

文章编号:1003-2754(2019)02-0157-03

中图分类号:R744.5+2

伴顽固性低钠血症的 AQP4 阴性视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报告

杨彩平¹, 牛慧艳¹, 王海¹, 王帅¹, 蒲传强²

关键词: 低钠血症; 视神经脊髓炎

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,由 Wingerchuk 等于 2007 年首次提出^[1],2010 年欧洲神经科学协会联盟(European Federation of Neurological Societies, EFNS)进行明确定义,特指一组潜在发病机制与 NMO 相近,但临床累及范围较广,不完全符合 NMO 诊断标准的相关疾病^[2],根据水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)抗体的表达,将 NMOSD 分为 AQP4 抗体阳性和 AQP4 抗体阴性的 NMOSD^[3]。在 2015 年 NMOSD 诊断标准中,该病有 6 类核心临床表现^[4],即视神经炎、急性脊髓炎、极后区综合征、急性脑干综合征、发作性嗜睡或急性间脑症状伴 MRI 显示的 NMOSD 典型的间脑病灶,以及大脑综合征伴 NMOSD 典型的大脑病灶。而表现为极后区综合征的 NMOSD 在临床上很特殊,易被人们漏诊而误治,尤其伴有难以纠整的顽固性低钠低氯血症的病例更少见。本文特报道 1 例,以提高对该疾病认识,减少误诊。

1 临床资料

患者,男,67 岁,主因头晕、恶心及呕吐 8 d,加重 6 d 于 2018 年 5 月 11 日收入我科。患者于入院前 8 d(2018 年 5 月 3 日)无明显诱因出现头晕、恶心,但无视物旋转、视物模糊、头痛及呕吐,就诊于当地中医院,查血钠 132.5 mmol/L,予以活血化瘀、改善循环等治疗,效果不佳。6 d(2018 年 5 月 5 日)前患者症状加重,如频繁呕吐,呈非喷射性,呕吐物为非咖啡色胃内容物,进食后 1~2 h 即呕吐,伴全身乏力、疲倦、思睡;头部 MRI 检查(2018 年 5 月 6 日)报告“左侧基底节软化灶,脑白质脱髓鞘改变”。继续给予止吐、改善脑循环等治疗,但患者恶心、呕吐仍频繁发作。后来我科住院。既往胃溃疡病史 40 余年;2 型糖尿病病史 10 余年,半月前行电镜下息肉切除术。入院体格检查:BP120/80 mmHg,呼吸 20 次/分,脉搏 70 次/分;双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率 70 次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛,肝脾未触及。双下肢无水肿。神经系统:神清语利,近记忆力减退,双侧瞳孔等大正圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,示齿口角无歪斜,伸舌居中,四肢肌力 5 级,四肢肌张力正常,双侧共济运动正常,双侧深浅感觉检查正常,双侧肱二、三头肌腱反射(++) ,双侧膝腱、跟腱反射(++) ,双侧 Babinski 征阴性。化验检查:2018-05-12 血尿便常规、甲状腺功能、肝功能、肾功能、血脂均正常,空腹血糖 7.45 mmol/L,糖化血红蛋白 7.80%,AFP、CA199 正常;感染筛查:乙肝表面抗原、丙肝抗体、艾滋抗体阴性;梅毒螺旋体抗体阴性。功能影像检查:2018-05-12 胸部、腹部和盆腔 CT:支气管炎,双肺间质性病变,左心室增大,心包少量积液,主动脉与冠状动

脉硬化,双侧胸膜肥厚及前列腺肥大伴钙化。2018-05-15 肺癌 3 项:神经元特异性烯醇化酶(NSE) 17.320 ng/ml(0-16.3 ng/ml)、非小细胞肺癌相关抗原(CYFRA21-1)及 CEA 正常;2018-05-17 腰椎穿刺压力:初压:80 mmH₂O,脑脊液外观清亮,细胞总数 74.00 × 10⁶/L,白细胞总数 9 × 10⁶/L,红细胞总数 65 × 10⁶/L,蛋白 0.93 g/L;葡萄糖 6.21 mmol/L;氯 98 mmol/L;2018-05-18 24 h 尿钠 220.59 mmol/L,尿钠 41.7 mmol/L,尿量 5290 ml(24)(增高);2018-05-18 颈椎核磁未见异常。2018-05-24 血自身免疫性脑炎抗体系列阴性;血 AQP4 抗体阴性;NMO-IgG 阴性;免疫球蛋白 G(血清) 17.7 g/L,血清 IgG 寡克隆区带阴性,抗核抗体谱 20 项阴性;脑脊液自身免疫性脑炎抗体系列均阴性;脑脊液免疫球蛋白 G109 mg/L,IgG 寡克隆区带可疑阳性,IgG 寡克隆区带可疑阳性。肾素活性、血管紧张素 I、血管紧张素 II、醛固酮正常;血浆皮质醇(16:00) 7.2 μg/dl。

