

# 僵人综合症1例报道

柯高潭,吴茜,陈博,卜碧涛

**关键词** 僵人综合征;谷氨酸脱羧酶抗体;血浆二重滤过

**中图分类号** R741;R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.07.017

僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)是一种以躯体中轴部肌肉进行性、波动性僵硬伴阵发性痉挛为特征的中枢神经系统少见疾病;突然的刺激可引起痛性痉挛发作,而睡眠时症状可消失。早期表现缺乏特异性,易出现误诊。现将我院诊治的1例SPS患者报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,23岁,因“腰部肌肉僵硬1年”入院。1年前无明显诱因出现腰背部阵发性疼痛,卧床休息不能缓解。3 d后出现腰背部肌肉僵硬,同时弯腰、下蹲、转身、迈步等动作困难,无四肢麻木无力,夜间睡眠上述症状稍缓解,至我院风湿科就诊,行骶髂关节MRI提示左骶髂关节面骨质水肿,考虑脊柱关节炎病,给予洛索洛芬钠片、注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、柳氮磺吡啶治疗,腰部肌肉僵硬仍逐渐加重,并出现翻身困难,不能独自行走。既往史:身体健康,无外伤史,无家族史。体格检查:心肺及颅神经体征正常,四肢肌力正常;双侧腰部、臀部、腹部肌肉木板样紧张,触诊僵硬,左侧为主;双下肢肌张力呈铅管样增高,左侧为主(图1A);双上肢肌张力正常;四肢腱反射亢进,双侧病理征阴性;深浅感觉正常,共济失调阴性,颈软;脊柱侧弯及过度前凸,腰椎活动受限。辅助检查:血常规、肝肾功能、电解质、尿常规、粪常规、输血全套均正常。肿瘤全套示糖链抗原19-9 42.79 U/mL(正常值2.0~37.0 U/mL)。甲状腺功能正常,甲状腺免疫示甲状腺球蛋白抗体280.50 IU/mL(正常值10~115 IU/mL),甲状腺过氧化物酶抗体>600 IU/mL(正常值5~34 IU/mL)。风湿全套、ANCA、抗心磷脂抗体、类风湿全套、血沉均阴性。HLA-B27阴性。血清铜、血清铁、铁蛋白均正常。血抗谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)抗体阳性。心电图、胸片正常。乳腺彩超示双侧乳腺增生。腹部彩超、子宫及附件彩超均未见明显异常。骶髂关节MRI示双侧骶髂关节面骨质硬化。双肾MRI未见明显异常。头部MRI平扫+增强未见明显异常。肌电图示双侧胫、腓神经运动感觉神经传导正常;双侧腰骶脊旁肌静息时可见不自主复合电位。治疗与随访:入院后给予巴氯芬5 mg 3次/天,奥沙西洋15 mg 2次/天治疗,第3天可翻身并独自缓慢行走,

查体肌肉僵硬较前缓解。后给予血浆二重滤过3次,过程为每次处理血浆2 500 mL,丢弃血浆400 mL,补充人血白蛋白100 mL;同时口服强的松30 mg 1次/天。1月后我院神经内科门诊复诊,症状明显改善,可弯腰、下蹲,双下肢可弯曲、上抬,行走自如(图1B)。查体腰背部肌肉轻度紧张,双下肢肌张力正常。复查GAD抗体阳性,加用他克莫司3 mg 1次/天,随访1年,未出现复发。



注:A:治疗前,患者左下肢肌张力增高,弯曲、抬起及内收困难;B:治疗后1月复查,患者左下肢肌张力基本正常,可弯曲、抬起,双腿可左右交叉

图1 患者肌张力检查

## 2 讨论

SPS是1956年由Moersch和Woltman命名<sup>[1]</sup>的一种自身免疫性疾病,临床少见,发病率约为1/100万<sup>[2]</sup>。其免疫机制尚不清楚,常常合并其它自身免疫性疾病,包括糖尿病、甲亢、甲减、恶性贫血、白癜风等。其中,约60%~80%SPS患者GAD抗体阳性<sup>[1]</sup>,GAD是谷氨酸合成抑制性神经递质γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)的限速酶;对其致病机制,部分学说<sup>[3]</sup>认为是由于突触囊泡分泌过程中GAD抗原的暴露,诱导机体产生GAD抗体,该抗体与GABA能神经元神经末梢的GAD发生免疫反应,导致GABA合成减少<sup>[4]</sup>及转运障碍<sup>[5]</sup>,从而引起肌肉持续性兴奋。另外,SPS可以是副肿瘤综合征的一种表现,可出现在小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌等患者中;且部分患者存在副肿瘤综合征相关抗体,如Gephyrin抗体和Amphiphysin抗体等,这些抗体通过影响GABA及甘氨酸等抑制性神经递质产生相应临床症状<sup>[6]</sup>。Feng等<sup>[7]</sup>研究对Gephyrin基因

**作者单位**

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

**收稿日期**

2018-01-17

**通讯作者**

卜碧涛

bubitao@tjh.tjmu.

edu.cn

敲除的小鼠和对照组小鼠同时给予轻微的触觉刺激,结果显示 Gephyrin 基因敲除的小鼠表现为肢体伸直、僵硬,且出生 12 h 后上述反应更强烈,甚至出现呼吸困难;而对照组小鼠肢体未见明显反应。Geis 等<sup>[8]</sup>研究对大鼠鞘内注射抗 Amphiphysin 的 IgG 抗体,可诱导大鼠产生肌肉强直痉挛症状,且躯干和后肢肌肉僵硬更明显。

