

误诊为三叉神经痛的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报道并文献复习

杜康 周琪茗 黄保岗 保建见 郑岩 吴昊昊

【中图分类号】 R744.5⁺2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0585-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.015

视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种较为罕见的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病谱,抗水通道蛋白 4(Aquaporin4, AQP4)抗体阳性与该病高度相关,NMOSD 多表现为视力缺损、肌肉痉挛、肢体瘫痪和大小便失禁等,但以三叉神经痛为首发症状的 AQP4 阳性的 NMOSD 及其影像学的演变过程国内尚未见报道。本研究通过对 1 例 AQP4 阳性的 NMOSD 患者由三叉神经痛起始的临床症状、影像学演变过程以及患者由多次误诊至确诊为 NMOSD 的诊治过程进行报道并文献复习,以期为临床医师提供 NMOSD 隐匿起病症状的诊治经验。

视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统脱髓鞘病,以视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征、脑干综合征、急性间脑综合征、大脑综合征为核心症状,其中脑干综合征起病的 NMOSD 患者症状多不典型,而以三叉神经痛起病的 NMOSD 更为罕见,同时伴随顽固性呃逆及恶心、呕吐的极后区综合征(Area postrema syndrome, APS)也是 NMOSD 患者经常被遗漏的临床症状。

1 临床资料

患者,女,51 岁,2023 年 6 月 20 日无明显诱因突发左侧额面部疼痛,伴颜面部感觉减退,疼痛呈针刺样,持续数分钟后可自行缓解,可由受到外部刺激如吹风或触碰后引发,上述症状反复多次发作未见好转,遂至外院疼痛科就诊,外院予“卡马西平”200 mg Tid 口服、三叉神经阻滞治疗效果不佳,上述症状仍反复发作;2023 年 9 月 10 日患者开始出现左上下肢麻木、肌力减退(需搀扶)、构音障碍、吞咽困难及视物模糊等症状至外院诊治,考虑诊断为“急性脑血管病”,完善头颈计算机断层扫描血管成像(Computed tomography angiography, CTA)、头颅计算机断层扫描(Computed tomography, CT)平扫、头颅核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI) + 弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)及颈部 MRI 检查均未见明显异常;予脑梗死二级预防治疗(阿司匹林 100 mg Qd,阿托伐他汀钙 20 mg Qd)及“活血化瘀”治疗后患者症状仍进行性

加重;2023 年 9 月 18 日患者症状急进加重,自觉左侧额面部疼痛逐渐蔓延至左侧颞部及上颌部,疼痛呈灼烧样,剧烈难以忍受且持续不缓解,伴随出现持续性呃逆、头晕、视力下降,左侧肢体麻木感明显加重伴感觉减退,自诉两侧肢体温度感受不一致,偶有大小便失禁;遂于 2023 年 9 月 21 日至曲靖市第一人民医院神经内科就诊治疗。患者既往史、个人史及家族史均无特殊。

入院查体:生命体征平稳,内科查体未见明显阳性体征,神经内科专科查体:神志清楚,左侧视力下降,眼球各方向活动良好,无眼睑下垂,鼻唇沟双侧对称,伸舌居中,构音障碍,吞咽困难,偶伴饮水呛咳,左侧肢体肌力 4 级,右下肢近端肌力 4⁺ 级,四肢肌张力正常,四肢腱反射活跃,左侧肢体痛觉、温度感觉减退,病理征(-),左侧共济运动较对侧差,脑膜刺激征(-)。

辅助检查:头部核磁共振平扫 + 常规增强、颈部核磁共振平扫(图 1)示大脑脚、脑桥、延髓、颈 1~7 水平脊髓多发异常信号。脑脊液生化示脑脊液免疫球蛋白 G 34.30 mg/L,余脑脊液生化项、脑脊液常规项、脑脊液压力、脑脊液性状均未见明显异常,脑脊液(Cerebro-spinal fluid, CSF)中枢神经系统脱髓鞘抗体检测示 AQP4 阳性(CBA 法:1:1)。血细胞分析、C-反应蛋白、电解质等血液检验指标水平均未见明显异常。

