



电子、语音版

·论著·

原发性自身免疫性小脑性共济失调的临床分析

王晨, 袁名扬, 侯德仁

中南大学湘雅三医院, 湖南长沙 410000

摘要:目的 分析原发性自身免疫性小脑性共济失调(PACA)的临床特征,为对该类疾病的诊断及治疗提供经验。方法 收集2018年1月至2023年1月中南大学湘雅三医院收治的PACA患者,回顾性分析患者的临床表现、实验室检查、影像学资料等。结果 共纳入6例患者,其中男3例,女3例;中位年龄54岁。6例患者急性或亚急性起病,以步态不稳为主要症状,无前驱感染史;脑脊液常规、生化、细胞学和颅脑磁共振成像(MRI)检查基本正常;脑脊液自身免疫性小脑性共济失调抗体和血副肿瘤综合征抗体均为阴性;4例结缔组织病相关指标异常。6例患者中,4例患者接受免疫球蛋白治疗,其中2例合并激素治疗,1例合并激素及环磷酰胺治疗。6例患者经治疗后,步态不稳均有不同程度缓解,接受免疫或激素治疗患者的症状缓解明显。结论 PACA是一种免疫介导的,但未发现明确病因或特定神经元抗体的自身免疫性疾病;临床表现以共济失调为主;脑脊液及影像学检查大致正常;免疫治疗对多数患者是有效的。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 25-28]

关键词:小脑性共济失调;自身免疫;免疫介导

中图分类号:R742

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.005

Clinical features of primary autoimmune cerebellar ataxia

WANG Chen, YUAN Mingyang, HOU Deren

The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410000, China

Corresponding author: HOU Deren, Email: hou0718@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of primary autoimmune cerebellar ataxia (PACA), and to provide experience for the diagnosis and treatment of this disease. **Methods** Related data were collected from the patients with PACA who were admitted to The Third Xiangya Hospital of Central South University from January 2018 to January 2023, and a retrospective analysis was performed for their clinical manifestations, laboratory examination, and radiological examination. **Results** A total of six patients were enrolled, among whom there were three male patients and three female patients, with a median age of 54 years. All six patients had acute or subacute onset with ataxia as the main symptom, and there was no history of prodromal infection. Basically normal results were obtained from routine cerebrospinal fluid test, biochemical examination, cytology, and cranial magnetic resonance imaging (MRI). All patients tested negative for autoimmune cerebellar ataxia antibody in cerebrospinal fluid and paraneoplastic syndrome antibody in blood. Four patients were found to have abnormal indicators associated with connective tissue disease. Of all six patients, four received immunoglobulin therapy, among whom 2 received hormone therapy and 1 received hormone and cyclophosphamide. After treatment, all six patients had varying degrees of improvement in ataxia, and the patients receiving immunotherapy or hormone therapy had significant relief of symptoms. **Conclusions** PACA is an immune-mediated disease with no clear etiology or specific neuronal antibody. Ataxia is the main clinical manifestation, and cerebrospinal fluid test and radiological examination often have basically normal results. Immunotherapy is effective in most patients. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 25-28]

Keywords: cerebellar ataxia; autoimmunity; immune-mediated cerebellar ataxias

基金项目:湖南省科技厅社会发展项目(2020SK53613);湖南省自然科学基金(2021JJ31006);湖南省研究生科研创新项目(CX20220375)。

收稿日期:2022-11-10;修回日期:2023-01-26

作者简介:王晨(1997—),女,硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病相关研究,Email:1344198105@qq.com。

通信作者:侯德仁(1966—),男,主任医师,主要从事阿尔茨海默病相关研究,Email:h0718@126.com

自身免疫性小脑性共济失调(autoimmune cerebellar ataxia, ACA)又称自身免疫性小脑炎(autoimmune cerebellitis, AC),属于免疫介导的小脑性共济失调(immune-mediated cerebellar ataxias, IMCA)的一种。IMCA包括副肿瘤性小脑性变性(paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD)、抗谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)抗体相关小脑性共济失调、谷蛋白共济失调(gluten ataxia, GA)以及原发性自身免疫性小脑性共济失调(primary autoimmune cerebellar ataxia, PACA)等。IMCA多数具有明确病因或特定抗体,而PACA则未发现明确病因或特定抗体,但考虑与自身免疫相关。本研究总结了6例PACA患者临床特征,结合相关文献分析,为临床上小脑性共济失调早期诊断和治疗提供经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2018年1月至2023年1月中南大学湘雅三医院收治的6例PACA患者为研究对象。

