

以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病临床特点分析

李凡 孟令超 白静 孙云闯 李茹洁 石昕 郝洪军 高枫 贾志荣 黄一宁 袁云 王朝霞

【摘要】 研究背景 以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病临床主要表现为晕厥、胃肠动力障碍,常误诊为心血管系统、消化系统或泌尿系统疾病而延误治疗。总结以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病的临床表现、实验室、电生理学、病理学、治疗与随访特点,可为诊断与鉴别诊断、制定治疗方案提供借鉴。**方法与结果** 2016年2月至2019年2月共确诊3例以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病患者,均为青年女性,典型表现呈急性发病的直立性低血压和胃肠动力障碍,伴不同程度大小便障碍和全身排汗障碍(2例),或瞳孔改变(2例)。神经传导检测存在感觉神经和运动神经传导速度减慢(2例)、F波和H反射异常(2例),但大直径有髓纤维传导速度可无异常(1例);急性期病例自主神经功能试验Valsalva率和深呼吸心率变异下降(2例),直立倾斜试验卧位与直立位血压差异 $>30/15$ mm Hg(2例);腰椎穿刺脑脊液存在蛋白-细胞分离现象(1/2例);所有患者均存在广泛性小直径有髓纤维和无髓纤维丢失。急性期患者对糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白反应良好(2例)。**结论** 以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病具有独特的临床表现,早期诊断、积极治疗可改善临床预后。

【关键词】 自主神经系统疾病; 自身免疫疾病; 肌电描记术; 神经传导; 腓肠神经; 活组织检查

Clinical features of autoimmune autonomic neuropathy with onset of acute autonomic nerve dysfunction

LI Fan, MENG Ling-chao, BAI Jing, SUN Yun-chuang, LI Ru-jie, SHI Xin, HAO Hong-jun, GAO Feng, JIA Zhi-rong, HUANG Yi-ning, YUAN Yun, WANG Zhao-xia

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

【Abstract】 Background Autoimmune autonomic neuropathy with onset of acute autonomic nerve dysfunction is often misdiagnosed because its main symptoms are syncope and gastrointestinal motility disorder. This study summarized the clinical, electrophysiological and pathological changes of peripheral nerve biopsy of patients of autoimmune autonomic neuropathy with onset of acute autonomic nerve dysfunction, which could provide reference for diagnosis, differential diagnosis and treatment. **Methods and Results** The clinical data of 3 patients diagnosed with autoimmune autonomic neuropathy with onset of acute autonomic nerve dysfunction who were hospitalized in Department of Neurology, Peking University First Hospital from February 2016 to February 2019 were collected. All of the 3 patients were young women, presented with onset symptoms as acute orthostatic hypotension and gastrointestinal motility disorder. Two patients had dysuria and dyshidrosis, and 2 patients had pupil changes. Electrophysiology revealed decreased sensory and motor nerve conduction velocity in 2 patients. Abnormal F wave and H reflex were found in 2 patients. The conduction velocity of large myelinated fibers was normal in one patient. In the autonomic function test, 2 patients had decreased Valsalva ratio, decreased heart rate variability of deep breathing. The blood pressure changes during tilt test between lying and upright position of 2 patients in acute stage was more than 30/15 mm Hg. Two patients underwent lumbar puncture, and one patient showed albuminocytologic dissociation. Sural nerve biopsies showed moderate to marked loss of

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.005

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:王朝霞,Email:drwangzx@163.com

small myelinated fibers and unmyelinated fibers. Two patients in acute stage were treated with immunomodulatory therapy (glucocorticoid combined with intravenous immunoglobulin), and their symptoms improved in varying degrees. **Conclusions** Autoimmune autonomic neuropathy with acute autonomic nerve dysfunction has unique clinical manifestations. Early consideration of autoimmune autonomic neuropathy followed by diagnostic work-up and prompt immune treatment will help to improve the prognosis.

【Key words】 Autonomic nervous system diseases; Autoimmune diseases; Electromyography; Neural conduction; Sural nerve; Biopsy

Conflicts of interest: none declared

全自主神经功能障碍又称泛自主神经病,系指交感神经系统、副交感神经系统和自主神经系统广泛受累的一类疾病。导致全自主神经功能障碍的原因复杂多样,例如遗传性疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、神经变性病等均为其诱发因素^[1],尤以自身免疫性自主神经病最为常见,包括自身免疫性自主神经节病(AAG)、副肿瘤性自主神经病、急性自主感觉神经病(AASN)、吉兰-巴雷综合征(GBS)变异型、干燥综合征(SS)继发自主神经病等^[2]。表现为全自主神经功能障碍的自身免疫性自主神经病发病率较低,常以晕厥、胃肠动力障碍、大小便障碍、排汗障碍等非感觉和运动症状首发,易误诊为心血管系统、消化系统或泌尿系统疾病而延误治疗,因此早期诊断、及时治疗具有重要临床意义。北京大学第一医院 2016 年 2 月至 2019 年 2 月共诊断与治疗 3 例以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病患者,本文拟对其临床表现、实验室检查、电生理学检查、病理学检查、治疗和随访过程进行回顾分析,以为临床早期诊断与治疗积累经验。

临床资料

例 1 女性,34 岁。因呕吐伴腹泻 3 周、发作性意识丧失伴感觉异常 2 周,于 2016 年 2 月 29 日入院。患者入院前 3 周(2 月 6 日)患“感冒”,体温约 38℃,伴间断性呕吐和腹泻,1 周后(2 月 14 日)症状自行缓解,“感冒”期间曾间断出现坐位起立时发作性黑蒙,以及双足麻木感;4 天后(2 月 18 日)出现双眼闭合差,漱口时口角漏水,症状呈进行性加重,直立位频繁晕厥发作,外院急诊诊断为直立性低血压,经补液治疗(具体方案不详)后晕厥发作次数稍有减少。自诉发病以来出汗明显减少,伴口干、眼干、小便次数增加,但无排尿困难及尿失禁。既往史、个人史及家族史无特殊。入院后体格检查:卧

