Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: CUI Guo-hong (Email: gh_cui@qq.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 31 岁, 主因突发吞咽困难伴视物跳动感 5 d, 于 2016 年 12 月 5 日入院。患者 5 d 前无明显诱因突发吞咽困难、进食障碍, 伴视物跳动感, 同时出现反复呃逆、恶心、呕吐, 伴头晕、饮水呛咳, 无头痛、视物成双。当地医院行血常规、血液生化等检查未见明显异常, 临床拟诊为“急性胃炎”, 予保护胃黏膜、止吐等对症支持治疗(具体方案不详), 未见明显好转。为求进一步诊断与治疗, 急诊至我院就诊。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食较差, 大小便正常, 体重无明显变化。既往史、个人史及家族史均无特殊。入院后体格检查: 体温 37 ℃, 心率 78 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 112/67 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 神志清楚, 构音模糊; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射存在, 双眼正中位可见自发性快相垂直向上的眼震, 即垂直上跳性眼震(UBN), 上视时眼震增强、下视时稍减弱, 双眼水平凝视可见快相斜向外上方的眼震, 各向眼动充分, 无复视, 双侧眼睑闭合紧; 双侧额纹、鼻唇沟对称, 伸舌不出口腔, 双侧咽反射迟钝; 颈部柔软, 四肢肌力 5 级、肌张力稍低, 腱反射对称存在, 双侧深浅感觉对称, 双侧指鼻试验稳准, 左侧跟-膝-胫

试验稳准、右侧欠稳准, 左侧掌颌反射阳性、右侧阴性, 双侧 Babinski 征阴性, 双侧 Kernig 征阴性。实验室检查: 血常规淋巴细胞比例 0.18 (0.20 ~ 0.50), 余项指标均于正常值范围; 血清电解质钾 3.37 mmol/L (3.50 ~ 5.10 mmol/L), 余项指标均未见异常; 肝功能试验, 血清球蛋白 40 g/L (23 ~ 35 g/L), 余项指标均未见异常; 肾功能试验, 血清尿酸 122 μmol/L (155 ~ 357 μmol/L), 余项指标均于正常值范围; 甲状腺功能试验, 血清 T₃ 1.03 nmol/L (1.34 ~ 2.74 nmol/L), 余项指标均于正常值范围; 血糖、血清脂质、肿瘤标志物筛查均于正常值范围; 肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)阴性, 抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阴性; 炎性标志物筛查, 抗 U1-核小核糖核蛋白(U1-snRNP)抗体阳性, 抗干燥综合征 A 型抗体(SSA)阳性, 余项指标均于正常值范围。腰椎穿刺脑脊液检查常规、生化均于正常值范围, 细菌涂片和培养呈阴性。间接免疫荧光法(IFA)血清抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体阳性(1:32), 脑脊液抗 AQP4 抗体阴性; 血清和脑脊液寡克隆区带(OB)均呈阴性。影像学检查: 头部 MRI 显示, 延髓背侧异常信号, 考虑脱髓鞘病变; 颈椎 MRI 显示, 颈椎退行性变, 延髓背侧异常信号, 颈髓未见明显异常(图 1); 胸部 X 线显示, 右肺下叶斑片状高密度影, 考虑炎症可能; 颈动脉和椎动脉 CTA 检查未见明显异常(图 2)。腹部 B 超未见明显异常。心电图正常。心脏超声可见三尖瓣轻度反流。眼底

