

## 以周围神经病变为首表现的原发性干燥综合征的临床病理分析

孙元锋<sup>1,2</sup>, 梁睿<sup>1</sup>, 宁玉萍<sup>2</sup>, 陆雪芬<sup>1</sup>, 徐恩<sup>1</sup>

1. 广州医学院第二附属医院神经内科, 广东省广州市 510260

2. 广州医学院附属精神病医院神经内科, 广东省广州市 510370

**摘要:** 本文通过分析 1 例以双下肢运动感觉功能受损、口眼干燥为主要表现的 52 岁女性原发性干燥综合征患者的临床、实验室检查和病理学资料, 表明原发性干燥综合征患者可以以神经系统损害为首表现。

**关键词:** 原发性干燥综合征; 唇腺活检; 周围神经病

## Clinicopathologic analysis of peripheral neuropathy as the first manifestation in primary Sjögren's syndrome

SUN Yuan-Feng, LIAN Rui, NING Yu-Ping, LU Xue-Fen, XU En. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China

**Abstract:** The clinical, laboratory and pathological data of a 52-year-old female patient with primary Sjögren's syndrome were retrospectively reviewed. The patient presented with motor and sensory dysfunctions of lower extremities, and dry eyes and dry mouth. The study suggested that nervous system impairments may be the first manifestation in patients with primary Sjögren's syndrome.

**Key words:** primary Sjögren's Syndrome; salivary gland biopsy; peripheral neuropathy

干燥综合征 (Sjögren's syndrome), 又称为米库利奇病 (Mikulicz disease) 或 Sicca 综合征, 是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺为主的慢性自身免疫性疾病<sup>[1,2]</sup>。该病主要表现为干燥性角膜、结膜炎、口腔干燥症, 同时可累及其他系统如呼吸、消化、泌尿、血液和神经系统以及肌肉、关节等, 造成多器官、多系统受损。本病可以单独存在, 亦可出现在其他自身免疫病中。单独存在者为原发性干燥综合征, 而继发于其他自身免疫病者为继发性干燥综合征<sup>[3]</sup>。我们收治 1 例原发性干燥综合征累及周围神经系统的患者, 并结合文献分析如下。

### 1 临床资料

#### 1.1 病史

患者女性, 52 岁, 因“反复右下肢乏力 10 年, 双下肢肌肉萎缩 5 年”, 于 2010 年 12 月 10 日入院。患者 10 年前无明显诱因出现右下肢烧灼感, 挑重物行走时右下肢乏力, 易疲劳。久坐后感右下

肢麻木, 未行系统治疗, 症状进行性加重。5 年前开始右下肢僵硬、乏力, 行走时双侧脚后跟不能着地, 间有肌肉跳动, 下蹲站立后感腰部乏力。患者 10 多年自觉少汗, 近 5 年来出现眼部发干, 自行滴“氯霉素眼药水”后能缓解。需进食流质饮食, 吃面包及米饭困难, 需开水送服。晨起后常感口唇发干。无发热, 皮疹和口腔溃疡, 无脱发、关节疼痛及肿胀等。睡眠、大小便正常。

#### 1.2 体格检查

体温 36.5℃, 脉搏 78 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 130/83 mmHg。体型消瘦, 全身皮肤黝黑, 无皮疹, 左颌下可触及深部一个约 1.6 cm × 0.5 cm 肿大淋巴结, 颌下腺、腮腺未见明显肿大。全口龋齿, 舌面干燥, 心肺未见明显异常。肝脾肋下未及, 腹部未触及压痛及反跳痛, 腹水征阴性, 四肢关节无红肿畸形。神志清楚, 言语流利。双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 眼球各方

收稿日期: 2011-02-23; 修回日期: 2011-05-03

作者简介: 孙元锋 (1981-), 男, 在读硕士, 主要从事睡眠医学方面的研究。

通讯作者: 徐恩 (1960-), 女, 教授, 硕士, 主要从事脑血管疾病的研究。E-mail: enxu@163.net。

向运动充分,无眼震,双侧鼻唇沟对称,咽反射存在,伸舌居中,舌肌无萎缩。全身肌肉萎缩尤以下肢明显,双足背屈力差,余肢肌力 V 级,双上肢肌张力正常,双下肢肌张力轻度增高,Romberg 征(+),跨阈步态。除右下肢浅感觉减退外,其他部位深浅感觉未见异常。腹壁反射、四肢腱反射消失。病理反射、脑膜刺激征阴性。眼科检查:Schirmer's test(滤纸试验) < 5 mm,泪膜破裂时间 < 10 s,角膜荧光染色阳性。

