

# 早发型和晚发型多发性硬化的临床特点分析

王任华, 韩文杰, 王露, 周红雨<sup>△</sup>

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨早发型多发性硬化(EOMS)和晚发型多发性硬化(LOMS)的临床特点。**方法** 收集临床确诊为多发性硬化(MS)患者的临床资料,对 EOMS 和 LOMS 患者进行随访,分析 EOMS 和 LOMS 患者一般状况、临床表现、临床分型、不同时期扩展残疾功能状态量表(EDSS)评分、影像学表现及治疗情况。**结果** EOMS 患者 25 例和 LOMS 患者 20 例纳入分析。首发表现中 EOMS 组主要表现为感觉障碍和视力障碍,LOMS 组主要表现为运动障碍;临床分型 EOMS 组以复发缓解型为主,LOMS 组以原发进展型为主;两组患者目前恢复情况与急性期残疾程度(即 EDSS 评分)、病程长短无相关性;首次发病时采用大剂量激素冲击治疗后 EOMS 组缓解率明显高于 LOMS 组。**结论** EOMS 和 LOMS 在临床表现和发病类型上有不同的特点,但更深层次的结论尚需大规模的临床研究证实。

**【关键词】** 早发型,晚发型 多发性硬化 临床特点 对比分析

多发性硬化(MS)是一种中枢神经系统炎症脱髓鞘性疾病,以中枢神经系统内多发的白质炎症、髓鞘脱失和胶质瘢痕(硬化斑)形成为主要特征的自身免疫性疾病。既往对 MS 研究多集中在发病年龄为 20~50 岁的患者,此年龄段患者发病为成人型 MS(AOMS),而对此年龄段以外的患者研究较少,常常被忽视。在 20 岁前或 50 岁以后发病,分别称为早发型 MS(EOMS)或晚发型 MS(LOMS)。为进一步为临床 EOMS 和 LOMS 的诊断、治疗及预后提供更好建议,我们回顾分析了近 3 年多收治的 EOMS 和 LOMS 患者临床资料,对其临床特点进行了比较分析,现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

根据 2006 版多发性硬化 McDonald 诊断标准<sup>[1]</sup>,我院神经内科 2009 年 1 月至 2012 年 3 月共收治 240 例 MS 患者,其中 EOMS 患者 25 例,LOMS 患者 20 例。

### 1.2 临床资料

收集患者资料,包括:首次发病年龄、病程、首次和第二次发病间隔时间、首次发病临床表现、发病中出现的临床症状、病情最严重时残疾状况(残疾程度最重时)、目前状况(随访时残疾程度)、影像学资料和首次发病恢复情况、治疗情况,对患者进行电话和门诊随访,对患者病情最严重时(残疾程度最重时)和目前状况(随访时残疾程度)行扩展残疾功能状态量表(EDSS)评分。

### 1.3 统计学方法

数据采用频数、百分率、 $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用卡方检验或 *t* 检验。相关分析采用 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

EOMS 患者 25 例,其中男性 7 例,女性 18 例,男女性别比为 1:2.6。首次发病年龄 3~18 岁,平均(15.16±3.74)岁,患者发病年龄集中在 15~18 岁,患者病程 1 年~11 年,平均(4.74±3.13)年;首次和第二次发病间隔时间为 1 个月~8 年,平均(19.36±24.73)个月,其中≥1 年者 15 例(60.0%),<1 年者 10 例(40.0%)。

LOMS 患者共 20 例,其中男性 5 例,女性 15 例,男女性别比为 1:3。首次发病年龄 50~66 岁,平均(53.44±3.91)岁,发病年龄集中分布于 50~55 岁之间。患者病程 1 年~12 年,平均(4.93±2.72)年。两组患者在性别比和病程上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 临床表现和临床分型

EOMS 组首发临床表现为运动障碍者 7 例(28.0%,男性 5 例,女性 2 例),感觉障碍者 12 例(48.0%,男性 2 例,女性 10 例),视力障碍者 13 例(52.0%,男性 1 例,女性 12 例),括约肌功能障碍 1 例(4.0%,女性 1 例)。

LOMS 组首发临床表现为运动障碍者 16 例(80.0%,男性 4 例,女性 12 例),感觉障碍者 6 例(30.0%,男性 1 例,女性 5 例),视力障碍者 4 例(20.0%,男性 1 例,女性 3 例),括约肌功能障碍 1 例(5.0%,女性 1 例)。

