

关于急性播散性脑脊髓炎的新认识

刁泽园 综述 王健 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

摘要:急性播散性脑脊髓炎是一种中枢神经系统的特发性炎症脱髓鞘疾病,临床表现多样,可有复发病程。目前其病因与发病机制尚不清楚,病理研究有限,诊断标准不一。本文综述了其发病机制、病理表现、临床特点、诊断等近几年的研究进展。

关键词:急性播散性脑脊髓炎;脱髓鞘疾病;临床特点;磁共振成像

急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)是一种免疫介导、临床表现多样、广泛累及中枢神经系统(central nervous system, CNS)白质的特发性炎症脱髓鞘疾病^[1]。常见于感染或疫苗接种后,部分无前驱事件,但临床表现相似,且组织学、微生物学或血清学相同,故统称为 ADEM。以往曾认为单相性是其病程特征,现已发现 2 个复发变异型,包括复发型 DEM(recurrent DEM, RDEM)和多相型 DEM(multiphasic DEM, MDEM)^[1]。缺乏特异的生物学标志,诊断主要依靠临床特点及影像学改变^[1,2]。因与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)治疗及预后不同,鉴别有临床意义,但存在一定困难。

1 病因与发病机制

目前较多研究认为其病因与病毒感染及疫苗接种有关,但仍未明确。临床表现及组织病理学表现均与 ADEM 相似的动物模型(如 Theiler 氏小鼠脑脊髓炎、实验变态反应性脑脊髓炎)的研究认为可能有两种发病机制^[3,4]:①分子模拟理论:微生物(或疫苗)的蛋白质与人体髓鞘蛋白某些肽段结构相似,分享共同抗原,触发自身免疫反应;②炎症瀑布反应理论:微生物引起神经组织损伤,导致封闭抗原通过受损的血脑屏障逸出到外周循环系统,继发自身免疫反应,反过来损害 CNS。有研究^[5]报道 1484 例造血干细胞移植者有 3 例发生 ADEM,其病因不清,可能与长期应用免疫抑制/免疫调节药物有关。ADEM 病例组中人类白细胞抗原 HLA-DRB1*16 和 HLA-DQB1*05 的基因频率显著高于健康对照组,提示可能有遗传易感性^[6]。

2 病理表现

ADEM 病理特点为广泛累及 CNS 小静脉周围的炎性脱髓鞘,急性期显示炎性细胞浸润形成血管套,多数为单核细胞,有时为中性粒细胞及满载脂质的吞噬细胞,较晚期有星形细胞增生及胶质形成^[7]。尽管 ADEM 与 MS 在多灶性脱髓鞘伴淋巴细胞及巨噬细胞浸润间存在明显的病理学相似性,但 ADEM 的脱髓鞘病变局限于静脉周围,而 MS 为融合性脱髓鞘病变^[8]。静脉周围与融合性脱髓鞘共存的罕见病例可能提示 ADEM 与 MS 致病的双重及存在复发性 ADEM,但不能排除静脉周围脱髓鞘是病变的早期阶段而最终形成融合性脱髓鞘的可能性^[7]。

3 临床特点

3.1 流行病学

发病率约每年 0.8/10 万^[3,4]。好发于儿童及青壮年^[3]。儿童病例男性较多,成人则相反^[3]。儿童发病有季节性,冬春季为高峰,可能与上呼吸道感染的高发病率有关^[4]。约 2/3 儿童和 1/2 成人有前驱感染或疫苗接种的临床证据,其后数天或数周出现神经系统症状,潜伏期平均为 4~13 d,而在所有 ADEM 患者中疫苗接种后 ADEM 所占比例小于 5%^[2,3]。

3.2 临床表现

起病多为急性或亚急性,也有超急性,或数天到数周逐渐进展的隐匿起病。ADEM 常有脑病(精神行为异常与意识改变)、虚性脑膜炎、发热、痫性发作^[2];部分患者脑膜受累,表现为头痛、呕吐、脑膜刺激征;可有全身乏力、恶心等非特异性表现;

