

儿童多发性硬化的临床特征及预后

许华平^{1,2} 张秋萍² 雷中劲¹ 盛俊峰¹ 刘智¹

(1. 荆门市第一人民医院儿科,湖北 荆门 448000; 2. 武汉大学基础医学院,湖北 武汉 430071)

[中图分类号] R744.5⁺1 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2012)11-0875-04

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的自身免疫性、慢性炎性脱髓鞘性疾病,具有多病灶性、反复发作的特点。由于其侵犯中枢神经系统的部位不同从而导致的临床变化多样。儿童发病率远远低于成人,故一直以来都不太受关注,随着MRI的普及及诊断水平的提高,儿童患病率呈逐步上升趋势。了解儿童MS的临床特征,对于提高其诊断水平及判断其预后具有重要意义。目前国内外对成人MS的研究较多,有的研究样本达到数百例^[1],但国内关于大样本儿童MS病例报道尚不多见^[2]。现就湖北荆门市第一人民医院住院确诊的13例儿童MS患儿的临床特征及预后回顾分析如下,以期对临床诊断有所帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

13例MS患儿中,男5例,女8例;起病年龄4~13岁,平均年龄7.6±2.8岁,起病年龄<10岁的8例(62%),≥10岁5例(38%)。其中复发-缓解型11例,再发-进展型2例。

1.2 诊断标准

按2005年改版的McDonald标准诊断MS^[3],符合以下条件之一即可诊断:(1)至少有2次发作,并有2个或2个以上受累部位的临床证据。(2)至少2次发作,有1个受累部位的临床证据;MRI显示空间的多发性,或至少2个与临床表现一致的MRI加脑脊液阳性表现。(3)有1次发作,和至少2个受累部位的临床证据,需MRI显示时间的多发。(4)有1次发作,1个受累部位的临床证据,需MRI显示空间的多发等。

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 诱发因素 13例患儿中,有诱发因素者6例(46%),其中呼吸道或消化道感染者5例,麻疹疫苗接种1例;无明显诱因的7例(54%)。

2.1.2 起病方式 急性起病(发病1周内达到高峰)7例(54%);亚急性起病(发病1周以上,1个月内达到高峰)5例(36%);慢性起病(发病1个月以上达到高峰)1例(10%)。

2.1.3 神经系统症状 (1)首发症状:视力下降、共济失调、肢体瘫痪为常见的首发症状,还有少数患儿以排尿障碍、言语不清、感觉异常、复视、抽搐、头痛、头晕为首发症状(表1)。(2)病程中出现的症状:以视力下降、肢体瘫痪、共济失调、抽搐、排尿障碍、感觉异常多见。见表1。

表1 13例MS患儿的临床表现 [例(%)]

临床表现	首发症状	病程中症状
视力下降	6(46)	9(69)
共济失调	5(38)	6(46)
肢体瘫痪	4(30)	7(54)
排尿障碍	2(15)	5(39)
言语不清	2(15)	2(15)
感觉异常	2(15)	5(38)
复视	1(8)	2(15)
抽搐	2(15)	6(46)
头痛	1(8)	3(23)
头晕	1(8)	2(15)
听力下降	0(0)	1(8)

2.2 辅助检查结果

2.2.1 MRI检查 13例(100%)患儿头部MRI检查均提示头部或脊髓异常:病变部位以额、顶、颞

[收稿日期]2012-06-13;[修回日期]2012-07-18
[作者简介]许华平,男,在职研究生,主任医师。

叶皮质及深部白质多发病灶;其中6例(46%)显示空间多发性;其次为脑干4例(31%)和侧脑室周围4例(31%);6例(46%)视神经检查均有异常;7例(54%)脊髓检查异常,病灶均为多发,为长