诊断:根据《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)》指南,结合患者临床表现及辅助检查,患者符合 AQP4 阳性 NMOSD 诊断标准,患者最终确诊为 NMOSD。

治疗:2023 年 9 月 25 日予甲泼尼龙 500 mg 激素冲击治疗,普瑞巴林镇痛,巴氯芬控制呃逆、对症止吐及中药辅助治疗 3 d 后患者病情明显好转,颜面部疼痛逐渐消退,左侧痛觉、温度觉较前恢复,左侧肢体活动好转;予激素冲击治疗缓慢减停并改为醋酸泼尼松 60 mg 口服治疗;2023 年 10 月 9 日患者面部疼痛、呃逆、大小便失禁未再发作,头晕及肢体麻木较前好转,肌力较前恢复(左侧肢体肌力 4⁺ 级,右下肢近端肌力 5 级),可自主行走,复查头颅及颈椎核磁共振平扫(图 1)示中脑、延髓及颈髓上段炎性病变,较原片对比略有缩小;出院。

预后:2023 年 10 月 28 日患者本院门诊复查,患者诉面部疼痛、呃逆、大小便失禁未再发作,头晕及肢体麻木较前明显好转,肢体无力感消失,左眼视力稍恢复;复查头部及颈椎核磁共振平扫 + 增强(图 1)示患者病灶较前明显缩小。

基金项目:云南省教育厅研究基金(2023J0315)

作者单位:655000 云南省曲靖市第一人民医院神经内科[杜康 周琪茗 黄保岗 保建见 郑岩 吴昊昊(通信作者)]

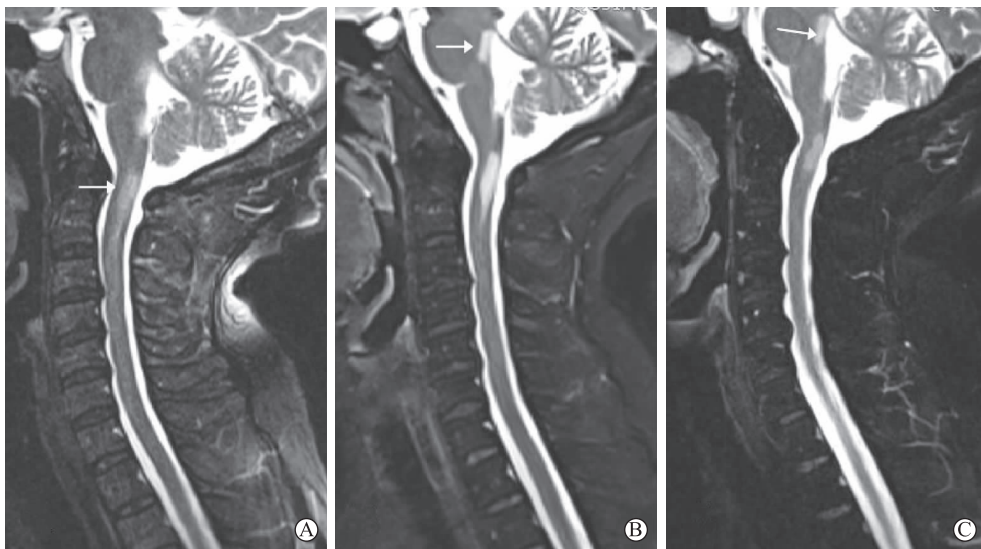


图1 患者头颅、颈椎MRI表现变化 A为2023年9月21日T₂WI矢状位示大脑脚、脑桥、延髓、颈1~7水平颈髓多发高信号(白色箭头示);B为2023年10月10日T₂WI矢状位示中脑、延髓及颈髓上段多发高信号(白色箭头示),病灶较前稍缩小(延髓段明显缩小);C为2023年10月21日T₂WI矢状位示中脑、延髓及颈髓上段多发高信号较前明显缩小(白色箭头示)