位血压为 124/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)、心率为 70 次/min,直立位血压为 69/44 mm Hg、心率为 102 次/min。全身皮肤干燥,毛发分布正常,皮肤划痕试验阴性。神经系统查体:双眼闭合力弱,双侧鼓腮无力,味觉减退;双上肢对称性感觉过敏,尤以末端显著,双下肢膝关节以下可疑“袜套”样对称性浅感觉和痛温觉消失、音叉振动觉轻微减退,Romberg 征阳性,四肢肌力 5 级、肌张力正常,四肢腱反射对称引出,双侧 Kernig 征可疑阳性,Lasseque 征阳性。实验室检查:血常规、血液生化、抗核抗体(ANA)谱于正常水平;腰椎穿刺脑脊液压力正常,细胞总数 $1 \times 10^6/L$ [正常参考值:(0~8) $\times 10^6/L$],白细胞计数为零[正常参考值:(0~5) $\times 10^6/L$],蛋白定量 420 mg/L(正常参考值:150~450 mg/L);血清和脑脊液抗神经节苷脂抗体(AGA)谱(GM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GQ1b)呈阴性。神经传导检测:左侧腓浅神经感觉神经传导速度(SNCV)为 39 m/s(正常参考值:50 m/s)、波幅为 4.80 mV(正常参考值:3 mV),右侧腓浅神经感觉神经传导速度为 27.40 m/s,左侧和右侧胫后神经感觉神经传导均未引出;左侧腓总神经膝盖-腓骨小头下运动神经传导速度(MNCV)为 67.50 m/s(正常参考值:40 m/s)、复合肌肉动作电位(CMAP)波幅为 1.17 mV(正常参考值:4 mV),腓骨小头下-中踝运动神经传导速度为 25.40 m/s、复合肌肉动作电位波幅 1.26 mV,右侧腓总神经运动神经传导速度为 28.90 m/s、复合肌肉动作电位波幅 2.20 mV;左侧尺神经 F 波传导速度正常;右侧胫神经 H 反射潜伏期 3.20 ms(正常参考值:1.80 ms)。自主神经功能试验,Valsalva 率(即 Valsalva 动作时最长 R-R 间期/最短 R-R 间期比值)1.18,深呼吸心率变异 3 次/min,直立位/卧位心率比值 1.33。直立倾斜试验提示直立性低血压伴心率代偿性增快。腓肠神经活检显示,神经束衣内有髓纤维轻度减少,较多有髓纤维 Wallerian 变性,无髓纤

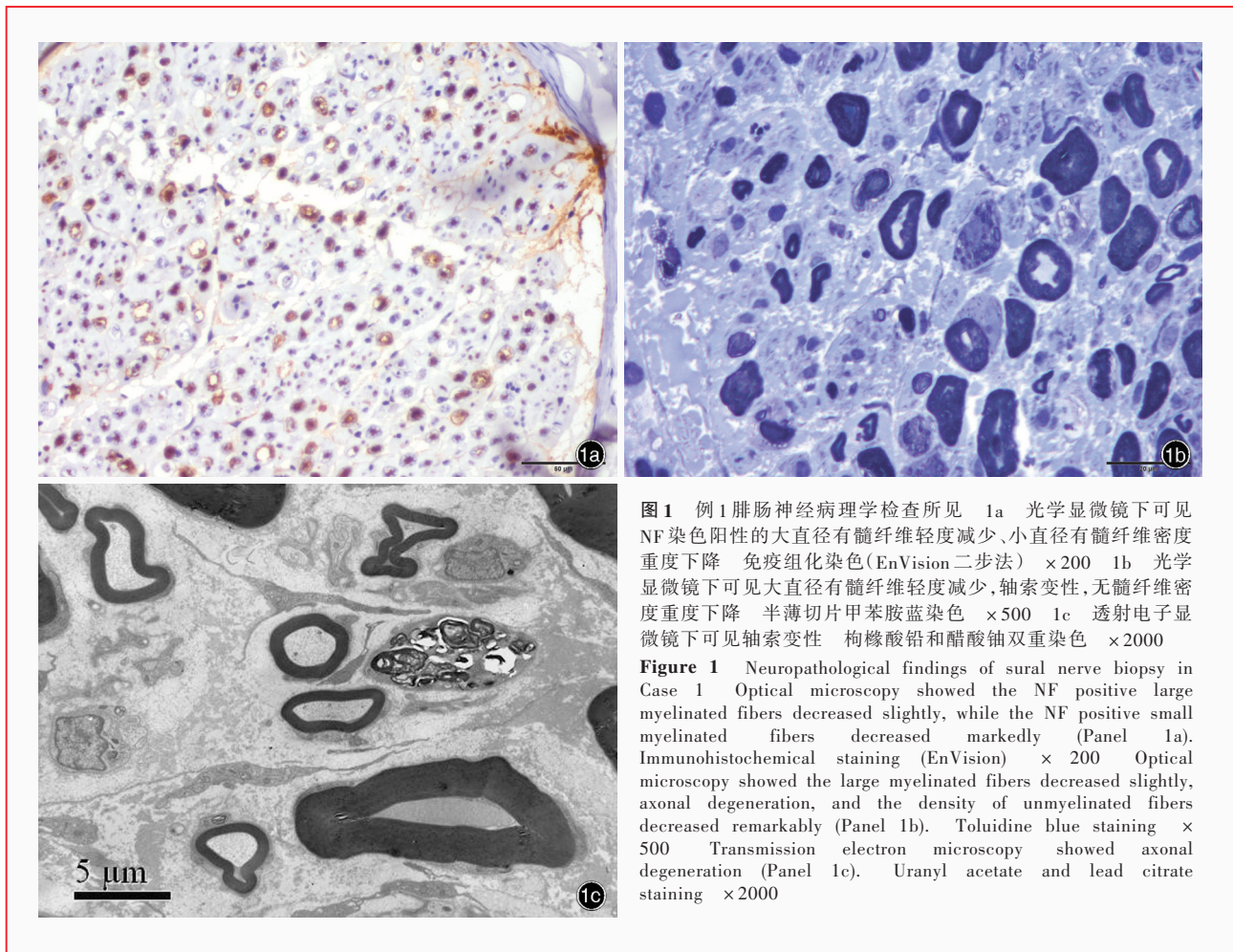


图 1 例 1 腓肠神经病理学检查所见 1a 光学显微镜下可见 NF 染色阳性的大直径有髓纤维轻度减少、小直径有髓纤维密度重度下降 免疫组化染色(EnVision 二步法) $\times 200$ 1b 光学显微镜下可见大直径有髓纤维轻度减少,轴索变性,无髓纤维密度重度下降 半薄切片甲苯胺蓝染色 $\times 500$ 1c 透射电子显微镜下可见轴索变性 枸橼酸铅和醋酸铀双重染色 $\times 2000$

