

同时累及双侧三叉神经伴脑桥孤立性病变的原发性干燥综合征 1 例报道及文献复习

吴积宝 易继平 陈斌 奚剑英

【中图分类号】 R741.02 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0078-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.015

原发性干燥综合征(Primary Sjögren's Syndrome, pSS)是一种以淋巴细胞增殖及进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病。当累及神经系统时临床表现复杂多样,包括中枢神经、自主神经、周围神经等病变。这些损害可以单独发生,也可以合并出现。其中,颅神经中又以三叉神经受累多见,少部分为双侧三叉神经同时受累,而同时累及双侧三叉神经及脑干者临床罕见。通过文献复习发现目前国外报道同时累及双侧三叉神经的 pSS 患者不足 10 例,而同时累及脑干的国内外均尚未见报道。本研究现将上海复旦大学附属华山医院神经内科收治的 1 例同时累及双侧三叉神经伴脑桥孤立性病变的原发性干燥综合征患者的诊治经过报道如下,旨在提高对该病的认识。

1 病例

患者,女,69 岁,因“面部麻木、肉跳伴咀嚼障碍 2 年余”于 2021 年 5 月 28 日入住上海复旦大学附属华山医院神经内科。患者 2 年余前无明显诱因出现面部麻木感伴间歇性肉跳,开始起于舌、口唇四周,后逐渐累及头部、太阳穴,否认吞咽困难、声音嘶哑、四肢麻木无力等,曾至当地中医院行针灸治疗,无明显好转;2020 年 12 月患者曾于本院门诊就诊,查头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示无明显异常,完善肌电图瞬目反射检查显示刺激眶上切迹双眼轮匝肌记录 R1 潜伏期延长, R2 潜伏期延长或未引出,提示双侧三叉神经感觉支损害,结合临床表现当时考虑面部起病的感觉运动神经元病(Facial onset sensory motor neuronopathy syndrome, FOSMN)可能,予以营养神经等对症支持治疗;半年后患者症状无好转遂入住本院住院治疗。患者既往体质一般,5 年前曾行“鼻泪管”手术;有高血压病史 2 年,血压最高达 160/70 mmHg,平日服用卡托普利片,血压控制良好;余无特殊病史;个人史和家族史均无特殊。入院查体:体温 36.6℃,脉搏 86 次/min,呼吸 12 次/min,血压 137/69 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),有明显龋齿,双手掌指关节略肿大,心肺腹无明显异常。神经系统查体:神志清楚,精神

反应稍差,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,双侧颜面部浅感觉减退,咀嚼肌、咬肌肌力大致正常,余颅神经(-);四肢肌力、肌张力及浅感觉查体均正常,四肢反射对称,腱反射(++),脑膜刺激征阴性,病理征未引出。辅助检查:血常规示白细胞计数降低($2.96 \times 10^9/L$, 正常值 $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$),血红蛋白降低(114 g/L, 正常值 115~150 g/L);血沉增高(36 mm/h, 正常值 0~20 mm/h);类风湿因子增高(28.30 IU/mL, 正常值 0~20 IU/mL);抗核抗体阳性(+),滴度 1:3200;抗核糖核蛋白 nRNP 抗体/抗 Sm 抗体阳性;抗 Ro-52 抗体阳性。大便常规、小便常规、电解质、输血前四项、甲状腺功能、心肌酶、叶酸、维生素 B12、免疫抗体、贫血三项、补体 C4、C3 片段、脑脊液常规、生化细胞学均未见明显异常。复查肌电图仍显示双侧三叉神经感觉支或其感觉神经核损害,上下肢体未见明显运动神经元损害肌电改变。头颅磁共振示脑桥双侧孤立性对称性异常病灶(图 1)。眼科会诊考虑干眼症,追问病史患者平素有双手掌指关节肿大伴肿痛,有明显龋齿,上肢皮肤较硬及存在眼干、手干症状,结合结缔组织相关抗体考虑干燥综合征,遂进一步完善唇腺活检送检腺体组织内见多灶淋巴细胞浸润 >50 个/HPF(图 1),请结合临床;治疗上予以甲强龙、硫辛酸、甲钴胺等对症支持治疗,患者口周及唇部肉跳感明显改善,面部麻木改善不明显。