2 诊疗经过

患者住院后,仍频繁恶心、呕吐,出现低钠血症,胃镜检查提示胃内容物潴留,非萎缩性胃炎,予以促进胃肠动力治疗效果不佳,考虑此患者无低血压、皮肤、粘膜干燥表现,血清钠 < 130 mmol/L;血浆渗透压 < 270 mmol/L;尿钠 > 20 mmol/L、尿钠 > 80 mmol/24 h;除外心、肝、肾、肾上腺、甲状腺功能异常,考虑抗利尿激素不适当分泌,予以补钠、限水治疗。监测血钠数值:2018-05-12 为 117.6 mmol/L,2018-05-13 为 116 mmol/L,2018-05-16 为 110.1 mmol/L,治疗效果不佳,仍有频繁恶心、呕吐。2018-05-16 头部 MRI-T₂ 提示左侧小脑蚓部、四脑室周围、脑桥、中脑及胼胝体压部长 T₂ 信号(见图 1);MRI-T₂-flair 序列提示上述病灶为高信号(见图 2)。考虑为视神经脊髓炎谱系疾病,主要以极后区综合征和急性间脑综合征为主,给予甲泼尼龙静脉滴注 1 g × 3 d,500 mg × 3 d,240 mg × 3 d,120 mg × 3 d,地塞米松磷酸钠 10 mg × 5 d,5 mg × 3 d,联合静注人免疫球蛋白(pH4) 27.5g 静点(共 5 d),应用上述方案治疗 2 d 后患者恶心、呕吐症状明显缓解,监测血钠 2018-05-17(激素治疗 1 d 后)为 115.6 mmol/L、2018-05-18 为 116.6 mmol/L、2018-05-19 为 124 mmol/L、2018-05-23 为 130.4 mmol/L、2018-05-30 为 132.1 mmol/L。2018-05-29(激素治疗 2 w)头部 MRI-T₂ 提示胼胝体压部长

收稿日期:2018-10-15;修订日期:2019-01-30

作者单位:(1. 涿州市医院神经内三科,河北 涿州 072750;2. 解放军总医院神经内科,北京 100000)

通讯作者:杨彩平, E-mail: zibeichiyang@126.com

T₂ 信号(见图 3);MRI-T₂-flair 序列提示上述病灶为高信号,较前相比明显好转(见图 4)。随访至截稿(2018-06-03),患者出院时,其症状完全消失,但血钠为132.7 mmol/L,较正常

稍低。再随访至出院后 1 m 余(2018-07-09),复查血钠 132.7 mmol/L,复查头部 MRI-T₂ 提示胼胝体压部长 T₂ 信号基本消失(见图 5)。

