

视神经脊髓炎谱系疾病合并垂体功能减退 1 例

陈晓玲, 鞠新越, 杨飞, 周薇, 张小东

(川北医学院附属医院神经内科, 四川 南充 637000)

【关键词】视神经脊髓炎谱系疾病; 垂体功能减退

【中图分类号】R744.5 【文献标志码】B

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是一种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疾病。随着深入研究, AQP4-IgG 的高度特异性扩展了对 NMO 及相关疾病的认识, 2007 年 Wingerchuk 等^[1]将临床上尚不能满足 NMO 诊断标准的局限形式的脱髓鞘疾病(伴或不伴随 AQP4-IgG 阳性, 具有与 NMO 相似发病机制及临床特征, 部分病例可演变为 NMO 的一类疾病)统一命名为视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)。国内外文献罕有报道视神经脊髓炎谱系疾病合并内分泌功能异常的病例, 现报告 1 例视神经脊髓炎谱系疾病合并垂体功能减退的病例。

1 病史

患者青年女性, 21 岁, 因“头晕 15 d 伴视力下降 3 d”入院。患者入院前 15 d 无明显诱因出现头晕, 呈持续性, 伴恶心、呕吐, 为非喷射性, 呕吐物为胃内容物, 与体位变化无关, 无明显缓解及加重因素, 无视物旋转, 无头痛、发热, 无肢体无力、肢体抽搐, 无耳鸣、耳闷胀感、听力减退, 无心慌、胸闷、大汗等症状, 当时就诊于宁海县第一医院, 行头颅 CT 未见明显异常, 予以止晕对症治疗, 头晕有所缓解。患者工作期间作息不规律, 自感头晕逐渐加重, 行走欠平稳, 再次就诊于宁海县第一医院, 行头颅 MRI 平扫提示左侧桥小脑臂异常信号, 颈动脉 CTA 检查未见明显异常; 又于宁波市医疗中心行增强 MRI, 提示左桥臂区异常信号(图 1), 给予口服药物治疗后, 患者头晕稍缓解, 但仍未恢复正常。入院前 3 d, 患者感双眼视力较前下降, 视物模糊, 有视物重影, 仍有头晕、行走欠平稳, 而入本院。病程中, 患者精神、食欲、睡眠差, 大小便正常。

查体: 体温 36.8 °C, 血压 109/76 mmHg。发育

正常, 查体合作, 神志清楚, 言语清楚, 高级神经功能正常。双侧瞳孔等大形圆, 直径 3 mm, 对光反射灵敏, 有水平眼震, 右侧明显, 左眼外展不到位, 无视野缺损, 伸舌居中, 四肢肌力 5 级、肌张力正常, 病理征阴性。辅助检查: TSH 0.421 uIU/mL (0.55 ~ 4.78 uIU/mL), 游离 T3 1.55 pg/mL (2.3 ~ 4.2 pg/mL), 总 T3 0.48 ng/mL (0.61 ~ 1.81 ng/mL), 促肾上腺皮质激素 2.24 pg/mL (7.20 ~ 63.30 pg/mL), 抗核抗体 1:100+, 抗双链 DNA 抗体阳性, 抗 SS-A/Ro60 抗体阳性, 同型半胱氨酸 20.7 umol/L (1.0 ~ 15.0 umol/L), (欧蒙检验)外送脑脊液抗 NMO/AQP4 抗体 IgG 1:3.2 阳性(正常阴性), 血清抗 NMO/AQP4 抗体 IgG 1:32 阳性(正常阴性), 脑脊液及血清寡克隆区带阴性, 脑脊液及血清自身免疫性脑炎 6 项抗体阴性, 颈椎 MRI 平扫提示 C3/4、C4/5、C5/6 椎间盘突出、颈髓未见明显异常, 脑干听觉诱发电位提示左听通路脑桥下段电反应差, 垂体 MRI 平扫提示垂体可疑占位性病变(图 2), 垂体增强 MRI 考虑垂体微腺瘤可能(图 3), 甲状腺彩超提示甲状腺左、右侧叶囊实性结节, 部分考虑结节性甲状腺肿。ATG、TPO、TSH 受体抗体、全段甲状旁腺激素、皮质醇、人类生长激素、促卵泡成熟激素、促黄体生成激素、中性粒抗体、免疫输血全套、脑脊液常规、脑脊液涂片、脑脊液细菌培养、肝肾功、电解质、血糖、胸椎 MRI 平扫、胸部 CT、心脏彩超、全腹彩超、运动诱发电位、视觉诱发电位、心电图均未见明显异常。

本患者为年轻女性, 诉发病来有明显视力下降, 提示视神经炎可能, 虽然视觉诱发电位未见异常, 但有文献^[2]报道, 视神经脊髓炎的视觉诱发电位可以无反应, 或者波幅降低而 P100 潜伏期正常。结合患者有头晕、恶心、呕吐、复视等脑干综合征核心临床症状, 且 AQP4-IgG 阳性, 符合 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 诊断标准。结合患者实验室检查及临床症