Figure 1 Neuropathological findings of sural nerve biopsy in Case 1 Optical microscopy showed the NF positive large myelinated fibers decreased slightly, while the NF positive small myelinated fibers decreased markedly (Panel 1a). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 200$ Optical microscopy showed the large myelinated fibers decreased slightly, axonal degeneration, and the density of unmyelinated fibers decreased remarkably (Panel 1b). Toluidine blue staining $\times 500$ Transmission electron microscopy showed axonal degeneration (Panel 1c). Uranyl acetate and lead citrate staining $\times 2000$

维密度重度下降(图 1)。临床诊断:吉兰-巴雷综合征变异型;急性全自主神经功能障碍。予甲泼尼龙 1000 mg/d 静脉滴注冲击治疗 3 天和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)0.40 g/(kg·d)连续 5 天,同时肌肉注射营养神经、止泻药物维生素 B₁ 100 mg/d 和甲钴胺 0.50 mg/d 2 周,1 周后直立不耐受症状明显好转。患者共住院 20 天,出院时偶有肢体发作性疼痛。出院后每年门诊随访,最近一次为出院后 4 年(2020 年 1 月)电话随访,随访期间未再发生晕厥、排尿困难、腹胀和腹泻,肢体感觉异常完全缓解。

例 2 女性,19 岁。因恶心、呕吐伴直立性头晕 4 个月,于 2018 年 3 月 28 日入院。患者入院前 4 个月(2017 年 12 月)无明显诱因出现频繁恶心、呕吐,多发生于进食后,伴腹胀,无明显腹痛、腹泻,外院急诊诊断为“酮症酸中毒,1 型糖尿病”,收入内分泌科,经降糖、纠正酮症、补液治疗(具体方案不详)后血糖降至 < 10 mmol/L,尿酮体转为阴性,但恶心、呕吐症状无明显缓解,并频繁发生直立位头晕、黑蒙,

排尿性晕厥 3 次。曾于外院行腰椎穿刺脑脊液检查,压力、常规、生化等项指标均于正常值范围。头部 MRI 显示胼胝体压部异常信号影。肌电图提示周围感觉和运动神经传导速度中度减慢。腹部 B 超显示,双肾积水,膀胱残留尿量约 271 ml。自发病以来,始终有尿频、尿急和尿不尽感,皮肤干燥,出汗明显减少。入院后体格检查:神志清楚,体型消瘦,全身皮肤干燥;高级皮质功能未见明显异常,双侧瞳孔等大等圆,直径 2 mm,对光反射欠灵敏;双侧深浅感觉正常,共济运动稳准,双上肢肌力 5 级,双下肢近端肌力 4 级、远端 5 级,肌张力均正常,双侧腱反射未引出,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血清抗核抗体谱均于正常值范围;血液和尿液免疫固定电泳呈阴性;腰椎穿刺脑脊液压力正常,白细胞计数为零,蛋白定量 800 mg/L,可见蛋白-细胞分离现象;血清和脑脊液 AGA 谱均于正常值范围。自主神经功能试验 Valsalva 率 1.01,深呼吸心率变异 3 次/min,直立位/卧位心率比值

