

以中枢神经系统损害为首发表现的原发性干燥综合征一例

毛伦林 季莉莉 华敏 王利惠 陈文亚

【关键词】 干燥综合征； 中枢神经系统； 头晕； 小脑； 病例报告

【Key words】 Sjogren's syndrome; Central nervous system; Dizziness; Cerebellum; Case reports

Primary Sjögren's syndrome with damage of central nervous system as initial symptom: one case report

MAO Lun-lin, JI Li-li, HUA Min, WANG Li-hui, CHEN Wen-ya

Department of Neurology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University; The Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Changzhou 213017, Jiangsu, China

Corresponding author: CHEN Wen-ya (Email: wmyjsk.love@163.com)

This study was supported by Changzhou Wujin District Science and Technology Project in Jiangsu Province (No. WS201916) and Excellent Talents Fund Project of Xuzhou Medical University (No. XYFY2020042).

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 47 岁, 主因反复头晕 2 年, 行走不稳 4 个月, 于 2019 年 6 月 20 日首次入院。患者于 2017 年 4 月 26 日中午突发头晕, 伴恶心呕吐, 无头痛、视物旋转、肢体活动障碍, 外院急诊行头部 MRI 检查提示左侧小脑陈旧性梗死, MRA 和 MRV 未见明显异常, 临床诊断“短暂性脑缺血发作可能”, 予以倍他司汀 (12 mg/次、3 次/d) 口服 5 天后头晕好转。2019 年 2 月 12 日再次出现头晕, 仰头时偶有视物旋转, 伴左侧肢体活动不协调, 自觉行走不稳, 上楼肢体晃动明显, 无肢体麻木, 再次至外院就诊, 头部和颈椎 MRI 显示双侧额叶、左侧小脑多发缺血腔隙灶, 提示左侧小脑陈旧性梗死可能、脑萎缩、颈椎退行性变, 未予特殊处理。2019 年 6 月行走不稳加重, 并出现左侧咀嚼无力伴左眼不能完全闭合, 口角歪斜, 复视, 左耳偶有耳鸣, 无听力减退, 无声音嘶哑、饮水呛咳、发热, 否认多饮、多尿。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食尚可, 大小便正常, 体重无明显变化。既往史、个人史及家族史无特殊。

首次入院 (2019 年 6 月 20 日) 体格检查: 血压 128/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 体型消瘦, 心肺腹部查体无异常, 全身浅表淋巴结未触及肿大; 神志清楚, 语言流利, 双侧凝视性眼震, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2.50 mm, 对光反射灵敏, 左眼外展受限、不能完全闭合, 左侧额纹和鼻唇沟浅, 伸舌居中, 咽反射正常, 四肢肌力 5 级、肌张力均正常, 腱反射正常, 病理征未引出, 双侧深浅感觉无异常, 左侧指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准, Romberg 征阳性, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血清总胆固醇 (TC) 6.29 mmol/L (3.90 ~ 6.00 mmol/L), 甘油三酯 (TG) 0.96 mmol/L (0.70 ~ 1.70 mmol/L), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 4.26 mmol/L (2.10 ~ 3.36 mmol/L), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 为 1.41 mmol/L (0.40 ~ 2.00 mmol/L); 乙型肝炎病毒表面抗原 (HbsAg) 和 E 抗体 (HbeAb) 阳性, 表面抗体 (HbsAb) 和 E 抗原 (HbeAg) 阴性, 核心抗体 (HbcAb) 阳性; C-反应蛋白 (CRP) 于正常值范围, 红细胞沉降率 (ESR) 40 mm/h (0 ~ 20 mm/h); 副肿瘤综合征抗体 12 项 IgG、自身免疫性脑炎 (AE) 抗体 10 项 IgG 和血管炎相关抗体均阴性, 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、水通道蛋白 4 (AQP4) 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 抗体 IgG 均阴性, 抗心磷脂抗体 (ACA) 呈阴性, 自身免疫性抗体抗核抗体 (ANA) 谱、抗着丝点抗体和 Jo-1 抗

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.013

基金项目: 江苏省常州市武进区科技项目 (项目编号: WS201916); 徐州医科大学优秀人才基金资助项目 (项目编号: XYFY2020042)