状,考虑合并垂体功能减退。入院给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(PM 辉瑞 CL6497)500 mg(1次/d,静滴)共 5 d,后减量至 250 mg 时,患者感双眼视物仍模糊,较前缓解不明显,行走仍欠平稳,且逐渐出现明显复视,日间思睡,精神、食欲差,加用吗替麦考酚酯分散片(中美华东 191012)250 mg(2次/d,口服),同时予以注射用乙酰谷胺酰胺(云南盟生 20200204)0.6 g(1次/d,静滴)、左甲状腺素钠片

(德国默克 G00C97)12.5 μg(1次/d,口服)补充甲状腺激素、维生素 B1 片(华中药业 20190205)10 mg(3次/d,口服)、甲钴胺片(卫材中国 1906106)500 μg(3次/d,口服)、胞磷胆碱钠片(四川梓潼宫 200208)0.2 g(3次/d,口服)等对症营养支持治疗。患者复视逐渐消失,视物模糊、日间思睡、厌食逐渐缓解,不影响日常生活,带药出院。

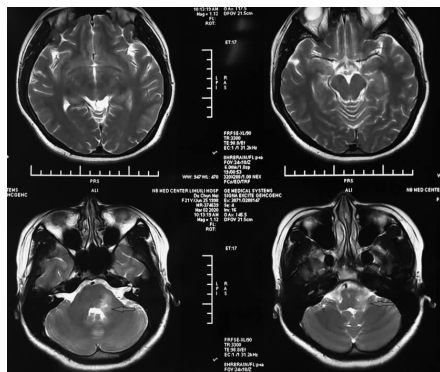


图 1 左桥臂异常信号

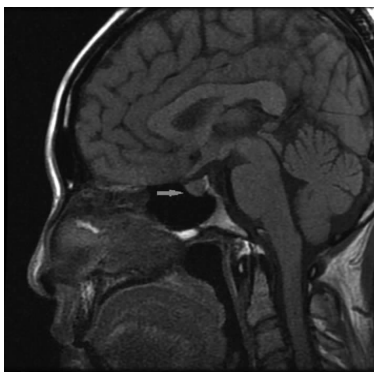


图 2 垂体 MRI 平扫



图 3 垂体增强 MRI

2 讨论

首发为脑干受累及垂体功能减退的 NMOSD,目前罕见报道。本例患者垂体增强 MRI 提示有垂体微腺瘤可能性,是否独立于 NMOSD,需随访;而且 MRI 显示的微腺瘤增强不明显,是不是垂体里面的组织受免疫学炎症攻击而导致的影像表现也不能排除,也需要随访。刘桂芳等^[3]分享了 1 例年轻女性误诊为垂体瘤的视神经脊髓炎病例,患者最初发现垂体增大,但是垂体功能正常,数 10 年后确诊为视神经脊髓炎。

本例患者游离 T3、总 T3、TSH 降低,甲状腺相关抗体阴性,不能完全用结节性甲状腺肿或甲状腺炎来解释,提示垂体-甲状腺轴受累明确;确诊后立即激素冲击治疗,激素使用期间,查皮质醇、ACTH 仍低,故提示垂体-肾上腺轴也受累;垂体-性腺轴检查未见异常;泌乳素及电解质等正常,推测神经垂体可能未受累,仅有部分腺垂体功能受累。Viegas 等^[4]报道了 1 例青年女性以体重下降为首发症状的患者,合并下丘脑-垂体轴功能受损,经病理活检证实双侧下丘脑病变坏死,最终尸检确诊为视神经脊髓炎。Nakajima 等^[5]报道了 1 例 AQP4-IgG 阳性视神经脊髓炎病例,患者的头颅磁共振示双侧视丘下部对称性病变,表现为全身倦怠感、发热、日间思睡、呕吐,合并低钠血症、抗利尿激素分泌失调综合征。Watanabe 等^[6]报道了 1 例 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 中年女性患者在复发性脊髓炎发作 11 年后

出现了溢乳,将其归于下丘脑内分泌疾病,并强调长期遭受视神经脊髓炎的患者可能会因严重的神经功能缺陷而掩盖、忽视下丘脑内分泌疾病的症状。本研究中的此例患者目前尚未发现明确的下丘脑病变,且无下丘脑受累的临床表现,提示在长期随访中应警惕神经功能缺陷以外的内分泌症状以及下丘脑病变,尽早对症治疗,改善患者生活质量及疾病预后。

正常情况下,AQP4 主要分布于中枢神经系统的血脑屏障星形胶质细胞足突上,包括视神经、脊髓中央灰质、脑室周围、导水管周围及软脑膜区域^[7]。近年来,文献^[4-5]报道视神经脊髓炎的下丘脑可明确受累,病因可能与下丘脑邻近脑室系统有关,不排除下丘脑有一定密度 AQP4 的分布;本例患者主要表现为部分腺垂体功能减退,提示腺垂体也可能有 AQP4 的分布,这需要进一步行在体实验明确。

