

视神经脊髓炎谱系疾病合并干燥综合征1例 文献复习

邹琳, 崔轶霞

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月12日

摘要

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一组主要由体液免疫参与的抗原-抗体介导的CNS炎性脱髓鞘疾病谱, 常青壮年起病, 以女性多见, 致残率高预后差。原发性干燥综合征(primary Sjogren's Syndrome, pSS)是累及多种外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病, 临床上常侵犯涎腺和泪腺, 表现为口、眼干燥症, 可有包括神经系统在内的多器官、多系统的损害。目前关于NMOSD合并pSS的报道较少, 研究证明NMOSD合并pSS患者病情更严重, 预后更差, 且容易误诊、漏诊。本文通过分析一例NMOSD合并pSS患者的诊治过程, 并查阅文献, 报道如下, 以提高广大临床医生对此类疾病的认识, 能够及早诊断, 规范治疗, 改善预后。

关键词

视神经脊髓炎谱系疾病, 原发性干燥综合征, 诊断, 治疗

Review of a Case of Optic Neuromyelitis Spectrum Disease Complicated with Sjogren's Syndrome

Lin Zou, Yixia Cui

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 11th, 2021; accepted: Jan. 1st, 2022; published: Jan. 12th, 2022

Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is a group of antigen-antibody-mediated CNS

inflammatory demyelinating diseases that are mainly involved in humoral immunity. The disease begins in ever young adults and is more common in women. The disability rate is high and the prognosis is poor. Primary Sjogren's Syndrome (pSS) is a chronic inflammatory autoimmune disease involving a variety of exocrine glands. It often invades salivary glands and lacrimal glands in clinic, manifesting as dry mouth and eyes, and may include the nervous system damage to multiple organs and multiple systems within. At present, there are few reports about NMOSD combined with pSS. Studies have shown that patients with NMOSD combined with pSS have more serious disease, worse prognosis, and are easy to be misdiagnosed and missed. This article analyzes the diagnosis and treatment process of a patient with NMOSD and pSS, and consults the literature. The report is as follows, in order to improve clinicians' understanding of this type of disease, and enable early diagnosis, standardized treatment, and improved prognosis.

Keywords

Optic Neuromyelitis Spectrum Disease, Primary Sjogren's Syndrome, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例资料

患者, 女, 45岁, 以发现抗核抗体、抗SSB、抗SSA抗体阳性, 于2021年04月28日就诊于延安大学附属医院风湿免疫科。患者8月余前无明显诱因出现右眼视力下降, 未予重视及诊治, 后逐渐加重至右眼视力完全丧失, 2010年09月22日于我院眼科住院治疗, 诊断“右眼缺血性视神经病变”, 查颅脑MRI未见明显异常, 给予激素冲击, 营养神经等对症治疗, 视力恢复出院。5月前再次出现左眼视力下降, 2020年12月03再次于我院眼科住院治疗, 眼科检查示: 眼表综合分析: OD首次破裂时间1.08s, 平均破裂时间: 1.08s, 分级2; OS首次破裂时间: 3.06s, 平均破裂时间: 3.16s, 分级2。唇腺活检: (下唇唇腺)唇腺小叶结构存在, 肌上皮轻度增生, 小叶内见浸润灶, 灶性指数约为2。符合干燥综合征II。诊断“视神经炎”, 对症治疗好转出院。

2021年2月10日患者无明显原因出现四肢麻木, 无力, 伴行走不稳, 走路踩棉花感, 尿便障碍, 伴双上肢肌肉困痛乏力, 于当地县医院对症治疗无明显改善, 遂到西京医院行脊椎MRI示: 颈2-胸1段脊髓内斑片状明显强化, 考虑1) 多发性硬化; 2) 脊髓炎, 请结合临床。2021年03月22日就诊于我院神经内科住院治疗, 入院查体: 意识清楚, 言语流利, 右利手, 无构音障碍, 无吞咽困难, 双眼视力正常, 双侧瞳孔等大正圆, 直径约3mm, 直接间接对光反射灵敏, 双眼球各方向运动不受限, 四肢肌张力适中, 双上肢肌力5级, 双下肢肌力3级, 第6胸椎平面以下皮肤痛温觉减退, 双侧深感觉减退, 双下肢腱反射(+++), 双上肢腱反射(++), 双侧病理征阳性, 踝阵挛、髌阵挛阳性, 双手指鼻试验睁眼闭眼均不稳, 跟膝胫试验不能配合, 闭目难立征不能配合, 直线行走不能配合。脑脊液生化、常规未见明显异常, 颅脑MRI + DWI未见明显异常; 肌电图及诱发电位: 1) 左腓肠神经感觉纤维脱髓鞘损害。2) 双正中神经SEP异常; 左耳BAEP正常; 双胫神经F波波分化差。血清AQP4抗体: 阳性(+) 1:100, MOG抗体阴性, 寡克隆蛋白阴性。诊断“视神经脊髓炎谱系疾病”, 给予甲泼尼龙1g静脉点滴QD, 共3d; 500mg静脉点滴QD, 共3d; 240mg静脉点滴QD, 共3d; 120mg静脉点滴QD, 共3d; 泼尼松60mg口服QD, 共7d, 好转出院嘱继续口服泼尼松片50mg, 40mg, 30mg各7d, 并加用吗替麦考酚酯0.5