收稿日期:2013-01-28;修回日期:2013-04-07

作者简介:刁泽园(1987-),女,硕士研究生。

通讯作者:王健(1972-),男,副教授,博士后。E-mail:jian.wx@163.com。

高颈段脊髓波及脑干时可有呼吸衰竭^[2]。其多灶性神经缺损表现取决于炎症脱髓鞘累及部位和严重程度,包括锥体束、大脑半球、椎体外系、小脑、脑干、脊髓等的不同组合。

ADEM可局限于CNS某部分,如脊髓、视神经、小脑。其累及脊髓、视神经时需注意与MS及临床孤立综合征区别,后者包括急性横贯性脊髓炎(acute transverse myelitis, ATM)、视神经炎(optic neuritis, ON)和视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)^[2]。ATM表现为受损平面以下运动、感觉及自主神经功能障碍^[9],其病因较多,常考虑为独立疾病,但可为ADEM、MS、NMO的局限性表现。双侧ON常见于ADEM和NMO,而MS多为单侧ON^[8]。小脑病变时表现为共济失调,可见于ADEM,但少见于MS^[4]。

ADEM临床表现及电生理检查提示可累及周围神经系统(peripheral nervous system, PNS),但迄今为止,无论尸检或临床证实的ADEM患者均无PNS病理改变的报告,故需进一步研究^[8]。有报道疫苗接种后ADEM与吉兰-巴雷综合征同时发生的病例,可能是由疫苗、PNS及CNS髓鞘、GN2神经节苷脂有共同肽段所致^[10]。

ADEM表现与患者年龄有关。儿童常有虚性脑膜炎、头痛及持续发热,青春期及年轻人偶可呈现精神病,而成人主要出现运动及感觉障碍^[3]。有研究^[11]发现ADEM成人组比儿童组住院时间长、重症监护室入住率高、死亡率高、预后恢复差。

急性出血性白质脑脊髓炎是一种罕见的急重型ADEM,前驱病史常为非特异性上呼吸道感染,临床表现拟似普通ADEM,但起病急骤、病情凶险、死亡率高,伴明显的系统性表现,常有发热、痫性发作及昏迷^[12]。CSF常显示压力增高、多形性细胞反应(淋巴细胞、中性细胞)及红细胞数明显增多,反映微出血性过程。脑CT或MR可见出血灶、占位效应和脑水肿,可与ADEM鉴别^[12]。

3.3 病程

以往曾认为单相性是其病程特征,现已发现2个复发变异型,包括RDEM和MDEM。国际儿童多发硬化研究小组(International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG)定义RDEM和MDEM如下^[1,8]:①RDEM指新事件距首次发病超过3个月且完整激素治疗停用超过1个月,最初症状和体征复发,没有提示新病灶的临床表现,MRI可有旧病

灶的扩大,但没有新的病灶出现;②MDEM指相同条件下出现的症状、体征以及影像学检查都有涉及新的解剖区域,同时必须有多症状及脑病表现。有研究^[7]发现同时存在静脉周围和融合性脱髓鞘的病例较仅有静脉周围脱髓鞘病例复发频率高,故推测两种脱髓鞘共存可能预测ADEM复发病程或MS诊断。

目前并不清楚证实ADEM为单相病程所需的随访时间,可能需要10年^[8]。一项研究^[13]随访48例儿童CNS播散性脱髓鞘病,平均随访5.64年,28例(58.1%)最终诊断为ADEM,7例(15%)为MDEM,13例(27%)为MS,且所有MDEM病例在初次发作后数月内复发,均发生于停用皮质激素后2个月内,提示MDEM部分可能是皮质激素干预ADEM的自然史的现象。另一项研究^[14]随访84例儿童ADEM 6.6年,76例(90%)为单相性,8例(10%)在平均2.9年后在之前未受影响的解剖部位出现一次复发,在其后平均8.2年的随访期间未再复发,且每年的MRI扫描未发现新的亚临床病灶。

3.4 辅助检查

脑脊液、影像学检查等可辅助诊断,而脑电图、诱发电位、神经电图、肌电图可因病变累及相关部位而出现异常,但均缺乏特征性。

3.4.1 脑脊液 多正常或非特异性的淋巴细胞增多和蛋白轻度增高($<100\text{ mg/dl}$)^[9]。发病初期可有一过性寡克隆带(oligoclonal bands, OB),儿童出现率约12.5%(0%~29%),而成人37.5%~58%,均为短暂性,恢复期OB几乎均阴性,可与MS鉴别^[8]。