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.02.011

作者单位: 200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科

通讯作者: 崔国红, Email: gh_cui@qq.com

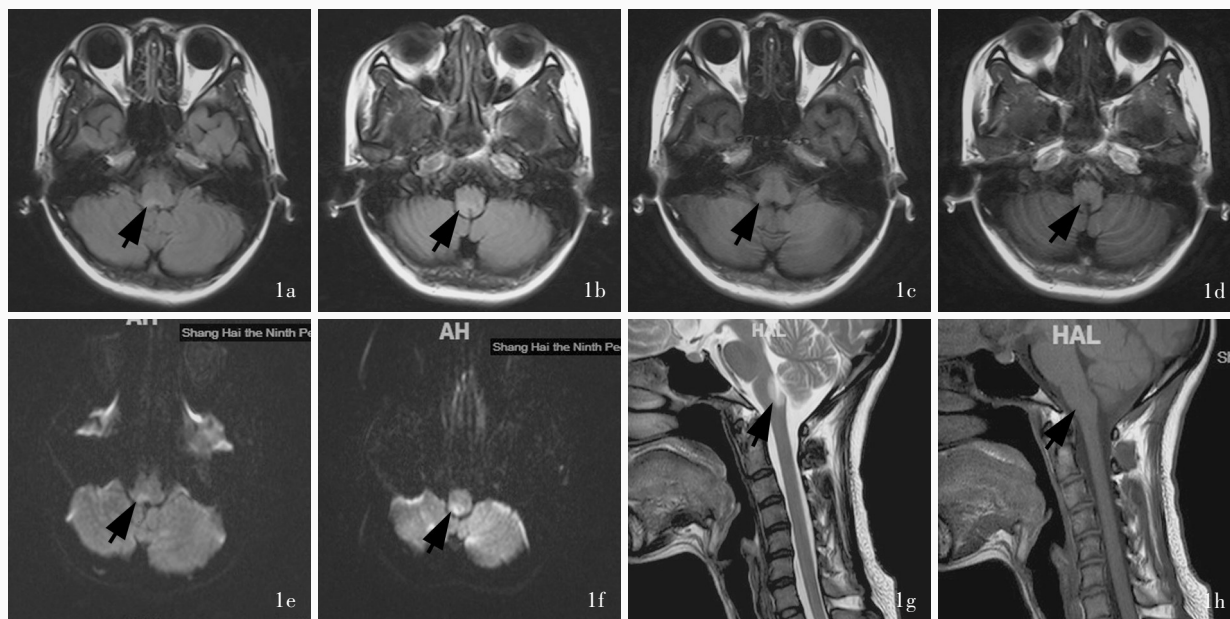


图 1 头部 MRI 检查所见 1a, 1b 横断面 FLAIR 成像显示, 延髓背侧、第四脑室前下方异常高信号影(箭头所示) 1c, 1d 横断面 T₁WI 显示, 延髓背侧、第四脑室前下方异常稍低信号影(箭头所示) 1e, 1f 横断面 DWI 序列显示, 延髓背侧、第四脑室前下方异常高信号影(箭头所示) 1g 矢状位 T₁WI 显示病灶呈高信号(箭头所示) 1h 矢状位 T₁WI 显示病灶呈等信号(箭头所示) **图 2** 颈动脉和椎动脉 CTA 未见明显异常 2a 正位像 2b 侧斜位像

Figure 1 Cranial MRI findings Axial FLAIR showed high-intensity signal in dorsal medulla and the anterior lower part of fourth ventricle (arrows indicate; Panel 1a, 1b). Axial T₁WI showed slightly low-intensity signal in dorsal medulla and the anterior lower part of fourth ventricle (arrows indicate; Panel 1c, 1d). Axial DWI showed high-intensity signal in dorsal medulla and the anterior lower part of fourth ventricle (arrows indicate; Panel 1e, 1f). Sagittal T₁WI showed high-intensity signal of the lesion (arrow indicates, Panel 1g). Sagittal T₁WI showed equisignal of the lesion (arrow indicates, Panel 1h). **Figure 2** Carotid artery and vertebral artery CTA showed no obvious abnormalities. Frontal view (Panel 2a). Lateral view (Panel 2b).

and the anterior lower part of fourth ventricle (arrows indicate; Panel 1e, 1f). Sagittal T₁WI showed high-intensity signal of the lesion (arrow indicates, Panel 1g). Sagittal T₁WI showed equisignal of the lesion (arrow indicates, Panel 1h). **Figure 2** Carotid artery and vertebral artery CTA showed no obvious abnormalities. Frontal view (Panel 2a). Lateral view (Panel 2b).

