

急性播散性脑脊髓炎 1 例并文献复习

李玉荣 李小燕 付学锋*, 甘肃兰州 730050

联勤保障部队第九四〇医院干部病房

关键词 急性播散性脑脊髓炎; 病例报告

中图分类号 R512.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210319

急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 是广泛累及脑和脊髓白质的急性炎症性脱髓鞘疾病。通常发生于感染或疫苗接种后, 多呈单相病程, 复发型和多相型需与多发性硬化相鉴别。临床表现为发热、头痛、脑膜刺激征及精神异常、癫痫发作、局灶性神经系统症状及体征。起病急骤, 病死率高。

病例资料

患者男, 51 岁, 因“头痛伴发热 9 d, 抽搐、意识障碍 4 d”于 2013 年 12 月 23 日入住联勤保障部队第九四〇医院治疗。既往有阵发性房颤、睡眠呼吸暂停综合征, 病前无疫苗接种史。于 12 月 14 日受凉后出现低热、头部闷痛, 体温 37.5℃ 左右。19 日出现高热, 体温 39.5℃, 行走不能、烦躁兴奋, 并逐渐出现间断意识模糊、发作性面部及肢体抽搐, 尿便失禁。头颅 CT 示双侧颞叶可疑低密度影。化验血常规中白细胞计数 $12.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 85%。脑脊液初压 200 mmH₂O, 终压 140 mmH₂O, 清亮透明, 蛋白 1.5 g/L, 葡萄糖、氯化物、腺苷脱氨酶均正常, 白细胞计数 $6 \times 10^6/L$, 中性粒细胞百分比 33%, 淋巴细胞百分比 67%, 潘氏试验阳性。23 日出现反复的面部及肢体抽搐、意识不清, 急诊入科。体格检查: T 37.0℃, R 24 次/min, P 106 次/min, BP 130/70 mmHg, 房颤律, 肺部及腹部体征阴性。鼾样呼吸, 浅昏迷状态, 瞳孔呈针尖样, 双侧病理征阳性, 面部及双上肢有不自主抽动。脑膜刺激征阴性, 其余神经系统查体不能配合。诊断考虑为病毒性脑炎、癫痫持续状态, 给予阿昔洛韦注射液静脉滴注 (0.5 g, 每 8h 1 次) 静脉滴注共 21 d、地塞米松注射液静脉滴注 (15 mg/d, 连续 15 d, 逐渐减量并过度至口服)、静脉滴注丙种球蛋白 (20 g/d, 5 d)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注、地西洋注射液 (开始以

2 mg/min 速度静脉注射 10 mg; 随后以 0.01 mg/min 速度静脉滴注)、20% 甘露醇注射液静脉滴注 (125 mL, 1/6h) 等治疗, 并行生命体征监护。于入院当晚反复出现血氧饱和度及血压下降、呼吸暂停、快速房颤 (心室率达 150 次/min)、意识障碍加重, 行气管插管呼吸机辅助呼吸、多巴胺注射液持续静脉注射维持血压、反复小剂量缓慢静脉注射去乙酰毛花苷丙注射液及持续静脉滴注盐酸胺碘酮注射液抗心律失常、肌肉注射苯巴比妥钠 (0.1 g, 每 8h 1 次) 抗癫痫等抢救, 鼻饲饮食、丙戊酸钠缓释片 (1g, 每 12h 1 次) 控制癫痫, 辅以补钾补钙、质子泵抑制剂、稳定心率等治疗。期间 12 月 26 日行头颅核磁: ①头颅实质平扫未见明显异常; ②部分空泡蝶鞍; ③蝶窦及左侧上颌窦炎, 见图 1。行脑电图检查提示弥漫性慢波。经以上抢救治疗, 病情逐渐控制并好转, 1 月 3 日意识呈嗜睡状态、呼叫能睁眼、能执行简单命令, 拔除气管插管能自主呼吸, 夜间辅以无创呼吸机改善睡眠呼吸暂停引起的低氧血症。四肢从全瘫逐渐改善, 双上肢肌力 IV 级, 可自主持物但力弱, 双下肢肌力 II 级, 上肢腱反射恢复, 下肢腱反射未引出, 语言逐渐增多。2014 年 1 月 6 日复查脑脊液化验, 蛋白 1.42 g/L, 葡萄糖、氯化物、腺苷脱氨酶均正常, 白细胞计数 $40 \times 10^6/L$, 潘氏试验阳性。肌电图检查提示, 双下肢神经源性肌电图改变, 双侧腓肠神经、正中神经运动检查时潜伏期未引出。继续给予口服甲泼尼龙减轻炎症反应、地塞米松注射液 5 mg 稀释后椎管鞘内注射、鼠神经生长因子及 B 族维生素肌肉注射营养神经、生物电反馈反复刺激促进肌力恢复等。2 月份患者思维及语言活动恢复至病前水平, 上肢肌力正常, 下肢力弱, 肌力 IV 级, 但可自行扶物缓慢行走, 复查脑及全脊柱核磁提示: ①脑干增粗并信号异常, 双侧侧脑室周围异常信号影 (大致呈对称分布的斑片状长 T1 长 T2 信号影, 边界欠