2 讨论

NMOSD是一种致残率、复发率均较高的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,好发于青壮年人群,以女性居多,NMOSD自身抗体(Neuromyelitis optica-Immunoglobulin G, NMO-IgG)与血管周围星形胶质细胞末端中表达的AQP4的细胞外环结合,并以补体依赖的方式破坏星形胶质细胞可能是NMOSD发生发展的主要机制。我国最新指南指出NMOSD需要早诊断及长期预防复发治疗以获得相对良好的预后,但由于该病临床症状复杂多变且缺乏特异性,如何早期发现从而避免误诊误治一直是临床医师关注的重点。

2.1 NMOSD与三叉神经痛误诊分析

视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征(Area postrema syndrome, APS)、急性脑干综合征、急性间脑综合征以及大脑综合征被定义为NMOSD的6种核心症状,当患者以视神经炎及急性脊髓炎起病,因其典型的临床表现多不难考虑为NMOSD,而急性间脑综合征和大脑综合征多出现意识改变、高级皮层功能减退等严重的临床症状可引起临床医师的密切关注,但以急性脑干综合征起病的患者常表现为头晕、复视、面部感觉障碍、共济失调,甚至无临床表现,这些症状常因缺乏典型的NMOSD特征被临床医师所忽视。在这些症状的中三叉神经痛可能表现的更为突出。

以三叉神经痛起病的NMOSD患者易被误诊的原因,首先考虑与三叉神经痛在NMOSD中相对罕见、临床医师缺乏关注度有关。Kremer通过收集258例NMOSD患者的临床症状分析,伴有三叉神经痛的患者仅占2.5%。Qiling等关于脑干病变的多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)和NMOSD的比较研究发现,三叉神经痛在其收集的NMOSD患者中并未出现(0/52),反而在MS患者中被发现(1/58);

其次,三叉神经痛具有经典的痛区分布及发病特点,若患者无其他临床表现,极易被患者本人甚至医师主观判断为原发性三叉神经痛。杜鹃等分享了1例以三叉神经痛为唯一起病症状的NMOSD患者,自起病至就诊历时17 d,至确诊时间历时11个月余,但与本病例不同的是该患者AQP4为阴性。Mathew在2016年报道了1例以三叉神经V1分布区出现的严重的单侧头痛和自主神经症状为首表现的AQP4抗体阳性的NMOSD,自起病至确诊时间历时2个月余,是国外首例以三叉神经自主神经痛(Trigeminal autonomic cephalalgia, TAC)为初始症状的NMOSD个案报道。

本例患者在首次就诊时为发作性、短暂性的三叉神经V1-2分布区针刺样疼痛伴颜面部感觉减退,同时外部刺激(碰触、吹风)可诱发或加重痛感,余无特殊不适,从临床表现上诊断为三叉神经痛并无异议,但三叉神经痛应从原发性和继发性的病因层面进行区分,患者有明显的三叉神经功能障碍的阳性体征(痛觉过敏、刺激痛)和阴性体征(感觉减退)、三叉神经痛持续存在且在正规镇痛治疗后仍不缓解,依据国际头痛学会头痛分类委员会(International headache society, IHS)2018版分类建议,不应排除继发性三叉神经痛的可能;影像学方面,患者在首次就诊期间并未进行头颅、颈椎影像学等检查,于2023年9月10日第2次就诊检查头颅MRI+DWI及颈椎MRI未见明显异常,21日于本院行头颅、颈椎MRI+增强扫描方才发现典型的累及脑干、颈髓的脱髓鞘病变,同时因患者临床症状进行性加重并伴随多种脊髓、脑干症状考虑为NMOSD,说明患者在发病初期病灶可能十分隐匿并具有演变过程,这也可能是造成误诊漏诊的重要因素。本例患者自起病至确诊为NMOSD共历时3个月左右,因此以三叉神经痛起病的NMOSD患者均存在不同长时的诊断延时,这可能是患者自我忽视、医师的诊断延误和/或影像学