### 1.3 实验室检查

血、尿、大便常规未见异常。血液生化检查:球蛋白 38.11 g/L,血糖 5.43 mmol/L,血尿酸 222  $\mu$ mol/L,尿素 4.90 mmol/L,肌酐 48  $\mu$ mol/L,钾 4.56 mmol/L,钠 138.3 mmol/L,氯 104.2 mmol/L,钙 2.34 mmol/L,磷 1.1 mmol/L,甘油三酯 1.81 mmol/L,总胆固醇 7.66 mmol/L,C-反应蛋白 0.1 mg/L,谷草转氨酶 144 U/L,谷丙转氨酶 137 U/L, $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 521 U/L,碱性磷酸酶 560 U/L,类风湿因子 14.1 IU/L,抗链球菌溶血素 O 28 IU/L,垂体催乳素 32.7  $\mu$ g/L。

血液免疫学检查:抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)(++++),斑点型,双链 DNA(-);抗脱氧核糖蛋白抗体(-),SSA(-),SSB(-);抗甲肝病毒抗体-IgM(-);抗丙肝病毒抗体-IgG(-);乙肝病毒表面抗原(-);乙肝病毒表面抗体(+);甲苯胺不加热血清试验(-);抗艾滋病病毒-IgG(-)。免疫球蛋白 IgA 4.32 g/L、IgG 22.91 g/L、IgM 1.47 g/L、补体 C3 1.37 g/L、补体 C4 0.23 g/L。癌胚抗原、甲胎蛋白、肿瘤糖蛋白抗原 199、细胞角蛋白抗原 211、神经元烯醇化酶均未见异常。甲状腺功能检查未见异常。

核医学唾液显像:双侧腮腺及颌下腺功能下降,尤以双侧颌下腺明显。肌电图:右正中神经运动、感觉神经传导速度未见肯定异常;双侧胫后神经、腓浅神经感觉神经传导速度未见肯定波形;右侧支配趾短伸肌的腓深神经动作电位潜伏期延长,波幅下降;双侧胫前肌及后股内侧肌可见自发电位,运动单位时限未见肯定增宽变窄;左股内侧肌未见肯定神经源或肌源性损害。提示:双侧下肢神经源性损害,运动及感觉神经纤维均累及。

骨髓检查:骨髓象大致正常。心电图检查未见异常。

### 1.4 病理活检(唇腺活检)

经苏木精-伊红染色,可见纤维组织增生及腺泡萎缩或消失,周围见多灶淋巴细胞和单核样细胞浸润(图1)。

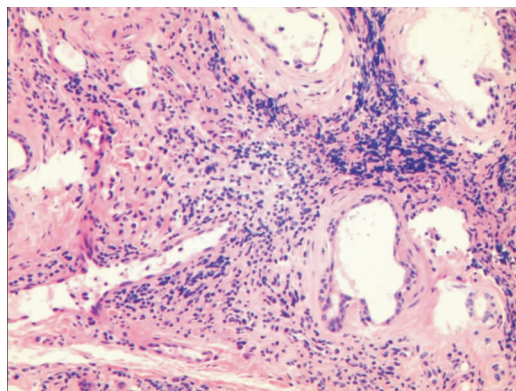


图1 唇腺活检所见( $\times 200$ )。

## 2 讨论

干燥综合征是一种慢性自身免疫性疾病,发病年龄多在 40~50 岁,多见于女性<sup>[4]</sup>。我国人群的患病率为 0.3%~0.7%<sup>[5]</sup>。本病隐匿性起病,临床表现多样,伴发周围神经损害的发生率约为 10%~30%<sup>[6]</sup>。如果包括依据神经电生理确诊的亚临床患者,其发生率更高,可达 58%<sup>[7]</sup>。周围神经损害大多症状轻微,以感觉性神经病变和(或)多神经病最为常见,常有下肢麻木、疼痛。周围神经病理改变主要表现为髓鞘脱失及轴索变性。病程较长可出现明显的肌萎缩及肌无力<sup>[6,8]</sup>。中枢神经系统受累较周围神经系统少见,发生率约为 10%,病灶可呈局灶或弥漫,可位于大脑半球、基底节、小脑、脑干及脊髓<sup>[9,10]</sup>。通过单光子发射断层摄影术发现 81% 原发性干燥综合征患者,其颞叶代谢异常<sup>[11]</sup>。病程呈进行性加重或缓解-复发。目前大多认为干燥综合征并发中枢神经系统损害多由血管炎引起,而后者多由冷球蛋白血症、高蛋白血症或免疫复合物沉积引起损伤所致<sup>[12]</sup>。

