DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001281

以顽固性呃逆、恶心起病的视神经脊髓炎谱系疾病2例并文献复习

邓钰双，王　健
（成都市第二人民医院神经内科，成都　610017）

【摘　要】**目的**：探讨以顽固性呃逆、恶心（intractable hiccup and nausea，IHN）起病的视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders，NMOSD）临床特点。**方法**：分析总结 2 例以 IHN 起病的 NMOSD 患者的临床资料，并复习相关文献。**结果**：2例 NMOSD 患者首次发病均表现为 IHN，随后在短时间内出现临床复发。其中病例 1 患者在 2 周后出现脑干症状、脊髓炎，并在半年后出现视神经炎；病例 2 患者在 2 个月后出现长节段横贯性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitis，LETM）。2 例患者血清水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP-4）抗体阳性，支持 NMOSD 诊断。**结论**：临床上以 IHN 起病的 NMOSD 诊断易被延误。

【关键词】呃逆；视神经脊髓炎谱系疾病；水通道蛋白-4 抗体
【中国分类号】R744.5+2　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2017-02-19

Intractable hiccup and nausea as an initial manifestations of neuromyelitis optica spectrum disorder--two cases report and review of literature

Deng Yushuang, Wang Jian
(*Department of Neurology, The Second People's Hospital of Chengdu*)

【Abstract】***Objective***: To discuss the clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) with a first attack of intractable hiccup and nausea (IHN). ***Methods***: Clinical data on two patients with NOMSD with a first attack of IHN were summarized and the related literature was reviewed. ***Results***: Both of the two cases presented IHN during the first attack of the disease, and clinical relapses occurred within a short time. In case 1, the patient developed brainstem manifestations and myelitis two weeks later and developed optic neuritis six months later. Case 2 patient relapsed and presented with longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) two months after the first attack. Serum aquaporin-4 (AQP4) antibodies were positive in both the two patients, supporting the diagnosis of NMOSD. ***Conclusion***: NOMSD with a first attack of IHN is often diagnosed late or misdiagnosed.

【Key words】hiccup; neuromyelitis optica spectrum disorders; aquaporin-4 antibodies

视神经脊髓炎（neuromy elitis optica，NMO）是一种有别于多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。随着 NMO 特异性标志物——水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP-4）抗体的发现，除经典 NMO 外，一组更为多样的临床表型，即视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders，NMOSD）逐渐被临床所认识。NMOSD 包括受累部位较 NMO 更局限[如仅表现为长节段横贯性脊髓炎（longitudinally extensive transverse myelitis，LETM）或复发性视神经炎]者及与器官或非器官特异性自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、干燥综合征等）相关的视神经炎或长节段的脊髓炎，也包括伴有症状或无症状性脑内病灶的不典型病例[1]，而这一类仅有大脑或脑干症状而缺乏视神经炎或 LETM表现的患者在临床上往往被误诊或漏诊。本文报道 2 例以顽固性呃逆、恶心（intractable hiccup and nausea，IHN）起病的 NMOSD 病例，并相关文献复习。

作者介绍：邓钰双，Email：dyushuang@sina.com，
研究方向：神经系统变性及脱髓鞘疾病。
通信作者：王　健，Email：Jianwangx@sina.com。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1140.044.html
（2017-05-16）

1　病例介绍

病例 1：患者女，19 岁，因“反复恶心、呕吐伴呃逆 1 个月，头晕、视物双影半个月”入院。患者 1 个月前出现反复恶心、呕吐伴呃逆，于消化内科行胃镜、上消化道造影、全腹 CT、B 超等无明显异常，予以抑酸、止吐、补充 B 族维生素等治疗无效出院。半个月前患者出现头晕、视物双影，左视时明显，伴行走不稳，无头痛，无肢体麻木、无力，无饮水呛咳、吞咽困难。既往体健，否认遗传性家族病史。入院查体：发育正常，营养中等。心肺腹未见明显异常。神经系统查体：高级神经功能正常。双眼水平眼震，下视时双眼垂直眼震，左侧眼球外展不到位，余颅神经(-)。四肢肌力 V 级，双上肢肌张力减弱，双下肢肌张力正常，双侧桡骨膜反射++，双侧肱三头肌反射+，双侧肱二头肌反射未引出，双侧膝反射+，踝反射未引出，双侧病理征(-)，跖反射未引出。深浅感觉正常，双侧指鼻试验及跟膝胫试验稳准，Romberg 征睁闭眼(+)，双侧病理征阴性，脑膜刺激征阴性。实验室检查：脑脊液有核细胞数 16.0×10^6 个/L，蛋白 509.49 mg/L，糖、氯正常，IgG 寡克隆带阴性。血清 GQ1b、GM1-3、GD1a、GD 1b、GT1b 抗体阴性。免疫抗体谱：抗核抗体+，抗 SSA 抗体+，抗 R0-52 抗体+。抗中性粒细胞胞浆抗体、抗心磷脂抗体、C 反应蛋白正常。血清补体 C3、C4 正常。血清 AQP-4 抗体阴性。头颅 MRI 检查示：脑干背侧及延髓内斑片状长 T2，FLAIR 及 DWI 序列高信号影（图 1 A~D）。住院期间，患者病情加重，出现饮水呛咳、吞咽困难、呼吸困难及左侧肢体麻木。神经系统查体提示双侧咽反射消失、左侧 T6 平面以下痛觉减退。进一步行颈椎 MRI 提示：延髓及颈髓(C3~C7)稍长 T2 信号影（图 1 I）。诊断为 NMOSD、未分化型结缔组织病。治疗上予以静脉甲强龙 1 g/d，5 d 后改为口服强的松缓慢减量及帕夫林 2 片 bid。1 周后呼吸困难、饮水呛咳、吞咽困难好转，2 周后头晕、肢体麻木好转。复查头颅 MRI 及颈椎 MRI 病灶明显吸收（图 1 E~H、J）。出院