作者单位: 213017 常州, 江苏大学附属武进医院 徐州医科大学武进临床学院神经内科

通讯作者: 陈文亚, Email: wmyjsk.love@163.com

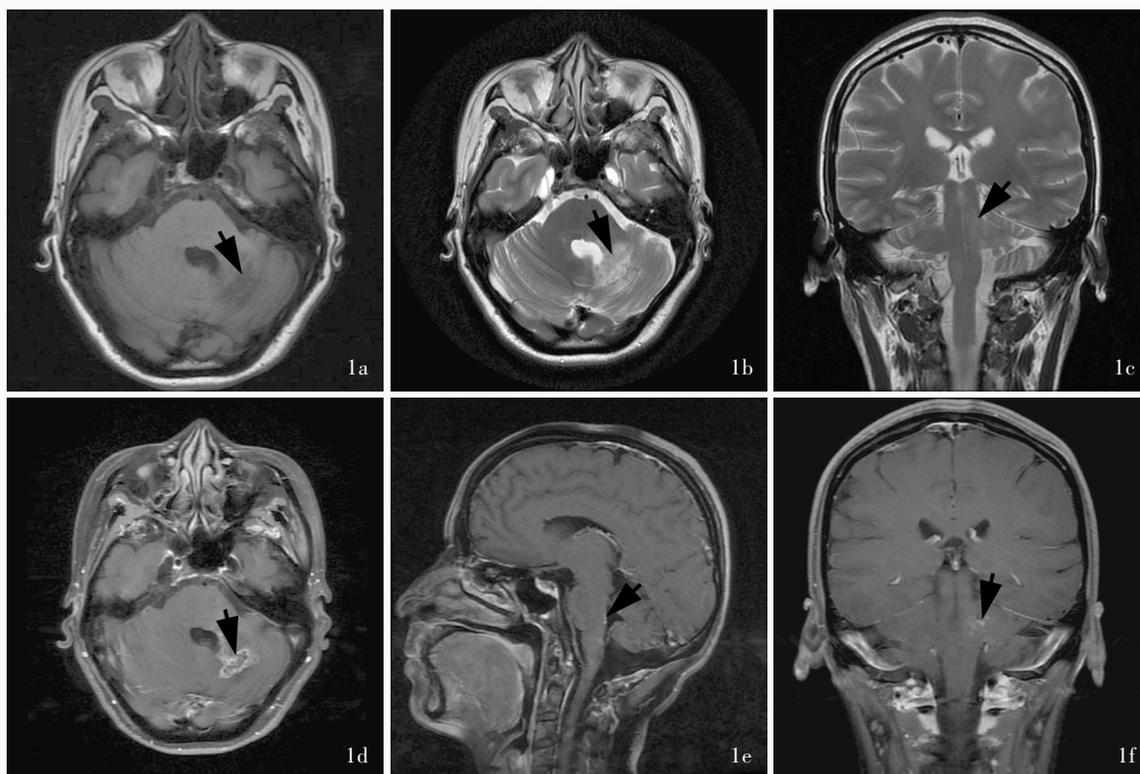


图 1 首次入院时(2019年6月20日)头部MRI检查所见 1a 横断面T₁WI显示,左侧小脑、左侧桥臂和脑桥背侧偏左片状低信号影(箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示,左侧小脑、左侧桥臂和脑桥背侧偏左片状高信号影,第四脑室轻度受压变形(箭头所示) 1c 冠状位T₂WI显示,左侧桥臂和脑桥偏左斑片样高信号影(箭头所示) 1d 横断面增强抑脂T₁WI显示,左侧桥臂和脑桥偏左斑片样强化,左侧小脑可见一环形强化(箭头所示) 1e 矢状位增强抑脂T₁WI显示,脑桥背侧斑片样强化(箭头所示) 1f 冠状位增强抑脂T₁WI显示,左侧桥臂和脑桥偏左斑片样强化

Figure 1 Brain MRI findings at first admission on June 20, 2019 Axial T₁WI showed patchy hypointensity on the left cerebellum, left brachium pontis and left dorsal pons (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₂WI demonstrated patchy hyperintensity on the left cerebellum, left brachium pontis and left dorsal pons, with the fourth ventricle slightly deformed by compression (arrow indicates, Panel 1b). Coronal T₂WI showed patchy hyperintensity on the left pons and brachium pontis (arrow indicates, Panel 1c). Axial enhanced fat suppression T₁WI showed patchy enhancement on the left pons and brachium pontis, with a ring enhancement on the left cerebellum (arrow indicates, Panel 1d). Sagittal enhanced fat suppression T₁WI showed patchy enhancement on the dorsal pons (arrow indicates, Panel 1e). Coronal enhanced fat suppression T₁WI showed patchy enhancement on the left pons and brachium pontis (arrow indicates, Panel 1f).

体呈阳性。腰椎穿刺脑脊液检查压力为 90 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 常规、生化于正常值范围, 脑脊液涂片未见抗酸杆菌、革兰染色未见细菌、墨汁染色未见隐球菌, 寡克隆区带(OB)阴性, EB病毒DNA定量阴性。心脏超声显示静息状态下心脏结构无异常, 射血分数(EF)为 69%(50% ~ 70%)。腹部超声未见明显异常; 子宫及双侧附件超声显示子宫小肌瘤, 双侧附件区未见明显异常, 宫内节育环; 乳腺和甲状腺超声显示左侧甲状腺结节, 右侧甲状腺未见明显肿大; 双侧乳腺腺体组织增生。心电图呈窦性心律, 左胸导联低电压。脑电图检查未见异常。纯音电测听显示双侧听力正常。视觉诱发电位(VEP)正常。脑干听觉诱发电位(BAEP)显示左侧听觉诱发电位Ⅲ波和V波

