

水痘-带状疱疹病毒感染相关视神经病变 五例临床分析

孟超 赖春涛 景筠 孙厚亮 江汉秋 杨庆林 刘磊 王佳伟

首都医科大学附属北京同仁医院神经内科, 北京 100730

通信作者:王佳伟, Email: wangjwcq@163.com

【摘要】目的 探讨水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染相关视神经病变的临床特征、治疗和预后。**方法** 回顾性病例分析方法。收集北京同仁医院神经内科病房自2014年1月1日至2019年3月31日VZV感染相关视神经病变5例,对其临床表现、治疗及预后等进行临床分析。**结果** 5例患者共受累7只眼;有3例(3/5)累及单眼,2例(2/5)双视神经均累及。随访期间均未见复发。重度视力损害4只眼(4/7),非重度视力损害3只眼(3/7)。视力明显改善1只眼(1/7);好转2只眼(2/7);无变化4只眼(4/7)。急性期的MRI均见视神经和(或)鞘膜的异常信号。例3在发病后第2天给予抗病毒和激素治疗,视力恢复较好;余4例视力预后均差。**结论** 头面部VZV感染可引起严重的视神经病变,导致重度视功能障碍,且预后欠佳,但复发少见。此部位的VZV感染建议早期静脉应用抗病毒药物(阿昔洛韦最佳)及激素,最好72 h内用药,以尽量避免和减轻继发的视神经病变。

【关键词】 水痘-带状疱疹病毒; 视神经炎; 视神经周围炎

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191023-02305

Five cases of optic neuropathy associated with varicella zoster virus infection

Meng Chao, Lai Chuntao, Jing Yun, Sun Houliang, Jiang Hanqiu, Yang Qinglin, Liu Lei, Wang Jiawei
Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Jiawei, Email: wangjwcq@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics, treatment and prognosis of optic neuropathy associated with varicella zoster virus (VZV). **Methods** Five cases of optic neuropathy associated with VZV infection from Department of Neurology between January 1, 2014 and March 31, 2019 were retrospectively collected. The clinical manifestations, treatment and prognosis were analyzed. **Results** There were 7 eyes involved in 5 cases, 3 cases (3/5) involved only one eye, and 2 cases (2/5) involved both optic nerves. During the follow-up time, no recurrence was found. Severe visual impairment occurred in 4 eyes (4/7) and non-severe visual impairment in 3 eyes (3/7). Visual acuity improved significantly in 1 eye (1/7), turned better in 2 eyes (2/7), and remained unchanged in 4 eyes (4/7). In acute phase, abnormal signals of optic nerve and/or sheath were observed on MR images. Case 3 received antiviral and hormone therapy on the second day after the onset of the disease, and the visual acuity recovered well; the other 4 cases had poor prognosis. **Conclusions** Head and face VZV infection can cause serious optic neuropathy, leading to severe visual dysfunction, and poor prognosis, but recurrence is rare. Early intravenous administration of antiviral drugs (acyclovir is the best) and hormones are recommended for VZV infection in this area. It is best to use drugs within 72 hours in order to avoid and reduce secondary optic neuropathy as far as possible.

【Key words】 Varicella zoster virus; Optic neuritis; Optic perineuritis

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191023-02305

据报道,有20%~70%的水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染可出现眼部症状,可累及眼睛的任何部位^[1]。临床表现为视神经病变、眼动神经病变、面神经麻痹、结膜炎、视网膜炎等或者合并存在^[2]。VZV感染后相关的视神经病变报道较少,我们对北