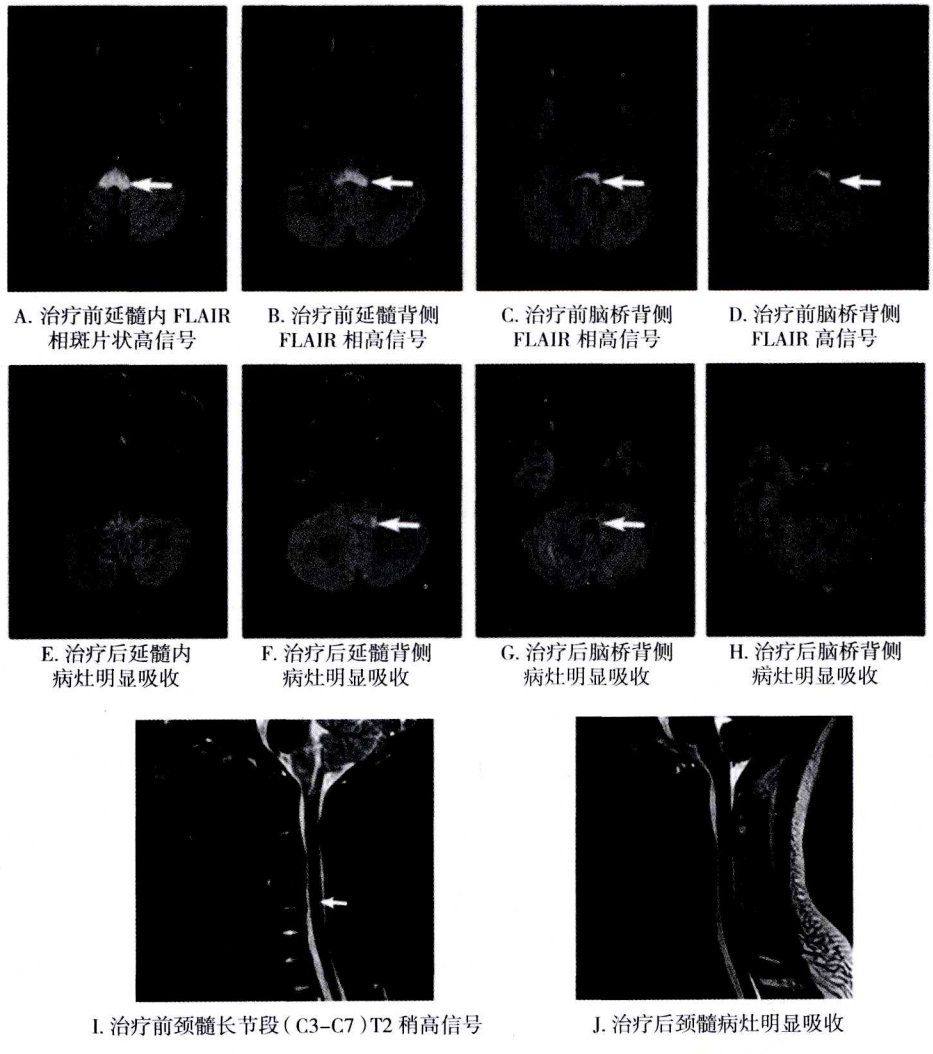
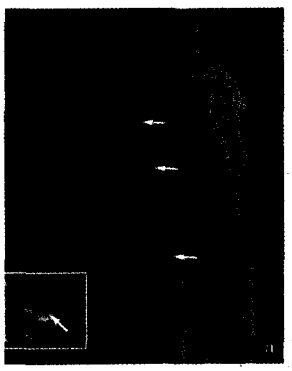