潜伏期延长, I ~ Ⅲ波和 I ~ V波峰间期延长, 右侧未见异常。胸部CT显示双肺纹理增多, 右侧胸膜稍增厚。头部MRI提示左侧小脑病变(血管源性病变可能大, 考虑血管炎但待排除胶质瘤等肿瘤性病变; 图1)。MRS显示左侧小脑病变胆碱(Cho)峰明显升高, N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰降低, Cho/NAA比值倒置, 病灶中心数值为4.10, 提示左侧小脑病变, 考虑肿瘤性病变, 胶质瘤可能大(图2)。DSA无明显异常。临床考虑小脑脑干病变, 血管炎、肿瘤性病变待排除。予口服阿司匹林(100 mg/d)抗血小板、阿托伐他汀(20 mg/d)调脂、倍他司汀(12 mg/次、3次/d)抗头晕、甲钴胺(500 μg/次、3次/d)营养神经, 以及静脉滴注地塞米松(10 mg/d)抗炎症, 共治疗6天, 头晕、行走不稳及左侧周围性面瘫有所改

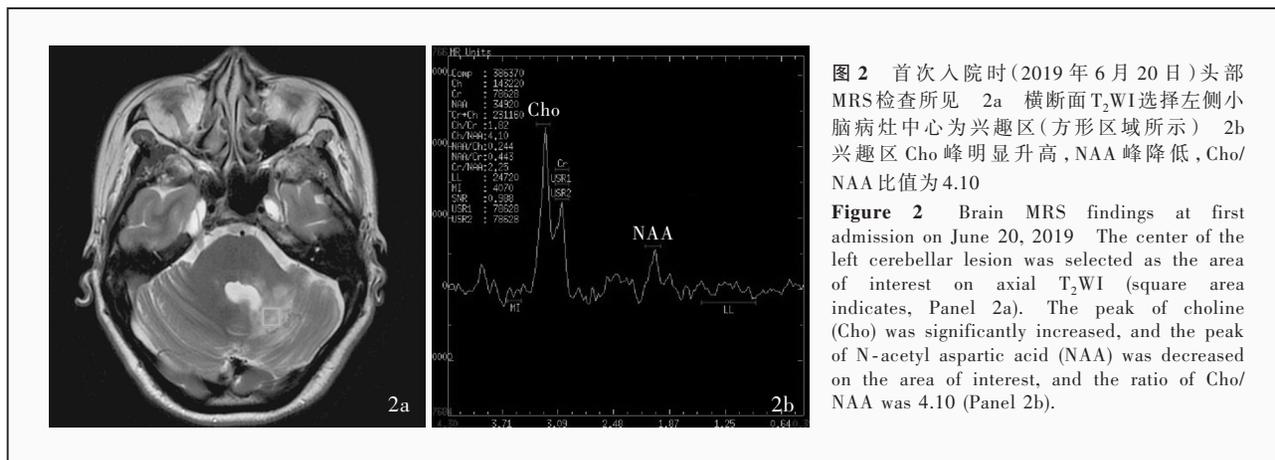


图2 首次入院时(2019年6月20日)头部MRS检查所见 2a 横断面T₂WI选择左侧小脑病灶中心为兴趣区(方形区域所示) 2b 兴趣区Cho峰明显升高,NAA峰降低,Cho/NAA比值为4.10

Figure 2 Brain MRS findings at first admission on June 20, 2019. The center of the left cerebellar lesion was selected as the area of interest on axial T₂WI (square area indicates, Panel 2a). The peak of choline (Cho) was significantly increased, and the peak of N-acetylaspartic acid (NAA) was decreased on the area of interest, and the ratio of Cho/NAA was 4.10 (Panel 2b).

善,但复视仍存在。患者共住院10天,家属要求转至外院处理左侧小脑肿瘤性病变。于2019年9月15日在外院行神经导航下左侧小脑肿瘤切除术,术后病理学检查可见小脑组织胶质增生,斑片状钙化,部分蛛网膜下腔可见淋巴细胞浸润,小脑实质内少量血管周围淋巴细胞套和少量组织细胞反应,最终病理诊断为左侧小脑局部皮质排列紊乱、水肿,多发钙化灶、胶质增生、小血管增生。术后症状未进一步改善。

2020年4月12日患者自觉头晕、行走不稳和左侧肢体活动障碍加重,易跌倒,右手手指有麻木感,复视无改善,且出现口干、眼干、多饮,语言含糊,吞咽干性食物困难,自觉有反复低热(未测体温),无饮水呛咳、咳嗽咳痰,无肢体麻木无力,无尿频、尿急、尿痛,无关节和脊柱疼痛,于2020年5月13日再次入院。体格检查:体重指数16.32 kg/m²,舌面干,舌乳头萎缩而光滑;表情焦虑,轻度构音障碍,左眼外展受限,右眼外展不完全,双侧凝视性眼震,左侧鼻唇沟较浅,左侧指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准,独立行走不能,左侧肢体意向性震颤。实验室检查:复查肿瘤标志物12项、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均正常;甲状腺功能试验游离T₃ 3.20 pmol/L (3.50 ~ 5.50 pmol/L)、T₃ 0.82 nmol/L (0.92 ~ 2.79 nmol/L)、游离T₄ 11.34 pmol/L (11.50 ~ 22.70 pmol/L)、T₄、促甲状腺激素(TSH)以及抗甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(TG)和促甲状腺素受体抗体均于正常值范围;自身免疫性抗体ANA谱阳性(1:320,正常参考值<1:100),抗着丝点抗体和Jo-1抗体阳性,免疫球蛋白及补体C3、C4均于正常值范围。胸部CT未见双肺活动性病变。头部MRI显示左侧小脑占位性病变术后局部软化