病灶延迟共同导致的结果。

2.2 NMOSD 与脑血管病误诊分析

NMOSD 与脑血管病的共同点在于脑梗死灶与神经脱髓鞘在相似病变位置引起的症状较为类似,且部分重叠症状多为神经功能缺损性表现,特别是 NMOSD 的脱髓鞘病变累及脑干、颈髓时患者的临床表现会出现类似脑干梗死的症状。Brendan Huang 等报道了 1 例模拟脑桥卒中的 NMOSD,并多次误诊为脑桥梗死,最终通过血清学检测证实了 AQP4 阳性后确诊为 NMOSD。

本例患者在第 2 次就诊时表现为左侧上下肢麻木并肌力减退、构音障碍、吞咽困难等症状,与脑干梗死的症状较为相似,但患者同时存在视力减退、三叉神经痛,且头颈 CTA、头颅 MRI+DWI 检查并未提示脑血管病变、急性脑梗死或陈旧性脑梗死病灶,因此并不能用脑梗死来解释病因,同时也可以解释患者在规范应用脑梗死二级预防药物等治疗后患者病情仍继续加重的原因。患者在当次就诊时也进行了颈椎 MRI 检查,说明医师考虑到了 NMOSD 的可能,但结果为阴性可能是 2 次误诊的原因之一。

因此,本例患者除起病模式的不典型外,其演变过程中也容易误诊。患者在 2 次就诊时为临床医师提示了某些 NMOSD 的可能性,包括三叉神经痛的持续存在、视力下降,究其原因仍是患者的头颅、颈椎 MRI 始终未表现出 NMOSD 的典型脱髓鞘改变;直至第 2 次就诊,患者原有症状出现急进加重(三叉神经痛由 V1-2 支进展为 V1-3 支全部受累且痛感剧烈、视力下降明显、肢体感觉运动减退加重)并伴有顽固性呃逆、头晕及大小便失禁,头颅、颈椎 MRI 方才发现 NMOSD 的影像学特点,因此 NMOSD 在发病初期可能会得到影像学的阴性结果直至急性进展期,不利于患者的早期诊断,这种影像学的“延迟效应”至今鲜有报道。另外,患者在前 2 次就诊时均未行 AQP4 抗体检测,因此诊断 NMOSD 的证据始终不充足。

2.3 NMOSD 的其他症状误诊文献回顾

NMOSD 因其临床症状繁多、可能出现不典型的发症状状,误诊率较高。除本例患者误诊的三叉神经痛、脑梗死外,以极后区综合征(Area postrema syndrome,APS)系列症候为起病模式的误诊现象较多;张世敏等通过收集 52 例以顽固性呃逆及恶心、呕吐为首发症状的 APS 患者,其误诊率高达 90.4%(47/52),主要误诊为消化系统疾患(41 例),其次为脑梗死(2 例),误诊分析主要为对病变中枢或通路的考虑偏少、伴发症状的忽略以及神经系统查体的不充分,而 AQP4 阳性可起到较大的助诊作用(阳性率 82.6%)。Meng 等报道了 1 例罕见的更为隐匿的以低钠血症为首表现的 NMOSD,也极易误诊,同时提出顽固性低钠血症、年轻患者、无明显感染证据,脑 MRI 和 AQP4/MOG 抗体检测可能有助于 NMOSD 诊断。

相反,多种疾病也可通过模拟 NMOSD 的临床表现甚至影像学特征而被误诊为 NMOSD。Zara 等的文献综述提出,NMOSD 的模拟物范围广泛,包括多种脊髓病、脊髓病+视神经病变、视神经病变、遗传/代谢紊乱、肿瘤、感染、血管疾病、脊椎病和其他免疫介导的疾病,其中以脊髓病(41%)、脊