镜和视野检查未见明显异常。视觉诱发电位(VEP)显示双侧潜伏期延长;脑干听觉诱发电位(BAEP)未见明显异常;体感诱发电位(SEP)显示,右侧 P40 和 N50 潜伏期延长,左侧正常;神经传导速度(NCV)检测四肢神经传导速度和 F 波未见明显异常;双侧胫神经 H 反射未见明显异常。临床诊断为视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)。予静脉注射免疫球蛋白(IVIg) 17.50 g/d(× 5 d),及甲泼尼龙静脉滴注冲击治疗:初始剂量为 750 mg/d(× 3 d),此后逐渐递减为 500 mg/d(× 3 d)、240 mg/d(× 3 d)、120 mg/d(× 3 d),再序贯 60 mg/d(× 3 d)、32 mg/d(× 3 d)口服,此后每 3~5 天减量 4 mg/d;同时予保护胃黏膜、补钙、补钾、抗感染和鼻饲营养支持治疗。患者共住院 25 d,出院时仍有吞咽困难症状,需鼻饲营养支持,视物跳

动感消失,遂转至外院进一步康复治疗。

讨 论

视神经脊髓炎(NMO)是主要由体液免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘病变,主要与其特异性抗体 NMO-IgG 相关,是不同于多发性硬化(MS)的独立疾病。临床多以严重视神经炎(ON)和纵向延伸横贯性脊髓炎(LETM)为特征性表现,好发于青壮年,以女性居多,病残率和复发率均较高。传统的视神经脊髓炎被认为病变仅局限于视神经和脊髓。视神经脊髓炎谱系疾病的临床特征更广泛,包括非视神经和脊髓表现。病变多分布于室管膜周围 AQP4 高表达区域,如延髓最后区、丘脑、下丘脑、第三和第四脑室

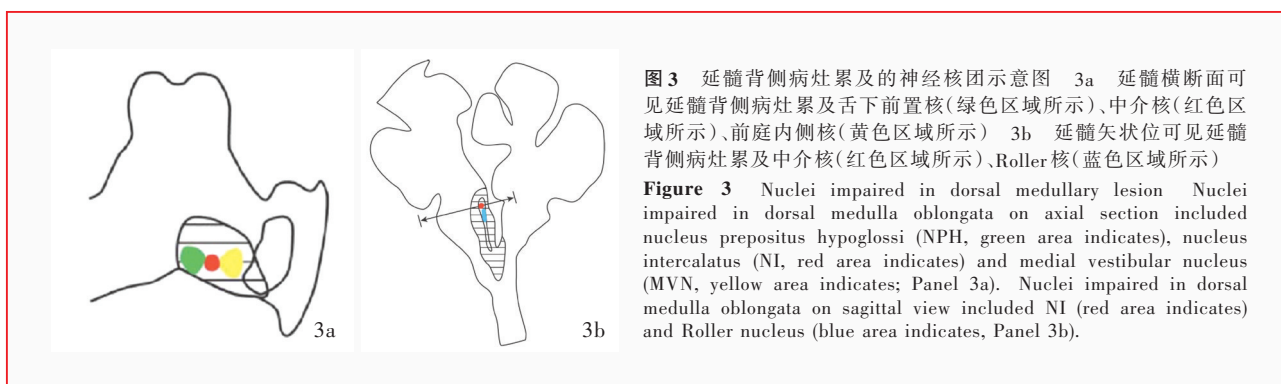


图3 延髓背侧病灶累及的神经核团示意图 3a 延髓横断面可见延髓背侧病灶累及舌下前置核(绿色区域所示)、中介核(红色区域所示)、前庭内侧核(黄色区域所示) 3b 延髓矢状位可见延髓背侧病灶累及中介核(红色区域所示)、Roller核(蓝色区域所示)

Figure 3 Nuclei impaired in dorsal medullary lesion Nuclei impaired in dorsal medulla oblongata on axial section included nucleus prepositus hypoglossi (NPH, green area indicates), nucleus intercalatus (NI, red area indicates) and medial vestibular nucleus (MVN, yellow area indicates; Panel 3a). Nuclei impaired in dorsal medulla oblongata on sagittal view included NI (red area indicates) and Roller nucleus (blue area indicates, Panel 3b).