京同仁医院神经内科病房收治的头面部VZV感染后视神经病变5例进行回顾性分析。

一、对象与方法

1. 对象:收集北京同仁医院神经内科病房自2014年1月1日至2019年3月31日头面部VZV感

染后视神经病变 5 例。(1)视神经炎(optic neuritis, ON)诊断标准^[3]:①急性视力下降,伴或不伴眼痛及视乳头水肿;②视神经损害相关性视野异常;③存在相对性传入性瞳孔功能障碍、视觉诱发电位(VEP)异常 2 项中至少 1 项;④除外其他视神经疾病:如缺血性、压迫性及浸润性、外伤性、中毒性及营养代谢性、遗传性视神经病等;⑤除外视交叉及交叉后的视路和视中枢病变;⑥除外其他眼科疾病:如眼前节病变、视网膜病变、黄斑病变、屈光不正、青光眼等;⑦除外非器质性视力下降。(2)视神经周围炎(optic perineuritis, OPN):主要根据临床表现和视神经影像学诊断。OPN 多亚急性起病,常伴疼痛和视盘水肿,视野损害以周边视野缺损和弓形暗点多见,如不治疗视功能会进行性下降;视神经核磁可见视神经鞘膜呈双轨样强化^[4]。研究完全遵循《赫尔辛基宣言》的伦理标准。

2. 回顾性病例分析:收集整理所有入组患者的临床、影像和各项血液检查指标。临床资料包括病程、发作次数、累及视神经、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、视野等。影像学检查包括头和视神经的增强磁共振影像(MRI)。血液检查包括血常规、生化常规、红细胞沉降率、ENA 多肽谱、抗核抗体(ANA)、风湿三项、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、水通道蛋白-4 抗体(AQP-4-IgG)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)检查、血病毒九项、人类白细胞抗原 B-27(HLA-B27)、免疫四项及甲状腺功能等;有 1 例患者拒绝腰椎穿刺,其余 4 例患者均行脑脊液检查,包括测压、脑脊液常规、生化、检菌、涂片染色、病毒系列、AQP-4-IgG、MOG-IgG、细胞学检查等。所有患者随访≥6 个月。分析 VZV 感染患者视神经病变的临床特点、治疗、预后等。

3. 视力评估:对治疗前后的视力采用 Wingerchuk 视力分级方法^[5]进行评估:1.0=0 级;暗点至 0.67=1 级;0.333~0.67=2 级;0.333~0.101=3 级;0.025~0.1=4 级;数指=5 级;光感(LP)=6 级;无光感(NLP)=7 级。分级 4~7 级为重度视力损害。

4. 血清 AQP4-IgG 和 MOG-IgG:均采用间接免疫荧光法进行检测。

二、结果

(一)一般资料

共 5 例病例,年龄 40~78 岁,年龄中位数 61 岁。皮肤疱疹与视神经病变时间间隔:3~16 d,时间中位数 8 d。疱疹部位:均在三叉神经第一支支配区域。受累眼别:5 例患者共受累 7 只眼。其中 3 例(3/5)仅累及单眼,2 例(2/5)双视神经均累及。其中 4 只眼诊断 ON,1 只眼为 OPN,其余两只眼为 ON 合并 OPN。随访时间和发作次数:随访时间最短 7 个月,最长 3 年 6 个月,均未见复发表 1)。

(二)临床表现

1. 视功能:(1)视力下降:病程中视力损害最严重时 BCVA 有 5 只眼均为 NLP(5/7),且均为疱疹发病侧;0.1<BCVA≤0.5 有 2 只眼(2/7),均为非疱疹发病侧。最终随访视力采用 Wingerchuk 视力分级方法,其中,疱疹侧 5 只眼有 4 只仍为 NLP(4/5),1 只眼回复至 0.8(1/5);非疱疹侧视力恢复至 0.4 和 0.5。重度视力损害有 4 只眼(4/7),非重度视力损害有 3 只眼(3/7)。对每例患者的最重损害视力和最终随访视力进行比较:明显改善(视力分级提高 3 级以上)1 只眼(1/7);好转(视力分级提高 1~2 级)2 只眼(2/7);无变化者 4 只眼(4/7)。(2)眼底和视野:7 只眼中视乳头水肿者有 3 只眼,余 4 只眼视乳头色正界清。视野改变:有 5 只眼均无光感,不能固视;余 2 只眼均为周边视野缺损。