* 通信作者: 付学锋, E-mail: lkyyxf@126.com, 甘肃省兰州市七里河区南滨河路 333 号

清,水抑制成像 (FLAIR)、弥散加权成像 (DWI),均呈明显高信号);颈、胸段脊髓内多发异常信号影(斑片状稍长 T2 信号影)。②部分空泡蝶鞍,见图 2。4 月份患者下肢肌力、腱反射基本恢复正常,但双侧病理征始终阳性,排便正常,尿频伴失禁。6 月份尿频明显改善,能控制排尿,四肢肌力完全恢复正常,日常活动及工作恢复正常。并复查头颅及脊髓核磁提示以上广泛的异常信号影逐渐减轻,颈胸段脊髓内异常信号基本消失。9 月份再次复查头颅核磁为侧脑室旁异常信号较前减少,脑干水肿基本消失。复查腰椎穿刺术,脑脊液糖及氯化物、细胞数及压力正常,脑脊液蛋白 0.72 g/L。期间查 TORCH 四项(风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒及弓形体)阴性,免疫球蛋白 G 及 M(简写 IgG、IgM)、抗核抗体(ANA,又称抗核酸抗原抗体)等均正常,呼吸道乙型流感病毒抗原阳性。2014 年 9 月,在北京某医院行血及脑脊液寡克隆区带检查结果为阴性,血-脑屏

障通透性、血及脑脊液中髓鞘碱性蛋白显著增高,IgG 指数、脑脊液的 IgG 鞘内合成率、血及脑脊液抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体增高。血及脑脊液中抗水通道蛋白抗体阴性、神经节苷酯谱抗体测定阴性。本研究对此患者随访 5 年,至 2019 年再次住院复查,体征上遗留有双侧 Babinski's 阳性。头颅及脊髓核磁提示脑干、脊髓内异常信号基本消失,双侧侧脑室周围异常信号亦明显减少。

讨 论

本例患者起初考虑为病毒性脑炎,随着病情加重,影像学及脑脊液化验的改变,临床诊断为 ADEM。病程 9 个月后,行脑脊液免疫学检查,发现病毒感染及免疫介导后出现血-脑屏障通透性、蛋白合成率等增高,临床及实验室确诊为 ADEM。总结本病例特点:病前有明确的呼吸道病毒感染史。临床表现为头痛、癫痫、意识障碍,疾病进展迅猛、受累