周围、侧脑室旁、胼胝体以及大脑半球白质等。NMO-IgG 的高度特异性进一步扩展视神经脊髓炎谱系疾病的研究^[1]。

该例患者的定位诊断:依据吞咽困难、呃逆、呕吐等症状,以及垂直上跳性眼震和双眼水平凝视时斜向外上方的眼震等体征,头部 MRI 显示延髓背侧异常信号,考虑病变定位于延髓最后区、疑核、舌下周核群[包括 Roller 核、中介核(NI)等,图 3]。定性诊断:青年女性,急性发病,临床表现为吞咽困难、垂直上跳性眼震等中枢性眼震、呃逆、呕吐等,头部 MRI 显示延髓背侧、第四脑室周围 T₂WI 高信号影,病灶形态和分布不符合脑血管病等其他疾病特点,血清抗 AQP4 抗体阳性,符合 2015 年国际视神经脊髓炎诊断小组(IPND)制定的视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准^[2]中抗 AQP4 抗体阳性的成人视神经脊髓炎谱系疾病的诊断,因此临床诊断为视神经脊髓炎谱系疾病,最后区综合征符合其具体临床表型。

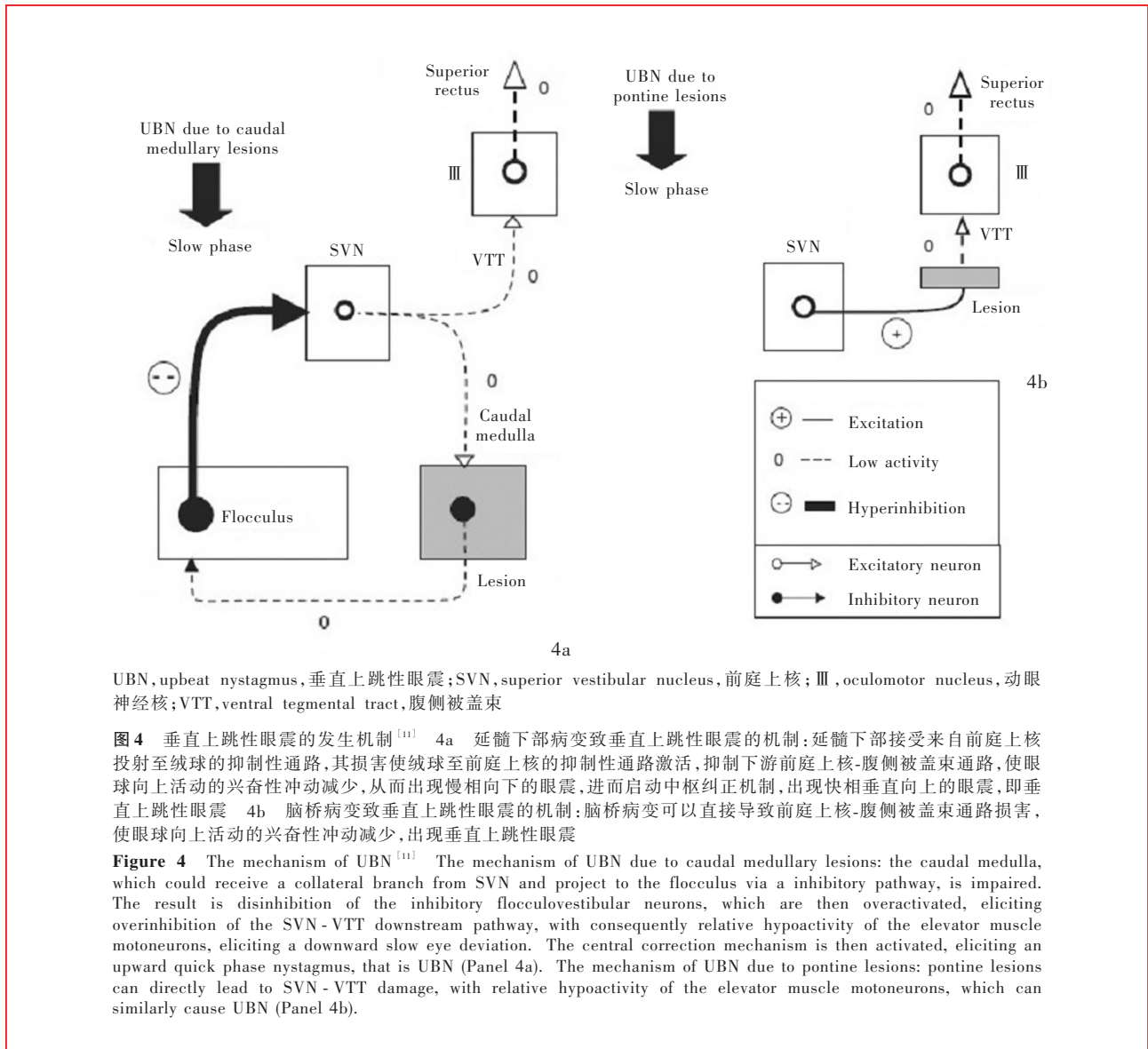
2015 年国际视神经脊髓炎诊断小组制定的视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准,除视神经脊髓炎经典视神经炎和急性脊髓炎症状外,还包括 4 项核心症状,即最后区综合征、急性脑干综合征、发作性嗜睡或急性间脑综合征伴 MRI 显示典型间脑病灶、大脑综合征伴 MRI 显示典型大脑病灶^[1-3]。其中,最后区综合征(发病率 16%~43%)表现为其他原因无法解释的顽固性呃逆、恶心、呕吐^[2]。最后区综合征、视神经炎和急性脊髓炎是视神经脊髓炎谱系疾病最常见的 3 种临床表现,其诊断价值与视神经炎和急性脊髓炎相同。MRI 特征性表现为位于延髓背侧、主要累及延髓最后区和第四脑室周围的线样或片状 T₂WI 高信号病灶,可以是小而孤立的病灶(常为双侧),也可由上颈段病灶延伸而来^[1-4]。