3.4.2 影像学检查 CT平扫多无病灶,除非病灶较大,可显示较淡的低密度病损^[4]。

MRI较CT诊断价值大,头部MRI通常可见多个或弥散、边界不清的大片病灶(直径大于1~2 cm),偶可见单个大片病灶(直径1~2 cm),T₂WI和FLAIR呈高信号,T₁WI一般不明显,若病损较大,可呈较弱的低信号^[1,2,4]。

典型多发病灶分布于白质及深部灰质核团(如丘脑和基底节),约30%可累及大脑皮层,具体特点如下^[2,4]:①幕上白质病变中,皮质下和深部白质区较脑室旁常见,胼胝体罕见,通常分布不对称,对称性白质异常应考虑白质营养不良。而灰质病变以深部灰质核团多见,常对称分布于灰白质交

接处。缺乏白质异常的选择性皮质病变及深部灰质病变可能为 ADEM 所特有,有助于同 MS 鉴别。②超过 50% 患者可累及幕下部位,包括脑干、小脑中脚及小脑白质。③约 30% 患者可有脊髓病损,可局限于灰质或白质或两者均累及,可波及全脊髓,而节段性病变一般累及 2-3 个椎体长度,脊髓可轻度肿胀,钆增强征通常不明显。

有研究发现^[7],经病理证实的 ADEM 与 MS 病人中,脱髓鞘疾病首次发作时,多灶性强化病变较多见于 ADEM 组,而不强化病变两组间无明显差异。Rossi^[4]认为 ADEM 病灶的强化一般不常见,尤其是较小的病灶,因其血脑屏障多在病程急性期迅速恢复,若有增强征出现,则通常绝大多数病灶呈均一强化。

大多数 ADEM 患者的 MRI 病灶与临床症状同时出现,但也有病灶延迟几天至几周才出现的患者,甚至有的在整个病程中未发现 MRI 异常,提示如果临床表现符合 ADEM,即使 MRI 正常也不能排除诊断^[15]。大多数病例经激素治疗后病灶逐渐完全消失,但也有持续较长时间或永久,故需随访至少 6 个月,病灶应消失或无变化,若出现新病灶强烈提示 MS^[3,4]。

与 ADEM 相比 MS 病灶相对较小、边界较清楚,有时间多发表表现,分布以一侧为主,多见皮质下白质及脑室周围病灶,常累及胼胝体,脊髓病灶多为不超过 2 个节段偏心分布的小病灶。二者均可有多灶性表现,故仅有 MRI 显示多灶性病变更用于鉴别 ADEM 与 MS 并不可靠^[7]。有研究^[16]评估目前存在的 MS 与 ADEM 的 MRI 鉴别标准,发现 Callen 提出的标准(符合下列三项中的任意两项可把首次发作的 MS 与单相的 ADEM 区别:①颅内病灶缺少双侧弥漫性病灶,②存在病灶的“黑洞征”,③出现至少 2 个侧脑室周的病灶)鉴别价值最高,灵敏度为 75%,特异度为 95%。

MRI 张量成像有助于早期诊断 ADEM,此时常规 MRI 尚未显示病灶。弥散成像用于 ADEM 的诊断及鉴别诊断价值不确定,弥散受限并非代表不可逆病损^[4]。MR 波谱分析可检测到代谢率变化:病灶区急性期类脂峰升高,肌醇/肌酸比值降低,恢复期则相反^[17];亚急性期 N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰降低,后随着病灶正常化 NAA 水平随之升高^[4];胆碱水平急性期正常,亚急性期升高,提示 ADEM 早期髓鞘破坏较少,有助于与 MS 及白质营养不良

鉴别,后两者胆碱水平急性期迅速升高^[4]。

3.4.3 自身抗体 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体可助诊 ADEM,但特异性和敏感性均较差,需进一步研究发现其标志性抗体^[9]。

3.4.4 脑活检 静脉周围脱髓鞘可能是 ADEM 的病理诊断金标准,但为有创性检查,临床较少使用,除非用其他方法不能排除其他病因(尤其是肿瘤)^[7,8]。

4 诊断与鉴别诊断

典型的 ADEM 常根据在前驱感染或疫苗接种背景下,发生急性或亚急性 CNS 多灶的弥漫性损害,结合辅助检查可诊断。IPMSSG 提出的儿童 ADEM 临床标准强调多灶性病损、症状多样及脑病表现,并指出该标准需经过长期多中心随访研究证实^[1]。一项研究^[18]随访 98 例儿童 CNS 急性脱髓鞘疾病,平均随访 6.08 年后除去失访及脑 MRI 未见异常的病例,根据 IPMSSG 标准,剩余的 52 例分别诊断为 26 例 MS、23 例 ADEM、1 例 RDEM、1 例复发性 NMO、1 例 ON。