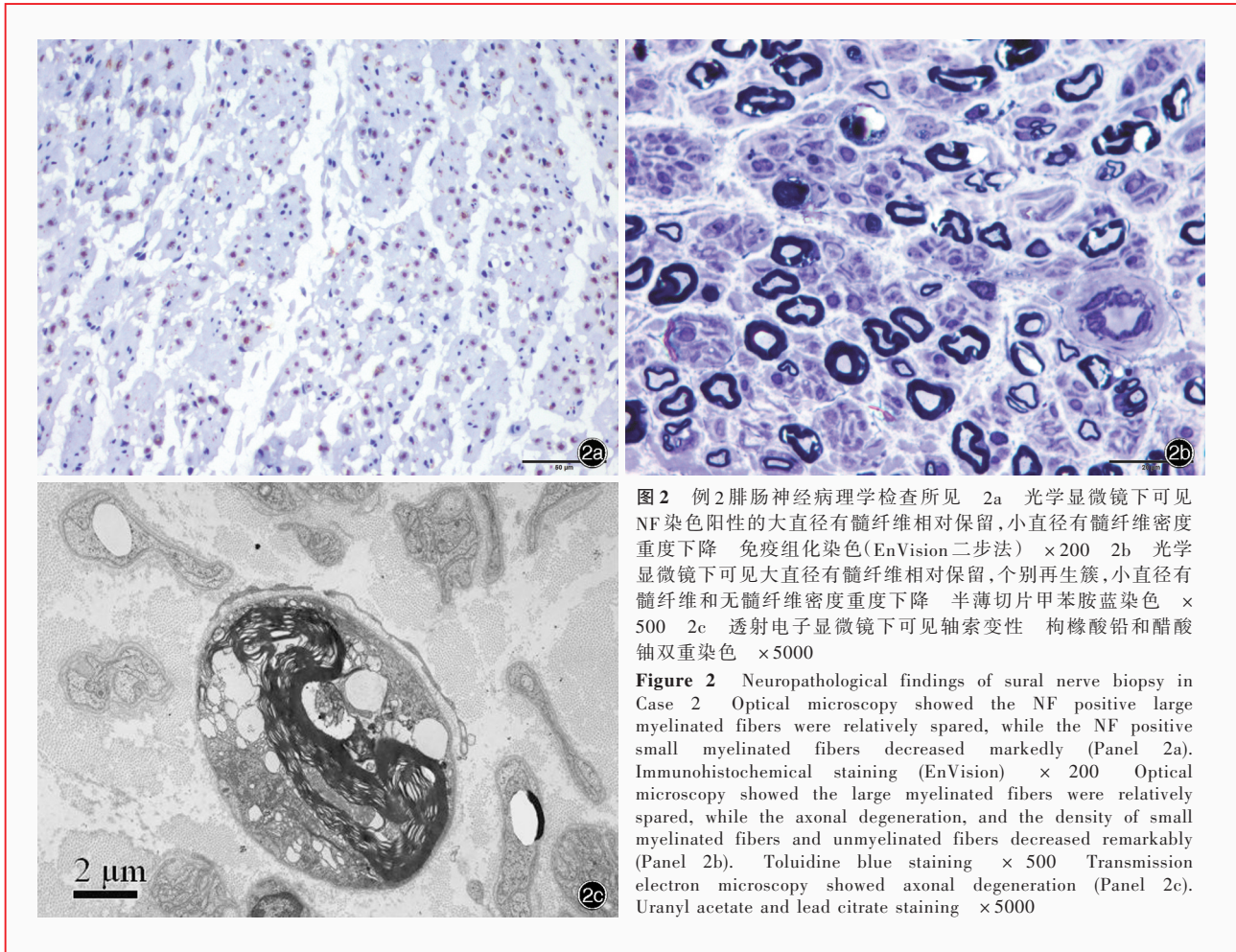


图2 例2腓肠神经病理学检查所见 2a 光学显微镜下可见NF染色阳性的大直径有髓纤维相对保留,小直径有髓纤维密度重度下降 免疫组化染色(EnVision二步法) ×200 2b 光学显微镜下可见大直径有髓纤维相对保留,个别再生簇,小直径有髓纤维和无髓纤维密度重度下降 半薄切片甲苯胺蓝染色 ×500 2c 透射电子显微镜下可见轴索变性 枸橼酸铅和醋酸铀双重染色 ×5000

Figure 2 Neuropathological findings of sural nerve biopsy in Case 2 Optical microscopy showed the NF positive large myelinated fibers were relatively spared, while the NF positive small myelinated fibers decreased markedly (Panel 2a). Immunohistochemical staining (EnVision) ×200 Optical microscopy showed the large myelinated fibers were relatively spared, while the axonal degeneration, and the density of small myelinated fibers and unmyelinated fibers decreased remarkably (Panel 2b). Toluidine blue staining ×500 Transmission electron microscopy showed axonal degeneration (Panel 2c). Uranyl acetate and lead citrate staining ×5000

1.08。直立倾斜试验提示直立性低血压伴心率失代偿。泌尿系统B超显示,左肾增大,双肾积水,双侧输尿管扩张,慢性膀胱炎。腓肠神经活检可见大直径有髓纤维相对保留,个别再生簇,小直径有髓纤维和无髓纤维密度重度下降(图2)。临床诊断:吉兰-巴雷综合征变异型;急性全自主神经功能障碍。入院后即留置胃管、导尿管,肠外营养联合肠内营养,补液支持,纠正水电解质紊乱,抗真菌药物和抗生素治疗泌尿系统感染,以及静脉注射免疫球蛋白0.40 g/(kg·d)连续5天,昂丹司琼8 mg/d静脉注射止吐,盐酸米多君5 mg/次(3次/d)口服治疗直立性低血压,1周后头晕、呕吐和排尿困难等症状有所好转,但进食后腹胀仍较明显,共住院42天,要求转回当地医院继续治疗。出院后1年余(2020年6月)电话随访,获知患者已于2019年9月死于继发性肾功能衰竭和吸入性肺炎,家属诉其出院后2个月恶心、呕吐症状加重,无法经口进食。

例3 女性,36岁。因体位性头晕伴发作性意

识障碍1年余,于2019年2月11日入院。患者入院前1年因上呼吸道感染而诱发坐位-直立位头晕伴双眼视物不清,约1个月后发现坐位-直立位短暂性意识丧失,伴恶心、呕吐、腹胀、食欲不振,以及间断性便秘和尿频、尿急。外院诊断为直立性低血压,予盐酸米多君5 mg/d口服,辅助针灸治疗,2个月后症状逐渐减轻,6个月后才遗留快速坐位-直立位头晕、长时间直立后黑蒙;病程中始终存在全身出汗减少。既往史、个人史及家族史无特殊。入院后体格检查:神志清楚,全身皮肤干燥,高级皮质功能未见明显异常;双侧瞳孔等大等圆,直径2 mm,对光反射迟钝;四肢深浅感觉正常,共济运动稳准,四肢肌力5级、肌张力正常,双侧腱反射对称引出,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血常规、血液生化、抗核抗体谱、血液和尿液免疫固定电泳均于正常值范围。神经传导检测:感觉神经和运动神经传导速度正常。自主神经功能试验Valsalva率1.27,深呼吸心率变异14次/min,直立位/卧位心率

