

欧洲神经病学联盟关于视神经脊髓炎诊治的指南

EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica

Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al

2010 年 6 月的 Eur J Neurol 杂志发表了由欧洲神经病学联盟 (EFNS) 多发性硬化 (MS)/脱髓鞘疾病专家组 (EFNS Scientific Panel on Multiple Sclerosis/Demyelinating Disorders) 起草并由 EFNS 的科学委员会 (Scientific Committee of the EFNS) 通过的视神经脊髓炎 (NMO) 诊治指南。专家组在 MEDLINE 和 Cochrane 数据库检索并复习了 1965 年 1 月到 2009 年 9 月的论著、病例报道和荟萃分析, 并从 EFNS、美国神经病学学会 (AAN)、美国风湿病学会 (ACR) 和英国风湿病学会的数据库中检索相关指南。证据类别和推荐级别按照 EFNS 定义。专家组复习文献后发现, 目前在 NMO 尚无充足证据以获得 A~C 级推荐, 故基于专家共识给出最佳实践推荐 (best practice recommendation)。下面将专家组复习文献得到的结论、结论中未体现但重要的研究证据和类别以及推荐意见进行介绍。

该指南还明确定义了 NMO 疾病谱 (NMO spectrum disorders), 指潜在免疫病理机制与 NMO 相近但临床受累局限, 不完全符合 NMO 者, 包括: (1) 受累部位局限的类型, 如长节段横断性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)、复发性孤立性视神经炎 (recurrent isolated optic neuritis, RION) 和双侧视神经炎 (bilateral optic neuritis, BON); (2) 在器官特异性或非器官特异性自身免疫疾病背景下发生的 NMO; (3) 伴有症状性或无症状性脑内病灶的不典型病例; (4) 亚洲国家的视神经脊髓型 MS (optic-spinal MS, OSMS)。

1 诊断

1.1 人口学和疾病特异性临床表现

1.1.1 结论: NMO 是与 MS 不同的临床实体, 可见于全世界各个种族, 但不同种族存在一定差异, 与 MS 相比, NMO 在欧洲比较罕见。最常见的 NMO 为复发病程, 主要见于女性。

1.1.2 重要证据: 单相性 NMO (视神经炎和 LETM 同时或在 30 d 内相继发生, 无复发) 的男女比例为 1:1 (Ⅳ类证据)。单相性 NMO 仅占 10%~20%, 在复发性 NMO 很少见原发性进展性或继发性进展性病程 (Ⅳ类证据)。复发性病程的危险因素为最初两次发作的间隔较大、发病年龄较大、女性和脊髓炎所致的运动功能受累较轻 (Ⅳ类证据)。

1.1.3 最佳实践推荐: 诊断 NMO 应考虑到下列疾病特点: 反复发作的脊髓炎和/或单侧或双侧视神经炎, 恢复不

完全, 女性较男性多 10 倍。发病年龄为 35~40 岁, 大约比 MS 的发病年龄晚 10 年, 但 NMO 亦可见于儿童和老年人。

1.2 临床表现

1.2.1 结论: 通常表现为急性发病且复发病程。每次视神经炎或 LETM 均比较严重。与 MS 相比, NMO 患者的永久性功能残疾与发作的关系更密切。NMO 还可累及视神经和脊髓/脑干外的中枢神经系统。NMO 的短期和长期预后均较 MS 差, 神经源性呼吸功能衰竭是最常见的致死原因。有关预后因素尚需独立的前瞻性研究来明确。

1.2.2 最佳实践推荐: 严重视力下降且另一只眼很快受累的视神经炎常提示 NMO。NMO 所致的视神经萎缩较 MS 严重, 可能形成视乳头的空腔。完全横断性脊髓炎是 NMO 的典型表现, 而部分横断性脊髓炎提示 MS。脊髓病变可向上下扩展, 导致脑干症状和致死性并发症。

1.3 影像学

1.3.1 结论: 最具特征性的 MRI 表现为 T2 加权像所见的长节段脊髓病灶, 超过 3 个椎体节段, 累及整个横断面, T1 加权像则常表现为低信号, 并可被强化。脑 MRI 表现可正常, 亦可发现符合 NMO 特点的病灶或显示非特异性白质病变, 但少见符合 Barkhof 空间多发性标准的 MS 样病灶。符合 NMO 特点的病灶常位于水通道蛋白 4 (AQP4) 表达丰富的部位, 包括脑室管膜周围、丘脑和脑干。视神经上的 Gd 增强病灶是视神经炎发作期最常见的 MRI 表现, 但在缓解期视神经有时也可存在增强病灶。有关颅内病灶在 MRI 上的典型特点还需大规模研究证实。