g BID。

2021年04月28日因化验抗核抗体、抗SSB、抗SSA抗体阳性,就诊于延安大学附属医院风湿免疫科。追问病史口干20年余,收住院后查体:血压113/78 mmHg,神志清,精神可,双侧视力可,神经系统查体同前。入院完善相关实验室检查:抗核抗体谱:抗SS-B(La)抗体(+),抗SSA/Ro52kD抗体(+++),抗SSA/Ro60kD抗体(+++),抗核抗体(ANA)(+),抗核抗体滴度1:100阳性,免疫球蛋白IgG:753.0 mg/dL,红细胞沉降率、RF、补体C3C4、CRP、抗角蛋白抗体三项、血管炎抗体三项、心磷脂系列、甲功未见明显异常。结合唇腺活检,考虑诊断:1)干燥综合征;2)视神经脊髓炎谱系疾病,风湿科给予口服泼尼松片30 mg QD,吗替麦考酚酯分散片0.5 g BID,甲钴胺片0.5 mg TID,骨化三醇软胶囊0.5 ug TID,白芍总苷胶囊0.6 g TID治疗,建议患者应用免疫球蛋白治疗。

2. 讨论

NMOSD是一种免疫相关的,以视神经炎和脊髓炎为表现的中枢神经系统脱髓鞘疾病,可分为五大类:① NMO;② NMO 限定形式:a)单发或复发性神经炎(ON/r-ON);b)单发或复发性纵向延伸的横贯性脊髓炎(LETM/r-LETM);③ 亚洲视神经脊髓炎型MS;④ 系统性自身免疫疾病相关的ON或LETM;⑤ 伴有NMO特征性脑部病灶的视神经炎或脊髓炎[1]。NMOSD常合并结缔组织病(CTD)或CTD相关自身抗体阳性,其中以pSS最为多见[2]。pSS是常见的结缔组织病,其发病机制尚不明确,以外分泌腺淋巴细胞浸润为特征,常表现为眼干、口干,可有血液、呼吸、神经等多系统受累。关于NMOSD与pSS的关系至今存在争论,多数研究认为NMOSD与pSS是两个独立的疾病,可相互叠加,NMOSD并不是pSS神经系统受累所引起的并发症,因为仅在NMOSD或者NMOSD合并pSS的患者血清中存在AQP抗体,而在pSS中并未发现。根据现有的文献报道,大多患者是NMOSD先于pSS发病,以肢体麻木起病,脊髓MRI可观察到受损节段,胸椎受累最为常见,而pSS症状不明显甚至没有pSS表现,在之后随访的5年内出现干燥症状[3],但合并pSS的NMOSD患者与单独NMOSD患者相比,前者病情更重,预后更差[4]。

本例患者以视神经炎起病,短时间内单侧视力快速下降,仅给予对症治疗,并未进一步明确病因及规范治疗,以至于视力下降反复,直至出现四肢麻木,行走不稳,尿便障碍等脊髓炎表现,于神经内科明确诊断,给予规范化治疗,但并未诊断干燥综合征。这表明临床医生对此类疾病的认识不足,眼科、神经内科及风湿免疫科医生应熟悉NMOSD及合并症,掌握基本的临床表现,明确如何诊断治疗。眼科医生在诊断视神经炎时可以考虑视力下降是否是NMOSD的视神经炎表现,尤其是反复视力下降的患者,需要进一步化验自身抗体系列,排除免疫相关性疾病,虽然二者都是糖皮质激素治疗,但在激素的用药剂量及治疗时长完全不一样。当患者以脊髓炎症状在神经内科诊治时,医生应仔细询问病史,确认是NMOSD后进一步评估是否合并CTD或是CTD相关自身抗体阳性,自身免疫疾病的存在可能使NMOSD诊断更可靠[5]。风湿免疫科医生遇到SS及SLE等CTD相关疾病的病人有神经系统的受累时,要考虑是不是合并NMOSD。单独诊断NMOSD或SS,甚至将NMOSD仅诊断为视神经炎,对病人的治疗是一个很大的延误,使本就易复发、预后差的本病更加严重。