最后区综合征患者出现顽固性呃逆、恶心、呕吐的原因是病变累及延髓最后区、孤束核和延髓腹

外侧呼吸中枢^[5]。最后区亦称极后区,位于延髓背侧、第四脑室两侧、凹上方,是呕吐反射中枢,血-脑屏障(BBB)较为疏松,其中的星形胶质细胞高表达 AQP4,易受攻击^[3]。有文献报道,在病变累及延髓的视神经脊髓炎谱系疾病患者中,29.5%患者存在吞咽困难,究其原因是延髓疑核、孤束核、迷走神经背核和其间的神经纤维联络损伤所致^[5-6]。

该例患者存在垂直上跳性眼震,并由此引起视物跳动感。垂直上跳性眼震和垂直下跳性眼震(DBN)均为垂直眼动通路损害导致的垂直眼动障碍,即垂直性眼震。垂直上跳性眼震通常见于延髓下部旁正中区或脑桥、中脑等部位梗死、脱髓鞘、占位性病变,而垂直下跳性眼震多见于小脑双侧绒球病变^[7-14]。延髓下部病变导致垂直上跳性眼震,系 Roller 核和中介核等结构损伤所致,上述结构接受来自前庭上核投射至绒球的抑制性通路,其损害使绒球至前庭上核的抑制性通路激活,抑制下游前庭上核-腹侧被盖束(SVN-VTT)通路,使眼球向上活动的兴奋性冲动减少,从而导致慢相向下的眼震,进而启动中枢纠正机制,出现快相垂直向上的眼震,即垂直上跳性眼震;脑桥下部外侧等部位病变可以直接导致前庭上核-腹侧被盖束通路损害,该通路传递兴奋性冲动至支配上直肌的动眼神经核,其病变可以使眼球向上活动的兴奋性冲动减少,出现垂直上跳性眼震(图 4)^[11]。

该例患者双眼水平凝视时可见斜向外上方的眼震,系垂直上跳性眼震与方向改变性凝视诱发眼震(GEN)叠加的结果。方向改变性凝视诱发眼震多提示脑干或小脑神经整合中枢功能障碍。因延髓的舌下前置核(NPH)、前庭内侧核(MVN)和前庭小脑的绒球-旁绒球/小结叶-腹侧舌叶等神经整合中枢功能障碍,无法将眼球维持于离心位置,眼球不断漂移回原位(慢相),又不断通过扫视回到凝视眼位



(快相),故出现方向改变性凝视诱发眼震,即患者无法将眼球固定于侧向凝视眼位,向左或向右变换注视方向时眼震方向改变(快相朝向注视侧)^[12-18]。

该例患者血清抗 U1-snRNP 抗体和抗 SSA 抗体阳性。有文献报道,近 50% 的视神经脊髓炎谱系疾病患者合并其他自身免疫性抗体阳性,如抗核抗体(ANA)、抗 SSA 和抗干燥综合征 B 型(SSB)抗体、抗甲状腺抗体等。抗 AQP4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病可与干燥综合征(SS)、系统性红斑狼疮(SLE)和重症肌无力(MG)等自身免疫性疾病并存,更加支持视神经脊髓炎谱系疾病的诊断^[1-3,19]。