1.2 研究方法

回顾性收集患者的详细临床资料,包括年龄、性别、临床表现、实验室检查、影像学检查等,以及相应治疗方案、治疗效果。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入6例患者,其中男3例,女3例;年龄29~69岁,中位数年龄54岁;发病到就诊时间9~90 d,中位就诊时间36 d。6例患者中1例合并白癜风,1例合并干燥综合征,1例合并结缔组织病可能。6例患者家族中均无相似病例。见表1。

2.2 临床表现

6例患者均以步态不稳入院,伴有头晕。无发热、头痛、抽搐、精神症状、肢体活动及意识障碍等表现。体格检查阳性体征:共济运动,即指鼻试验、跟-膝-胫试验均不准;龙贝格征(+);共济失调步态。见表1。

表1 患者的一般资料和临床表现

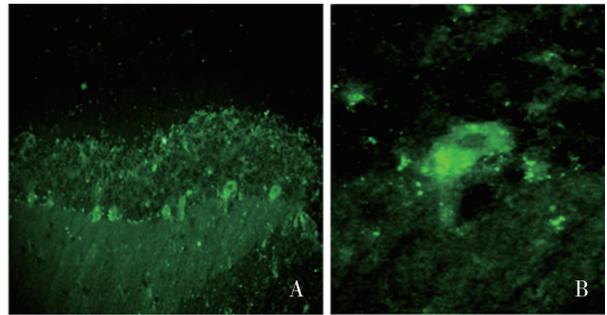
序号	性别	年龄/岁	发病到就诊时间/d	合并其他疾病	临床表现
1	女	69	9	干燥综合征	眩晕、站立不稳
2	女	58	90	无	言语不利、双下肢无力、步态不稳
3	女	49	85	无	步态不稳
4	男	49	10	白癜风	头晕、步态不稳
5	男	29	60	无	步态不稳
6	男	59	12	结缔组织病	步态不稳

2.3 实验室检查

2.3.1 脑脊液检查 6例患者中,有1例患者脑脊液压力一过性升高,后复查降至正常;其余5例脑脊液压力正常。6例患者脑脊液常规、细胞学、培养、阿利新蓝染色及改良抗酸染色均大致正常。脑脊液生化检测2例异常:1例脑脊液乳酸脱氢酶36 U/L(8~32 U/L,升高),腺苷脱氨酶26 U/L(0~8 U/L,升高);1例乳酸脱氢酶41 U/L(8~32 U/L,升高),总蛋白482 mg/L(150~450 mg/L,升高)。见表2。

2.3.2 抗体检测 6例患者血清+脑脊液自身免疫性小脑性共济失调抗体、血副肿瘤综合征抗体均为阴性。1例患者血及脑脊液TBA抗体检测到抗神经细胞(浦肯野细胞)抗体阳性(++)(图1),血及脑脊液寡克隆带阳性,脑脊液免疫球蛋白G 70.8 mg/L(升高),脑脊液第二代测序技术检测未见异常,脑脊液抗胶质纤维酸性蛋白抗体阴性。1例患者脱髓鞘、自身免疫性脑炎、郎飞结相关抗体5项(血)均为阴性。见表2。

2.3.3 其他血液检测 6例患者中,ANA+抗核抗体ANA谱+抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)+血管炎3项检测有4例患者异常:1例抗核抗体(1:80)(1:160)(1:320)



A:血清(1:50)见特异性IgG结合到猴小脑浦肯野细胞; B:浦肯野细胞的形态

图1 患者4血清神经免疫抗体检测

均阳性,抗RO-52抗体阳性(+),考虑结缔组织病可能;1例抗核抗体(1:80)(1:160)阳性,抗U1-RNP/SM、抗SSA、抗RO-52阳性,考虑干燥综合征;1例抗核抗体(1:80)(1:160)(1:320)阳性,考虑结缔组织病可能;1例抗核抗体(1:80)阳性,无特异性。6例患者中1例红细胞沉降率异常(47 mm/h)。6例患者中1例肿瘤标志物筛查异常,神经元特异性烯醇化酶(NSE):31.81 ng/mL(升高);其余患者的感染指标、肿瘤筛查及血液基础生化检测均未见明显异常。见表2。