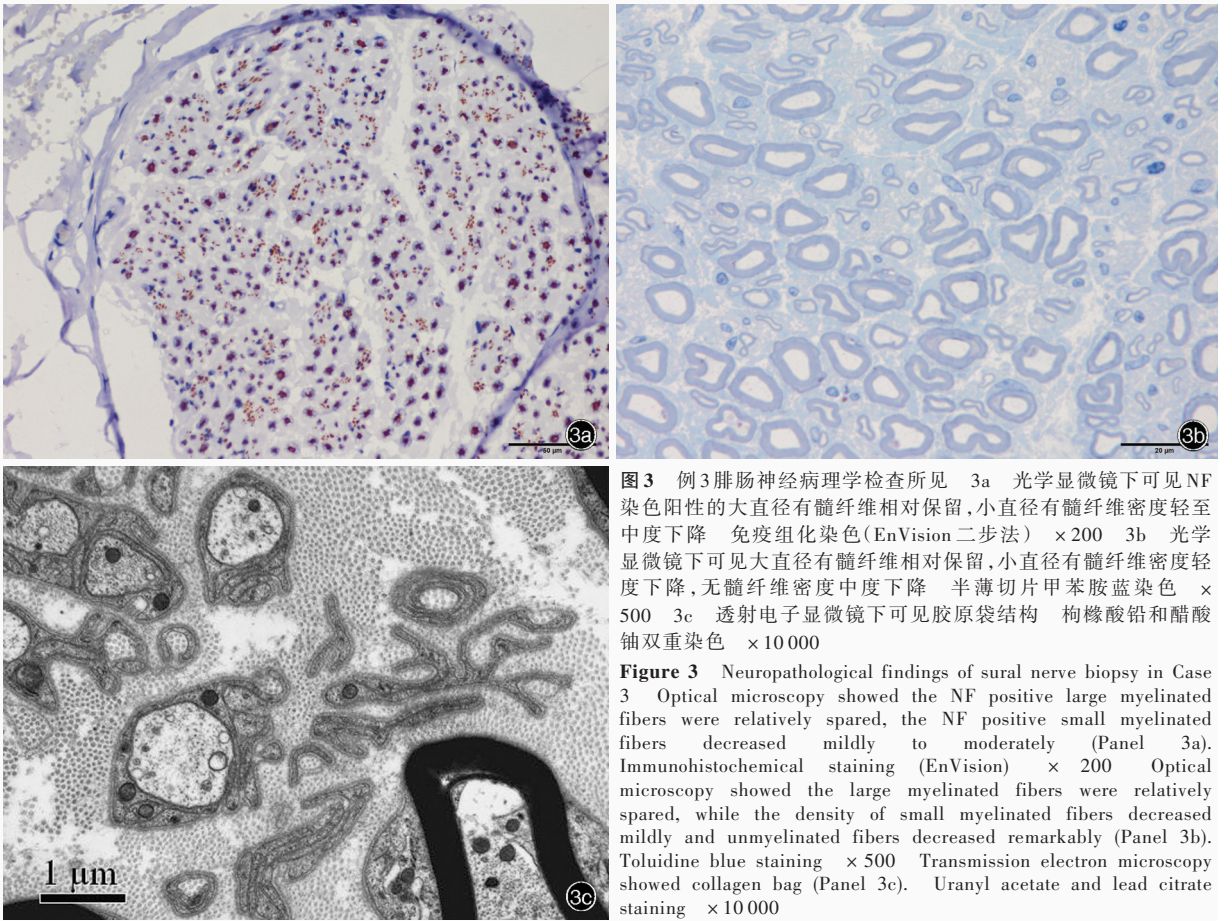


图3 例3腓肠神经病理学检查所见 3a 光学显微镜下可见NF染色阳性的大直径有髓纤维相对保留,小直径有髓纤维密度轻至中度下降 免疫组化染色(EnVision二步法) × 200 3b 光学显微镜下可见大直径有髓纤维相对保留,小直径有髓纤维密度轻度下降,无髓纤维密度中度下降 半薄切片甲苯胺蓝染色 × 500 3c 透射电子显微镜下可见胶原袋结构 枸橼酸铅和醋酸铀双重染色 × 10000

Figure 3 Neuropathological findings of sural nerve biopsy in Case 3 Optical microscopy showed the NF positive large myelinated fibers were relatively spared, the NF positive small myelinated fibers decreased mildly to moderately (Panel 3a). Immunohistochemical staining (EnVision) × 200 Optical microscopy showed the large myelinated fibers were relatively spared, while the density of small myelinated fibers decreased mildly and unmyelinated fibers decreased remarkably (Panel 3b). Toluidine blue staining × 500 Transmission electron microscopy showed collagen bag (Panel 3c). Uranyl acetate and lead citrate staining × 10000

比值 1.09。直立倾斜试验提示直立性低血压伴心率代偿性增快。腓肠神经活检可见大直径有髓纤维相对保留,小直径有髓纤维密度轻度下降,无髓纤维密度中度下降(图3)。临床诊断:急性全自主神经功能障碍恢复期;自身免疫性自主神经节病。继续口服盐酸米多君 5 mg/d,住院 10 天出院。出院后 1 年余(2020 年 6 月)电话随访,已停用盐酸米多君,体位改变时偶有头晕发作,未再发生晕厥。

讨 论

本文报告 3 例急性全自主神经功能障碍病例,其中 2 例(例 1、例 2)诊断为吉兰-巴雷综合征变异型、急性全自主神经功能障碍,1 例(例 3)为急性全自主神经功能障碍恢复期。结合笔者 2018 年报告的 1 例急性全自主神经功能障碍病例^[3],总结 4 例患者的临床表现、实验室检查、电生理学检查、病理学检查、治疗和随访(表 1)。

上述 4 例患者尽管临床表现不尽相同,但其共

同特点均为急性全自主神经功能障碍,同时广泛累及交感神经系统和副交感神经系统,前者表现为直立性低血压和全身排汗障碍,后者则为瞳孔扩大、胃肠动力障碍、排尿障碍、腺体分泌障碍如口干、眼干等。患者大多有前驱感染史,病程呈急性或亚急性自限性,神经系统查体提示感觉和运动神经受累体征相对较轻,而直立性低血压、皮肤干燥、全身排汗障碍等自主神经受累体征相对较重。神经传导检测,2 例(例 1、例 2)存在感觉和运动神经传导速度异常,3 例(例 1、例 2、例 4)存在 F 波和 H 反射异常,2 例(例 3、例 4)大直径有髓纤维传导速度正常。自主神经功能试验,3 例急性期患者(例 1、例 2、例 4)Valsalva 率和深呼吸心率变异下降,提示副交感神经受累,其中例 2 和例 4 做 Valsalva 动作和深呼吸运动时心率变异最小,提示副交感神经损害程度严重。直立倾斜试验,3 例急性期患者(例 1、例 2、例 4)卧位与直立位血压差异 > 30/15 mm Hg,提示交感神经节后纤维大量丢失,其中例 2 出现心率失代偿,