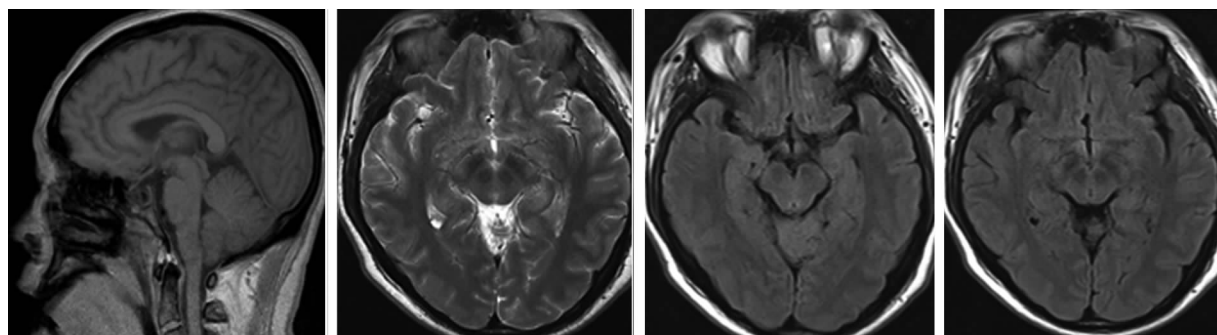


图 1 2013 年 12 月 26 日头颅核磁

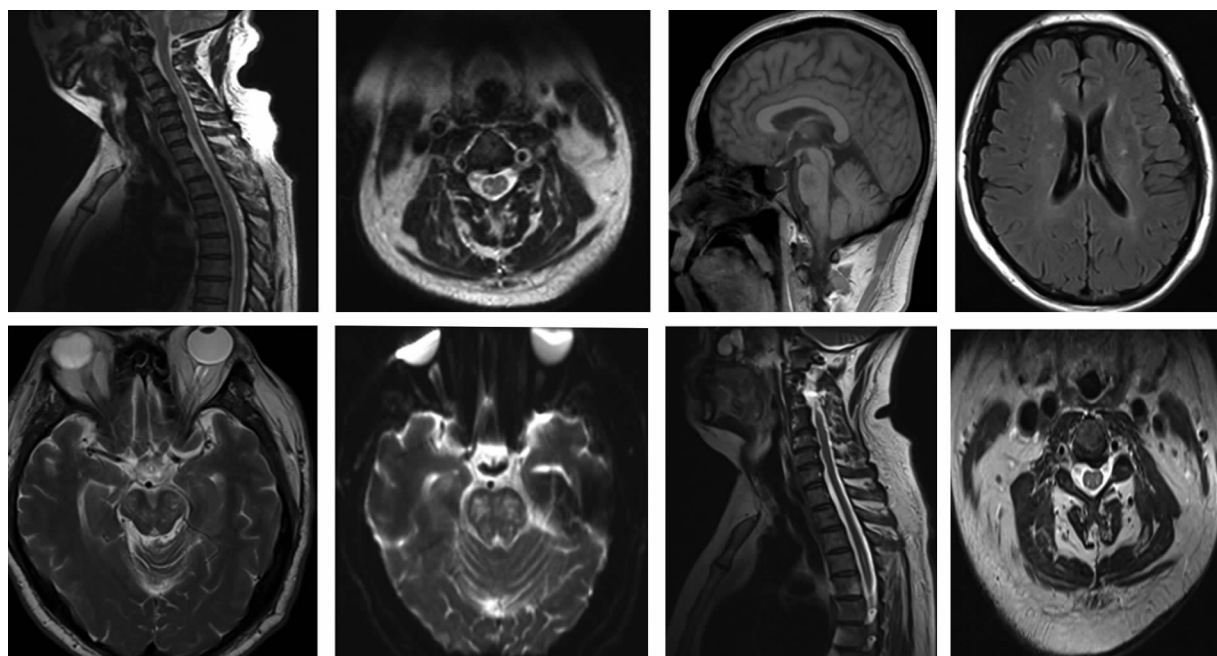


图 2 2014 年 2 月头颅核磁

广泛,出现四肢瘫痪、感觉障碍、球麻痹、双侧锥体束征及脊髓受累等相关表现。在病程1周后出现脑脊液蛋白的增高,细胞数及脑脊液的压力轻度增高。外院脑脊液免疫检查:血-脑屏障通透性、血及脑脊液中髓鞘碱性蛋白显著增高,IgG指数、脑脊液的IgG鞘内合成率、血及脑脊液抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体增高。头颅核磁表现为皮质下、半卵圆中心、双侧大脑半球灰白质交界区、小脑、脑干及脊髓等广泛受累,FLAIR序列呈点、片状高信号改变。本患者给予抗病毒、糖皮质激素减轻炎症反应、静脉滴注丙种球蛋白中和抗体、抗癫痫等治疗后疾病很快控制并逐渐恢复。随访5年,疾病无复发,但遗留有双侧锥体束征阳性、脑脊液蛋白偏高(1g/L左右)。

回顾相关ADEM的报道,对ADEM的流行病学、发病机制、临床表现、神经系统核磁及脑脊液等辅助检查、诊断及鉴别诊断、疾病的治疗及预后做如下总结。

1. 流行病学。ADEM的发生与感染、疫苗接种有关。以往ADEM通常发生于儿童感染(如麻疹、天花、水痘)之后,发病率、病死率很高,成人罕见。前驱感染发生的时间可以是发病前2~30 d,甚至更久,目前尚未定论^[1]。好发于儿童和青年人,ADEM发病最主要年龄阶段为5~9岁,性别与发病率高低无显著差异^[2],推测可能与儿童中枢神经系统髓鞘发育不成熟或免疫应答与成人不同有关^[3]。