

## GAD 抗体阴性的僵人综合征 1 例报道

王璐璐 董露露 成斯琪 杨蕊 江超 王天俊

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)02-0202-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.015

僵人综合征(Stiff-person syndrome, SPS)是一种罕见的以躯体中轴部位为主的肌肉进行性、波动性僵硬伴阵发性痉挛为特征的中枢神经系统疾病,系副肿瘤综合征的一种表现。大多数 SPS 患者谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase, GAD)抗体阳性,而 GAD 抗体阴性的 SPS 较少见,且早期表现缺乏特异性,诊断相对困难,易出现误诊。

## 1 病例

患者,男,73岁,因“四肢及躯干不自主痉挛6月余”于2020年8月5日收入本院。患者入院6个月余前无明显诱因出现四肢向中心腹部屈曲抱紧,伴有躯干僵硬,下肢重于上肢,发作前自觉腹部绞痛,半小时后渐缓解,多于日间发作,入睡后上述症状可稍缓解,最重时每日可达10次以上;患者无法生活自理,口服“布洛芬”效果欠佳。既往有高血压病、脑梗死等病史,无外伤史、传染病史,无家族史。体格检查:体温36.5℃,心率95次/min,呼吸18次/min,血压125/85 mmHg,心肺腹查体未见异常。神经系统查体:神志清楚,语言流利,高级皮层功能正常,双侧瞳孔正大等圆,对光反射灵敏,颅神经查体正常;双侧肢体肌力V级,四肢及躯干肌肉僵硬,以双下肢为著;四肢肌张力高,腱反射未引出,双侧病理征阴性,深浅感觉正常;颈部活动僵硬,脑膜刺激征阴性。辅助检查:血、大小便常规、甲状腺功能、男性肿瘤全项、术前八项均正常。生化全项:总蛋白62.7 g/L,白蛋白(溴甲酚绿法)37.7 g/L,肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)21.5 U/L,肌红蛋白81 ng/mL,脂蛋白421.9 mg/L;凝血五项:凝血酶原时间12.2 s, D-二聚体定量1.02 mg/L;人类白细胞抗原 B27(Human leukocyte antigen, HLA-B27)阴性;风湿全套、类风湿全套、血沉均阴性;血清铜、血清铁、铁蛋白均正常;血抗谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase, GAD)抗体5.410 IU/mL;心电图、脑电图、腹部超声、泌尿系统超声及头颅、胸腹电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)均未见异常;肌电图示右侧胫前肌静息期可见大量动作电位,插入电位明显增多,轻、重收缩不能配合;右侧腓肠肌、肱二头肌、肱三头肌静息期可见少量动作电位,轻、重收缩不能配合。治疗与随访:入院后给予患者氯

硝西泮1 mg, 1次/d口服,效果欠佳;联合应用巴氯芬5 mg, 3次/d口服后僵直发作稍有减轻,调整剂量为氯硝西泮2 mg, 1次/d,巴氯芬10 mg, 3次/d口服治疗,3 d后痉挛发作频率明显减少,腹痛减轻,但出现精神错乱、胡言乱语等症状,不除外与巴氯芬不良反应有关,巴氯芬减量至5 mg, 3次/d联合氯硝西泮2 mg, 1次/d治疗后精神症状消失,双下肢痉挛发作频次明显减少,四肢可部分伸展,双下肢肌张力增高有所缓解,被动活动未诱发痉挛发作。门诊随访1月,四肢及躯干僵硬与痉挛较前好转;随访1年,药物剂量调整为单用巴氯芬15 mg, 3次/d,症状无加重。

## 2 讨论

SPS是一种散发且缓慢进展的自身免疫性疾病,其发病率约为1/100万,女性多于男性,目前其病因及发病机制尚不完全清楚。相关文献报道,SPS患者缺乏对中枢系统兴奋性神经递质的抑制作用,从而导致不随意肌持续兴奋。多数学者认为其发病机制与自身免疫相关,60%~80%的SPS患者GAD抗体阳性,10%左右与Amphiphysin抗体阳性有关,只有少数患者GAD抗体阴性,同时可合并其他自身免疫性疾病,其中1型糖尿病、甲状腺疾病及恶性贫血最常见。另外,SPS系副肿瘤综合征的一种表现,常合并乳腺癌、胸腺瘤及小细胞肺癌等。本例患者以四肢及躯干不自主痉挛起病,GAD抗体阴性,胸腹部CT、腹部及泌尿系统超声检查虽未检出肿瘤,后期随访仍应注意肿瘤的筛查。