髓病+视神经病变(41%)多见,同时总结误诊为 NMOSD 通常是由于诊断标准应用不正确所致,而 AQP4 阳性很少会导致误诊。

2.4 AQP4/MOG 抗体与 NMOSD

经上述研究报道、个案分析及综述回顾,AQP4/MOG 抗体检测是减少 NMOSD 误诊的重要方法。AQP4 抗体是 NMOSD 关系最为密切的生物标志物,具有高度特异性,也是 NMOSD 与 MS 这两种既往被认为是同系疾病的鉴别要点。AQP4 抗体可通过与星形胶质细胞上的 AQP4 通道蛋白结合,触发经典补体级联的反应,引起粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润,损伤星形胶质细胞及少突胶质细胞,随后出现脱髓鞘和神经元受损导致 NMOSD 的产生。NMOSD 的国际共识单列了 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 诊断标准,认为 AQP4 阳性+任一核心症状+排除明确的其他疾病即可诊断 NMOSD,甚至无需影像学依据的支持。本例患者在早期头颅、颈椎 MRI 虽均无明显异常,但临床医师忽视了 AQP4 抗体检测的重要性,遂导致误诊为其他疾患,因此这项标准尤其适用于早期影像学无显著变化的 NMOSD。

但 AQP4 抗体阳性并不一定存在于每 1 例 NMOSD 中,因此 NMOSD 的另一种自身免疫抗体:抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein,MOG)近年来也引起了高度关注。有研究发现,在一些 AQP4 抗体阴性的 NMOSD 患者中检测到了 MOG 抗体阳性且在 MS 患者中少见,但是 MOG 抗体相关疾病不仅限于 NMOSD,所以 MOG 能否作为 NMOSD 一种特异生物标志物仍值得思索。甚至有学者认为 MOG 抗体相关脊髓、视神经病变与 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 存在较大区别,若患者血清中存在 MOG 抗体,则不应诊断为 MS 或 NMOSD。因此,关于 MOG 抗体与 NMOSD 的关系仍需进一步探索,仅依据 MOG 抗体诊断 NMOSD 甚至可能造成误诊。

2.5 NMOSD 的治疗、预后及进展

本例患者存在 2 次误治漏治,根本原因是误诊所致,导致患者在规范用药的前提下症状仍进行性加重,在患者确诊为 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 后予激素冲击及对症支持治疗后患者症状明显改善甚至消失,预后良好,且影像学脱髓鞘病灶趋向恢复状态。正确的诊断对患者治疗方案及预后的重要性毋庸置疑,同时也提示临床医师在患者治疗效果不佳的情况下应考虑其他疾病的可能性。

随着对 NMOSD 研究的深入,众多新型药物进入 NMOSD 领域,最多见的是免疫抑制剂的研发;视神经脊髓炎研究组(Neuromyelitis optica study group,NEMOS)的治疗建议提到了多种新型的免疫抑制剂如依库丽珠单抗(Eculizumab)、拉维珠单抗(Ravulizumab)等,可能会替代利妥昔单抗和经典免疫抑制疗法。另外,Satralizumab(一种白细胞介素-6 受体抑制剂)和 Inebilizumab(一种抗 CD19 抗体)的研究应用也证实可使 AQP4 阳性 NMOSD 患者的复发率显著降低。因此,对于 NMOSD 这种慢性病程的高复发的神经系统免疫疾病,无论是诊断或是治疗方面,未来充满期冀。

以三叉神经痛为初始症状的 AQP4 阳性 NMOSD 十分罕见且起病隐匿,影像学早期可能为阴性表现,极易误诊,规

范化治疗后患者症状仍进行性加重可能提示误诊误治。熟知 NMOSD 的诊断标准、神经通路、细致的问诊查体并动态观察患者病情变化可帮助临床医师减少 NMOSD 误诊率,而 AQP4 抗体阳性仍是 NMOSD 的重要确诊手段。

