

原发性干燥综合征伴中枢及周围神经病变1例

宋世宇¹ 侯娜莉²▲ 朱桂启² 马新美² 张 华² 刘利鹏²

1. 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272067; 2. 济宁医学院附属枣庄市立医院, 山东枣庄 277100

[摘要] 原发性干燥综合征(pSS)是一种主要以高度淋巴细胞浸润及外分泌腺受累为特征的自身免疫疾病,部分pSS患者可出现中枢和/或周围神经损害。中枢及周围神经损害表现多种多样,如头痛、认知障碍、感觉共济失调、肢体麻木疼痛等。目前国内外关于干燥综合征合并中枢及周围神经病变报道不多。本文报道1例以反复周围及中枢神经系统受累为主要表现的干燥综合征,旨在提高对pSS相关神经系统损害的认识,减少误诊和漏诊。

[关键词] 干燥综合征; 中枢神经; 周围神经; 免疫球蛋白

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2025)02-0181-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.43

A case of primary Sjogren's syndrome with central and peripheral neuropathy

SONG Shiyu¹ HOU Nali² ZHU Guiqi² MA Xinmei² ZHANG Hua² LIU Lipeng²

1. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Shandong, Jining 272067, China; 2. Zaozhuang Municipal Hospital Affiliated to Jining Medical University, Shandong, Zaozhuang 277100, China

[Abstract] Primary Sjogren's syndrome (pSS) is an autoimmune disease characterized by high lymphocyte infiltration and exocrine gland involvement. Some pSS patients may have central and/or peripheral nerve damage. There are various manifestations of central and peripheral nerve damage, such as headache, cognitive impairment, sensory ataxia, numbness and pain in limbs, etc. At present, there are few reports about Sjogren's syndrome complicated with central and peripheral neuropathy at home and abroad. This paper reports a case of Sjogren's syndrome with recurrent peripheral and central nervous system involvement, aiming at improving the understanding of pSS-related nervous system damage and reducing misdiagnosis and missed diagnosis.

[Key words] Sjogren's syndrome; Central nervous system; Peripheral nerve; Immunoglobulin

原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)是一种系统性自身免疫病,以淋巴细胞增殖及外分泌腺进行性损伤为主要特征,临床上多表现为口干、眼干,除了累及泪腺、唾液腺等外分泌腺外,还可累及肝、肾等多脏器。有报道称8.5%~70%(平均20%)的pSS患者有神经系统损害表现^[1],不断变化的神经系统损害的定义和分类标准可能是神经系统受累患者的患病率估计值变化范围大、临床表现多种多样的原因^[2]。pSS患者神经损害可分为外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)损害和中枢神经系统(central nervous system, CNS)损害^[1]。二者可同时或相继受累,PNS损害较CNS损害更为常见^[3],PNS损害临床表现多种多样,损伤范围广,PNS的所有节段(运动、感觉或自主神经节段)均可单独或联合受累,而CNS损害多损伤脑血管及颅神经等,起病较为隐匿,临床

[基金项目] 山东省枣庄市卫生科技发展计划(202022)。

▲通讯作者

表现缺乏特异性,早期往往易被忽略。本文报道1例以反复周围及CNS受累为主要表现的干燥综合征。

1 病例资料

患者女,43岁。因“口干5年,双足疼痛麻木1月”于2014年5月5日入院。患者自2009年起无明显诱因出现口干,逐渐出现牙齿片状脱落,部分牙齿发黑、仅留残根。2014年4月患者出现双足疼痛、麻木,无口腔溃疡、脱发、光过敏、皮疹等不适,来济宁医学院附属枣庄市立医院就诊,行肌电图检查,结果显示“神经源性损害”,查抗核抗体1:320(核颗粒+核均质)1:160胞浆型,抗干燥综合征抗原A(Sjogren's syndrome A, SSA)抗体阳性(+++),抗干燥综合征抗原B抗体阳性(+++),抗组蛋白抗体弱阳性(±),抗双链DNA抗体等抗体均阴性(-),血沉47 mm/h,免疫球蛋白G 25.50 g/L,补体C3 0.613 g/L,补体C4 0.142 g/L,唇腺活检示间质灶性淋巴细胞浸润,诊断为“干燥综合征合并周围神