2 讨论

干燥综合征是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性病,临床表现上除因唾液腺和泪腺功能受损而出现的口干、眼干外,往往还伴有神经系统损害症状。文献报道干燥综合征神经系统受累的发生率为 5%~20%,而对于神经电生理诊断证实的亚临床患者,发病率甚至高达 68%,且大多在干燥综合征诊断前表现出神经系统损害症状,这很大程度上增加了该病的诊断难度。干燥综合征患者对神经系统损害的临床表现千变万化,包括感觉共济失调性神经病、颅神经麻痹、中枢神经系统脱髓鞘、多发性单神经炎、自主神经病、炎性脱髓鞘性多发性神经病和肌炎等几乎所有神经系统疾病病种。颅神经方面进一步文献复习发现除嗅神经、副神经和舌下神经外剩余 9 对脑神经均可受累。其中,常见的为感觉性三叉神经痛,通常是单侧的,进展缓慢,表现为与感觉异常相关的孤立性皮肤麻木感。罕见情况下可累及三叉神经运动支。这些异常的感觉症状一般出现在干燥综合征的病程演变当中,而在疾病早期往往缺乏原发

基金项目:湘南学院校级科研项目(2019XJ66、2020XJ88、2021XJ100);湖南省卫健委课题(D202303077714);郴州市科技局课题(ZDYF2020020)

作者单位:423000 湖南省郴州市第一人民医院神经内科、神经医学研究所(吴积宝 易继平),脊柱外科(陈斌);上海复旦大学附属华山医院神经内科[奚剑英(通信作者)]

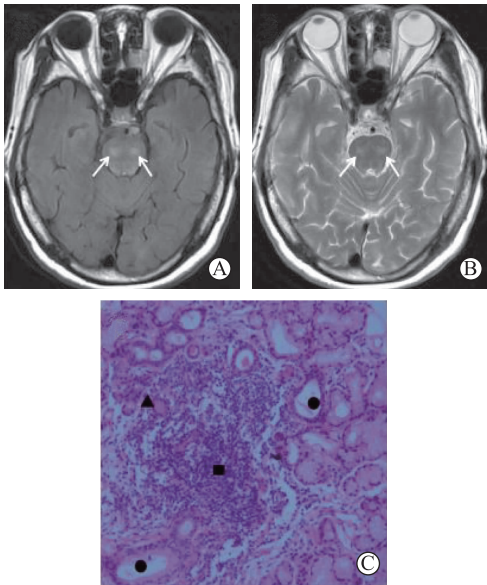


图 1 患者脑 MRI 和唇腺活检组织病理学检查 A 为液体衰减反转恢复 (Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 轴位 MRI 显示脑桥双侧对称性高信号白质病变; B 为 T₂ 加权轴位图像显示脑桥双侧孤立性高信号白质病变; C 为唾液腺苏木精-伊红染色显示腺泡萎缩(▲)、小导管扩张(●)、局灶性淋巴细胞浸润(■)(×100 倍)

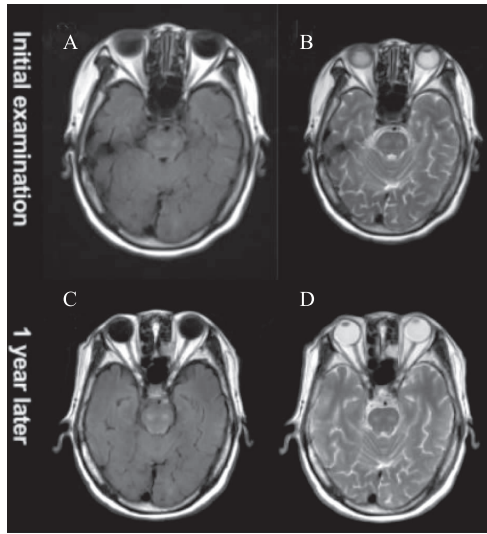


图 2 患者 2 次头颅磁共振检查 A、B 为患者 1 年前发病时在本院门诊行 FLAIR 和 T₂ 加权轴位图像, 可见脑桥双侧异常高信号; C、D 为发病 1 年后(本次住院时)复查可见病灶有所增大