1.3.2 重要证据: 复发早期或后遗症期脊髓可正常或受累长度在 3 个椎体节段以内。“鹰眼 (owl-eye)”或“蛇眼 (snake-eye)”征是脊髓缺血的常见表现, 但亦可见于 NMO 早期 (Ⅳ类证据)。

1.3.3 最佳实践推荐: 脊髓病灶的 MRI 特点在 NMO 的诊断中起核心作用。脑 MRI 也是诊断中的主要依据, 可表现为视神经强化以及症状性或非症状性的脑内病灶。

1.4 脑脊液检查

1.4.1 结论: 脑脊液检查有助于支持 NMO 的诊断, 应该在急性发作时或稍后进行, 其结果很有价值, 但敏感性或特异性均不高。脑脊液中的神经丝蛋白重链 (NfH) 和胶质细胞原纤维酸性蛋白 (GFAP) 测定在 NMO 诊断中的价值还有待进一步研究证实。

1.4.2 重要证据:寡克隆区带(OCB)在 NMO 中的阳性率为 0~37%,在 NMO 患者 OCB 可短暂存在,而 MS 患者 OCB 长期存在(Ⅳ类证据)。

1.4.3 最佳实践推荐:NMO 的脑脊液白细胞常 $>50 \times 10^6/L$,偶尔可见中性粒细胞/嗜酸性粒细胞,但少见 OCB。

以上特点提示 NMO 或 NMO 疾病谱,但无特异性。

1.5 电生理检查 视觉诱发电位、感觉诱发电位和脑干听觉诱发电位在 NMO 均可出现异常,而周围神经一般正常。暂无推荐意见。

1.6 AQP4

1.6.1 结论:NMO-IgG/AQP4 抗体阳性支持 NMO 诊断,而且能提示 NMO 疾病谱中疾病是否属于高危综合征(A 类证据)。血清抗体阴性患者进行脑脊液该抗体检测是否有助于诊断尚不明确。临床发作前后数年中,该抗体均可存在。目前最佳检测方法尚未明确,对于高度怀疑与 AQP4 有关的中枢神经系统自身免疫病患者需采用不同方法检测该抗体。NMO-IgG/AQP4 抗体能否可靠反映疾病的活动性和疗效有待进一步研究。

1.6.2 最佳实践推荐:检测 NMO-IgG/AQP4 抗体是诊断 NMO 和 NMO 疾病谱的重要依据。通常采用的标本是血清。对于高度怀疑 NMO 或 NMO 疾病谱但血清中该抗体阴性的患者,建议换用其他检测方法,以及检测脑脊液中 AQP4 抗体。目前存在多种检测方法,哪种方法最佳尚未确定。

1.7 诊断标准和 NMO 疾病谱 比较熟知的诊断标准为修订的 Wingerchuk 标准(2006),其敏感性和特异性分别为 87.5%和 83.3%。

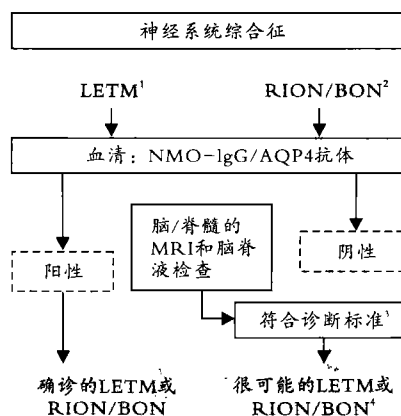
2008 年国际多发性硬化协会(The National Multiple Sclerosis Society, NMSS)工作组在 MS 鉴别诊断的专题报告中提出的标准,包括:(1)主要标准:1)单眼或双眼的视神经炎;2)临床上完全性或不完全性横断性脊髓炎,急性期 T2 加权像病灶长度超过 3 个椎体节段且 T1 加权像为低信号病灶;3)无结节病、血管炎、有临床表现的系统性红斑狼疮(SLE)和干燥综合征(SS),或临床表现与其类似的其他疾病的证据。要求具备所有主要标准,但其间可有一定的时间间隔。(2)次要标准(需要满足其中至少 1 项):1)脑影像学正常或不符合 Barkhof 的 MRI 诊断标准,包括:非特异性 T2 病灶,不符合 Barkhof 标准;延髓背侧病灶,可与脊髓病灶延续或不延续;下丘脑和/或脑干病灶;脑室周围/胼胝体的线样异常病灶,但并非卵圆形,也不延伸入大脑半球的实质中(即不出现 Dawson 指)。2)血清或脑脊液的 NMO-IgG/AQP4 抗体阳性。