灶形成,左侧小脑和脑干结节样强化(图3)。口腔科会诊行左下唇腺组织活检术,病理学检查提示小涎腺组织,部分腺泡萎缩,腺泡及导管周围炎性细胞散在灶性浸润,部分导管周围浸润灶淋巴细胞数目>50个(图4)。肌电图显示右上肢未见明显肌源性或周围神经或根性损害。请风湿免疫科会诊,根据患者病史特点临床最终诊断为伴中枢神经系统损害的原发性干燥综合征(pSS),予以甲泼尼龙(500 mg/d×5 d、250 mg/d×5 d、120 mg/d×3 d)静脉滴注冲击序贯治疗,硫酸羟氯喹(0.20 g/次、2次/d)和白芍总苷(0.60 g/次、3次/d)口服,以及其他抗感染及免疫调节治疗。患者共住院共15天,出院后遵医嘱服用醋酸泼尼松60 mg/d,每周序贯减量5 mg,以及硫酸羟氯喹(0.20 g/次、2次/d)和白芍总苷(0.60 g/次、3次/d)治疗。出院时口干、眼干症状减轻,仍有复视,行走需搀扶。出院后3个月(2020年9月8日)门诊随访,头晕症状减轻,口干、眼干症状基本缓解,各向眼动正常,可独立行走,复查头部MRI显示左侧小脑和脑干结节样强化灶减少(图5),遵医嘱继续服用醋酸泼尼松(5 mg/d)和白芍总苷(0.60 g/次、3次/d)维持治疗。

讨 论

干燥综合征(SS)是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体为主,以组织局部淋巴细胞浸润为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病^[1],不合并其他结缔组织病者称为原发性干燥综合征,早期主要表现为干燥性角膜炎、口腔干燥综合征。干燥综合征患者血清可检测到多种自身抗体,ANA阳性率达80%,其中抗干燥综合征A型抗体(SSA)阳性率最高,而抗干燥综合征B型抗体(SSB)是诊断干燥综合征的