2.4 影像学检查

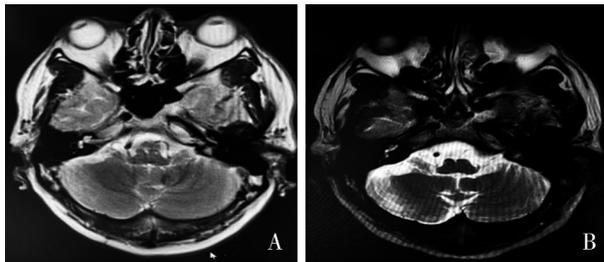
6例患者均完善颅脑MRI检查,1例患者初次就诊颅脑MRI影像正常,5个月后发现小脑萎缩(图2);1例患者

MRI提示小脑萎缩(图3);其余结果无明显特异性。见表2。

表2 患者实验室检测和影像学检查结果

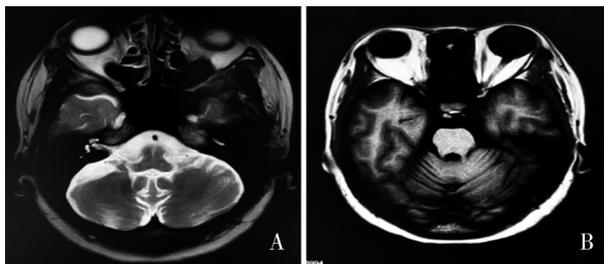
序号	脑脊液压力	脑脊液生化	脑脊液常规、细胞学、细菌培养、阿利新蓝染色及改良抗酸染色	血液基础生化	肿瘤标志物	副肿瘤综合征抗体	自身免疫性小脑性共济失调抗体	ANA+ ANCA-抗单链DNA+ ANA谱+血管炎	颅脑MRI
1	正常	LDH升高、ADA升高	正常	正常	阴性	阴性	阴性	抗核抗体(1:80)(1:160)、抗U1-RNP/SM、抗SSA、抗RO-52阳性	脑内缺血变性灶
2	正常	LDH升高、总蛋白升高	正常	正常	阴性	阴性	阴性	抗核抗体(1:80)阳性	颅内动脉粥样硬化改变
3	正常	正常	正常	正常	阴性	阴性	阴性	阴性	小脑萎缩
4	一过性升高	正常	正常	正常	NSE升高	阴性	阴性	抗核抗体(1:80)(1:160)(1:320)、抗RO-52抗体阳性	两次MRI前后比较可见小脑萎缩
5	正常	正常	正常	正常	阴性	阴性	阴性	阴性	左额顶叶交界年异常信号灶,为非特异性改变
6	正常	正常		正常	阴性	阴性	阴性	抗核抗体(1:80)(1:160)(1:320)阳性	脑内少许缺血性病变

注:NSE=神经元特异性烯醇化酶;MRI=磁共振成像;LDH=乳酸脱氢酶;ADA=腺苷脱氨酶;NSE=神经元特异性烯醇化酶。



A:2022年3月(初次); B:2022年8月(第2次)

图2 患者4颅脑MRI检查结果



A:T2WI; B:T1WI

图3 患者3颅脑MRI检查结果

2.5 治疗方案及治疗效果

6例患者中,有4例予以免疫球蛋白联合激素治疗(1例联合环磷酰胺调节免疫),余2例予以改善循环等治疗,自觉症状缓解好转出院。6例患者步态不稳等症状均有不同程度好转,其中免疫球蛋白及激素治疗的患者症状好转较明显。

3 讨论

小脑性共济失调可分为遗传性和非遗传性。临床上非遗传性小脑性共济失调病因主要包括PCD、IMCA、神经系统感染、慢性酒精中毒、神经退行性病变、药物或毒物中毒和维生素缺乏,其在成年人中很少见,诊断较困难,且易误诊^[1-3]。本研究的6例患者脑脊液检查大致正常,无前驱感染史,神经系统感染暂排除;无酗酒史、无毒物及有关药物接触史,饮食正常,中毒因素暂排除。5例患者副肿瘤综合征及肿瘤标志物阴性,1例患者神经元特异性烯醇化酶升高,肺部CT有结节,但5个月后复查性质及大小同前,无其他副肿瘤综合征表现,且副肿瘤综合征抗体均为阴性,PCD诊断可能性小。结合上述病史,排除上述相关诊断,6例患者诊断考虑IMCA可能。