在首发表现方面,感觉障碍和视力障碍在 EOMS 组常见,而 LOMS 组运动障碍更多见,两组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

在发病形式方面,EOMS 以急性或亚急性起病为主(23 例,92.0%),而 LOMS 组亚急性或慢性(15 例,75.0%)起病更常见,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

EOMS 组和 LOMS 组病程中出现的临床表现及临床分型见附表。EOMS 组 80.0% 患者为复发缓解型,而 LOMS 组则以原发进展型为主,两组临床分型的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 EDSS 评分

EOMS 组患者病情最严重时 EDSS 评分,其中 2 例患者评分<4 分(行走不受限),5 例患者 4~6 分(行走受限),

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: hyzhou98@yahoo.com

附表 两组患者临床表现及临床分型比较[例数(%)]

	EOMS组 (n=25)	LOMS组 (n=20)
临床表现		
运动障碍		
肢体无力	15 (60.0)	20 (100.0)
共济失调	7 (28.0)	8 (40.0)
感觉障碍	19 (76.0)	9 (45.0)
视力障碍	20 (80.0)	8 (40.0)
括约肌功能障碍	9 (36.0)	9 (45.0)
球麻痹	1 (4.0)	6 (30.0)
头晕、头痛	9 (36.0)	5 (25.0)
恶心、呕吐	8 (32.0)	1 (5.0)
临床分型		
复发缓解型	20 (80.0)	6 (30.0)
继发进展型	4 (16.0)	4 (20.0)
原发进展型	1 (4.0)	9 (45.0)
进展复发型	0 (0.0)	1 (5.0)

18例患者评分 $\geq 6$ 分(需辅助行走)。目前患者EDSS评分,20例患者评分 $< 4$ 分,仅5例患者评分 $\geq 4$ 分。明显缓解(EDSS评分下降3分以上)18例(72.0%);基本缓解(EDSS评分下降2~3分)4例(16%);缓解不明显(EDSS评分下降2分以下)3例(12.0%)。EOMS组患者目前残疾状况和病情最严重时残疾状况无相关性( $r = -0.044, P > 0.05$ );该组患者目前残疾状况和病程亦无相关性( $r = 0.351, P > 0.05$ )。LOMS组患者病情最严重时EDSS评分全部在5分以上,其中12例(60.0%)患者评分 $\geq 6$ 分。目前患者EDSS

评分,5例(25.0%)患者评分 $< 4$ 分,评分4~6分10例(50.0%),5例(25.0%)评分 $\geq 6$ 分。明显缓解4例(20.0%);基本缓解4例(20.0%);缓解不明显12例(60.0%)。LOMS患者目前残疾状况和病情最严重时残疾状况无相关性( $r = 0.378, P > 0.05$ ),患者目前残疾状况和病程亦无相关性( $r = -0.050, P > 0.05$ )。两组患者病情最严重时的EDSS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。目前EDSS评分及明显缓解率EOMS组均好于LOMS组( $P < 0.05$ )。

#### 2.4 影像学检查

25例EOMS组患者和20例LOMS组患者均行头部MRI检查,全部异常,呈多发长T1、长T2点状或斑片状信号,环形或斑片状强化,主要累及皮质下白质。EOMS组多发病灶见于大脑半球20例(80.0%)、小脑8例(32.0%),脑干18例(72.0%)。15例患者同时行颈椎MRI检查,12例异常,且病灶多位于高位颈髓,其中脑干和颈髓同时受累11例。LOMS组多发病灶见于大脑半球18例(90.0%)、小脑8例(40.0%),脑干9例(45.0%)。9例患者同时行颈椎MRI检查,6例异常,5例患者病灶位于低位颈髓,1例患者病变位于C2~6平面,其中脑干和颈髓同时受累1例。EOMS组在脑干上出现病灶的比率明显高于LOMS组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。EOMS患者颈髓病变时多位于高位颈髓,且常同时合并脑干病变(图1);LOMS患者颈髓病变时病变位置较低(图2)。