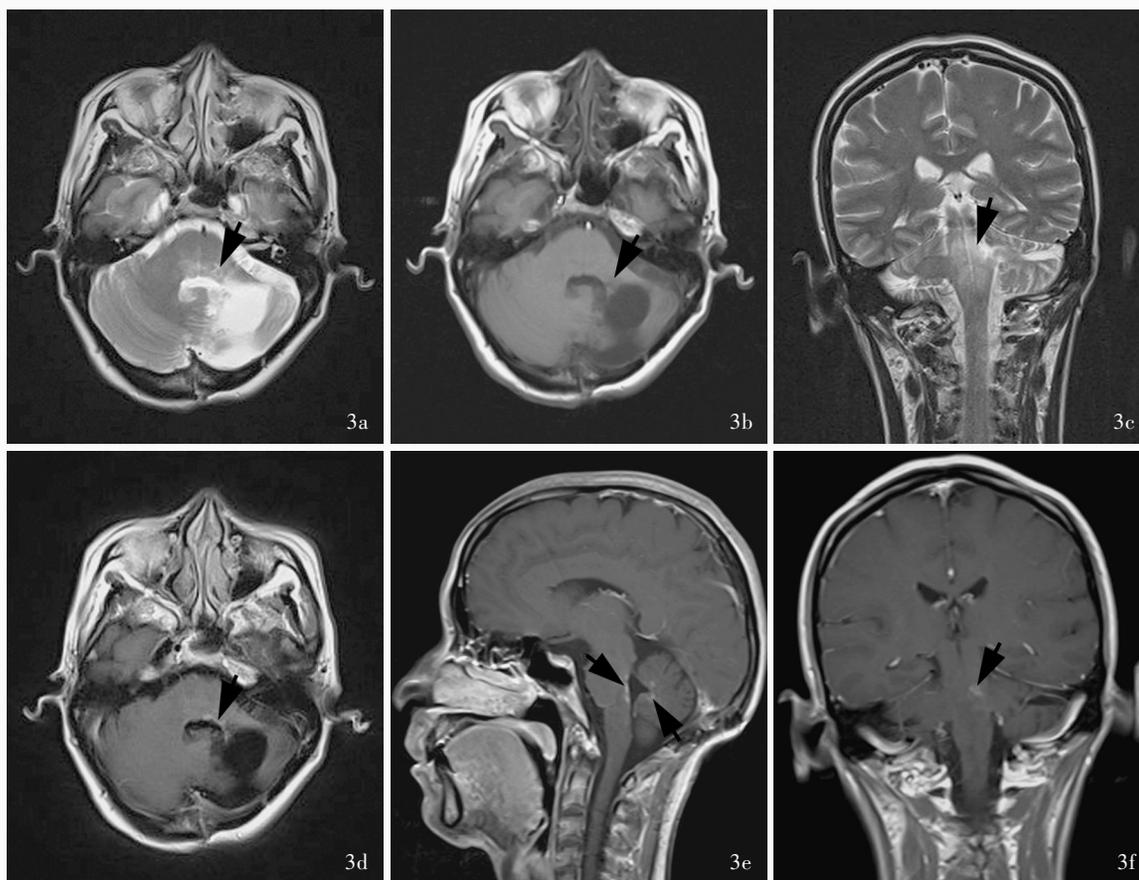


图 3 再次入院时(2020年5月13日)头部MRI检查所见 3a 横断面T₂WI显示,脑桥和左侧桥臂片状高信号影(箭头所示) 3b 横断面T₁WI显示,脑桥背侧和左侧桥臂片状低信号影,左侧小脑后局部软化灶形成(箭头所示) 3c 冠状位T₂WI显示,脑桥背侧偏左和左侧桥臂片状高信号影,范围较2019年6月20日扩大(箭头所示) 3d 横断面增强T₁WI显示,脑桥背侧偏左和左侧桥臂斑片样强化(箭头所示) 3e 矢状位增强T₁WI显示,脑桥背侧偏左和左侧小脑斑片样强化(箭头所示) 3f 冠状位增强T₁WI显示,脑桥背侧偏左和左侧桥臂斑片样强化,范围较2019年6月20日扩大(箭头所示)

Figure 3 Brain MRI findings at the second admission on May 13, 2020 Axial T₂WI demonstrated patchy hyperintensity on the pons and left brachium pontis (arrow indicates, Panel 3a). Axial T₁WI showed patchy hypointensity on the dorsal pons and left brachium pontis, with the formation of postoperative local softening lesion on the left cerebellum (arrow indicates, Panel 3b). Coronal T₂WI showed patchy hyperintensity on the left dorsal pons and left brachium pontis, and the lesion was larger than the one on June 20, 2019 (arrow indicates, Panel 3c). Axial enhanced T₁WI showed patchy enhancement on the left dorsal pons and left brachium pontis (arrow indicates, Panel 3d). Sagittal enhanced T₁WI showed patchy enhancement on the left dorsal pons and left cerebellum (arrows indicate, Panel 3e). Coronal enhanced T₁WI showed patchy enhancement on the left dorsal pons and left brachium pontis, and the lesion was larger than the one on June 20, 2019 (arrow indicates, Panel 3f).

标记性抗体。抗着丝点抗体、抗胞衬蛋白抗体等亦通常呈阳性^[2]。原发性干燥综合征除外分泌腺受损外,还同时出现多脏器多系统受累^[3],如皮肤、关节、肾脏、血液系统、呼吸系统、神经系统等,可造成多种临床表现,给早期准确诊断带来困难。我国原发性干燥综合征患病率为0.33%~0.77%,是最常见的中老年人自身免疫性结缔组织病^[2]。原发性干燥综合征女性多见,女性与男性的比例为9:1,通常发生于40~60岁^[3]。目前,国内干燥综合征的诊断多采用2002年美国-欧洲协作组修订的国际干燥综合征分类(诊断)标准^[4]。为进一步提高诊断准确性,经多国专家研究分析,于2016年正式公布新

的仅用于原发性干燥综合征的欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/美国风湿病协会(ARA)分类标准^[5]。因原发性干燥综合征临床表现复杂多样,目前各种类型的分类标准仍然无法作为诊断之“金标准”,抗SSA和SSB抗体对诊断该病有很大帮助,但上述两种抗体阴性并不能排除诊断。因此,需要风湿免疫科与口腔科、眼科等多学科协作。本文患者为47岁女性,有口干、眼干及低热表现,存在ANA谱、抗着丝点抗体、抗Jo-1抗体阳性,且下唇腺组织活检术可见多个淋巴细胞浸润灶,依据干燥综合征的国际分类标准以及风湿免疫科、口腔科会诊意见,支持诊断为原发性干燥综合征。该例患者在出现典型干