2015年Baizabal-Carvallo制定诊断SPS标准为主要标准:(1)躯干和四肢肌肉僵硬,主要累及腹部和胸腰部椎旁肌肉,导致固定畸形如脊柱前凸;(2)合并痛性肌肉痉挛,可由突然其来的噪音、触觉刺激或情绪压力等诱发;(3)肌电图呈主动肌与拮抗肌持续性运动单位电位(MUP);(4)除外其他可以解释僵硬症状的神经系统疾病或认知功能障碍;次要标准:(1)通过免疫细胞化学、蛋白印迹或放射免疫分析证实血清GAD65(或Amphiphysin)抗体阳性;(2)苯二氮卓类药物治疗有效(最终诊断需排除椎体及椎体外系疾病,尽管诊断要求抗GAD65抗体阳性,但实际上约40%患者抗体为阴性)。本例患者躯干及四肢肌肉僵硬,合并阵发性痛性痉挛,白天发作频繁,夜间症状减少,存在焦虑,符合SPS典型症状,肌电图检查证实存在静息状态下持续性运动电位,对氯硝西泮及巴氯芬有效。同时依据患者慢性病程,无典型脑卒中症状及神经系统定位体征,头颅CT未见明显异常,可排除脑血管疾病;病程6个月,无外伤史、张口困难及角弓反张

基金项目:国家自然科学基金项目(81241037)

作者单位:063210 华北理工大学研究生院(王璐璐);河北北方学院研究生院(董露露 江超);河北省人民医院神经内科[成斯琪 杨蕊 王天俊(通信作者)]

等表现,可排除破伤风;无刻板样发作,脑电图提示间歇期各导联活动增多,发作期非痫性事件,可排除癫痫;无时间和空间多发性,无明显缓解和复发趋势,可排除多发性硬化;无致锥体外系反应的药物应用,已除外其他可以解释僵硬症状的神经系统疾病或认知功能障碍。综上所述,符合 SPS 主要诊断标准,诊断明确。本例患者对氯硝西泮及巴氯芬有效,符合一条次要诊断,检测 GAD 抗体阴性,建议完善 Amphiphysin 抗体、抗胃壁细胞抗体 (Parietal cell antibody, PCA) 抗体及人抗神经元核抗体 2 型 (Anti-neuronuclear antibody 2, ANNA<sub>2</sub>) 抗体,但患者表示拒绝。患者 GAD 抗体阴性,属于少见类型,具有临床研究价值。

GAD 抗体阳性不仅是 SPS 患者诊断标准之一,而且参与其发病机制。GAD 抗体是一种合成抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸的限速酶,谷氨酸在 GAD 作用下转变为  $\gamma$ -氨基丁酸,GAD 抗体增多,可使谷氨酸向抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸转化过程受到抑制,导致谷氨酸水平升高,兴奋性神经递质相对较多,进而出现肌肉僵硬、强直、阵挛等症状。

目前,僵人综合征尚无治愈的方法,据相关文献报道一线治疗是  $\gamma$ -氨基丁酸 (Gamma amino butyric acid, GABA) 受体激动剂,包括苯二氮卓类药物和巴氯芬,可增强抑制回路,起到镇静、抗惊厥及促进肌肉松弛的作用,两者可联合控制临床症状。对于病情严重且难治性僵人综合症,丙种球蛋白、血浆置换、激素及免疫抑制剂可作为二线治疗方案药物,尽可能长时间缓解症状,提高患者的生活质量。但因缺乏足够的病例,GAD 阴性治疗经验与疗效无法确定。本研究查阅目前所有关于 GAD 阴性患者病例,治疗方案多为二线治疗。Sharma 等人发现对于 GAD 抗体阴性的 SPS 患者经验性应用静脉注射甲基泼尼松龙 1 g/d 后患者症状明显缓解。Meinck 等研究结果显示皮质类固醇激素对 SPS 患者有疗效,但起效慢;长期应用可维持其运动水平稳定,然而停药后病情会恶化。由此可推断 GAD 阴性的 SPS 患者可应用激素控制症状,其可单用或与其他治疗药物联合使用,起到改善肌肉痉挛和自身抗体滴度的作用,但要注意停药后的不良反应。本例患者曾推荐其激素治疗,但因其常见不良反应受到拒绝。一些研究提出巴氯芬联合氯硝西泮治疗有效,Cai 等人报道了 1 例 60 岁男性患者,该患者入院前 1 年逐渐出现肢体痉挛、僵硬,最终发展为频繁发作急性呼吸困难;患者起初口服氯硝西泮 0.5 mg 联合巴氯芬 5 mg 对症治疗 after 患者症状有所缓解,频繁呼吸困难给患者连续应用 5 天丙种免疫球蛋白 0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,出院前患者可独自行走。本研究在给药期间观察到显著的临床改善,并且患者可以走动。因此,本研究应用巴氯芬 5 mg,3 次/d 联合氯硝西泮 1 mg,1 次/d 口服治疗,症状明显好转。虽然患者 GAD 抗体阴性,但对苯二氮卓类及巴氯芬有效却提示体内仍存在谷氨酸通路机制障碍,或者 GAD 抗体阴性仅为 SPS 临床前期表现,建议病程中多次检测 GAD 抗体滴度,观察其是否有 GAD 抗体转阳的可能性。