表 1 4 例以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 4 cases of autoimmune autonomic neuropathy with onset of acute autonomic nerve dysfunction

观察指标	例1	例2	例3	例4	观察指标	例1	例2	例3	例4
性别	女性	女性	女性	女性	直立倾斜试验				
年龄(岁)	34	19	36	22	血压下降	>30/15 mm Hg	>30/15 mm Hg	收缩压>10 mm Hg	>30/15 mm Hg
临床表现					心率变化(倾斜位与卧位心率差值)	>10次/min	<10次/min	>10次/min	>10次/min
发病	急骤	急骤	急骤	急骤	发汗试验	—	—	—	广泛性全身无汗
病程	急性	亚急性	急性	亚急性	脑脊液				—
症状峰值	2周内	2周内	2~4周	2~4周	白细胞计数($\times 10^6/L$)	0	0		3
前驱感染	+	-	+	+	蛋白定量(mg/L)	420	800		500
直立性低血压	+	+	+	+	蛋白-细胞分离现象	-	+		+
胃肠动力障碍	+	+	+	+	血清和脑脊液抗神经节苷脂抗体谱	-	-	-	-
排尿障碍	+	+	+	+	血清抗核抗体谱	-	-	-	+
全身排汗障碍	+	+	+	+	腓肠神经活检				
口干、眼干	+	+	+	+	大直径有髓纤维丢失	轻度	轻度	无	无
瞳孔对光反射异常	-	+	+	+	小直径有髓纤维丢失	重度	重度	轻度	轻度
感觉障碍	+	-	-	-	无髓纤维丢失	重度	重度	中度	重度
四肢肌力下降	-	+	-	-	免疫治疗				—
神经传导					开始时间	发病第2周	发病第3个月		发病第2个月
感觉神经传导速度	下降	下降	正常	正常	治疗方法	糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白	糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白		糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白
运动神经传导速度	下降	下降	正常	正常	预后				
F波/H反射	潜伏期延长	未引出	正常	潜伏期延长	直立性低血压	明显好转	明显好转	明显好转	明显好转
自主神经功能试验*					胃肠动力障碍	明显好转	恢复较慢,明显好转	明显好转	好转不明显
Valsalva率异常	+	+	-	+	排尿困难	明显好转	明显好转	明显好转	明显好转
深呼吸心率变异异常	+	+	-	+	排汗障碍	无恢复	无恢复	无恢复	无恢复
卧位/直立位心率比值异常	-	-	-	-	病程转归	治疗后1个月基本恢复	治疗后6个月死亡	治疗后6个月基本恢复	治疗后2年基本恢复

*Autonomic nerve function test, abnormal Valsalva ratio refers to the ratio < 1.20, which is defined as the ratio of the longest R-R interval/shortest R-R interval during Valsalva's maneuver; the abnormal heart rate variability of deep breathing refers to the difference between the fastest heart rate and the slowest heart rate less than 10 beats/min; the abnormal heart rate ratio of supine/upright position refers to the ratio of supine/upright position heart rate less than 1, 自主神经功能试验中 Valsalva 率异常系指 Valsalva 动作时最长 R-R 间期/最短 R-R 间期比值 < 1.20; 深呼吸心率变异异常系指 1 min 内做 6 次深呼吸运动, 最快心率与最慢心率差值 < 10 次/min; 卧位/直立位心率比值异常系指卧位/直立位心率比值 < 1。+, positive, 阳性; -, negative, 阴性; —, not done, 未检测或未治疗

提示自主神经功能障碍较为严重。其中,3 例行腰椎穿刺脑脊液检查,2 例(例 2、例 4)存在蛋白-细胞分离现象,提示可能存在神经根炎症反应。腓肠神经活检,4 例均存在广泛的小直径有髓纤维和无髓纤维丢失,其中例 1、例 2 同时存在大直径有髓纤维丢失。上述临床表现、实验室检查和病理检查结果均支持急性自主神经功能障碍的诊断,完善相关检查排除糖尿病周围神经病变(DPN)、副肿瘤性自主神经病、淀粉样变性周围神经病、卟啉病等导致自主神经病的其他病因后,3 例急性期患者(例 1、例 2、例 4)经免疫调节治疗(糖皮质激素联合静脉注射免

疫球蛋白)症状不同程度好转,1 例恢复期患者(例 3)临床病程呈自愈性趋势,未予免疫调节治疗,其病程符合自身免疫性自主神经病的临床特点,故临床诊断为以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病。

合并自主神经病变的免疫性周围神经病的诊断,主要根据临床症状、血清免疫学指标、电生理学检查和病理学检查结果进行综合判断^[4]。此类疾病临床表现多样,既可表现为交感神经系统、副交感神经系统、肠自主神经系统广泛受累的全自主神经功能障碍,也可以表现为局限性自主神经功能障

碍,如仅累及心血管自主神经系统的神经源性直立性低血压或仅累及肠自主神经系统的消化道症状等^[5]。上述4例患者均表现为全自主神经功能障碍,交感神经系统、副交感神经系统和肠自主神经系统同时受累,广泛累及心血管系统、消化道、泌尿系统以及汗腺、泪腺、唾液腺等主要由自主神经支配的器官,其中例1、例2除有自主神经系统受累症状外,还有感觉和运动系统大纤维受累表现,因此考虑为全自主神经功能障碍并感觉运动神经病;例3、例4则考虑为单纯全自主神经功能障碍。值得注意的是,例1的感觉运动神经病仅表现为轻度面瘫和感觉异常,例2仅为四肢肌力下降,故造成诊断延迟;4例患者均突出表现为晕厥、呕吐,故未在神经内科首诊,而是急诊科、消化科、心内科或内分泌科,此亦是造成治疗延误的重要原因,除例1接受神经内科专科治疗时间为发病后2周,其余3例患者均于发病后2月余方才明确诊断,其中例2、例3发病后4个月和1年才被确诊。