T1/稍长T1/等T1,长T2斑片状影,边界模糊,FLAIR病灶呈高信号影,更清晰。强化病灶呈环状或半环状。图1为4个较典型的MS患儿的头颅MRI检查结果。

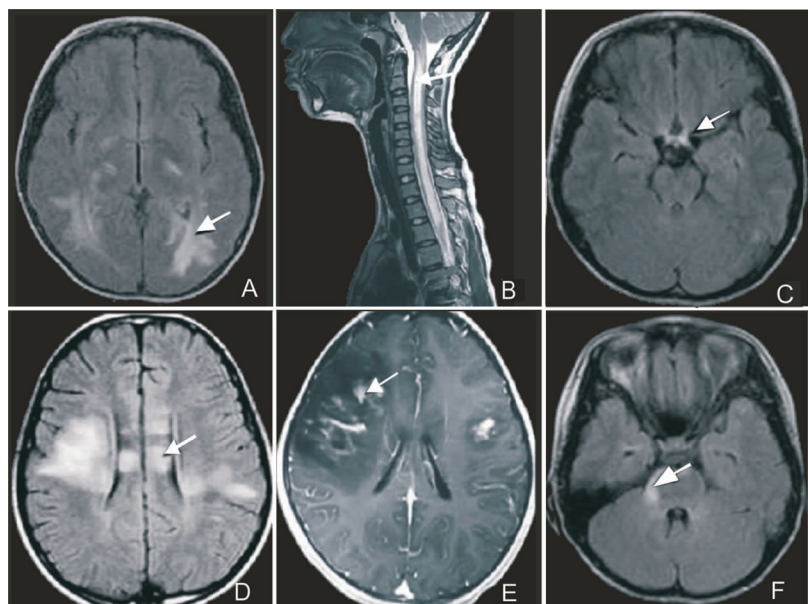


图1 MS患儿MRI表现 A、B、C为同一女性患儿(13岁)MRI图像,A示第一次起病时头部MRI显示双侧大脑半球白质区、基底节区、右侧小脑半球、胼胝体可见多发斑点片状长T1、长T2信号(箭头所示);B示第一次起病颈、胸段脊髓MRI显示明显水肿,有明显的大范围的片状长T2信号(箭头所示);C示该患儿第二次发作时,数天内视力明显下降,头部MRI显示患儿视交叉明显病变(箭头所示)。D为一女性患儿(10岁)MRI图像,患儿起病6个月后再次发作,T2WI序列FLAIR可见右侧额顶叶皮层下白质及中央白质呈大片融合的病灶,脑室旁病灶与侧脑室呈垂直关系(直角脱髓鞘征,箭头所示)。E为一男性患儿(6岁)MRI图像,患儿第二次发作,T1WI增强扫描显示病灶中心呈斑片状、线样强化,周围为低信号水肿(箭头所示)。F为一女性患儿(5岁)MRI图像,患儿第三次发病,T2WI序列FLAIR显示脑干脑桥处可见明显斑片状高信号影(箭头所示)。

2.2.2 电生理检查 (1)脑电图检查(EEG):所有患儿均行脑电图检查,其中6例(6/13,46%)异常,均为清醒背景节律变慢,发现癫痫波3例(3/13,23%),表现为尖波、尖慢波、棘慢波。(2)视觉诱发电位:潜伏期延长或振幅减低4例(4/13,31%)。(3)脑干听觉诱发电位:潜伏期延长3例(3/13,23%)。

2.2.3 脑脊液检查 10例行脑脊液检查,6例(60%)异常,为白细胞或蛋白升高,IgG指数>0.7的4例(40%),寡克隆带阳性4例(40%)。

2.3 治疗

13例患儿急性期均给予糖皮质激素及联合丙种球蛋白冲击治疗,激素使用甲基泼尼松龙(每日15.0~30.0 mg/kg)冲击治疗3~5 d,以后改为泼尼松(每日1~2 mg/kg)口服,1~3个月逐渐减停,同时给予大剂量丙种球蛋白(1~2 g/kg)分2~5 d静

脉使用。治疗后所有患儿病情均明显缓解。即使再次复发,使用上述治疗,也能明显缓解,其中2例患儿复发-进展型使用重组人干扰素-β1α(商品名:利比,德国产)治疗,22 μg(6 MIU)皮下注射,每周3次,最少使用半年以上。其中1人使用半年后复发次数明显减少,但另1例无效,使用10个月后仍然频繁复发,后停用改为口服硫唑嘌呤,复发次数有所减少。

2.4 随访结果

13例患儿中,9例长期随访,随访时间为2~6年,均有2~6次复发;复发间隔时间60~185 d;其中6例复发者处于复发-缓解期,5例处于临床稳定期,2例处于再发-进展期,无死亡病例;所有患儿的智力均未受影响,但其中有4例由于多次反复发作为或处于进展期,肢体活动有障碍,有2例视力仍存在障碍,2例有继发癫痫。