目前,NMOSD 诊断标准不包括下丘脑-垂体轴受累症状;但是近年国内外先后报道了 10 例伴有内分泌改变的复发性视神经脊髓炎病例^[8-10],其主要临床特点除了视神经及脊髓受累外,还伴有内分泌的改变,如肥胖、闭经、溢乳、甲状腺功能减退、糖尿病等,提示下丘脑-垂体轴受累,并认为这是一种新的综合征,但目前尚不能确切解释其发生机制。由于对 NMOSD 的认识才 10 多年的时间,随着相关病例的积累,相关的诊断标准可能会逐渐补充完善。在未来,临床表现提示的下丘脑-垂体轴病变,可能作为诊断 NMOSD 的又一特征条件。

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] Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, *et al.* Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica[J]. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, 19(2): 173 - 178.
- [3] 刘桂芳, 刘卫刚, 李玲. 临床表现不典型的视神经脊髓炎误诊一例并文献复习[J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(7): 54 - 56.
- [4] Viegas S, Weir A, Esiri M, *et al.* Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(6): 679 - 682.
- [5] Nakajima H, Fujiki Y, Ito T, *et al.* Anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an initial manifestation[J]. *Case Rep Neurol*, 2011, 3(3): 263 - 267.
- [6] Watanabe M, Furusho K, Takahashi T, *et al.* Galactorrhoea in a Pa-

tient With Aquaporin-4 Antibody-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Case Report and Review of the Literature [J]. *Neurologist*, 2015, 20(6): 101 - 103.

- [7] Dutra BG, José DRA, Nunes RH, *et al.* Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis-Erratum [J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 662.
- [8] Vernant JC, Cabre P, Smadja D, *et al.* Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome [J]. *Neurology*, 1997, 48(1): 58 - 64.
- [9] Petravič D, Habek M, Supe S, *et al.* Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome or just a coincidence? [J]. *Mult Scler*, 2006, 12(5): 670 - 673.
- [10] Hui AC, Wong RS, Ma R, *et al.* Recurrent optic neuromyelitis with multiple endocrinopathies and autoimmune disorders [J]. *J Neurol*, 2002, 249(6): 784 - 785.

(收稿日期: 2020 - 04 - 25)

学术编辑: 季一飞)

(上接第 1077 页)

- [3] Yang D, Xu JH, Shi RJ. Root extractive from *Daphne genkwa* benefits in wound healing of anal fistula through up-regulation of collagen genes in human skin fibroblasts [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): 137 - 146.
- [4] 冷羽, 李志, 谢薇, 等. 湿润生肌油纱促肛瘘术创面愈合的疗效及对肉芽组织因长因子 mRNA 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 35(2): 475 - 478.
- [5] Garg P. Comparing existing classifications of fistula-in-ano in 440 operated patients: Is it time for a new classification? A Retrospective Cohort Study [J]. *Int J Surg*, 2017, 42(1): 34 - 40.
- [6] 丁曙晴, 丁义江. 肛周脓肿和肛瘘诊治策略——解读美国和德国指南 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(12): 1224 - 1226.
- [7] Sugrue J, Mantilla N, Abcarian A, *et al.* Sphincter-Sparing Anal Fistula Repair: Are We Getting Better? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(10): 1071 - 1077.
- [8] Kang WH, Yang HK, Chang HJ, *et al.* High ligation of the anal fistula tract by lateral approach: A prospective cohort study on a modification of the ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) technique [J]. *Int J Surg*, 2018, 60(1): 9 - 14.

- [9] Khalil H, Cullen M, Chambers H, *et al.* Elements affecting wound healing time: An evidence based analysis [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(4): 550 - 556.
- [10] Esteve-Arenas A, Gracia-Rubio I, Cantacorps L, *et al.* Binge ethanol drinking during adolescence modifies cocaine responses in mice [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(1): 86 - 95.
- [11] Wang D, Yang G, Qiu J, *et al.* Risk factors for anal fistula: a case-control study [J]. *Tech Coloproctol*, 2014, 18(7): 635 - 639.
- [12] Wang JP, Cai C, Du JL, *et al.* Role of interleukin-17 in the pathogenesis of perianal abscess and anal fistula: a clinical study on 50 patients with perianal abscess [J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(3): 244 - 247.
- [13] Ramos MV, de Alencar NM, de Oliveira RS, *et al.* Wound healing modulation by a latex protein-containing polyvinyl alcohol biomembrane [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389(7): 747 - 756.
- [14] 王敏, 刘玉华. 授权教育对复杂性肛瘘术后康复进程及排便功能的影响 [J]. *结直肠肛门外科*, 2017, 23(3): 406 - 410.

(收稿日期: 2020 - 05 - 26)

学术编辑: 林中超)