1969年,Young等^[6]报告首例急性全自主神经功能障碍患者,但此后相当长一段时间,由于其发病形式类似吉兰-巴雷综合征,常被归为吉兰-巴雷综合征变异型^[7]。直至2019年,国际吉兰-巴雷综合征/慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)基金会发布吉兰-巴雷综合征诊断与治疗指南,不再将急性全自主神经功能障碍作为吉兰-巴雷综合征变异型中的一种独立诊断^[8-9]。这是由于随着神经免疫学技术的进步,自身免疫性自主神经节病、急性自主感觉神经病等急性全自主神经功能障碍的独立病因逐渐被认识。但是,《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019》(以下简称“中国指南”)仍将急性全自主神经功能障碍作为吉兰-巴雷综合征的独立亚型^[10]。“中国指南”特别提出,急性全自主神经功能障碍可伴有轻微肢体无力和感觉异常,与国外文献报道的仅累及自主神经系统的急性全自主神经功能障碍在概念的内涵和外延上均有区别。“中国指南”中的急性全自主神经功能障碍涵盖了轻度感觉运动神经受累,是相对广义的概念。

本文例1患者虽有脑神经和感觉运动神经受累表现,但临床表现、电生理学检查和自主神经系统受累特点均不符合急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(AIDP)和急性运动轴索性神经病(AMAN)的诊断标准,参照“中国指南”诊断考虑吉兰-巴雷综合征变异型、急性全自主神经功能障碍。

例2患者病程中也出现运动症状,神经传导检测提示感觉和运动神经传导速度减慢,虽病程超过2个月,但其自主神经系统症状达峰值时间仍2~4周,故参照“中国指南”临床拟诊为吉兰-巴雷综合征变异型、急性全自主神经功能障碍。例3和例4患者根据广泛的交感神经和副交感神经功能障碍、电生理检查提示无感觉运动神经受累,腓肠神经活检提示大直径有髓纤维保留、无髓纤维大量丢失,临床诊断为自身免疫性自主神经节病。自身免疫性自主神经节病最早由Vernino等^[11]于2000年提出,背根神经节损害严重,仅残留少量正常神经元,是由自主神经节内烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 3$ 亚单位(gAChRs)抗体介导的自身免疫性周围神经病。由于交感神经和副交感神经的自主神经节均以乙酰胆碱作为神经递质,故该病最突出的临床表现是广泛性全自主神经功能障碍,包括直立性低血压,消化道症状如腹胀、呕吐、便秘等,排汗障碍,泌尿系统症状如尿频、尿急,口干、眼干、瞳孔改变等^[12]。血清gAChRs抗体阳性是强有力的诊断证据,但遗憾的是,目前国内尚无检测该抗体的条件。Nakane等^[13]回顾分析80例自身免疫性自主神经节病患者的临床资料,发现存在感觉异常主诉和体征的比例高达46.25%(37/80),但是这些患者神经传导速度均正常,提示可以通过神经传导检测鉴别自身免疫性自主神经节病与急性自主感觉神经病、吉兰-巴雷综合征和慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病。腓肠神经活检提示无髓纤维大量丢失,有髓纤维相对保留^[14]。因此,在目前无法进行抗体检测的情况下,可综合临床表现、电生理和病理检查结果进行临床诊断。例4患者临床可诊断为干燥综合征,故需鉴别其自身免疫性自主神经病的病因是干燥综合征继发自主神经病还是自身免疫性自主神经节病。干燥综合征最常见的周围神经损害表现为周围神经病,可累及感觉神经和自主神经,仅少数患者表现为孤立的自主神经病^[15],其发生机制主要是T淋巴细胞直接攻击自主神经或小血管炎继发神经纤维缺血,故通常有长度依赖性特点^[16]。自身免疫性自主神经节病常合并自身免疫性疾病,尤以干燥综合征最为常见^[17],亦常见全身排汗障碍^[18]。例4发汗试验提示全身排汗障碍,并非长度依赖性肢体远端排汗障碍,因此病因诊断考虑干燥综合征合并自身免疫性自主神经节病,而非干燥综合征继发自主神经病。

治疗及预后方面,例3为急性全自主神经功能障碍恢复期,未行免疫调节治疗,临床病程呈现自愈性趋势;其余3例均予以糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白,治疗后自主神经系统症状均不同程度改善,其中,例2预后相对较差,除治疗时间较晚,还与其自主神经病变程度严重有关。为进一步追踪例4病情进展,要求患者出院后每年至我科门诊复查,出院后1年6个月(2019年初)可经口进食流食,无明显呃逆、呕吐;出院后2年(2019年6月)可正常经口进食,拔除胃空肠营养管;出院后3年(2020年6月)可正常经口进食,无明显腹胀、呕吐,偶有久立后头晕,未再发生晕厥,但全身排汗障碍仍较明显,不耐热。目前,关于免疫性自主神经病的治疗仅有个案或小样本病例报道,均推荐甲泼尼龙冲击治疗、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换疗法为一线治疗方案^[19];治疗效果欠佳者,可联合应用上述方案并加用泼尼松、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗等药物^[20]。此外,针对直立性低血压,可予以盐酸米多君、屈昔多巴等药物对症治疗;针对胃肠动力障碍,可予以甲氧氯普胺、溴吡啶斯的明等药物对症治疗^[21-22]。