性干燥综合征典型症状, 导致这类患者的诊断具有一定的挑战性, 容易误诊和漏诊。目前有关干燥综合征引起三叉神经损伤的发病机制尚不十分清楚, 可能的发病机制包括髓鞘丢失、轴突变性、小血管炎、三叉神经传入纤维受到由自身免疫诱导的血栓形成和炎症引起的内环境紊乱及三叉神经节淋巴细胞浸润等。本例患者以双侧面部麻木为首表现就诊, 肌电图瞬目反射结果均提示双侧三叉神经感觉支损害。首次就诊时头颅磁共振显示脑干处可疑异常信号, 未重视(图

2); 半年后症状加重入院再次复查肌电图同样显示患者瞬目反射差, 仍提示双侧三叉神经病变。追问病史平素有双手掌指关节肿大伴肿痛, 有明显龋齿, 上肢皮肤较硬及存在眼干、手干等症状。基于上述临床症状和辅助检查表现我们高度怀疑患者伴有干燥综合征, 进一步行唇腺活检确诊。予以糖皮质激素等治疗后症状逐渐改善。有意思的是再次复查头颅磁共振发现患者脑桥处对称性的异常信号更加明显, 并且这些异常信号并非三叉神经核团所在之处(图 2)。因此, 本研究认为这是干燥综合征引起双侧三叉神经病变, 同时引起了脑干处无症状的脱髓鞘改变, 而在之前未见类似报道。

本研究的特殊之处在于干燥综合征同时累及双侧三叉神经, 且合并脑桥双侧孤立性病变。通过文献复习发现累及中枢神经系统的干燥综合征发生率为 2%~5%, 同样临床表现形式多样, 可表现为认知障碍和精神障碍、多发性硬化、脊髓半切综合征、癫痫、脊髓炎和中枢性脱髓鞘改变等; 然而, 原发性干燥综合征在临床和影像学神经系统表现不典型患者中被诊断出来则具有一定挑战性。例如 Liu 等就报道了 1 例 75 岁的女性, 她最开始被诊断为多发性硬化, 但在显示出非典型神经系统表现迹象 2 年后才被诊断为原发性干燥综合征。有意思的是干燥综合征的中枢神经系统受累还可能是无症状性的, 并且这种无中枢神经系统疾病临床证据的干燥综合征患者磁共振成像异常发生率还很高。比如 Pierot 等的研究表明这类患者有 60% 在磁共振扫描中可出现信号异常; 主要在大脑半球的白质区域, 但在某些情况下涉及基底神经节; 后颅窝则很少见到病变。奇怪的是虽然干燥综合征累及中枢神经系统有如此高的发生率, 但却很少见累及脑干病变的报道。目前除了有累及延髓的干燥综合征文献报道外, 这种表现为脑桥孤立对称性病灶的干燥综合征病例, 本研究还是第 1 次报道。刚开始本研究认为这个患者脑干对称性的病灶是导致双侧三叉神经受损的原因, 但是患者 2 次肌电图瞬目反射检查均显示为三叉神经周围性损伤, 并且这个病灶也与三叉神经脑干核团的位置不符。因此, 本研究认为这个病灶是无症状性的中枢神经系统脱髓鞘病变。有意思的是这个脑干里的病灶似乎是有选择性的累及了某些神经元, 从而表现出孤立、对称性的病灶, 并且这种脑干的病灶在未经治疗的情况下是缓慢进展的。与多数脑白质小的异常信号一样可以表现为无临床症状, 而这种脑干对称性的病灶在没有出现典型干燥综合征症状之前可能会对临床医师带来诊断上的困难和挑战。这个病例则是很好地给了 1 个干燥综合征的鉴别诊断。

本研究报道了 1 例特殊及有趣的干燥综合征患者, 临床表现为双侧三叉神经损害的同时还发现了脑干无症状脱髓鞘性病灶, 并且脑干里的病灶似乎是有选择性的累及了某些神经元, 从而表现出孤立、对称性的病灶; 本病例提示追踪疾病病因的重要性, 而不仅仅局限于症状; 对于累及三叉神经或出现脑干脱髓鞘病灶时应考虑到干燥综合征可能, 及时进行免疫学检查, 必要时进行腮腺造影、唾液腺发射单光子计算机断层显像 (Emission computed tomography, ECT) 和唇腺活检; 早期识别、诊断和治疗是这类患者良好预后的关键。

(2022-05-28 收稿)