对于 NMO 疾病谱,NMSS 工作组认为这些受累部位

尚不充分符合 NMO 的综合征,即使可检出 NMO-IgG/AQP4 抗体,也不能诊断为 NMO(Ⅳ类证据)。因尚无对这些综合征的诊断标准,故本指南提出下列诊断流程(图 1)。对于伴有自身免疫疾病或自身抗体的 NMO 疾病谱,NMSS 工作组认为,在尚无取得进一步的证据前,对有 SLE 或 SS 的临床证据者不能诊断 NMO,而对仅有抗核抗体或 SSA/SSB 抗体而无 SLE/SS 的临床证据者不能除外 NMO 的诊断。

1.7.1 结论:NMO 和 NMO 疾病谱因其在病程、治疗策略和预后等方面不同于 MS 而需与 MS 相鉴别。NMO 疾病谱中的高危综合征包括 NMO-IgG/AQP4 抗体阳性的 LETM 和 RION/BON。NMO 可伴有器官特异性或非器官特异性自身免疫疾病,需要考虑多种鉴别诊断。

1.7.2 最佳实践推荐:诊断标准是 NMO 诊断的基石,还需要在首次发生 NMO 样发作的患者进行前瞻性队列研究来修订诊断标准。欧洲工作组提出了受累部位尚不充分符合 NMO 诊断标准的 NMO 疾病谱的诊断路径(图 1)。



1: LETM 的诊断基于有脊髓综合征且脊髓病灶长度超过 3 个椎体节段;2: 视神经炎的诊断基于临床、眼底和视觉诱发电位检查;3: 脑 MRI 检查结果阴性或符合 NMO 特点的脑内病灶和 OCB 阴性/IgG 鞘内合成率正常;4: 如果符合“3”中的标准,视觉诱发电位异常(对 LETM 患者)或感觉诱发电位异常(对 RION/BON 患者)则进一步支持很可能的 NMO 疾病谱的诊断

图 1 NMO 疾病谱的诊断路径

2 治疗

2.1 急性发作的治疗

2.1.1 结论:NMO 所致的功能障碍与每次发作有关,所以每次复发均需要尽快采用大剂量糖皮质激素(以下简称激素)治疗,然后缓慢减量。但部分 NMO 患者对大剂量激素治疗无效或疗效有限。在考虑升级治疗前可再次给予 1 个疗程尝试。在许多欧盟国家,对 MS 发作后的激素减量是标准化的。在激素无效的患者,尽早开始行血浆置换治疗(可隔日置换 1 次,每次 1.0~1.5 倍血浆容量,直至 7 次)。

目前尚无其他治疗对 NMO 急性发作有效的证据。伴有其他自身免疫疾病的 NMO 疾病谱患者的急性发作是否需要其他治疗方法有待于研究。

2.1.2 最佳实践推荐:推荐的一线疗法为甲泼尼龙 1000 mg/d, 连续静脉注射, 共 3~5 d, 然后口服泼尼松减量。在激素无效的患者尽早采取血浆置换作为升级疗法。在升级疗法前, 可以再次给予大剂量激素治疗。

2.2 预防发作的治疗

2.2.1 结论:诊断 NMO 后应尽早给予长期治疗, 因预防复发是减少永久性功能障碍的关键。NMO-IgG/AQP4 抗体阴性患者与抗体阳性患者治疗相同。但目前尚无随机对照试验证据, 只有 IV 类证据。免疫抑制疗法为首选, 但疗法和疗程有待于进一步研究。对疗法的选择要考虑起效时间和潜在的长期不良反应。在免疫抑制疗法无效者可考虑给予间断性血浆置换治疗。NMO-IgG/AQP4 抗体能否作为疗效判定指标有待于研究。

NMO 疾病谱, 如 LETM 和 RION/BON 应视作 NMO 的早期表现, 根据临床病程决定开始治疗。目前还缺乏大规模临床试验, 因而尚不明确伴有其他自身免疫疾病的 NMO 综合征是否有不同的病程且需要不同的治疗。

2.2.2 最佳实践推荐:专家组对 NMO 以及 NMO 疾病谱的一线 and 二线治疗给出推荐。(1)一线治疗:推荐口服硫唑嘌呤 [2.5~3.0 mg/(kg·d)] 和泼尼松 [1 mg/(kg·d) 或相等剂量隔日] 联合直到硫唑嘌呤充分起效。2~3 个月后可以开始逐渐减少泼尼松的剂量。最佳疗程尚未确定, 可以考虑与重症肌无力治疗相似, 服用硫唑嘌呤到 5 年。另一个一线治疗药物是利妥昔单抗, 但是还不明确最佳的适应证、给药间隔和疗程。(2)二线治疗:如果一线治疗无效或