综上所述,自身免疫性自主神经病临床异质性较大,早期诊断与治疗具有重要临床意义。对于急性发病的直立性低血压、频繁呕吐、大小便障碍、全身排汗障碍,应考虑以急性全自主神经功能障碍发病的自身免疫性自主神经病,通过完善自主神经功能试验、电生理学检查和腓肠神经活检,以及在条件允许的情况下行抗体检测,尽早明确诊断、及时进行免疫调节治疗,可使患者神经功能恢复并获得良好预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Novak P. Autonomic disorders[J]. Am J Med, 2019, 132:420-436.
- [2] Mckeon A, Benarroch EE. Autoimmune autonomic disorders[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 133:405-416.
- [3] Li F, Meng LC, Shu JL, Sun YC, Lü H, Huang YN, Yuan Y. The eightieth case: young women, sitting and standing intolerance with vomiting after eating and body sweating for two months[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2018, 51:831-835. [李凡, 孟令超, 舒俊龙, 孙云闯, 吕鹤, 黄一宁, 袁云. 第80例——青年女性, 坐立不耐受伴进食后呕吐和躯体无汗2个月余[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51:831-835.]
- [4] Koike H, Atsuta N, Adachi H, Iijima M, Katsuno M, Yasuda T, Fukada Y, Yasui K, Nakashima K, Horiuchi M, Shiomi K, Fukui K, Takashima S, Morita Y, Kuniyoshi K, Hasegawa Y, Toribe Y, Kajiura M, Takeshita S, Mukai E, Sobue G. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy[J]. Brain, 2010, 133:2881-2896.
- [5] Koike H, Hirohisa W, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features[J]. J Neurosurg Psychiatry, 2013, 84:98-106.
- [6] Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett JL. Pure pansyndrome with recovery[J]. Trans Am Neurol Assoc, 1969, 94:355-357.
- [7] Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré syndrome[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92:467-479.
- [8] Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, Bateman K, Ferreira ML, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RA, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umaphati T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:671-683.
- [9] Bölükbaşı F, Ersen G, Gündüz A, Karaali-Savrun F, Yazici S, Uzun N, Akalin MA, Kiziltan ME. Guillain-Barré syndrome and its variants: clinical course and prognostic factors[J]. Noro Psikiyatrs Ars, 2019, 56:71-74.
- [10] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Peripheral Neuropathy Cooperative Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Electromyography and Clinical Neurophysiology Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Neuromyopathology Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Guillain - Barré syndrome [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:877-882. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会周围神经病协作组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52:877-882.]
- [11] Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionicacetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies [J]. N Engl J Med, 2000, 343:847-855.
- [12] Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances[J]. Clin Auton Res, 2019, 29:277-288.
- [13] Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, Watari M, Maeda Y, Yamakawa M, Nakahara K, Takamatsu K, Matsuo H, Ando Y. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18:953-965.
- [14] Nakane S, Watari M, Ando Y. Anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies, autoimmune autonomic ganglionopathy, and related disorders[J]. Brain Nerve, 2018, 70:383-393.
- [15] Goodman BP, Crepeau A, Dhawan PS, Khoury JA, Harris LA. Spectrum of autonomic nervous system impairment in Sjögren Syndrome[J]. Neurologist, 2017, 22:127-130.
- [16] Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, Tzioufas AG. Peripheral neuropathies in Sjögren syndrome: a new reappraisal[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82:798-802.
- [17] Nakane S, Mukaino A, Maeda Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88:367-368.
- [18] Mukaino A, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Miyagi T, Shiroma K, Tokashiki T, Fuseya Y, Ochi K, Umeda M, Nakazato T, Akioka S, Maruoka H, Hayashi M, Igarashi S, Yokoi K, Maeda Y, Sakai W, Matsuo H, Kawakami A. Insights

- from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26: 708-715.
- [19] Winston N, Vernino S. Recent advances in autoimmune autonomic ganglionopathy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:514-518.
- [20] Imrich R, Vernino S, Eldadah BA, Holmes C, Goldstein DS. Autoimmune autonomic ganglionopathy: treatment by plasma exchanges and rituximab[J]. *Clin Auton Res*, 2009, 19:259-262.
- [21] Cheshire WP. Chemical pharmacotherapy for the treatment of orthostatic hypotension[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20: 187-199.
- [22] Byun JI, Moon J, Kim DY, Shin H, Sunwoo JS, Lim JA, Kim TJ, Lee WJ, Lee HS, Jun JS, Park KI, Lee ST, Jung KH, Jung KY, Lee SK, Chu K. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension [J]. *Neurology*, 2017, 89:1078-1086.

(收稿日期:2020-10-12)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 活化转录激活因子 4
activating transcription factor 4(ATF4)
- 肌醇依赖酶 1 α inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α)
- Meynert 基底核 nucleus basalis of Meynert(NBM)
- Meynert 基底核胆碱能神经元
cholinergic neurons of the nucleus basalis of Meynert
(nbM-Ch4)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 极低密度脂蛋白 very low density lipoprotein(VLDL)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 急性横贯性脊髓炎 acute transverse myelitis(ATM)
- 急性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病
acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
(AIDP)
- 急性运动轴索性神经病
acute motor axonal neuropathy(AMAN)
- 急性自主感觉神经病
acute autonomic and sensory neuropathy(AASN)
- 脊髓空洞症 syringomyelia(SM)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 僵人综合征 stiff-person syndrome(UPS)
- 接触蛋白相关蛋白-2
contactin-associated protein 2(CASPR2)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)
- 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性脑脊髓炎
myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated
encephalomyelitis(MOG-EM)
- 可逆性后部白质脑病综合征
posterior reversible leukoencephalopathy syndrome(PRES)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 良性阵发性位置性眩晕
benign paroxysmal positional vertigo(BPPV)
- 淋巴细胞抗原 6 复合体
lymphocyte antigen 6 complex(Ly-6c)
- 临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)
- 慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病
chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
(CIDP)
- 美国国立神经病学与卒中研究所
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
(NINDS)
- 美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学
研究国际协会
National Institute of Neurological Disease and Stroke-
Association International pour la Recherche
et l'Enseignement en Neurosciences(NINDS-AIREN)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国心脏协会 American Heart Association(AHA)
- 美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 脑白质病变 white matter lesion(WML)
- 脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)
- 脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)
- 脑小血管病 cerebral small vessel disease(cSVD)
- 桥本脑病 Hashimoto's encephalopathy(HE)
- 曲面重建 curved planar reformation(CPR)
- Hachinski 缺血评分 Hachinski Ischemic Score(HIS)
- 神经血管单元 neurovascular unit(NVU)
- 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳
sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis
(SDS-PAGE)