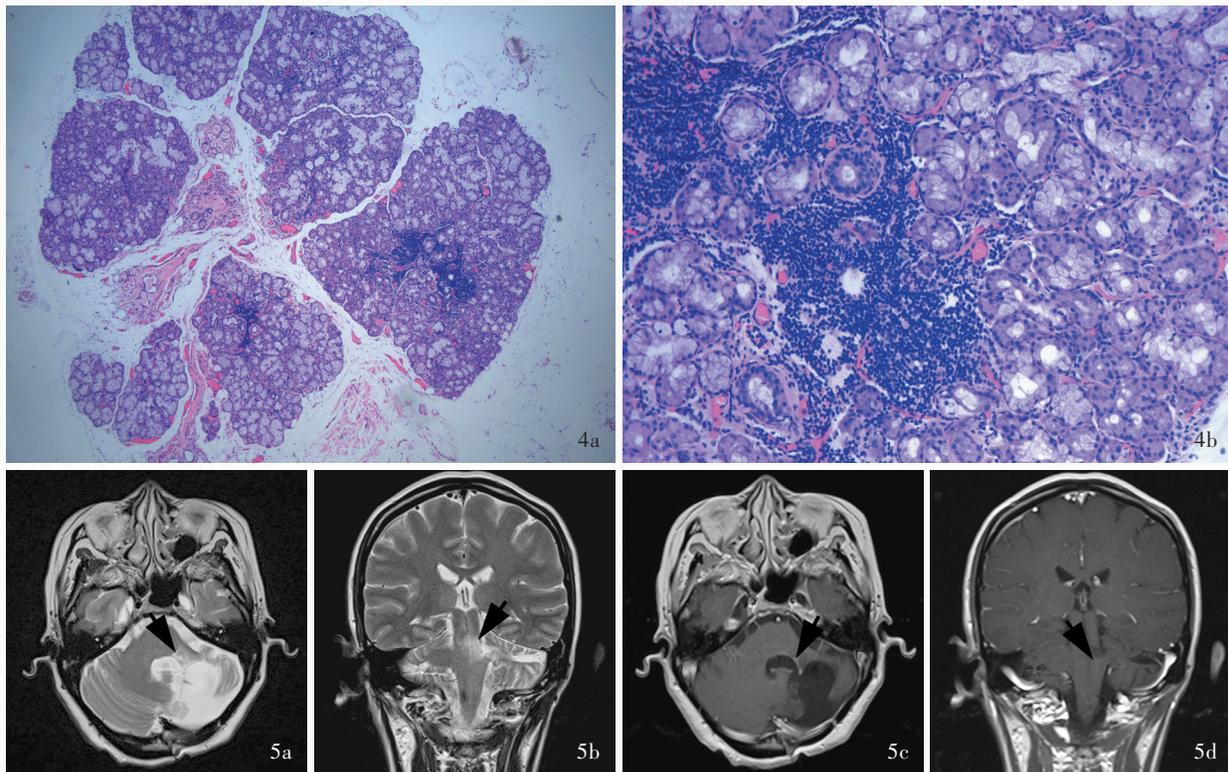


图4 下唇腺组织活检所见 HE染色 4a 可见含7个腺体小叶的唇黏膜组织,部分腺泡萎缩,成簇淋巴细胞浸润 $\times 40$ 4b 可见腺泡和导管周围炎性细胞散在灶性浸润,及2个淋巴细胞数目 >50 个的聚集灶伴挤压 $\times 400$ **图5** 出院后3个月(2020年9月8日)复查头部MRI所见 5a 横断面 T_2 WI显示,脑桥及左侧桥臂片状高信号影(箭头所示) 5b 冠状位 T_2 WI显示,脑桥及左侧桥臂片状高信号影,范围较2020年5月13日缩小(箭头所示) 5c 横断面增强 T_1 WI显示,脑桥背侧偏左及左侧桥臂少量斑片样强化(箭头所示) 5d 冠状位增强 T_1 WI显示,脑桥及左侧桥臂少量斑片样强化,范围较2020年5月13日缩小(箭头所示)

Figure 4 Pathological results of lower lip gland biopsy after admission on May 13, 2020 HE staining Labial mucosal tissue with 7 glandular lobules, partial acinar atrophy with clusters of lymphocytes were seen here (Panel 4a) $\times 40$ Scattered inflammatory cells infiltrated around acinus and duct, 2 aggregation foci of lymphocyte count > 50 with extrusion were seen here (Panel 4b). $\times 400$ **Figure 5** Brain MRI findings in outpatient follow-up on September 8, 2020 Axial T_2 WI demonstrated patchy hyperintensity on the pons and left brachium pontis (arrow indicates, Panel 5a). Coronal T_2 WI showed patchy hyperintensity on the pons and left brachium pontis, and the lesion was smaller than the one on May 13, 2020 (arrow indicates, Panel 5b). Axial enhanced T_1 WI showed a small amount of patchy enhancement on the left dorsal pons and left brachium pontis (arrow indicates, Panel 5c). Coronal enhanced T_1 WI showed a small amount of patchy enhancement on the pons and left brachium pontis, and the lesion was smaller than the one on May 13, 2020 (arrow indicates, Panel 5d).