表 1 5 例 VZV 合并视神经病变患者临床资料

例序	性别	年龄(岁)	全身疾病	疱疹与视神经病变部位	视神经病变间隔(d)	视神经病变类型	有无合并其他眼部及颅内病变	受累眼别	眼底	最重时 BCVA(右/左)	半年后随访 BCVA(右/左)
1	女	61	强直性脊柱炎	左	14	ON	无	左	大致正常	1.0/NLP	1.0/NLP
2	男	65	高血压、冠心病	右	3	ON	结膜炎	右	大致正常	NLP/1.0	NLP/1.0
3	女	40	无	右	16	ON	结膜炎	右	右视盘界欠清,色红	NLP/1.0	0.8/1.0
4	女	78	高血压	左	7	右 OPN	无	双	右视盘界欠清,色红略淡	0.3/NLP	0.5/NLP
						左 OPN+ON					
5	男	50	无	左	8	右 ON	结膜炎、青光眼、眼险炎、脑膜炎	双	双视盘界清色可	0.1/NLP	0.4/NLP
						左 OPN+ON					

注:BCVA 为最佳校正视力;NLP 为无光感;ON 为视神经炎;OPN 为视神经周围炎;VZV 为水痘-带状疱疹病毒

2. 辅助检查: (1) MRI 表现: ① 5 例患者 7 只眼 (7/7) 急性期的 MRI 均见视神经和(或)鞘膜的异常信号, 其中 6 只眼 (6/7) 有明显强化 (图 1), 1 只眼 (1/7) 未见明显强化 (例 3)。② 视神经信号异常部位: 仅累及视神经 4 只眼, 仅累及视神经鞘膜 1 只眼, 另 2 只眼视神经和鞘膜均有累及; 眶内段病变 6 只眼, 视神经全程病变 1 只眼。(2) 血及脑脊液 AQP4-IgG 及 MOG-IgG: 均阴性。(3) 腰穿脑脊液检查: 4 例腰穿患者压力均正常, 1 例细胞数升高, $40/\mu\text{l}$, 其中单核 $38/\mu\text{l}$ 、多核 $2/\mu\text{l}$; 2 例蛋白轻度升高; 病原学检查: 脑脊液病毒九项、染色、检菌及培养等均阴性; 病例 2 和 5 行脑脊液中中枢神经系统病原体抗体 21 项示: IgM 抗体均阴性; 病例 2 脑脊液 VZV-IgG、病例 5 脑脊液 VZV-IgG、EB 病毒 IgG 和单纯疱疹病毒 (HSV) I 型抗体 IgG 阳性。

(三) 治疗

例 3 在发病后第 2 天即给予更昔洛韦和甲泼尼龙静注, 视力下降后改阿昔洛韦和甲泼尼龙继续静注。例 1 在发病后第 5 天予阿昔洛韦口服, 2 周时加甲泼尼龙静注。例 2 发病第 14 天时才予阿昔洛韦口服, 发病 2 月余来我院后加用甲泼尼龙静注。例 4 发病后第 2 天予阿昔洛韦口服, 第 14 天加用甲泼尼龙静注。例 5 在病程第 7 天视力下降后用膦甲酸钠 3.01 次/d 静点 5 d 视力无改善, 仍发热、视力差, 来我院后予阿昔洛韦及甲泼尼龙静注治疗。我院甲泼尼龙用法: 1 g/d 、3~5 d 静脉注射治疗, 然后改甲泼尼龙 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服并缓慢减量, 维持 2~3 个月。有结膜炎者予更昔洛韦眼用凝胶点眼, 例 5 还加用酒石酸溴莫尼定滴眼液降眼压。

三、讨论

VZV 在儿童期的原发感染称为水痘, 极少引起眼部病变, 病毒可在三叉神经或其他神经内潜伏, 当免疫功能低下或其他因素影响下病毒复活, 再次引起感染称为带状疱疹。VZV 对三叉神经节有特殊亲和力, 当机体免疫力降低时, VZV 在三叉神经