图 1　病例 1 甲强龙冲击治疗前后头颅 MRI FLAIR 序列及颈椎 MRI T2 序列表现

Fig.1　MRI fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence of the brain and T2 weighted sequence of the cervical MRI before and after pulsed methylprednisolone therapy in case 1

后予以强的松 40 mg/d 缓慢减量及帕夫林 2 片 bid 治疗。半年后患者因出现视物模糊再次入院，VEP 提示右侧视神经传导通路电反应差。视力测试提示右眼视力 0.4，左眼视力0.8。复查血清 AQP-4 抗体(+++)，脑脊液寡克隆带(-)。头颅 MRI 未见明显新发病灶。考虑 NMOSD 复发累及视神经，经甲强龙冲击治疗后视力部分恢复(右眼视力 0.7，左眼视力 0.8)，出院后予以强的松口服联合麦考酚酸酯 500 mg bid 预防复发，随访至今未再复发。

病例 2：患者女，55 岁，因“左侧面部、口唇麻木 1 个月”入院。患者入院前 1 个月出现左侧面部及口唇麻木，无头晕、头痛，无恶心、呕吐，无肢体无力及既往肢体麻木加重，无言语不清，无口角歪斜，无饮水呛咳、吞咽困难等。患者 1+年前因剧烈呃逆、恶心及呕吐于当地医院消化内科就诊，行胃肠镜、消化道造影等无明显异常，2 周后症状好转。2 个月后因“左侧背部带状疱疹”于当地医院住院治疗，住院期间出现左侧胸部、下肢麻木及大小便潴留，诊断为“急性脊髓炎”，予以甲强龙冲击治疗后，胸部及肢体麻木有所好转，遗留左侧脐平面以下痛觉减退，出院后改为口服强的松并逐渐减量(每周减量 5 mg)至停药。否认遗传性家族病史。入院查体：发育正常，营养中等。心肺腹未见明显异常。神经系统查体：神清，高级神经功能正常。颈软，颅神经(-)，四肢肌力 V 级，肌张力正常，腱反射(++)，双侧病理征(-)，左侧面部痛觉减退，左侧脐平面以下痛觉减退(既往遗留)，深浅感觉正常，双侧指鼻试验及跟膝胫试验稳准，Romberg 征(-)，双侧病理征阴性，脑膜刺激征阴性。实验室检查：脑脊液蛋白、糖、氯及细胞数正常，IgG 合成率阴性。血常规、生化、抗体谱、甲功、肿瘤标志物、输血前检查等未见明显异常。脑电图、脑干诱发电位未见明显异常。脑 MRI+弥散+颈椎 MRI 及增强(图 2)示：颈 7、胸 1~2、胸 3~4 层面脊髓内见小片状长 T2 信号灶，脱髓鞘？脑 MRI 未见明显异常，弥散成像未见明显新鲜病灶，头颅及颈椎无明显强化病灶。血清抗 AQP4 抗体(++)。考虑诊断 NMOSD 缓解期。予以强的松 50 mg qd 联合硫唑嘌呤 100 mg qd 预防复发，目前强的松缓慢减量，近半年未再复发。



颈胸椎 MRI T2 序列显示 C7、T1~2、T3~4 层面小片状高信号：a 为矢状位，b 为冠状位

图 2 病例 2 颈胸髓 MRI 表现

Fig.2 MRI T2 weighted sequence of the cervical and thoracic region in case 2

2 讨 论

随着 AQP-4 抗体的发现，以大脑半球或脑干症状起病的非典型 NMOSD 逐渐被临床所认识。NMOSD 累及的颅内病灶常位于脑室管膜周围、丘脑、脑干等中线结构，这些区域的易感性可能与这些部位 AQP-4 表达丰富及血脑屏障破坏相关[2]。其中延髓背侧近四脑室周围的极后区及孤束核受累即可出现 IHN[3]。IHN 可以是 NMOSD 的前驱或唯一症状，见于 15.7%~62.0%的 NMOSD 患者[4]，而 MS 鲜有 IHN 的报道[5]。并且 IHN 往往提示了更严重的神经功能缺陷及更快速的病情进展[6]。本文 2 例患者首次发病均表现为 IHN，但未引起重视或被误诊为消化道疾病，直至出现 LETM 症状才确诊为 NMOSD，提示 NMOSD 可以以非视神经炎和脊髓炎起病，临床上无法解释的 IHN 需警惕中枢病变及 NMOSD 的可能性。