以往认为ADEM是病毒感染所致,但在中枢神经系统发生感染后很少能分离出病毒,2002年Murthy等^[4]研究发现,18例ADEM病人中只有1例患者分离出E-B病毒。说明病原体并不常见或不能被一般实验室检查发现,或者与病毒直接感染无关,与感染后的免疫变态反应有关。医源性因素亦是致病原因之一,如肾移植、应用脑组织提取物、试验性治疗阿尔茨海默病的 β -淀粉样蛋白42(A β 42)疫苗等,在A β 42疫苗临床试验过程中有6%的患者出现ADEM,而安慰剂组未发生此类事件^[5]。

2. 病理学。ADEM主要的病理改变为静脉血管周围的炎性细胞(淋巴细胞和巨噬细胞)浸润和严重的脱髓鞘病变,轴突和神经细胞相对完整。这些改变在脑白质及灰质均可见,以白质为主,累及大脑、脑干、小脑及脊髓。脱髓鞘区可见小神经胶质细胞增生,中小血管周围有炎性细胞浸润形成血管袖套。

3. 免疫机制。目前证据表明,ADEM是自身T

细胞激活导致针对髓鞘或其他自身抗原的短暂性自身免疫反应^[6]。可能与以下机制有关:①与宿主自身肽链结构相似的微生物蛋白肽可通过分子模拟或激活自身反应性T细胞,发生针对髓鞘或其他自身抗原的瞬时免疫反应。②继发于中枢神经系统感染的自体致敏,造成血-脑屏障破坏,导致中枢相关的自身抗原释放入血,发生中枢性变态反应。 α -肿瘤坏死因子、白介素-2、 γ -干扰素被认为在ADEM病灶形成中起重要的作用。③抗原抗体反应。ADEM患者血清中,可检测到抗髓鞘碱性蛋白和抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体。

