

# 视神经脊髓炎谱系疾病合并重症肌无力、干燥综合征及桥本氏甲状腺炎首例报告



冯惠茹, 周红雨

四川大学华西医院神经内科(成都 610041)

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病; 重症肌无力; 干燥综合征; 桥本氏甲状腺炎

## 1 病例介绍

患者 女, 52 岁。因“反复呃逆 6 个月, 进行性视力下降 9 d”于 2017 年 6 月 5 日入院。2017 年 1 月患者出现反复呃逆, 伴恶心呕吐, 于当地医院诊断为“视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)”, 给予甲泼尼龙 1 g 冲击治疗 5 d 后改为醋酸泼尼松口服, 并逐渐减量, 出院后上述症状缓解, 遗留轻度恶心、头晕。5 月出现双眼视力进行性下降。既往史: 2007 年因“四肢无力”就诊, 晨轻暮重, 诊断为“重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)?”, 给予醋酸泼尼松口服后四肢肌力逐渐恢复。2008 年突发呼吸困难, 考虑“MG 危象”, 给予溴吡斯的明和醋酸泼尼松口服治疗后逐渐缓解, 并转至胸外科行胸腺切除术, 术后四肢无力症状缓解。2009 年自觉口干、眼干、皮肤干, 诊断为“干燥综合征 (sjögren syndrome, SS)”, 给予羟氯喹口服治疗, 后自行停用。本次入院后查体: 全身皮肤干燥, 干眼症。神经专科查体: 双眼视力手动。四肢肌力 5<sup>-</sup>级, 双侧病理征阴性。双上肢及下肢疲劳试验均阳性, 眼肌疲劳试验阴性。实验室检查: 免疫全套检查类风湿因子 118.00 U/mL (参考值 <20 U/mL)、抗核抗体 +1: 320 颗粒型 (参考值阴性)、抗 SSA 抗体 ++ (参考值阴性), 甲状腺功能提示促甲状腺激素 7.00 mU/L (参考值 0.27 ~ 4.2 mU/L)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 78.33 U/mL (参考值 <34 U/mL), 脑脊液葡萄糖 3.02 mmol/L (同步血糖 8.32 mmol/L), 微量蛋白 0.56 g/L (参考值 0.15 ~ 0.45 g/L); 余脑脊液细胞数, 氯浓度, 涂片查细菌、真菌、分枝杆菌, 墨汁染色均未见明显异常。血清 AQP4-IgG 阳性, 滴度 ++1: 32 (参考值阴性), 血清和脑脊液寡克隆区带阴性, 血清抗乙酰胆碱受体抗体阳性, 其浓度 >8.00 mmol/L (参考值 <0.40 mmol/L 阴性), 血清骨骼肌受体酪氨酸激酶抗体阴性。视觉诱发电位提示左眼 P-VEP 波潜伏期延迟; 甲状腺彩色超声检查示甲状腺双侧叶多发结节。头部三维重建增强 MRI 示, 延髓内异常信号影 (图 1 a); 眼眶、颈椎、胸椎、腰椎三维增强 MRI 未见异常。肌电图示右侧尺神经、腓总神经低频重复电刺激 (repetitive nerve stimulation, RNS) 阳性 (+), 右侧正中神经、胫神经低

频 RNS 可疑阳性 (±)。SPECT 唾液腺扫描示: 唾液腺功能重度受损 (图 1b ~ d)。入院诊断: NMOSD、MG II a 型、SS、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT)、胸腺切除术后。入院后给予患者甲泼尼龙 1 g/次、1 次/d 冲击治疗 5 d 后改为醋酸泼尼松口服, 缓慢减量; 门诊复诊给予吗替麦考酚酯 500 mg/次、2 次/d 口服。4 个月后随访视力恢复至右眼 0.2、左眼 0.3, 未再复发, 口干、眼干、四肢乏力症状缓解。

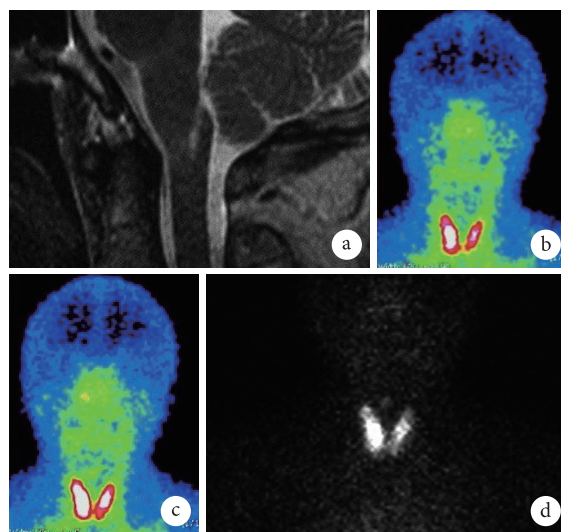


图 1 患者术前影像学图片 a. 颈椎三维重建增强 MRI; b ~ d. SPECT 唾液腺扫描

## 2 讨论

NMOSD 是一种中枢神经系统自身免疫性疾病, 临床表现为反复发作的长节段横贯性脊髓炎和视神经炎。近年研究显示, AQP4-IgG 血清学阳性的 NMOSD 可能与器官特异性的自身免疫性疾病 (如 MG、HT) 和非器官特异性的自身免疫性疾病 (如 SS) 有交叉, 但联系机制尚不明确。目前也无 NMOSD 同时合并多种自身免疫性疾病的报道。有研究提示, NMOSD 患者血清中的 AQP4 抗体可与其胸腺瘤细胞表达的 AQP4 受体结合; 在 NMOSD 和 MG 患者中, 均有 TNF 家族产生的 B 细胞激活因子表达失调的报道; 提示 NMOSD 合并 MG 的发病并非偶然。NMOSD 患者的抗核

抗体和抗可溶性抗原抗体阳性率高于正常；另有研究显示，75% (12/16) NMOSD 患者的唾液腺活检提示炎性活动（仅 12.5% 临床确诊 SS）；提示 SS 与 NMOSD 在发病机制上可能有某种联系。有研究报道 NMOSD 患者多有抗甲状腺抗体升高，提示 HT 的发病可能与 NMOSD 有交叉。而 MG、SS、HT 3 种疾病之间也有重叠。

本例患者同时合并以上 4 种自身免疫性疾病，可看作“普遍性的重叠综合征”。可能与胸腺切除后自身免疫耐受遭破坏，辅助性 T 细胞 1 型和 2 型比例失衡有关。我们

分析上述 4 种疾病可能存在相同的免疫信号通路，或者这些通路间存在交叉联系，位于通路上游的某处异常，产生了异常信号，信号的级联放大效应，导致下游蛋白表达受影响，自身免疫紊乱而致病。可能该患者的异常定位较高，或者异常信号正好位于信号通路的交叉处，从而产生 4 种不同的自身免疫性疾病。由于皆为自身免疫性疾病，治疗上可部分交叉，故使用激素或免疫抑制剂有效。

收稿日期：2017-10-21 修回日期：2018-01-24

本文编辑：王雁