SPS 临床表现为以下几点:①中年女性多见,进行性轴性肌肉僵硬,突然的刺激引起阵发性痛性痉挛<sup>[6,9]</sup>,部分患者僵硬首先累及肢体称为僵肢综合征(stiff limb syndrome, SLS);②可被临床观察及肌电图证实的主动肌与拮抗肌共同收缩<sup>[3]</sup>;③其它神经系统疾病不能解释这些临床症状;④抗 GAD 抗体阳性<sup>[9]</sup>;⑤苯二氮卓类药物有效<sup>[9]</sup>。其中,SPS 肌电图表现为静息时可持续出现正常运动单位电位,痉挛发作时运动单位发放明显增加,静注苯二氮卓类药物后运动单位明显减弱至停止。

SPS 需要鉴别的疾病有进展型脑脊髓炎(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)、运动神经元病、遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)、锥体外系病变或帕金森病、Issac 综合征、破伤风、遗传性惊跳病等<sup>[3,9,10]</sup>。①PERM 具备 SPS 躯干僵直、痛性痉挛的特征,且肌电图结果同 SPS,但有脑干症状、感觉症状、锥体束征、自主功能障碍、神经精神障碍、脑脊液细胞数增多等特征。②运动神经元病虽可出现肌肉僵硬,但以肌肉萎缩为主、且可出现球麻痹症状,常规肌电图提示在 4 个区域(脑干运动神经核、脊髓颈段、胸段或腰骶段的前角细胞)中至少 2 个区域出现神经源性损害。③锥体外系病变表现为肌张力增高甚至肌强直,但不出现痛性痉挛及肌肉波动性僵硬。④HSP 是一组神经系统遗传性疾病,临床主要表现为双下肢痉挛,一般不累及躯干肌。⑤Issacs 综合征临床表现为肌肉抽搐、痉挛和肌纤维颤搐,主要影响远端肌肉,睡眠时症状不消失,对苯妥英钠反应良好,有家族遗传史;肌电图表现为肌强直放电以及多联电位,持续的运动单位发放在远端比脊旁肌明显,运动及感觉传导速度减慢。⑥破伤风临床表现为全身肌肉痉挛强直,多有外伤病史,常出现咬肌痉挛症状,肌电图表现为 H-反射消失,潜伏期缩短及运动终板机能异常(重复刺激可强化)。⑦遗传性惊跳病,主要以婴儿发病为主,以广泛性肌肉强直和夜间肌阵挛为特点的一种过度惊跳反射。⑧部分肌病,如强直脊柱综合征、纤维肌炎、Emery-Deifuss 肌营养不良、少许炎性肌病等可出现躯干部肌肉强直、痉挛,这类肌肉收缩在睡眠时及麻醉情况下均存在,临床表现为肌肉萎缩,常规肌电图呈肌源性损害,实验室检查肌酶可升高,肌活检可明确

诊断。

本例患者躯干及肢体肌肉僵硬,阵发性痛性痉挛,肌电图示静息时不自主复合电位活动,给予奥沙西洋治疗明显好转,无外伤史,头颅影像学正常,符合 SPS 的诊断。

僵人综合症的一线治疗是 GABA 受体激动剂,包括苯二氮卓类药物和巴氯芬,用于控制临床症状。对于病情严重的和难治性僵人综合症,丙种球蛋白是较好的二线治疗方案<sup>[11]</sup>,血浆交换可作为丙种球蛋白的替代治疗,后期可加用免疫抑制剂<sup>[12,13]</sup>。激素常作为单药或联合其他治疗用于僵人综合症。临床可通过患者言语、平衡功能的改善及僵硬、痉挛次数的减少对疗效进行评价。

僵人综合症虽然罕见,但致残率和死亡率高,约 10% 的患者因持续痉挛或突然撤药引起突发死亡。所以,正确诊断、及时治疗对疾病预后具有重要作用。

## 参考文献

- [1] Hadavi S, Noyce AJ, Leslie R D, et al. Stiff person syndrome[J]. Pract Neurol, 2011, 11: 272-282.
- [2] Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, et al. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies[J]. J Autoimmun, 2011, 37: 79-87.
- [3] Dayalu P, Teener JW. Stiff Person syndrome and other anti-GAD-associated neurologic disorders[J]. Semin Neurol, 2012, 32: 544-549.
- [4] Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of Stiff Person Syndrome[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40: 1018-1025.
- [5] Jin H, Wu H, Osterhaus G, et al. Demonstration of functional coupling between gamma-aminobutyric acid (GABA) synthesis and vesicular GABA transport into synaptic vesicles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100: 4293-4298.
- [6] Dalakas MC. Advances in the pathogenesis and treatment of patients with stiff person syndrome[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8: 48-55.
- [7] Feng G, Tintrup H, Kirsch J, et al. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity[J]. Science, 1998, 282: 1321-1324.
- [8] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition[J]. Brain, 2010, 133: 3166-3180.
- [9] Lockman J, Burns TM. Stiff-person syndrome[J]. Pract Neurol, 2007, 7: 106-108.
- [10] Meinck HM. Stiff man syndrome[J]. CNS Drugs, 2001, 15: 515-526.
- [11] Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies[J]. J Neurol, 2005, 252: 119-125.
- [12] Nakane S, Fujita K, Shibuta Y, et al. Successful treatment of stiff person syndrome with sequential use of tacrolimus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84: 1177-1180.
- [13] Shariatmadar S, Noto TA. Plasma exchange in stiff-man syndrome[J]. Ther Apher, 2001, 5: 64-67.

(本文编辑:王晶)