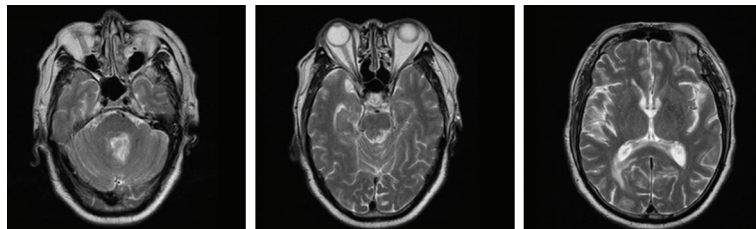


图1 头部 MRI-T₂(2018-05-16,激素治疗前):四脑室旁、脑桥、中脑及胼胝体压部长 T₂ 信号

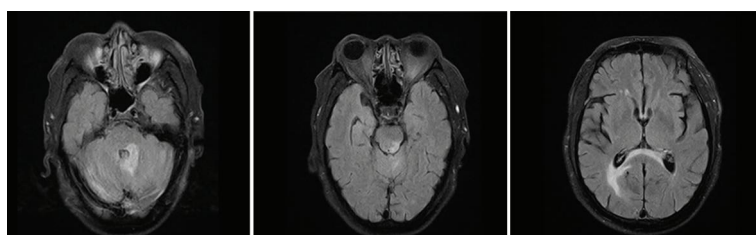


图2 头部 MRI-T₂flair(2018-05-16,激素治疗前):四脑室旁、脑桥、中脑及胼胝体压部长 T₂ 信号

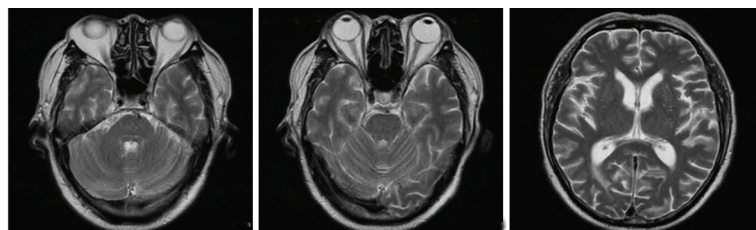


图3 头部 MRI-T₂(2018-05-29,激素治疗后 2 w):四脑室旁、脑桥、中脑稍长 T₂ 信号消失,胼胝体压部长 T₂ 信号减少

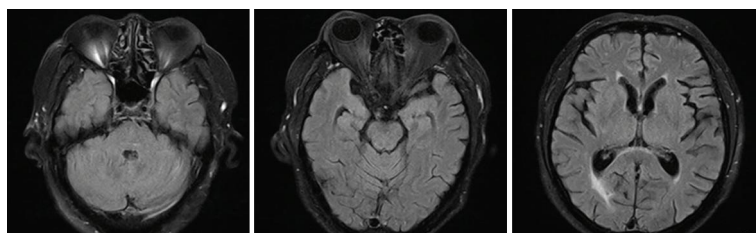


图4 头部 MRI-T₂flair(2018-05-29,激素治疗后 2 w):四脑室旁、脑桥、中脑稍长 T₂ 信号消失,胼胝体压部长 T₂ 信号减少

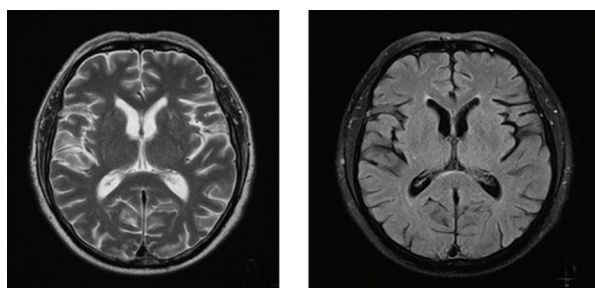


图5 头部 MRI(2018-07-09,出院后 1 月余):胼胝体压部长 T₂ 信号基本消失

3 讨论

该病例以头晕、恶心及呕吐为首发症状,并一直持续存在,且逐渐加重,在消化科诊治不清。后到神经内科,经头部 MRI 发现小脑蚓部、四脑室周围、脑桥、中脑及胼胝体压部长 T_2 信号,考虑视神经脊髓炎谱系疾病可能。为此,依此初诊即给予大量激素冲击治疗并继续进行相关检查。检查结果除了有较严重的低钠血症和脑脊液蛋白偏高外,其他相关检查均无异常,特别是 AQP4 抗体呈阴性。经规范激素治疗后症状完全消失,血钠水平恢复正常,头部 MRI 检查提示脑部病灶明显好转,直至完全消失。为此,综合该病例的临床及相关检查和治疗反应,可以诊断为视神经脊髓炎谱系疾病,因 AQP4 抗体呈阴性,故应考虑为 AQP4 抗体阴性视神经脊髓炎谱系疾病。

视神经脊髓炎谱系疾病是由视神经脊髓炎扩展出来的与视神经脊髓炎相关的脱髓鞘疾病,其包括 6 个核心临床表现。尤其是最后区综合征为 NMOSD 核心临床症状之一,表现为顽固性恶心、呕吐,其机制普遍认为是刺激病变累及延髓的呕吐及呃逆中枢,包括延髓的孤束核和疑核所致,此部位血-脑屏障通透性较强,星形胶质细胞富含 AQP4,因此易成为 AQP4 抗体损伤部位^[5]。NMOSD 最后区综合征可以在疾病早期孤立发生,主要表现为顽固性呃逆或恶心呕吐,早期消化道症状比较明显,如本例患者刚开始考虑为消化道疾病,予以保护胃粘膜、促进胃肠动力、止吐等治疗后,效果不佳。