4. 临床特点。ADEM多发生在病毒感染后2d到4周,少数患者可出现在疫苗接种后,部分患者发病前无明确诱发因素。神经系统损害表现为突发局灶性或多灶性神经功能障碍,如颅神经麻痹、偏瘫或截瘫、感觉障碍、单侧或双侧锥体束征、共济失调、癫痫发作、脊髓受累,且多伴有意识障碍等。起病迅速、数日内达到高峰。另外ADEM较其它中枢神经系统脱髓鞘疾病更容易出现周围神经病,有研究显示,约43.6%的ADEM患者伴周围神经病^[7]。根据临床表现可分为脑炎型、脑膜炎型、脊髓炎型。对复发型和多相型ADEM的概念提出规范意见^[3]:复发型指首次ADEM事件3个月后或完整的糖皮质激素治疗1个月后,出现新的ADEM事件,但只存在时间上的复发,无空间的多发,症状和体征与首次相同,影像学检查仅显示旧病灶的扩大,无新发病灶;多相型指首次ADEM事件3个月后或完整的糖皮质激素治疗1个月后,出现新的ADEM事件,且新发事件无论在时间上还是空间上均与首次不同,症状、体征、影像学检查均可显示新病灶出现。

5. 辅助检查。①脑脊液改变:多数有异常改变。可有压力增高、蛋白增高、葡萄糖正常。寡克隆区带多为阴性或短暂性阳性,血-脑屏障通透性增高,抗N-甲基-D-天冬氨酸受体滴度、24h IgG鞘内合成率及髓鞘碱性蛋白增高,抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性。研究发现血清和脑脊液的抗体滴度与初始病情严重程度存在相关性,且脑脊液抗体滴度还可以反映疾病的短期预后^[8]。②脑电图改变:为非特异性改变,可见纺锤波与正常波交替。因敏感性及特异性低,不常规作为ADEM的诊断依据。③头颅影像学对ADEM确诊具有极大意义,MRI为最重要的临床诊断工具。病灶分布各异,部位广泛、多发,对称或不对称,包括皮质下、半卵圆中心、双侧大脑半球灰白质交界区、小脑、脑干和脊髓受累。

FLAIR 序列表现为片状边界不清楚的高信号影,广泛周围水肿但无占位效应。病变早期有明显的增强效应,可为多发点、片状强化或病灶边缘的环状强化^[9]。ADEM 的 MRI 表现为 4 种形式^[10]:多发小病灶(<5 mm)、弥漫性大病灶可类似肿瘤样伴周围组织水肿和占位效应、双侧丘脑病变、出血性病变。80% 脊髓症状患者,脊髓 MRI 检查可发现病灶,呈局灶性或节段性,但多数表现为较长脊髓节段甚至为全脊髓受累。随着病情的好转,2/3 患者病灶部分消失,1/3 患者全部消失。

6. 诊断。诊断依据^[11]:①起病前 5~21 周有明确的感染或疫苗接种史;②急性或亚急性起病,出现脑或脊髓的神经系统异常表现;③脑脊液正常或非特异性改变;④影像学显示以白质异常为主的表现。同时需排除其他原因所致的脑部损害。

7. 鉴别诊断。①多发性硬化(multiple sclerosis, MS):两者均为炎性脱髓鞘性疾病。ADEM 多有前驱感染或疫苗接种史,表现为急性、广泛性中枢神经系统损害,严重的患者表现为意识障碍、癫痫发作和多灶性损害体征。发热、意识障碍和脑膜炎一旦出现,则高度提示 ADEM。ADEM 核磁为多灶性损害,皮层及深部灰质受累、脑脊液淋巴细胞增多、寡克隆区带 IgG 阴性(脑脊液与血清中)。ADEM 对糖皮质激素治疗反应良好。MS 症状与体征以局灶性神经功能损害为主,极少出现癫痫发作,脑脊液寡克隆区带 IgG 阳性者居多。MS 核磁以脑室周围及胼胝体受累常见,极少累及灰质。增强核磁既有强化又有不强化病灶,则提示 MS 暂时播散。MS 对糖皮质激素治疗不十分敏感。随访 6 个月以上有助于鉴别,出现新的病灶则高度提示 MS,除非为 ADEM 复发。少数 ADEM 呈复发型和多相型病程,此时则很难将其与多发性硬化区分开来^[12],进展为多发性硬化的风险高。