节的再活化使病毒沿三叉神经的眼支经海绵窦、眶上裂区向眼眶传播^[6]。头面部 VZV 感染后眼部并发症有眶内炎症、视神经病变、视网膜炎、结膜炎、角膜炎等^[1]。VZV 感染引起的眼部并发症常在皮疹后两周内出现^[7]。本研究 5 例患者从皮疹到视神经病变的中位时间是 8 d, 与既往的报道相符。此 5 例患者 VZV 原发侧的视神经病变重, 而对侧病变相对较轻, 给予抗病毒及激素等治疗后, 原发侧视力仅有 1 只眼 (1/5) 好转, 而对侧 2 眼视力均有好转 (2/2)。提示疱疹侧的视神经病变较重, 视功能预后不佳, 而疱疹对侧的视神经病变相对较轻, 预后也相对较好。

研究表明, VZV 可直接损伤组织或通过免疫反应造成视神经脱髓鞘、OPN、眶内炎症和血管炎等^[8]。本研究 5 例患者中有 2 例脑脊液 VZV-IgG 阳性, 提示 VZV 病毒可能侵入视神经及鞘膜、脑膜等, 导致病变。Ordoñez 等^[9]对 ON 患者脑脊液进行 VZV、HSV 等核酸的检测, 发现部分患者脑脊液中 VZV-DNA、HSV-DNA 阳性, 而且 VZV-DNA 阳性的患者更易进展为多发性硬化, 提示 VZV 致视神经病变免疫机制发挥了重要作用。因此, VZV 感染后出现眼部并发症的患者应该尽早给予全身抗病毒对因治疗及激素抗免疫治疗^[7, 10-11]。因为眼部并发症的发生率较高, 有作者建议在疱疹出现后尽早用药, 争取 72 h 内给药^[12]。本研究中有个别患者首诊不在我院, 所以首选药物不同, 但通常首选药物有阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦等, 而阿昔洛韦是最佳选择。阿昔洛韦常用剂量: 口服 800 mg 每天 5 次或静脉注射 10 mg/kg, 每 8 小时 1 次, 持续 2 周^[13]; 如果合并视网膜炎、脑膜脑炎和脊髓炎等, 建议首选静脉注射用药^[12]。激素可静脉注射甲泼尼龙 MP 或口服^[12]。Sanjay 等^[11]报道多数患者的视功能在 4 个月左右恢复, 尽早诊断和干预治疗可以获得好的预后。本研究 5 例患者仅例 3 在发病后 72 h 内予全身抗病毒和激素治疗, 后仅单眼发病, 视力恢复至 0.8; 例 4 在发病后第 2 天仅给予阿昔洛韦口服, 2 周后才加激素, 余 3 例均未在 72 h 内用药, 视力预后均差。

5 例患者中, 病例 3 虽也是疱疹侧视神经病变, 但视功能预后较好, 视力明显改善, 分析可能原因如下: 患者年龄相对较年轻; 发病后当地医院即给予抗病毒药物及激素静脉

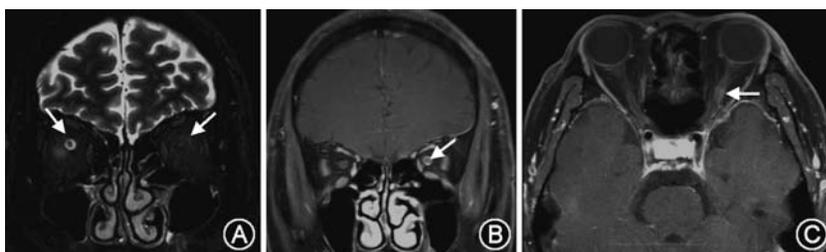


图 1 病例 5 视神经磁共振影像图 A. 冠状位短时间反转恢复序列 (STIR) 像: 左侧视神经眶内段变细 (箭头), 右侧视神经眶内段信号略增高 (箭头); B. 冠状位 T_1 增强像 (箭头); C. 轴位 T_1 增强像: 左侧视神经眶内段及鞘膜 (箭头) 可见强化