急性间脑综合征也为 NMOSD 核心临床症状之一,但临床少见,因病变累及丘脑/下丘脑,可表现为发作性睡病、低钠血症等^[6],Lorio 等回顾性分析了梅奥诊所 160 例 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者,发现 16% 的患者存在抗利尿激素分泌异常引起的低钠血症^[7],所有患者均在限制水摄入($< 1\text{ L/d}$)后低钠症状完全好转。本病例出现严重的低钠血症,可能是系因为间脑受累有关。

AQP4-IgG 目前被认为是 NMOSD 较为特异的诊断抗体,但仍有部分患者在病程中始终未能检测到^[8],目前认为阴性患者可能存在与阳性患者不同的发病机制,可能有其他致病性抗体存在,本例患者为 AQP4-IgG 阴性 NMOSD。

根据 2015 年国际 NMO 诊断小组(IPND)制定的 NMOSD 诊断标准^[3],本例患者有两个核心症状:最后区综合征及间脑综合征,患者头部核磁示左侧小脑蚓部、脑干及胼胝体压部长 T_1 、长 T_2 信号,血清 AQP4 抗体阴性,结合实验室指标及影像学检查除外肿瘤性疾病及其他免疫性疾病,诊断为成人 AQP4 抗体阴性 NMOSD 是明确的。此患者血清及脑脊液中免疫球蛋白 G 均升高,应证了 NMOSD 以免疫为主的,细胞免疫及粒细胞等参与的免疫相关性水通道蛋白病。

国内曾有报道 1 例以极后区综合征为首发症状的 NMOSD 合并原发性干燥综合征^[9],因“上腹部不适、恶心呕吐、乏力 20 余天入院”,查血 AQP4 抗体(+),其影像学检查

为典型延髓区背侧长 T_1 、长 T_2 信号, T_2 FLAIR 及 DWI 像呈高信号,给予激素及丙种球蛋白冲击治疗后病情明显好转。1 y 后复查病情稳定。本患者表现为头晕、顽固性恶心呕吐,消化系统检查未见明显异常,伴顽固性低钠血症,不能用其他原因解释,头部核磁提示四脑室周围长 T_2 信号,与所报道疾病相仿,但此患者影像学检查提示受累范围较广,除上述部位外,还累及小脑蚓部、中脑、胼胝体压部等,经治疗临床症状消失,病灶大部分消失,符合 AQP4 阴性视神经脊髓炎谱系疾病诊断。

极后区综合征在病程和 MRI 上均具有可逆性,在不治疗的情况下或启动免疫治疗后可自行好转和或 MRI 上病灶消散,多不遗留后遗症^[10],如遇到不明原因顽固性恶心、呕吐,需早期警惕本病,国内外研究显示 NMOSD 缓解期长期口服泼尼松龙 $10 \sim 20\text{ mg/d}$ 可有效预防复发,本患者应用激素及免疫球蛋白治疗效果显著,因不能耐受口服激素,激素冲击治疗后 2 w 内停用,随访至今,病灶无复发,患者血钠仍较正常偏低,是否与激素治疗时间短或患者出院后饮食节制有关,需进一步随访,以后病情是否反复,将拭目以待。

[参考文献]

- [1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 805-815.
- [2] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1165-1173.
- [3] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [4] 黄德辉, 吴卫平. 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.
- [5] Kim HJ, Pau F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update[J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1165-1173.
- [6] Rosales D, Kister I. Common and mm manifestations of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(6): 42-51.
- [7] Orio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis may herald or accompany neuromyelitis optica[J]. *Neurology*, 2011, 77(17): 1644-1646.
- [8] Kiyat-Atamer A, Ekizoglu E, Tuzun E, et al. Long-term MRI findings in neuromyelitis optica: seropositive versus seronegative patients[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(5): 781-787.
- [9] 徐广印. 以极后区综合征为首发症状的视神经脊髓炎谱系疾病合并原发性干燥综合征 1 例[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(11): 48-50.
- [10] Apiwatanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica[J]. *Ann Neurol*, 2016, 68: 757-761.