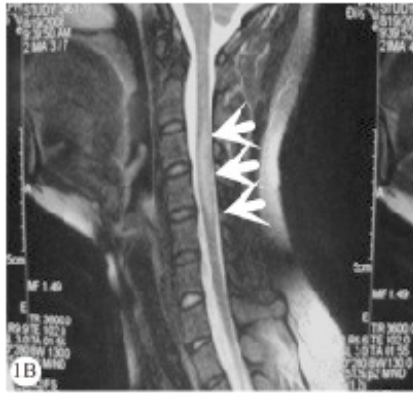
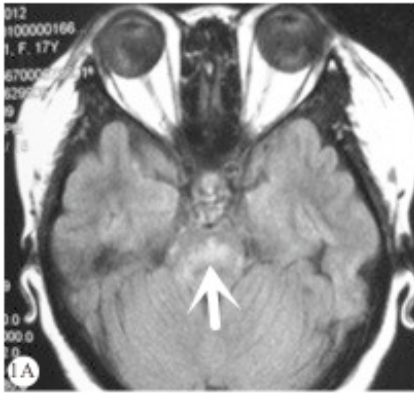


图1 脑桥(A)及颈2~6椎体水平脊髓(B)异常信号(箭头所示)

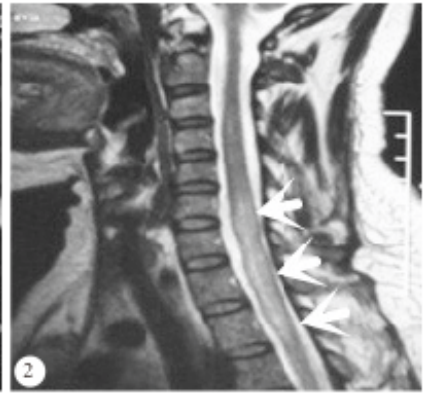


图2 颈6~胸3椎体水平脊髓异常信号(箭头所示)

#### 2.5 治疗

25例EOMS组患者和20例LOMS组患者急性发作期基本上都接受了大剂量激素冲击治疗。首次发作接受治疗后,EOMS组22例(88.0%)患者症状基本恢复正常。LOMS组只有6例(30.0%)患者明显缓解,6例(30.0%)患者基本缓解,8例(40.0%)患者缓解不明显。EOMS和LOMS两组缓解率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 3 讨论

本研究EOMS组患者发病平均年龄与Al-Hamadani等<sup>[2]</sup>报道接近。LOMS组发病平均年龄与Polliack等<sup>[3]</sup>报道接近。EOMS组和LOMS组男女发病比例分别为1:2.6

和1:3,与国外报道1:1.6<sup>[2]</sup>和1:1.73<sup>[3]</sup>虽有差异,但仍可以说明不论哪个年龄段的MS均为女性发病率高于男性。EOMS首次发病和第二次发病间隔时间平均为(19.36 $\pm$ 24.73)月,其中1年内再次发病占40.9%。在发病形式方面,EOMS组以急性或亚急性起病为主,而LOMS组以亚急性或慢性起病最常见,可能与中老年人的免疫反应相对迟缓有关。

Arias等<sup>[4]</sup>研究发现LOMS患者大约有60%~70%病变表现为运动障碍和小脑损害,相反在EOMS人群中观察到的主要临床表现则为视觉障碍、感觉障碍和脑干病变。本研究发现不论是首次发病时的临床表现还是整个病程中出现的临床表现,EOMS组均以感觉障碍、视力障碍为主,而运

动障碍在 LOMS 组则更加突出。但是 Boiko 等<sup>[5]</sup>研究发现 EOMS 虽然是感觉障碍和脑干症状为主,但主要见于女性患者,男性患者中运动障碍则更为突出。

本研究发现恶心、呕吐症状在 EOMS 患者较为常见,而球麻痹症状在 LOMS 患者中更常见,提示诊断 MS 要与其它疾病相鉴别。如好发于儿童的急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) 是一种广泛累及中枢神经系统白质的急性炎症性脱髓鞘病,为单项病程,临床表现与 EOMS 相似,但是预后较好。据国外资料报道<sup>[6,7]</sup>,约有高达 40% 儿童型脱髓鞘早期诊断 ADEM,几年后甚至于十几年后病情复发,才诊断为 MS。对于 LOMS 而言,由于其临床表现的多样性和不典型性常造成诊断的困难。好发于老年患者的短暂性脑缺血发作、脑梗塞、颈腰椎椎间盘突出以及高血压、高血脂、糖尿病等引起的并发症,其表现可类似于 MS 的一些特殊临床表现,从而造成误诊,延误治疗。老年人本身,随着年龄的增长,皮质下和侧脑室周围可出现长 T2 信号<sup>[8,9]</sup>,也可被误诊为 MS。所以对于老年患者,在充分排除其它疾病后应考虑诊断 MS 的可能。