伦理学声明:本研究方案经由曲靖市第一人民医院伦理委员会审批(批号为 2023-008),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:(1)杜康负责设计论文框架,起草论文;(2)杜康、周琪茗负责研究过程的实施;(3)黄保岗、保健见、郑岩负责数据收集,统计学分析;(4)吴昊昊负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

(2024-06-08 收稿)

(上接第 584 页)

成神经功能障碍。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)是一种表达于中枢神经系统少突胶质细胞和磷脂表面的蛋白质,抗 MOG-IgG 的存在会引起中枢神经系统脱髓鞘,引起 MOG 抗体病(MOGAD)。

近年来,随着神经元抗体谱系的扩展以及实验室抗体检测技术的进步,可能在同一患者中检出两种或者两种以上的抗神经元抗体,即多重抗神经元抗体阳性。本研究报道的患者存在 NMDAR 抗体和 MOG 抗体的重叠,目前关于抗体重叠的临床报道并不多,抗体的叠加可能导致脑炎症候群的叠加,MOG 抗体引起的脱髓鞘症状的叠加等使得治疗难度增大,并且在激素治疗减量过程中更易复发。因此,抗体重叠综合征在急性期可能需要更强的免疫治疗,尤其一线免疫治疗效果不佳时建议尽早启用二线免疫治疗。本例患者使用糖皮质激素冲击治疗,在激素减量期间病情复发,及时启用二线免疫治疗-RTX 获得了很好的疗效,为今后进一步探讨抗体重叠不同表型的免疫治疗提供一定的临床参考价值。

利妥昔单抗(RTX)是一种选择性识别 B 细胞表面 CD20 抗原的嵌合单克隆抗体,可杀伤 B 细胞,减少浆细胞的分泌,不仅用于复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤,还常用于自身免疫性脑炎的二线治疗。研究发现,RTX 在治疗抗 NMDAR 脑炎和 MOGAD 中有显著疗效,并且可明显降低疾病的复发率,且越早应用 RTX 治疗,取得的治疗效果越好。虽然已有不少案例表明在脑炎患者急性期激素治疗效果不佳的情况下加用 RTX 疗效良好,但目前国内对于 RTX

治疗 AE 的反应性和时机并不完全统一,并且有研究表明 RTX 有感染及血液病等不良反应发生的风险,但发生率较小,故在治疗时应考虑个体因素,并建议在使用 RTX 治疗前应做好防治发生感染等不良事件的准备,在治疗过程中密切检测相关指标水平。

此外,本例患者分别于出院 6、12 个月后复查血清及脑脊液 NMDAR 抗体、MOG 抗体指标转为阴性,随访 1 年病情未复发,提示神经元抗体不仅是抗体重叠综合征诊断的核心指标,也是病情转归和复发预测的重要生物学标记物。经查阅资料,抗 NMDAR 抗体滴度与脑炎患者的病程表现密切相关,可能在急性期免疫治疗后降低,抗体滴度下降越早、幅度越大,患者的预后越好。较高的 MOG 抗体滴度似乎与 MOGAD 的复发有关,并且相比于单纯抗 NMDAR 脑炎患者,抗体重叠患者的复发率要更高。故存在抗体叠加的抗 NMDAR 脑炎患者治疗恢复期需要长期监测抗体滴度,建议 3~6 个月复查。

存在不足:该患者诊断“未分化结缔组织病”,有必要完善唇腺活检、泪膜破裂试验等检查,以进一步明确是否存在风湿免疫相关疾病可能。患者除神经元抗体异常外,同时存在其他甲状腺自身免疫性抗体和抗核抗体的异常,并在免疫治疗后自身抗体滴度同时得到改善,这些自身抗体是否参与抗体重叠综合征的免疫调节机制并影响预后,有待更多的报道和研究。

(2024-04-27 收稿)

欢迎征订 欢迎投稿 欢迎垂询广告业务