燥综合征临床表现前的2年,主要以小脑、脑干等中枢神经系统损害表现为主,在疾病早期曾有自行缓解,再复发进展加重,经头部MRI,脑脊液常规和生化检查,血管炎相关抗体,抗AQP4抗体,自身免疫性脑炎相关抗体,ACA,神经系统副肿瘤综合征(PNS)相关抗体,脑干诱发电位,DSA,小脑病变组织活检术等,明确存在小脑、脑干病变,并排除感染、肿瘤、原发性脑血管病,此外,也不支持自身免疫性脑炎、视神经脊髓炎(NMO)、多发性硬化(MS)、副肿瘤综合征、抗心磷脂抗体综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎等自身免疫性疾病。患者首次就诊于我院神经内科未能确诊,除与该例患者早期临床表现主要以单纯性中枢神经系统损害为主,无典型的抗SSA

和SSB抗体阳性,且头部MRI增强扫描和MRS均提示不排除肿瘤可能外,还与临床医师对疾病认识不足、警惕性不高有关。

神经系统损害是原发性干燥综合征常见的腺外表现,其类型多样,解剖学可分为中枢神经系统、周围神经病变和自主神经系统表现^[6]。研究显示,具有高滴度抗SSA抗体和低滴度抗SSB抗体的原发性干燥综合征患者发展为神经系统损害的风险相对较高^[7]。有8.5%~70%诊断为原发性干燥综合征的患者存在神经系统症状^[8],如此大的差异是由于原发性干燥综合征的诊断标准不同,所引起的神经系统损害症状不同,以及与风湿免疫科住院患者相比,神经内科住院患者更多表现为神经系统症状。周围神经系统较中枢神经系统和自主神经系

统更易受累,特别是感觉性多神经病变^[9],较少累及中枢神经系统(2%~25%)^[10-11],部分患者可有周围神经系统和中枢神经系统同时受累,因此,需临床医师仔细评估。中枢神经系统症状可见于干燥综合征的任何时期^[12],有文献报道,25%~60%的患者在诊断原发性干燥综合征2年前即已存在神经系统症状,余患者在诊断原发性干燥综合征后6~8年可出现神经系统症状^[8]。本文患者中枢神经系统损害早于原发性干燥综合征典型症状2年,首发表现主要为小脑、脑桥症状与体征,这在原发性干燥综合征累及中枢神经系统的报道中鲜见。

原发性干燥综合征中枢神经系统损害的临床表现复杂多样,包括认知功能障碍、无菌性脑膜炎、癫痫发作、头痛、横贯性脊髓炎、视神经炎、播散性脑病、多发性硬化样表现的中枢神经系统病变^[1]。应注意与多种疾病相鉴别,其中最易混淆的是多发性硬化。Yerdelen等^[13]报告,原发性干燥综合征患者亦可出现小脑、脑干受累,且干燥综合征症状不明显,头部MRI偶见脑桥、小脑、中脑“胡椒粉”样斑点状强化灶,与本文患者相似。还应与激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化(CLIPPERS)综合征相鉴别,后者是一种脑桥、中脑和小脑血管周围以淋巴细胞浸润为主、对皮质类固醇激素治疗有效的中枢神经系统慢性炎症性病变,以步态性共济失调、复视、感觉障碍和构音障碍为特征性临床表现,头部MRI增强扫描可见以脑桥、中脑和小脑结节状或者“胡椒粉”样高信号病灶为主^[14]。本文患者中枢神经系统损害与CLIPPERS综合征的临床和影像学表现有相似之处,但本文患者影像学可见左侧小脑病变有轻度占位效应、坏死及钙化,故不符合CLIPPERS综合征。

关于原发性干燥综合征中枢神经系统损害的病理生理学机制尚不清楚,多数学者认为与血管炎有关^[1]。Ramos-Casals等^[15]认为,原发性干燥综合征是继发性中枢神经系统血管炎的重要病因,其造成血管损伤的病理生理学机制可能是单核细胞炎症反应介导的脑血管炎,主要累及小血管,以中小静脉为主,也可累及小动脉,表现为炎性细胞浸润、血管壁纤维化、动脉瘤形成或血管闭塞。中枢神经系统最易累及的部位是皮质下白质和脑室周围血管,可表现为急性脑梗死、脑出血或慢性缺血致弥漫性缺血性脱髓鞘^[11,16]。除血管炎外,慢性炎症性细胞直接浸润脑组织和无菌性脑膜炎也是中枢神经

系统损害的可能发病机制。目前研究显示,原发性干燥综合征中枢神经系统损害与ANA和抗SSB抗体均无相关性,且抗Sm、核糖核蛋白(RNP)、神经元抗体均呈阴性,但抗SSA抗体阳性患者较阴性患者中枢神经系统损害更严重、更广泛^[17-18]。本文患者首次入院时抗SSA和SSB抗体均呈阴性,以单侧小脑、脑桥局灶性病变为主,根据其病理学结果,考虑与小血管炎导致局部微梗死并继发营养不良性钙化、胶质增生,以及慢性炎症细胞直接浸润脑组织有关。