表2 13例MS患儿的临床病程

病例编号	性别	起病年龄(岁)	复发次数	病程(年)	目前病情分期
1	女	11	4	3	复发缓解期
2	男	5	4	5.5	复发缓解期
3	女	4.5	5	6	复发缓解期
4	男	6.5	3	3	临床稳定期
5	女	8	4	3.5	复发缓解期
6	女	12	3	3	临床稳定期
7	男	5	3	2	临床稳定期
8	女	13	6	6	再发-进展期
9	男	9	2	1	复发缓解期
10	男	10	3	1.5	临床稳定期
11	女	11.5	6	3.5	再发-进展期
12	女	7	2	1.5	临床稳定期
13	女	4	3	1.5	复发缓解期

3 讨论

MS 为慢性、复发性中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,其临床特点为病变具有时间或空间上的多发性,常有多次的缓解及复发,儿童 MS 的患病率为 1.25/10 万~2.50/10 万。既往认为儿童 MS 发病年龄大多在 10 岁以上,而本组病例 <10 岁的占 62%,说明儿童 MS 在 10 岁以内发病并非少见,这可能与近年来 MRI 的诊断普及与诊断水平提高有关。

MS 的病因及发病机制目前尚不清楚,普遍认为与自身免疫和基因有关,感染及免疫接种可能为诱发因素,目前认为麻疹、流感、单纯疱疹、风疹、腮腺炎、人类疱疹病毒及 EB 病毒等感染与多发性硬化有关^[4]。儿童 MS 起病多以视神经受累等多见,其中本组病例中以视力下降为首发症状的有 6 例(46%),表明视功能障碍是儿童 MS 最常见的首发症状,与近期的文献报告一致^[5]。Chabas 等^[6]认为儿童 MS 与成人相比较更容易侵犯脑干、小脑,而脊髓受累略少于成人,共济失调及肢体瘫痪也是儿童 MS 常见的首发症状,在本组病例中分别占到首发症状的 38% 和 30%。因此儿童 MS 临床表现更易多样化,如以脑病为首发症状的 MS,诊断更为困难,更易被误诊为病毒性脑炎、急性播散性脑脊髓炎等。本组患儿中有 4 例初次诊断为病毒性脑炎,3 例诊断为视神经炎,2 例被诊断为急性播散性脑脊髓炎(ADEM),后来出现复发或随访中出现新的病灶,最后确诊为 MS。因此对于 MS 的初次诊断非常困难,特别对于基层医院。有的作者认为儿童首次发作的 MS 与 ADEM 往往很难鉴别,甚至有学者认为在首次检查时无法鉴别^[7]。ADEM 一般复发机率小,即使复发一般不会出现新的病灶。但儿童 MS 有较高

的复发倾向(60% 的会在第 1 次起病后 1 年内复发)^[8],每次发作会出现新的病灶,即所谓的空间多发性。根据 2005 年修改版的 McDonald 诊断标准,除 MRI 外还强调了视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位、脑脊液中的免疫球蛋白指数和寡克隆区带在多发性硬化中的诊断价值。所以对不能确诊的病例,要进行 MRI、视觉诱发电位及脑干听觉诱发电位检查、脑脊液的免疫球蛋白和寡克隆区带的检查。

在诊断 MS 中,MRI 是公认的最有价值的影像学检查方法,其诊断 MS 敏感性约为 80%,特异性为 96%^[9]。MS 的病灶位于中枢神经系统的白质部分,可累及大脑、脑干、小脑、脊髓和视神经等多个部位。斑块是 MS 独特的病理和影像表现,在 MRI 上,斑块表现为不均等的 T1 信号,在 FLAIR、T2 序列上呈高信号,多呈类圆形,可相互融合,大小差异很大。图 1A、B 所示为一名 13 岁初次起病的女性患儿,接种麻疹疫苗 1 周后,出现发热、颈部疼痛伴头昏,无抽搐,后出现排尿困难,同时双下肢肌力迅速下降,数天内发展为双下肢完全瘫痪,MRI 颈、胸段脊髓全程、脊髓圆锥明显肿胀,并见片状长 T1、长 T2 信号影;头部 MRI 提示双侧大脑半球白质区、基底节区、右侧小脑半球、右侧桥臂、胼胝体可见多发斑点片状长 T1、长 T2 信号,于 FLAIR 上呈高信号。给予大剂量甲基泼尼松龙联合丙种球蛋白冲击治疗,经 3 个月治疗完全康复。图 1C 所示为该患儿相隔 6 个月后,突然出现双眼视力短期内迅速下降,但无四肢瘫痪及排尿障碍,MRI 提示视神经视交叉受累,再次给予“甲基泼尼松龙+丙种球蛋白”冲击治疗,1 个月后双眼视力很快恢复正常。典型的 MS 脑内的病灶还表现为侧脑室周围异常高的 T2 信号,沿血管长轴呈手指状、放射状分布,与胼胝体和侧脑室呈直角关系,故称“直角脱髓鞘症”^[10]。图 1D 所示为另一患儿 6 个月后再次发作,表现为头昏、呕吐、视力下降,MRI 在 T2WI 序列 FLAIR 上可见右侧额顶叶皮层下白质及中央白质呈大片融合的病灶,脑室旁病灶与侧脑室呈垂直关系即“直角脱髓鞘征”。MRI 增强对于判断 MS 病灶的活动性非常敏感和准确,这是因为绝大部分 MS 在出现新的病灶时,新病灶有强化现象,但陈旧的病灶没有强化现象出现^[8]。图 1E 所示为一个 6 岁 MS 患儿第二次复发,表现为抽搐的持续状态,T1WI 增强扫描显示病灶中心呈斑片状、线样强化,周围为低信号水肿。增强扫描可以显示血脑屏障的破坏,从而成为判断病灶活动性和免疫反应的标志。对所有确诊和疑似 MS 的病例均应进行定期 MRI 随访,间隔时间为 3~5 个月,以便观