那么NMOSD的临床症状是什么呢?该如何诊断,如何治疗呢?NMOSD有6组核心临床症候,包括视神经炎、急性脊髓炎、延髓最后区综合征、急性脑干综合征、急性间脑综合征及大脑综合征[6],前3个临床及影像表现最具特征,后3个较少见,易被忽视而漏诊,临床工作者应提高警惕。视神经炎以视力下降为表现,可单侧、双侧或相继发病,严重者发生视野缺损;急性脊髓炎表现为严重的四肢瘫或截瘫,尿便障碍,高颈髓病变严重者可累及呼吸肌导致呼吸衰竭,MRI表现为>3个椎体节段的纵向延伸;延髓最后区综合征表现为顽固性呃逆、恶心、呕吐等;急性脑干综合征可表现为头晕、复视、共济失调

等; 急性间脑综合征可出现嗜睡、低钠血症和体温调节异常等; 大脑综合征表现为意识水平下降, 认知功能减退等, 当出现上述一组及以上表现是可怀疑 NMOSD, 应尽快完善化验检查明确。AQP4-IgG 是 NMOSD 特有的生物免疫标志物, 可用于诊断 NMOSD, 但并不是所有的 NMOSD 检测 AQP4-IgG 都为阳性, 约有 20%~30% 的 NMOSD 患者 AQP4-IgG 阴性。有研究表明, AQP4-IgG 阳性的患者较 AQP4-IgG 阴性的患者病程更长, 预后更差[7]。对于 AQP4-IgG 阴性的患者, 诊断 NMOSD 需要至少出现 1 项 ON、急性 LETM 或延髓最后区综合征特征加 1 个其他临床核心特征及满足 MRI 条件。不论 AQP4-IgG 是否阳性, 诊断 NMOSD 都需要排除其他可能疾病(如 MS、脊髓缺血、梗死、结节病或肿瘤)。此外其他免疫学证据(如 CSF 寡克隆区带阳性率 < 20%, 是否合并血清 ANAs、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗甲状腺阳性)在 NMOSD 的诊断中起着重要的作用。

NMOSD 合并 pSS 的治疗尚无特定指南, 主要依据临床经验及专家共识而得出。传统的 NMOSD 急性期的治疗为大剂量静脉应用甲泼尼龙 1 g/d 连续 3~5 d, 之后逐渐减量口服序贯治疗, 糖皮质激素疗效差或病情重尤其是累及呼吸肌时可考虑血浆置换、丙种球蛋白等。缓解期主要应用免疫抑制剂, 预防复发, 减少神经功能障碍累积, 一线药物包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、利妥昔单抗等, 二线药物包括环磷酰胺、他克莫司、米托蒽醌等。吗替麦考酚酯起效比硫唑嘌呤快, 白细胞减少及肝损害少, 并且减少 NMOSD 的复发和神经功能障碍。部分患者痛性痉挛、感觉异常、抑郁焦虑及认知障碍症状, 可适当给予对症治疗[6]。

3. 总结

综上所述, NMOSD 合并 pSS 是高复发、高致残性、预后差的复杂、鲜为人知的疾病, 临床要早期诊断、治疗及给予必要的、规范化康复训练, 提高生活质量, 防止复发。

参考文献

- [1] Sellner, J., Boggild, M., Clanet, M., *et al.* (2010) EFNS Guidelines on Diagnosis and Management of Neuromyelitis Optica. *European Journal of Neurology*, **17**, 1019-1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x>
- [2] 谢嘉仪, 陈小青, 周明宣, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病合并结缔组织病临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(2): 159-165.
- [3] Birnbaum, J., Atri, N.M., Baer, A.N., *et al.* (2016) Relationship between Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Sjgren's Syndrome: Central Nervous System Extraglandular Disease or Unrelated, Co-Occurring Autoimmunity. *Arthritis Care & Research*, **69**, 1069-1075. <https://doi.org/10.1002/acr.23107>
- [4] 杨红, 管阳太. 视神经脊髓炎谱系疾病合并干燥综合征 10 例临床分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(06): 331-335.
- [5] 张会丽, 赵莘瑜. 视神经脊髓炎谱系疾病合并干燥综合征的诊断与治疗(附 3 例报告) [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(7): 436-438.
- [6] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 155-166.
- [7] 朱政言, 汪晴, 张钰琦, 等. 原发性干燥综合征合并视神经脊髓炎谱系疾病 22 例临床特点分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(36): 6744-6747.