综上所述,最后区综合征除表现为顽固性呃逆、恶心、呕吐等常见症状外,还可以表现为吞咽困难和垂直上跳性眼震。视神经脊髓炎谱系疾病的

最后区综合征在临床上易被忽略,尤其是在不伴其他神经系统症状而单独出现时,易误诊为其他疾病。位于延髓背侧、主要累及最后区和第四脑室周围的 T₂WI 高信号病灶是视神经脊髓炎谱系疾病最后区综合征的特征性 MRI 表现。熟练掌握其临床表现及其病理生理学机制,有助于进一步提高对视神经脊髓炎谱系疾病最后区综合征的认识,对存在相关症状与体征的患者,应尽早行影像学检查,早期明确诊断并及时积极治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Neuroimmunology Branch of Chinese Immunology Association; Chinese Medical Association, Chinese Society of Neurology, Neuroimmunology Study Group, Neurology Branch of Chinese

- Medical Doctor Association, Neuroimmunology Specialized Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in China[J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2016, 23:155-166.[中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23:155-166.]
- [2] 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, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85:177-189.
- [3] Zhang Y, Guan YT. Comment on international consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, 2015[J]. Shen Jing Bing Xue Yu Shen Jing Kang Fu Xue Za Zhi, 2016, 12:12-16.[张瑛, 管阳太. 2015 年视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准国际共识解读[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2016, 12:12-16.]
- [4] Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Wuerfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim SH; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update[J]. Neurology, 2015, 84:1165-1173.
- [5] Wang Y, Zhang L, Zhang B, Dai Y, Kang Z, Lu C, Qiu W, Hu X, Lu Z. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions[J]. J Neurol, 2014, 261:954-962.
- [6] Li Y, Jiang B, Chen B, Zhao M, Zhou C, Wang S, Li J, Wang R. Neuromyelitis optica spectrum disorders with multiple brainstem manifestations: a case report[J]. Neurol Sci, 2016, 37:309-313.
- [7] Kim JA, Jeong IH, Lim YM, Kim KK. Primary position upbeat nystagmus during an acute attack of multiple sclerosis[J]. J Clin Neurol, 2014, 10:37-41.
- [8] Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Böttcher N, Muth C, Yip CW, Bremova T. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus[J]. J Neurol, 2014, 261 Suppl 2:542-558.
- [9] Strupp M, Hüfner K, Sandmann R, Zwergal A, Dieterich M, Jahn K, Brandt T. Central oculomotor disturbances and nystagmus: a window into the brainstem and cerebellum[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108:197-204.
- [10] Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness[J]. Dtsch Arztebl Int, 2008, 105:173-180.
- [11] Pierrot - Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses[J]. Brain, 2005, 128(Pt 6):1237-1246.
- [12] Tian JR. Questions and answers for the diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 133.[田军茹. 眩晕诊治问与答[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 133.]
- [13] Tian JR. Questions and answers for the diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 175.[田军茹. 眩晕诊治问与答[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 175.]
- [14] Tian JR. Questions and answers for the diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 181.[田军茹. 眩晕诊治问与答[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 181.]
- [15] Tian JR. The diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 79.[田军茹. 眩晕诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 79.]
- [16] Tian JR. The diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 256-257.[田军茹. 眩晕诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 256-257.]
- [17] Tian JR. The diagnosis and treatment of vertigo[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 260-261.[田军茹. 眩晕诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 260-261.]
- [18] Ju Y, Yang X, Zhao XQ. Central acute vestibular syndrome of vascular cause and its nystagmus patterns[J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2015, 10:435-441.[鞠奕, 杨旭, 赵性泉. 血管源性中枢急性前庭综合征及其眼震形式[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10:435-441.]
- [19] Zhang B, Zhong Y, Wang Y, Dai Y, Qiu W, Zhang L, Li H, Lu Z. Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases[J]. BMC Neurol, 2014, 14:162.

(收稿日期:2018-11-06)

欢迎订阅 2019 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)核心期刊和国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2019 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcn.org(英文)。