治疗 SPS 的二线药物丙种球蛋白被证明可改善 SPS 患者的生活质量,也可改善 GAD 抗体阳性僵直变异患者的临

床症状,对于 GAD 阴性患者尚缺乏丙种球蛋白应用经验。血浆置换疗法尚未得到证实。但 Nakamagoe 等人报道了 1 例抗 GAD 抗体阴性的患者应用血浆置换后症状明显改善,患者以背部和四肢进行性疼痛僵硬,伴肌肉痉挛及行走困难为首发症状,起初口服地西泮及泼尼松龙治疗后症状无显著缓解,改为应用 4 次血浆置换,每次置换 3000 mL 后患者肌肉痉挛消失,僵硬减轻,可独立行走。故推测 GAD 抗体阴性的患者出现病情恶化或对药物治疗效果欠佳时可应用血浆置换疗法。免疫抑制剂利妥昔单抗可通过抗 CD20 单抗清除自身抗体清除成熟 B 细胞,改变 SPS 的病情进展;最近研究证实对于血浆或脑脊液 GAD 抗体阳性的复发病例,6~8 个月后再次使用利妥昔单抗可取得较好的效果,在 GAD 阴性患者中的疗效仍需探索。

值得注意的是,巴氯芬作为治疗 SPS 的一线用药,具有 GABA 受体兴奋作用,可用于控制痉挛,因其脑脊液中生物利用度低,对于严重痉挛也可采用鞘内注射给药的方法,显著改善 SPS 症状。Newton 等人报道 1 例 GAD 抗体阴性的 SPS 患者,该患者首先进行连续 4 d 巴氯芬鞘内导管试验,随后完成鞘内巴氯芬泵植入;随访 6 个月内患者没有精神障碍、便秘及过敏等不良反应,认为鞘内导管试验与单次注射相比可更好地控制药物的有效剂量。此外,在本例患者的诊疗过程中仍有一些需要完善的地方,如未进行相关基因的检测,因患者经济等原因未行血浆置换及鞘内注射巴氯芬治疗 (表 1)。僵人综合症罕见,正确诊断、及时治疗对疾病预后具有重要作用。

表 1 GAD 抗体阴性 SPS 治疗方法及疗效

文献	首发症状	治疗方法	疗效
2014 年 Sharma 报道	双下肢进行性僵直	静脉注射甲基泼尼松龙 1 g/d	僵直症状明显缓解
2001 年 Meinck 报道		皮质类固醇激素	有疗效反应但起效慢 停药后病情会恶化
1995 年 Nakamagoe 报道	背部和四肢进行性疼痛、僵硬、肌肉痉挛,伴行走困难	4 次血浆置换 每次置换 3000 mL	痉挛及僵硬 症状明显缓解
2013 年 Newton 报道	四肢僵硬、肌肉痉挛	首先进行连续 4 d 巴氯芬鞘内导管试验,随后完成鞘内巴氯芬泵植入	痉挛症状 显著缓解

SPS 是一种罕见病,其中 GAD 抗体阴性者更为少见,并且 SPS 患者症状会随时间的推移逐渐进展加重,难以诊断。由于 SPS 与更高的残疾率有关,因此在临床诊疗中诊治 GAD 抗体阴性的僵人综合征患者时要全面思考,在筛查潜在的自身免疫性疾病和肿瘤的同时,应进行相关基因的检测,以做出正确的临床决策,目前仍缺乏相应的 GAD 阴性患者治疗共识,提示在临床治疗中多加摸索、制定有效的治疗方案,降低患者不良预后的风险。