经病变”,予环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857,规格:0.2 g)1 g 治疗、甲泼尼龙琥珀酸钠(厂家和国药准字号不详,规格:40 mg)80 mg *ivdrip qd*,羟氯喹(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H19990264,规格:0.2 g)0.1 g *po bid*,辅以补充维生素、甲钴胺(江西青峰药业有限公司,国药准字 H20051440,规格:0.5 mg)0.5 mg *po tid* 营养神经等治疗,复查免疫球蛋白 G 10 g/L,补体 C3 1.14 g/L,血沉 40 mm/h,患者双足麻木感减轻出院。患者出院后规律来本院行环磷酰胺治疗至 2016 年 3 月,环磷酰胺累计 13 g,甲泼尼龙片(厂家和国药准字号不详,规格:4 mg)逐渐减量 4 mg *po qd* 维持治疗,患者头痛、头晕缓解,仅遗留轻度双足麻木。

2017 年 11 月 19 日患者出现头痛、头晕,头痛位于额顶部,伴有视物模糊及复视,头晕呈阵发性,约持续 10 min 后自行缓解,双下肢麻木、乏力,来本院就诊,患者既往无高血压、冠心病、脑梗死、糖尿病病史,入院查体:心、肺、腹部未见明显异常,走路不稳,宽基步态。四肢肌力、肌张力正常,右侧足背浅感觉减弱,左足趾浅感觉丧失,深感觉正常。查颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示脑桥区、右侧小脑半球急性脑梗死,左侧颞叶异常信号,考虑脱髓鞘病变。空腹血糖 4.63 mmol/L,甘油三酯 1.90 mmol/L,血管炎抗体谱、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物阴性、抗 β 2-糖蛋白抗体阴性(-),免疫球蛋白 G 13.10 g/L,免疫球蛋白 A 2.28 g/L 补体 C3 0.918 g/L,补体 C4 0.273 g/L,血沉 33 mm/h,考虑为“干燥综合征合并中枢神经病变”,给予甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV,国药准字 HJ20170197,规格:40 mg)20 mg *ivdrip qd*,人免疫球蛋白(同路生物制药有限公司,国药准字 S20063139,规格:2.5 g)20 mg *ivdrip qd* \times 3 d,环磷酰胺 1 g *ivdrip* 治疗,辅以抗血小板聚集、降血脂等治疗,患者头痛、头晕及双下肢麻木、乏力好转出院。出院后行环磷酰胺治疗至 2018 年 1 月 14 日,累计 15 g,醋酸泼尼松(山东新华制药股份有限公司,国药准字 H37020647,规格:5 mg)20 mg *po tid*,患者未遵医嘱逐步减量,自行改为醋酸泼尼松 5 mg *po tid*,于 2018 年 9 月停用泼尼松、羟氯喹及抗血小板聚集、降血脂等药物。2018 年 12 月 10 日患者再次出现双下肢麻木、乏力,左侧较重,入院查“颅脑增强 MRI 示双侧大脑皮层下、侧脑室旁、基底节、脑桥可见多发斑片状信号。左侧基底节及脑桥异常信号,考虑广泛脱髓鞘病变,亚急性-慢性脑梗死待排。

免疫球蛋白 G 11.80 g/L,免疫球蛋白 A 2.60 g/L,免疫球蛋白 M 0.69 g/L”,给予甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg *ivdrip qd*,人免疫球蛋白 20 mg *ivdrip qd* \times 3 d,环磷酰胺 1 g *ivdrip*,患者左下肢麻木、乏力好转出院。出院后规律应用环磷酰胺 1 g *ivdrip qm* \times 6 次,1 g *ivdrip qom* \times 3 次,醋酸泼尼松逐步减量至 5 mg *po qd* 加羟氯喹 0.2 g *po bid*,辅以补充维生素、甲钴胺 0.5 mg *po tid* 营养神经治疗维持治疗至今。目前已随访 6 年(末年随访时间:2024 年 7 月 1 日),遗留轻度双下肢麻木,无头痛、头晕等不适主诉,病情稳定。

2 讨论

pSS 患者的 PNS 损害常见类型包括:感觉共济失调性神经病变、小纤维神经病变(small fiber neuropathy, SFN)、多发性单神经病变、脑神经病变、血管炎性神经病变、自主神经病变等,其中又以 SFN、多发性单神经病变最为常见, SFN 通常表现为慢性或亚急性发作的远端对称性感觉缺失,最常见的临床表现是足部的感觉异常,最初影响肢体的远端感觉,随着神经病变的进展,对机体的影响慢慢向上发展^[4-5]。CNS 损害临床表现可分为局灶性和弥漫性病变,局灶性病变主要表现为局部感觉和运动异常、失语、癫痫发作、构音障碍和视觉减退等;弥漫性病变主要表现为亚急性或急性脑病、无菌性脑膜炎、心理障碍和认知障碍等^[6]。在本例中,患者最初的症状表现为双足疼痛、麻木,后出现双下肢麻木、乏力及头晕、头痛,经 MRI 检查,考虑为急性脑梗死,符合上述 pSS 患者合并 PNS 和 CNS 损害的表现。