本例患者为中年女性,隐匿性起病,病史长达 5 年以上。患者因右下肢乏力、双下肢肌肉萎缩为首发症状前来就诊,详细询问病史,患者同时有口眼干燥症状,检查发现其腱反射消失,下肢感觉异常,无关节红肿及畸形。肌电图检查发现患者存在周围神经损伤,实验室检查血糖正常,抗 ANA 阳

性。虽然该患者的抗 SSA 及 SSB 抗体均为阴性,只有抗 ANA 抗体为阳性,但是依据原发性干燥综合征的国际诊断标准<sup>[13]</sup>,本例患者可排除糖尿病及其他自身免疫疾病,符合原发性干燥综合症的诊断。

有文献报道原发性干燥综合征患者中,血清抗 SSA 抗体阳性的为 50% ~ 70%,而抗 SSB 抗体阳性的占 45% ~ 60%<sup>[14]</sup>,抗核抗体阳性的占 80%<sup>[15]</sup>,因此对于抗 SSA 和 SSB 抗体阴性的患者,唇腺活检对诊断原发性干燥综合征尤为重要。

本病尚无根治方法,主要是替代治疗和对症治疗,对有合并症的患者应给予糖皮质激素,必要时可结合免疫抑制剂治疗。对该患者我们给予了甲泼尼龙琥珀酸钠针剂(甲强龙)40 mg,每天一次静脉滴注,并结合硫酸羟氯喹片(赛能)0.2 g,每天两次口服,玻璃酸钠滴眼液(爱丽)滴双眼等对症支持治疗。治疗一周后患者麻木症状及眼干症状缓解并出院。出院后将甲强龙改甲泼尼龙(美卓乐)24 mg 口服。一月后复诊,患者麻木及眼干症状明显缓解,步态较入院时好转。

原发性干燥综合征中约有 5% 的患者会继发 B 细胞淋巴瘤<sup>[16]</sup>,因此对该类患者要注意检查淋巴结是否肿大。我们对患者检查时发现其颌下淋巴结稍肿大,但骨髓象正常,在今后的随诊中将密切注意肿大的淋巴结变化,必要时行淋巴结活检。

综上所述,干燥综合征是一种累及全身多器官、多系统的慢性炎症性自身免疫性疾病,中枢和周围神经系统均可受累,而以周围神经受累较常见。干燥综合征临床表现多样,容易误诊和漏诊。临床医生需要详细询问病史、细致体格检查,对怀疑本病患者,要给予相关的辅助检查,使患者及早得到明确诊治。

#### 参 考 文 献

- [1] Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(7): 1666-1673.
- [2] Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(12): 2328-2336.
- [3] Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjogren's Syndrome. *Joint Bone Spine*, 2009, 76(1): 44-49.
- [4] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(4): 210-219.
- [5] 董怡. 干燥综合征. 见: 叶任高, 陆再英. 内科学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 908-911.
- [6] Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al. Peripheral neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(8): 983-986.
- [7] Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(9): 876-881.
- [8] Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(5): 465-470.
- [9] Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*, 2005, 128(Pt 11): 2518-2534.
- [10] Massara A, Bonazza S, Castellino G, et al. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(8): 1540-1549.
- [11] Kao CH, Ho YJ, Lan JL, et al. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism in Sjogren's syndrome. *J Nucl Med*, 1998, 39(8): 1354-1356.
- [12] Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(5): 509-513.
- [13] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
- [14] Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(3): 384-387.
- [15] Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis*, 2002, 8(2): 77-89.
- [16] Hansen A, Dorner T. Sjogren syndrome. *Internist (Berl)*, 2010, 51(10): 1267-1279.