患者的缓解出现了激素依赖性, 就需要考虑其他免疫抑制疗法。推荐(按药物英文通用名字母顺序)给予环磷酰胺 (7~25 mg/kg, 每个月 1 次, 共 6 个月)、米托蒽醌 (12 mg/m², 每 3 个月 1 次, 共 9 个月) 或霉酚酸酯 (1~3 g/d)。其他可能有效的治疗包括静脉注射免疫球蛋白和甲氨蝶呤。可添加间断性血浆置换作为升级治疗的方法。(3) NMO 疾病谱:是否应该对 NMO 疾病谱进行与 NMO 同样的治疗, 还是应该在其充分发展成典型 NMO 时再给予长期治疗尚不明确。专家组推荐的治疗流程从典型的 NMO 修改而来, 其核心是根据临床病程来决定免疫抑制治疗。需注意的是, NMO-IgG/AQP4 抗体阴性的视神经炎与 MS 和其他疾病的关系较该抗体阴性的 LETM 更密切, 因此 EFNS 推出的治疗方案对 AQP4 抗体阴性的 LETM 价值更大。AQP4 抗体阴性的复发性视神经炎, 尤其是轻微复发且恢复良好者不一定属于 NMO 疾病谱。但是, AQP4 抗体阴性、复发严重、恢复不完全的患者需要进行与 NMO 疾病谱相似的治疗。(4)伴有 SLE/SS 的 NMO 谱疾病:还需进一步研究, 但目前欧洲专家组推荐对伴有临床症状的 SLE 或 SS 应该按照 ACR 和欧洲抗风湿性疾病联盟 (European League against Rheumatism, EULAR) 对全身性自身免疫疾病和 SS 的神经系统受累的治疗方案。

2.3 支持和对症治疗 尚无专门临床试验, 大多数推荐来自 MS 的研究, 可参考德国 MS 协会 MS 治疗共识组 (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, MSTCG) 关于对症治疗的推荐。

(李海峰 徐雁 编译)

Eur J Neurol, 2010. [Epub ahead of print]

头痛的研究历史面面观

从文明社会的初期, 人类就一直受到头痛的困扰。早在公元前 7000~3000 年, 即有证据表明古人采用颅骨钻孔手术进行医疗救治而非祭神。至今在非洲的一些部落里, 仍能发现在无麻醉的情况下继续采用这种古老的颅骨钻孔手术, 主要用来缓解头痛或清除颅外伤后的骨折碎片。在古埃及, 有些头痛的方剂被记录在草纸上。据说约公元前 1200 年的埃伯斯纸草文稿 (Ebers Papyrus) 上记载的方剂就是根据公元前 2500 年的医学资料而来, 其中就有对偏头痛、神经痛和短暂剧烈头痛 (shooting head pain) 的描述。

西方医学之父——古希腊著名医生希波克拉底 (Hippocrates, 约公元前 460—377 年) 大约在公元前 400 年就对下列症状进行过描述: 右眼的闪光现象, 随之为剧烈的疼痛, 开始在双侧颞部, 最后放散至整个头部和颈区。他认为过度活动可诱发头痛, 偏头痛是由于胃部的瘴气郁气传到头部引起, 呕吐能够使头痛得到一定程度的缓解。古罗马大百科全书编纂者塞尔苏斯 (Aulus Cornelius Celsus, 公元 215—300 年) 认为喝酒或吃生硬食物、寒冷、火或太阳的炎热都能诱发偏头痛。古希腊医生阿瑞蒂亚斯 (Aretaeus of Cappadocia, 公元 2 世纪) 最早提出了偏头痛性头痛 (migraine headache) 的名词。偏头痛 (migraine) 一词源自希腊语的 “hemicrania”, 大约在公元 200 年由古罗马医生、自然科学家和哲学家盖伦 (Galen, 公元 129—199 年) 引入。他误认为是由于过热或过冷等瘴气郁气的上升导致了偏头痛。显然, 人类在古时候就已认识到偏头痛这一病症。

12 世纪, 德国的女修道院院长希尔德加德 (Abbess Hildegard of Bingen, 1089—1179 年) 采用神秘和天意的话语描述了她的视觉症状, 后来归因于她的偏头痛先兆: “我看到了一个大星星, 最为灿烂, 美丽无比, 还有许多下落的火花伴随, 它们一起向南而去……, 突然它们全部消失, 变成了漆黑一片……, 好像抛进了深渊, 我不能再看到它们”。