ADEM 通常根据临床特点进行鉴别诊断,需注意以下情况:①初次发作及复发均需与 MS 鉴别。先前的感染或疫苗接种史二者均可出现,故不能单独用于鉴别^[8]。约 15%~20% 的小于 11 岁的儿童 MS 可有脑病和多发神经缺损表现^[19],故初次发病时不能完全鉴别,需长期随访^[2]。②多灶性损害表现还应注意与 CNS 血管炎、多发脑梗塞(特别是心源性脑栓塞)等鉴别。③单灶性损害需排除局限性脑炎、脑脓肿或脑瘤等。④病情严重者应注意与感染性脑膜脑炎鉴别。

5 治疗

无特殊治疗,尚无相关药物临床试验的任何报道。根据发病机制,ADEM 脱髓鞘病变与炎症相关性较 MS 强,故进行免疫抑制及免疫调节更有效,并影响长期预后。早期、足量给予皮质激素是首选措施^[3],但因 ADEM 有自限性,故难以绝对确定其有效性。对皮质激素治疗反应差的患者可用免疫球蛋白静滴或血浆交换^[9]。某些病例停用激素过快后复发,可能是形成 MDEM 的基础,且对药物治疗反应较首次发作差,故应谨慎渐减口服泼尼松龙 1~2 月^[13]。

6 预后

虽临床通常为较严重的多症状表现,但多缓解迅速,预后良好。多可在数周到数月内完全恢复,

部分残留运动紊乱、视力丧失、认知受损及行为问题,少数发生癫痫^[3,9]。感染后 ADEM 有 5% 致死率,尤其麻疹感染后曾有 10% ~ 30% 致死率,现因疫苗接种的普及而降低^[3,4]。ADEM 患者可在疫苗接种后复发,故确诊后应至少 6 个月内避免疫苗接种或其他免疫刺激。

7 展望

ADEM 临床诊断标准需经过前瞻性研究和长期随访检验,脑活检或尸检病理及动物模型研究有助于完善和强化诊断标准,同时可进一步明确 ADEM 及其变异型与 MS 的关系,而免疫学的研究可能发现其特征性生物学标志,将有助于临床实践。

参 考 文 献

[1] Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 2007, 68 (16 Suppl 2): S23-S36.

[2] Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*, 2011, 54 (6): 234-240.

[3] Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*, 2005, 62 (11): 1673-1680.

[4] Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2008, 18 (1): 149-161.

[5] Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J Neurooncol*, 2012, 110(2): 251-256.

[6] Imbesi D, Calabro RS, Gervasi G, et al. Does HLA Class II Haplotype play a role in Adult Acute Disseminated Encephalomyelitis? Preliminary Findings from a Southern Italy hospital-based study. *Arch Ital Biol*, 2012, 150(1): 1-4.

[7] Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*, 2010, 133 (Pt 2): 333-348.

[8] Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated

encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol*, 2008, 28(1): 84-94.

[9] Eckstein C, Saidha S, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *J Neurol*, 2012, 259(5): 801-816.

[10] Hoshino T, Uchiyama Y, Ito E, et al. Simultaneous development of acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barre syndrome associated with H1N1 09 influenza vaccination. *Intern Med*, 2012, 51(12): 1595-1598.

[11] Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler*, 2011, 17(4): 441-448.

[12] Hashim HZ, Ibrahim NM, Wanyahya N, et al. A case of biopsy proven acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM) with haemorrhagic leucoencephalitis. *Ann Acad Med Singapore*, 2011, 40(4): 197-200.

[13] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*, 2000, 123 (Pt 12): 2407-2422.

[14] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002, 59(8): 1224-1231.

[15] Poser CM, Brinar VV. Disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis: two different diseases-a critical review. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(4): 201-206.

[16] Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M, et al. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology*, 2010, 74(18): 1412-1415.

[17] Ben SL, Miller E, Artzi M, et al. 1H-MRS for the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis: insight into the acute-disease stage. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(1): 106-113.

[18] Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(6): 480-486.

[19] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.