原发性干燥综合征目前尚无根治方法,通常针对受累器官予以局部症状治疗和系统症状治疗(包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂)^[14,19],免疫抑制剂和生物制剂在原发性干燥综合征中的应用主要基于其对其他自身免疫性疾病的疗效,如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎,以及专家意见(共识)和非随机对照研究的结果^[20],还缺乏具有较高级别循证医学证据的支持。一般来说,静脉注射糖皮质激素是原发性干燥综合征神经系统损害的一线治疗方法。环磷酰胺或静脉注射免疫球蛋白可用于糖皮质激素治疗无效的患者^[19]。原发性干燥综合征中枢神经系统损害可予以大剂量糖皮质激素[1~2 mg/(kg·d)]治疗,严重者予以冲击治疗,同时联合免疫抑制剂,如环磷酰胺、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤等,可提高激素诱导缓解的疗效并减少维持期复发^[2],大部分患者病情稳定和缓解。对于器官受累严重的患者,大剂量甲泼尼龙和环磷酰胺业已证实有效^[21]。本文患者予以激素、羟氯喹等免疫调节治疗后症状明显改善,复查可见小脑、脑干强化病灶缩小,也支持原发性干燥综合征中枢神经系统损害的诊断以及符合免疫介导的中枢神经系统血管炎性病变。总体来说,原发性干燥综合征预后良好,经恰当治疗后多可以控制病情,预期寿命与一般人群相当^[22]。原发性干燥综合征预后不良的危险因素主要包括进行性肺纤维化、中枢神经系统病变、肾功能障碍、合并恶性淋巴瘤^[2],而合并心血管病、感染、实体肿瘤和淋巴瘤是原发性干燥综合征患者死亡的主要原因^[21],约5%的原发性干燥综合征患者可发生B细胞淋巴瘤^[23],需密切随访。

综上所述,原发性干燥综合征中枢神经系统损害的临床表现多样,为诊断和治疗带来困难,临床医师应提高对疾病的认识,避免误诊误治。对于以

中枢神经系统损害为首发症状的中青年女性患者,应密切观察有无口干、眼干等外分泌腺症状及其他系统合并症如肺、血液系统、肾脏等,对于可疑患者一定要尽早完善 MRI、风湿免疫学指标、唇腺组织活检术等检查,以便尽早明确诊断,合理治疗,改善患者远期预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Perzyńska - Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. *Reumatologia*, 2018, 56:99-105.
- [2] Zhang W, Li XM, Xu D, Liu DZ, Xu J, Zhao FT, Zhao Y, Zeng XF, Dong Y. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome in China[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2020, 59:269-276.[张文, 厉小梅, 徐东, 刘冬舟, 徐健, 赵福涛, 赵岩, 曾小峰, 董怡. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59:269-276.]
- [3] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:931-939.
- [4] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61:554-558.
- [5] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76:9-16.
- [6] Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 Suppl 118:192-198.
- [7] Fan G, Dai F, Chen S, Sun Y, Qian H, Yang G, Liu Y, Shi G. Neurological involvement in patients with primary Sjögren's Syndrome[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27:50-55.
- [8] Fauchais AL, Magy L, Vidal E. Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren's syndrome [J]. *Presse Med*, 2012, 41(9 Pt 2):e485-493.
- [9] Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23:509-513.
- [10] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87: 210-219.
- [11] Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, Tinelli E, Francia A. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e84605.
- [12] Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, Ly KH, Lambert M, Hachulla E, Hatron PY, Vidal E, Fauchais AL. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25:177-181.
- [13] Yerdelen D, Karataş M, Alkan O, Tufan M. A new kind of and reversible brainstem involvement in primary Sjögren's syndrome as an initial manifestation [J]. *Int J Neurosci*, 2010, 120:155-158.
- [14] Liu HL, Liu C, Ren XY, Ma CM. Primary Sjögren's syndrome command with steroid - responsive chronic lymphocytic inflammation and pons perivascular enhancement syndrome: a case report[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:301-303.[刘海林, 刘超, 任向阳, 马聪敏. 原发性干燥综合征合并类固醇激素反应性慢性淋巴细胞性炎症伴脑桥血管周围强化综合征一例[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50:301-303.]
- [15] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, Díaz-López B, Rascón FJ, Qanneta R, Fraile G, Pérez-Alvarez R, Callejas JL, Ripoll M, Pinilla B, Akasbi M, Fonseca E, Canora J, Nadal ME, de la Red G, Fernández-Regal I, Jiménez-Heredia I, Bosch JA, Ayala MD, Morera-Morales L, Maure B, Mera A, Ramentol M, Retamozo S, Kostov B; SS Study Group; Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR - SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS - SS Registry) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53:321-331.
- [16] Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis [J]. *J Child Neurol*, 2012, 27: 1448-1459.
- [17] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83:280-291.
- [18] Shusta EV, Li JY, Boado RJ, Pardridge WM. The Ro52/SS-A autoantigen has elevated expression at the brain microvasculature[J]. *Neuroreport*, 2003, 14:1861-1865.
- [19] Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14:191-200.
- [20] Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12:456-471.
- [21] Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114:354-361.
- [22] Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55:450-460.
- [23] Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5:102.

(收稿日期:2021-09-17)

(本文编辑:袁云)