目前 pSS 合并神经系统损害的病因不明,炎性细胞浸润血管壁致内皮细胞发生坏死和背根神经节损伤可能是发病的重要环节^[7],不同的发病机制可以解释神经系统受累的复杂性和其临床表现的多样性,如血管炎在多发性单神经病变中起关键作用,临床表现多为肢体远端套袜样的感觉缺失、感觉异常和疼痛。而背根神经节中的 T 细胞浸润在感觉共济失调神经病中具有重要意义,多表现为肢体远端麻木、感觉异常、感觉性共济失调、深感觉障碍、精细运动困难^[3-7]。

MRI 对 pSS 合并神经系统损害诊断帮助较大,通常可提示脱髓鞘、脊髓、皮层、小脑萎缩及脑室扩张等神经病变^[8]。pSS 合并 CNS 损害在 MRI 上最常表现是白色高信号(white matter hyperintensities, WMH), T2 加权成像和磁共振成像液体衰减反转序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)图像上的高信号病灶^[9], WMH 的发病机制和组织学结构

以及分类仍存在争议,近期发现,最可能影响 WMH 形成的两个主要途径是血管脱髓鞘/炎症途径,WMH 的其中一个致病因素是中小血管病变相关的微梗死或微出血,同时,在伴有频繁发作性紧张性头痛的 pSS 患者中,脑室周围 WMH 数量与血小板 5-羟色胺释放增加相关,并且可能与 pSS 的慢性免疫炎症和血管炎相关^[10]。pSS 合并 CNS 损害患者往往大脑皮层下白质和脑室周围的血管最易受累,而患者常见的临床表现是急性脑梗死、脑出血或慢性缺血所致的弥漫性缺血性脱髓鞘病变^[11]。在本例患者中,MRI 示双侧大脑皮层下、侧脑室旁等区域多发斑片状信号,T1 加权成像上呈低信号,FLAIR、T1 加权成像、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)上呈高信号,符合相关发病机制,结合患者无高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血糖、高血脂等动脉硬化相关病史,目前考虑患者可能为血管炎引起的神经病变。另外,抗 SSA 抗体阳性可能是 pSS 患者并发 CNS 损害的潜在危险因素之一,且上述抗体与患者的某些临床表现相关,Afzali 等^[12]的研究发现 22 例 pSS 合并 CNS 损害患者中,约 85% (19 例)患者有脱髓鞘病变,而且 pSS 合并 CNS 损害患者与其余 pSS 患者的不同之处在于 pSS 合并 CNS 损害患者腺体较少,但抗 SSA 抗体的血清阳性率较高。另外,Khalayli 等^[13]的研究发现 pSS 患者神经系统常见症状为头痛、认知障碍,同时,抗 SSA 抗体阳性与患者头痛、认知障碍、疲劳等相关。在本例中,患者抗 SSA 抗体阳性,同时伴有头痛、头晕等症状,这与既往研究一致。另外,神经系统抗原与其对应自身抗体复合物诱发的免疫炎症可能是神经系统损害发病的另一个重要环节。一些自身抗体^[14],如血清抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体和核周型抗中性粒细胞胞质抗体可能也参与发病过程。

pSS 伴发神经损害目前暂无最佳治疗方案,免疫调节治疗为当前临床一线治疗方案,其中包括静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)、糖皮质激素、免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤等)、血浆置换疗法等。2024 年的一项研究显示在对 32 例 pSS 合并神经系统损害的患者单独使用糖皮质激素或联合免疫抑制剂或 IVIg 治疗后发现,约 90% 患者(29 例)病情好转或部分好转,10% 患者(3 例)治疗无效^[8]。费允云等^[15]研究发现,8 例 pSS 合并 CNS 损害患者在使用泼尼松联合环磷酰胺后,62.5% 患者(5 例)好转,其中 25% 患者(2 例) CNS 病变为脑白质脱髓鞘病变^[15],此外,有研究称

IVIg 在治疗慢性炎症性脱髓鞘性多神经病变是有效的^[16]。对于一些急性发病,症状明显的患者,给予单独使用大剂量糖皮质激素或联合 IVIg 治疗是有效的。Fan 等^[17]对 29 例 pSS 合并 CNS 损害患者给予大剂量甲泼尼龙($>1 \text{ mg/kg}$) (其中 12 例联合 IVIg) 治疗后发现,约 60% 患者(23 例)治疗效果好,另外,对于疾病活动性高、病情进展迅速、症状严重的 pSS 合并 CNS 损害患者,糖皮质激素联合免疫抑制治疗可获得更好的治疗效果。