LOMS 患者以原发进展型更为常见,30 岁以前发病的 MS 多为复发缓解型<sup>[10]</sup>,而儿童型 MS 绝大多数为复发缓解型<sup>[11]</sup>。本研究中 EOMS 组和 LOMS 组复发缓解型分别为 80.0% 和 30.0%,而原发进展型分别为 4.0% 和 45.0%,EOMS 和 LOMS 两组临床分型的比较差异有统计学意义。国外的研究证明 EOMS 患者疾病早期阶段病理过程中炎症占主导地位,随着疾病的进展,在疾病的后期 LOMS 患者则以变性为主<sup>[10]</sup>,EOMS 患者以复发缓解型为主,每次复发后经过治疗能基本恢复,虽然反复发作,但疾病进展缓慢;LOMS 患者以原发进展型为主,病情进展较快,预后差<sup>[12]</sup>。

本研究发现无论 EOMS 组还是 LOMS 组,患者目前残疾状况与患者病情最严重时残疾程度和患者病程长短均没有相关性,说明患者疾病进程和症状严重性无关。EOMS 组和 LOMS 组两者之间的病程无明显差异,两者之间病情最严重时残疾程度也无明显差异,但 EOMS 组目前残疾状况明显好于 LOMS 组,说明 EOMS 进展缓慢,预后较 LOMS 好<sup>[13]</sup>。虽然横向比较患者之间病程和疾病进展程度无关,但纵向比较(对于患者本身而言)病情随病程是逐渐进展的。国外也有研究发现<sup>[14]</sup>,EOMS 虽然进展缓慢,残疾程度达 4 分和 6 分的时间较长,但是年龄较轻,从这个角度来看 EOMS 患者反而较 LOMS 患者预后差。

本研究中两组患者病变部位虽然都是以大脑、脑干、小脑病变为主,但是 EOMS 组脑干病变率明显高于 LOMS 组,且脑干和颈髓(尤其是高位颈髓)同时病变也较 LOMS 常见。田书娟等<sup>[15]</sup>报道 EOMS 的病变部位以大脑和颈髓多见,国外也有报道<sup>[5]</sup>EOMS 患者脑干和小脑病变更突出。

MS 的治疗急性期以减轻症状、尽快改善残疾程度为主,甲基强的松龙是治疗 MS 急性发作和复发的主要药物,

为首选方案,丙种球蛋白和血浆置换作为二线治疗<sup>[16]</sup>。虽然 EOMS 起病急、复发率高,但经正规治疗后绝大多数患者会逐渐恢复<sup>[17]</sup>。

## 参 考 文 献

- 1 Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, *et al.* Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Nervenarzt*,2006;77(10):1235,1237-1245.
- 2 Al-Hamadani HA, Abdalla AS, Al-Saffar AJ. The course of early-onset multiple sclerosis in Iraqi children. *World J Pediatr*,2012;8(1):47-51.
- 3 Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*,2001;49(2):168-171.
- 4 Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, *et al.* Late onset multiple sclerosis. *Neurologia*,2011;26(5):291-296.
- 5 Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, *et al.* Early onset multiple sclerosis-A longitudinal study. *Neurology*,2002;59(7):1006-1010.
- 6 Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, *et al.* Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*,2007;68(Suppl 2):S37-S45.
- 7 Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, *et al.* First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*,2004;144(2):246-252.
- 8 Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, *et al.* The spectrum of age-associated brain abnormalities: Their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm Suppl*,1998;53:31-39.
- 9 Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, *et al.* Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke*,1992;23(2):175-180.
- 10 Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, *et al.* Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology*,2007;68(10):779-781.
- 11 Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, *et al.* Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*,2007;6(10):887-902.
- 12 Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, *et al.* Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*,2002;51(4):475-480.
- 13 Simone IL, Carrara D, Tortorella C, *et al.* Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*,2002;59(12):1922-1928.
- 14 Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci*,2004;25(Suppl 4):S336-S339.
- 15 田书娟, 吴卫平, 徐全刚等. 60 例晚发型多发性硬化患者的临床分析. *中华老年心脑血管病杂志*,2008;10(2):112-114.
- 16 Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*,2002;58(2):169-178.
- 17 Gadot N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev*,2003;25(4):229-232.

(2013-07-05 收稿,2013-09-18 修回)

编辑 沈进