MRI 在 NMOSD 的诊断及与其他中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病尤其是 MS 的鉴别中扮演着重要角色。50%~85%的急性期 NMOSD 患者存在脑部 MRI 异常，这些病灶多为点状或片状，位于 AQP-4 高表达区域[7]。典型的脑干异常信号可见于 31.4%的 NMOSD 患者[8]，其中，极后区和孤束核的病变是 NMOSD 最为特异性的头颅 MRI 表现之一，见于 7%~46%的 NMOSD 患者，并与 IHN 高度相关。病例 1 患者头颅 MRI 异常信号即符合此类影像学特点。同时，NMOSD 的 MRI 表现还与疾病状态有关，病程早期或缓解期甚至 MRI 呈阴性表现[9]。病例 2 发病早期有 IHN 症状，此次以“左侧面部、口唇麻木 1 个月”入院，极后区及右侧皮质脑干束区却未见明显病灶，可能与免疫治疗及疾病缓解期有关。该类MRI 阴性的患者需要更多的生物学指标来支持诊断。

作为 NMO 的特异性标志物，AQP-4 抗体的发现为 NMO 作为有别于 MS 的独立疾病提供了重要依据，其在 NMOSD 患者中阳性率可达 74%~85%[10]。AQP-4 抗体阳性常提示更高的复发风险、更长节段的脊髓炎及更严重的病情[11]。最近的 NMOSD国际共识诊断标准提出，对于 AQP-4 抗体阳性的患者，仅需具备 1 个核心临床症状即可诊断为 NMOSD[1]，病例 2 患者第 3 次发病时血清 AQP-4 抗体阳性，

且具备 IHN 或急性脊髓炎症状，故 NMOSD 诊断明确。该共识首次允许对非视神经炎或脊髓炎表现的患者诊断 NMOSD，而对于 AQP-4 抗体阴性患者的诊断则需要更多的临床症状及影像学证据来支持[1]。病例 1 患者第 2 次发病时，具备急性脑干综合征、急性脊髓炎的临床表现，MRI 病灶有相应的脑干及 LETM 病灶，虽血清 AQP-4 抗体阴性，但已符合 NMOSD 诊断，若此时治疗上联合应用其他免疫抑制剂，有可能避免半年后的视神经炎。此外，我们注意到，病例 1 患者第 2 次发病时尽管已符合 NMOSD 的诊断，但血清 AQP-4 抗体为阴性，直至第 3次发病时复查血清 AQP-4 抗体才转为阳性，其原因可能与临床复发后病情进一步加重有关[12]。因此在临床高度怀疑NMOSD 但血清 AQP-4 抗体为阴性时，可复查血清 AQP-4抗体或检测脑脊液中 AQP-4 抗体，尽管后者并不常规推荐。

目前大剂量静脉应用 6-甲基强的松龙(IVMP)为NMOSD 急性期主要的一线治疗，IVMP 效果不佳时可应用血浆置换。大部分患者在急性期对 IVMP 及血浆置换有较好的反应，然而 90%的患者将面临临床复发及多次复发后导致的残疾。表现为非视神经炎及脊髓炎的限制型 NMOSD 与 AQP-4 抗体阳性的 NMO 一样存在高复发风险，因此，急性期后预防性治疗尤为重要。无论 AQP-4 抗体阳性与否，对于 NMO 和NMOSD 的预防，目前的免疫治疗策略是相同的。糖皮质激素、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、麦考酚酯是目前最常用的预防复发的免疫抑制剂[13]。本文 2 例患者分别选择糖皮质激素联合硫唑嘌呤及糖皮质激素联合麦考酚酯作为缓解期治疗方案，近 6 个月均未再复发。

综上所述，NMOSD 患者可以大脑或脑干症状等非视神经炎和脊髓炎起病，尤其是出现难以解释的 IHN 时需警惕NMOSD 的可能，动态监测 MRI 及血清 AQP-4 抗体有助于及时诊断，及早给予免疫抑制治疗可预防复发，减少致残。

参 考 文 献

[1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.

[2] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 1019-1032.

[3] Kim W, Kim SH, Huh SY, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler Int, 2012, 2012: 735486.

[4] Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(9): 1075-1078.

[5] Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications[J]. Neurology, 2011, 76(14): 1229-1237.

[6] Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions[J]. J Neurol, 2014, 261(5): 954-962.

[7] Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity[J]. Mult Scler, 2010, 16(10): 1229-1236.

[8] Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients[J]. Mult Scler, 2014, 20(7): 843-847.

[9] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Continuum(Minneap Minn), 2010, 16(5 Multiple Sclerosis): 105-121.

[10] Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis[J]. Neurology, 2008, 70(23): 2197-2200.

[11] Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution[J]. J Neurol, 2009, 256(11): 1891-1898.

[12] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the longterm course of neuromyelitis optica[J]. Brain, 2008, 131(Pt 11): 3072-3080.

[13] Sherman E, Han MH. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Curr Treat Options Neurol, 2015, 17(11): 48.

（责任编辑：冉明会）