滴注治疗。故早期给予全身抗病毒药物和激素等可能对继发的视神经病变功能的恢复有帮助。例3视神经MRI未见明显视神经强化,提示急性炎症反应相对较轻,而其余4例患者均视神经明显强化,也支持。既往报道,高龄和糖尿病可能是VZV重新激活的诱因^[10],而本研究5例患者有1例强直性脊柱炎,其余4例均无自身免疫病及糖尿病等疾病;5例患者中有3例老年人,2例中年人,提示VZV继发视神经病变更易在中老年人发病,不一定合并自身免疫病、糖尿病等疾病。

三叉神经第一支支配区域皮肤的VZV感染,可引起严重的眼部病变,导致重度视功能障碍,且预后欠佳,所以此部位皮肤的VZV感染建议早期静脉应用抗病毒药物(阿昔洛韦最佳)及激素,最好在72 h内用药,以尽量避免和减轻继发的视神经病变。目前,脑脊液的病原菌二代测序(NGS)技术已在临床得到越来越广泛的应用^[14],而我们的资料为回顾性病例分析,未进行脑脊液NGS测定,病例数也相对较少,存在一定的缺憾,希望在以后的临床工作中能收集更多的病例,对两者的关系进行进一步的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity[J]. *Ophthalmology*, 2008,115(2Suppl):S3-S12. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.009.
- [2] Horton JC. Neurovisual manifestations of herpesviruses[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2002,42(1):33-41. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00006.
- [3] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治

- 疗专家共识(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014,(6):459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.06.013.
- [4] Purvin V, Kawasaki A, Jacobson DM. Optic perineuritis: clinical and radiographic features[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(9):1299-1306. DOI: 10.1001/archophth.119.9.1299.
- [5] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999,53(5):1107-1114. DOI: 10.1212/wnl.53.5.1107.
- [6] 阎洪禄,于秀敏. 病毒性眼病[M]. 北京:人民卫生出版社, 1994:53.
- [7] Kurimoto T, Tonari M, Ishizaki N, et al. Orbital apex syndrome associated with herpes zoster ophthalmicus[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011,5:1603-1608. DOI: 10.2147/OPHT.S25900.
- [8] Lexa FJ, Galetta SL, Yousem DM, et al. Herpes zoster ophthalmicus with orbital pseudotumor syndrome complicated by optic nerve infarction and cerebral granulomatous angiitis: MR-pathologic correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993, 14(1):185-190.
- [9] Ordoñez G, Rivas V, Santos M, et al. Herpes viruses in optic neuritis: Similar to Bell's palsy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020,188:105588. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105588.
- [10] Verhaeghe F, Villain M, Labauge P, et al. Orbital apex syndrome secondary to herpes zoster ophthalmicus[J]. *J Neuroophthalmol*, 2016, 36(2): 147-151. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000349.
- [11] Sanjay S, Chan EW, Gopal L, et al. Complete unilateral ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus[J]. *J Neuroophthalmol*, 2009, 29(4):325-337. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3181e2d07e.
- [12] Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (Suppl 1):S1-S26. DOI: 10.1086/510206.
- [13] Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later[J]. *N Engl J Med*, 1992,327(11):782-789. DOI: 10.1056/NEJM199209103271108.
- [14] 陆杰,关鸿志,王多浩,等. 脑脊液病原菌二代测序在α疱疹病毒颅内感染诊断中的应用[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(4):387-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.04.011.

(收稿日期:2019-10-23)

(本文编辑:朱瑶)

·读者·作者·编者·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部1988年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部1998年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,本刊对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1)品种、品系及亚系的确切名称;(2)遗传背景或其来源;(3)微生物检测状况;(4)性别、年龄、体重;(5)质量等级及合格证书编号;(6)饲养环境和实验环境;(7)健康状

况;(8)对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。