②病毒性脑炎:两者均可出现发热、头痛、意识障碍及精神行为异常,两者易混淆。但病毒性脑炎以病毒侵犯脑实质为主,脑脊液查抗病毒抗体滴度各项指标增高或病毒 PCR 反应呈阳性。ADEM 除有脑组织损害外尚有脊髓、周围神经等损害,核磁表现以白质受累为主。病毒性脑炎治疗周期长且易残留认知功能障碍,而 ADEM 对糖皮质激素反应良好,预后好。

③原发中枢神经系统血管炎^[3]:原发性中枢神经系统血管炎特点包括间断性或持续性头痛,伴局灶性或多灶性神经功能缺损,呈慢性复发病程,可累及白质和灰质,脑组织活检有助于诊断。

8. 治疗及预后。ADEM 治疗的目的是抑制感染病原体或接种疫苗后所发生的异常免疫反应。基于 ADEM 与多发性硬化发病机制相似,大剂量皮质类固醇激素或促肾上腺皮质激素、血浆置换和静脉滴注丙种球蛋白可用于治疗。一项回顾性研究显示,静脉滴注甲泼尼龙优于地塞米松,应用方法为:20~30 mg/(kg·d)(最多 1 g),连续 3~5 d,继之口服维持逐渐减量。若激素减量时间少于 3 周,则增加复发风险^[11]。对不能耐受糖皮质激素治疗或存在禁忌证或治疗效果欠佳的患者,可选择静脉滴注丙种球蛋白。糖皮质激素治疗的机制,与增强毛细血管细胞功能的作用有关,可达到强烈的减轻炎症与抗过敏作用,同时对于降低脱髓鞘程度与减少血管通透性的效果明显,从而使患者血-脑屏障得到改善^[13~15]。

参考文献

- Steiner I, Kennedy PG. Acute disseminated encephalomyelitis: current-knowledge and openquestions[J]. J Neurovirol, 2015, 21(5): 473-479.
- Xiong CH, Yan Y, Liao Z, et al. Epidemiological characteristics of acutedisseminated encephalomyelitis in Nanchang, China; a retrospective study[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 111.
- 刘峥,董会卿. 急性播散性脑脊髓炎的研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 9(13): 816-820.
- Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis [J]. Neurology, 2002, 50: 238-243.
- Orgogozo J, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization[J]. Neurology, 2003, 61: 46-54.
- Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis[J]. Curr Opin Neurol, 2007, 20: 343-350.
- Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) [J]. J Neuroimmunol, 2011, 231: 92-99.
- 黄梁江,朱纪玲,严雅维,等. 自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 29-33.
- 陈辉,杜龙庭,朱襄民,等. 急性播散性脑脊髓炎的临床 MRI 表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2007, 5(1): 4-6.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. Ann Neurol, 2011, 69: 292-302.
- 张五昌,吴沪生,刘天慈,等. 急性播散性脑脊髓炎的临床及实验室研究[J]. 实用儿科临床杂志, 1999, 14(4): 187-189.
- 任志平,张齐,秦近近,等. 脑脊液呈不典型改变的成人急性播散性脑脊髓炎三例报道及文献复习[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(8): 835-838.
- 姬文晨,蒋婉婷,张党锋,等. 甲基强的松龙联合过表达 BDNF 的 ADSCs 在治疗大鼠急性脊髓损伤中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(9): 908-912.
- 邱彬玮,林炜,李红. 甲基强的松龙联合常规西药治疗小儿急性肾炎的临床疗效[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(17): 2566-2568.
- 王丰喜,刘奕宁,肖绍升. 大剂量维生素 C 联合小剂量甲基强的松龙治疗胸腰段骨折伴脊髓损伤的临床研究[J]. 北方药学, 2017, 14(7): 10-11.