CNS 损害患者似乎比 PNS 损害患者引起的并发症更严重,因此 CNS 损害患者更加需要强化早期治疗^[18]。早期积极应用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗可能有利于缓解疾病的进展^[19],但上述这些治疗手段无法使神经系统完全恢复正常,只能改善或部分改善一些患者的临床症状。范薇等^[20]研究显示在 38 例 pSS 合并 CNS 损害患者使用上述治疗后,约 61% 患者(21 例)病情好转或部分好转,其中 39% 患者(15 例)病情复发^[20]。在本例中,患者两次脑梗死,首次为急性发作,MRI 示脱髓鞘表现,给予激素加免疫抑制剂及 IVIg 后患者症状好转。同时,患者在激素减量、停药后再次出现头痛症状,这也表明规律应用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗的必要性。

综上所述,临床上遇到中枢或周围神经病变的患者如排除相关其他系统性疾病,应考虑到 pSS 的可能,在慢性炎症性脱髓鞘性多神经病变或临床怀疑 CNS 损害的 pSS 患者病例中,应系统地进行 MRI 筛查,同时早期诱导缓解治疗及规律序贯治疗是必要的。目前 pSS 合并中枢和/或周围神经病变的病因未明,需进一步研究其病理生理学,来完善其诊断标准及探索新的治疗方法。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Fauchais AL, Magy L, and Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjogren's syndrome[J]. *Presse Med*, 2012, 41: 485-493.
- [2] Perzynska-Mazan J, Maslinska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome[J]. *Reumatologia*, 2018, 56 (2): 99-105.
- [3] 杨娉婷, 徐枫, 肖卫国. 干燥综合征神经系统损害临床表现及诊治[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37 (6): 503-505.
- [4] Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome: a critical

- update on clinical features and pathogenetic mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39 (1-2) : 27-33.
- [5] Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, et al. Primary Sjogren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30 (1) : 255-265.
- [6] Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy[J]. *Brain*, 2005, 128: 2518-2534.
- [7] Ging K, Mono ML, Sturzenegger M, et al. Peripheral and central nervous system involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13 (1) : 165.
- [8] 邹婵娟, 何善智, 丁菱, 等. 原发性干燥综合征合并神经系统病变患者 32 例临床分析 [J]. *广东医学*, 2024, 45 (1) : 35-40.
- [9] Modis LV, Aradi Z, Horvath IF, et al. Central Nervous System Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: Narrative Review of MRI Findings[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 13 (1) : 14.
- [10] Sarac H, Markeljevic J, Erdeljic V, et al. Signal hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in patients with primary Sjogren syndrome and frequent episodic tension-type headache: relation to platelet serotonin level and disease activity[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (8) : 1360-1366.
- [11] 许砚秋, 杨恩浩, 朱丰林, 等. 原发性干燥综合征神经系统受累的诊治进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38 (12) : 1516-1522.
- [12] Afzali AM, Moog P, Kalluri SR, et al. CNS demyelinating events in primary Sjogren's syndrome: A single-center case series on the clinical phenotype[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1128315.
- [13] Khalayli N, Bouri MF, Wahbeh M, et al. Neurological injury in primary Sjogren's syndrome[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2023, 85 (7) : 3381-3385.
- [14] Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, et al. Sjogren Sensory Neuronopathy (Sjogren Ganglionopathy) : Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (19) : 3632.
- [15] 费允云, 张奉春. 原发性干燥综合征中枢神经系统病变 21 例临床分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11 (8) : 479-482.
- [16] Winkelmann A, Zettl UK. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune-mediated demyelinating diseases of the nervous system[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18 (29) : 4570-4582.
- [17] Fan W, Par-Young J, Li K, et al. Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjogren's syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42 (2) : 443-451.
- [18] Teixeira F, Moreira I, Silva AM, et al. Neurological involvement in Primary Sjogren Syndrome[J]. *Acta Reumatol Port*, 2013, 38 (1) : 29-36.
- [19] McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjogren's Syndrome: Diagnosis and Management[J]. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2017, 3 (4) : 275-288.
- [20] 范薇, 华冰珠, 冯学兵, 等. 原发性干燥综合征合并中枢神经系统病变 38 例临床分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22 (4) : 234-238.

(收稿日期: 2024-07-12)