IMCA是一类由抗小脑神经元抗体或免疫机制参与的病因异质性极大的疾病谱系^[4]。PACA首先由Hadjivassiliou等^[5]提出,指未发现明确病因或特定神经元抗体的一类小脑性共济失调。PACA患者往往自身免疫受累,多伴有非神经系统自身免疫疾病,如原发性甲状腺功能减退症、干燥综合征、恶性贫血、1型糖尿病和白癜风等。根据免疫性共济失调领域专家组成的国际工作组制定的PACA诊断标准^[6],本研究的6例患者均以共济失调起病;部分患者合并其他自身免疫性疾病(白癜风、干燥综合征或其他风湿免疫疾病);血清及脑脊液生化检测大致正常;相关抗体检测阴性;1例患者初次就诊颅脑MRI影像正常,5个月后发现小脑萎缩;1例患者血清及脑脊液找到未知抗体;无其他已知的共济失调病因,符合PACA

诊断。

Hadjivassiliou等^[7]调查了1500名英国进行性共济失调患者病因,其中有19%的患者病因未明,称为特发性散发性共济失调,该组患者中很大一部分可归类为PACA。我国北京协和医院学者对2013~2021年就诊于该医院的ACA患者进行病因及临床特征分析,发现PCD和PACA是ACA的主要亚型,发病平均年龄在45岁左右,大部分患者有影像学及抗体异常,而且与PCD相比,PACA患者年龄较小,更可能合并全身性自身免疫性疾病或系统性自身抗体,但结局更好^[8]。其他研究提示,一般而言,共济失调进展缓慢,但在少数情况下,可能会出现急性发作。PACA患者在颅脑MRI上可观察到小脑萎缩,萎缩的严重程度取决于疾病的持续时间^[9]。

与其他小脑性共济失调一样,ACA的最终常见病理解结局是浦肯野细胞的不可逆性丢失,但Mitoma等^[9]通过生理学方法来监测小脑功能存活指标,表明IMCA早期具有可逆性和可治疗性的特征,也表明早期诊断和早期治疗的重要性。PACA病因尚不明确,免疫治疗可作为一种治疗手段。本研究中的患者联合各种免疫治疗方式,首先使用激素和免疫球蛋白,而后使用免疫抑制剂维持治疗,症状得到明显改善。

综上所述,在临床上,对于小脑性共济失调应尽可能寻找病因,早期诊断及早期治疗,避免永久性神经功能障碍。当小脑性共济失调由已知病因引起时,应优先考虑治疗基础疾病。当病因未知或由免疫介导时(例如PACA),可考虑免疫治疗来减轻症状及防止复发。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 张奇山,黄仁彬,廖远高,等. 原发性自身免疫性小脑性共济失调一例[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(1): 67-68.
- [2] CAI Y, LIU J, REN HT, et al. Anti-Tr/DNER antibody-associated cerebellar ataxia: three rare cases report and literature review[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(1): 397-403.
- [3] BARSOTTINI OGP, ALBUQUERQUE MVCD, BRAGA-NETO P, et al. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(3): 232-240.
- [4] 张伟赫,崔蕾,李争运,等. 免疫介导小脑性共济失调的分类及诊断[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(5): 397-400.
- [5] HADJIVASSILIOU M, BOSCOLO S, TONGIORGI E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(10): 1370-1377.
- [6] HADJIVASSILIOU M, GRAUS F, HONNORAT J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar ataxia--guidelines from an international task force on Immune-Mediated cerebellar ataxias[J]. *Cerebellum*, 2020, 19(4): 605-610.
- [7] HADJIVASSILIOU M, MARTINDALE J, SHANMUGARAJAH P, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(4): 301-309.
- [8] LIU MG, REN HT, ZHU YC, et al. Autoimmune cerebellar ataxia: etiology and clinical characteristics of a case series from China[J]. *Cerebellum*, 2022. DOI: 10.1007/s12311-022-01412-5. Epub ahead of print.
- [9] MITOMA H, ADHIKARI K, AESCHLIMANN D, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(2): 213-232.

责任编辑:龚学民