察病情变化或找出 MS 空间多发性及时间多发性的依据进一步确诊。

MS 目前尚无特效治疗,急性期大剂量糖皮质激素联合大剂量丙种球蛋白冲击治疗,可以缓解症状,即使多次复发使用也有效果,最常用的糖皮质激素为甲基泼尼松龙^[11]。目前的治疗方向是以减少复发和减少神经系统残疾为目标。近年来,在成人 MS 患者使用干扰素-β1α 能减少 MS 的复发率,减少复发性硬化的病灶数,减缓持续性残障程度的进展^[12]。但目前在国内儿童 MS 患儿中使用干扰素-β1α 还未见相关报道。本组中有 2 例患儿使用干扰素-β1α 注射治疗,1 例有效,1 例无效,无效的呈进展型发展,后改为使用硫唑嘌呤口服,复发次数有所减少,但还在继续观察中。

MS 在儿童中仍有很高的复发率,本组病例中有 6 例复发者处于复发-缓解期,2 例处于复发-进展期,占到总比例的 62% (8/13)。儿童 MS 预后总体比成人好,其预后良好的因素包括:早期起病,女性,首次症状为单侧视神经炎,起病急,每次发作缓解期很少遗留功能障碍等;预后不良因素包括:起病后即为进展型,男性,频繁复发,发作后恢复不良,小脑或运动功能受累等^[2]。本组长期随访的病例,未发现明显的智力异常,很少出现脑萎缩。但少数病例有视力及运动障碍、癫痫等后遗症。对于儿童来说,其大脑还处于发育中,髓鞘还处于形成阶段,其远期预后还需密切观察和研究。

[参 考 文 献]

[1] Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies[J]. Neurology, 2011, 76(1 Suppl 1): S26-S34.

[2] 熊晖,张月华,周蕊,包新华,姜玉武,吴晔,等. 儿童多发性硬化的临床特点及治疗[J]. 中华儿科杂志,2007,45(8):568-573.

[3] Poman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mcdonald Griterial”[J]. Ann Neurol, 2005, 58(6): 840-846.

[4] 杨锡强. 儿童多发性硬化发病机制和诊断治疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2003,18(2):70-73.

[5] 黄德晖,吴卫平,蒲传强. 多发性硬化 226 例临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2003,10(3):152-155.

[6] Chabas D, Strober J, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8(5): 434-441.

[7] Hynson JL, Komberg AJ, Coleman LT. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children [J]. Neurology, 2001, 56(10): 1308-1312.

[8] 金真. 儿童多发性硬化的磁共振影像诊断[J]. 实用儿科临床杂志,2005,20(4):297-299.

[9] Arnold DL, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis[J]. Neurology, 2002, 58(8 Suppl 4): S23-S31.

[10] 王建军,黄越,邹丽萍. 儿童脑血管炎诊断与鉴别诊断[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(5):407-411.

[11] 中华医学会神经病分会,中华神经科杂志编辑部. 中国多发性硬化及相关中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊断和治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志,2006,39(12):862-864.

[12] Etemadifar M, Janghorbani M, Shayannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand, 2006, 113(5): 283-287.

(本文编辑:邓芳明)