

2013, 15(8):1070-1118. DOI:10.1093/eurheartj/ehf150.

[3] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation, 2013, 127(3):e283-352. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.007.

[4] Jankelson L, Bordachar P, Strik M, et al. Reducing right ventricular pacing burden: algorithms, benefits, and risks[J]. Europace, 2019, 21(4):539-547. DOI:10.1093/europace/euy263.

[5] Ballantyne BA, Letourneau-Shesaf S, Raj SR. Management of vasovagal syncope[J]. Auton Neurosci, 2021, 236:102904. DOI:10.1016/j.autneu.2021.102904.

[6] Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(8):1119-1198. DOI:10.1093/eurheartj/ehy037.

[7] Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(5):e39-e110. DOI:10.1161/CIR.0000000000000499.

[8] Brignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5):508-516. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa936.

[9] Brignole M, Ammirati F, Arabia F, et al. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope[J]. Eur Heart J, 2015, 36(24):1529-1535. DOI:10.1093/europace/euab232.

[10] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy[J]. Europace, 2022, 24(1):71-164. DOI:10.1093/europace/euab232.

[11] 郭继鸿. 血管迷走性晕厥起搏治疗的新模式[J]. 临床心电学杂志, 2018, 27(4):303-312. DOI:10.3969/j.issn.1005-0272.2018.04.019.

[12] 梁燕, 刘彤. 闭环刺激起搏在血管迷走性晕厥治疗中的作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(6):536-539. DOI:10.13333/j.cnki.cjpe.2019.06.015.

[13] 中国心脏联盟晕厥学会直立倾斜试验专家组. 直立倾斜试验标准操作流程中国专家推荐意见[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(8):807-808. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.08.019.

[14] 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国生物医学工程学会心律分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病专业委员会, 等. 晕厥诊断与治疗中国专家共识(2018)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(2):96-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.02.006.

(收稿日期:2021-12-31)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.019

罕见病病例

## 伴眼肌麻痹的僵人综合征 1 例

孙玉姣, 赵鑫, 陈伟红, 董艳红

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2020307042)

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学研究生院(孙玉姣、赵鑫); 050000 石家庄, 河北省人民医院神经内三科(陈伟红、董艳红)

通信作者: 董艳红, E-mail: d\_yanhongniu@163.com

【关键词】 僵人综合征; 眼肌麻痹; 自身免疫性疾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R593.2; R777.4+5 【文献标识码】 B

患者, 女, 55 岁。因行走不稳 2 个月于 2021 年 8 月 20 日入院。患者 2 个月前无明显诱因出现行走不稳, 表现为行走时晃动, 易跌倒, 步幅增宽, 自觉右手笨拙。2 年前患者因腰腹部僵硬感, 诊断为“焦虑抑郁状态”; 高血压病史 2 年余, 规律口服苯磺酸左旋氨氯地平, 血压控制可; 亚临床甲状腺功能减退 1 年余, 未予治疗; 视物重影、左侧动眼神经麻痹 1 年余, 曾用“胞磷胆碱钠、盐酸乙哌立松、甲钴胺、维生素 B<sub>6</sub>”治疗, 效果不佳, 随后出现右侧眼睑下垂。查体: 宽基底步态, 左眼上睑下垂遮盖瞳孔, 右眼上睑下垂遮挡角膜 3-4 点钟方向, 左眼上、下视受限, 右眼上、下视及内收受限, 外展可, 右下肢肌张力偏高, 双下肢腱反射活跃, 双侧 Hoffmann 征、双侧 Babinski 征阳性。甲状腺

超声示: 甲状腺左叶等回声结节(TI-RADS 3 类), 甲状腺弥漫性病变。甲功五项: 促甲状腺素(TSH) 6.720 mIU/L, 余均正常。脑脊液生化大致正常, GAD65-Ab(1:100); 血液 GAD65-Ab 阳性(1:32)。头颅 MR: 右侧基底节区腔隙性脑梗死, 慢性缺血性脑改变。肌电图示: 右腹直肌、左眼轮匝肌静息期可见持续动作电位发放。诊断: (1) 伴眼肌麻痹的僵人综合征; (2) 亚临床甲状腺功能减退症。给予免疫球蛋白静脉滴注、左甲状腺素钠片(优甲乐)口服等治疗后, 症状较前减轻, 左眼上睑下垂遮盖角膜 4 点钟方向, 左眼下视可; 但下肢及腹部肌肉紧张未见明显缓解, 加用氯硝西泮 1 mg, 每天 1 次, 后患者眼肌麻痹、腰腹部僵硬感较前减轻, 复查肌电图示右腹直肌可见持续动作电位发

放,动作电位较前减少。出院后给予氯硝西泮、替扎尼定口服缓解腰腹部僵硬及肌肉痉挛性疼痛,甲钴胺、维生素 B<sub>1</sub> 营养神经及补充甲状腺激素等治疗。出院随访 5 个月,症状未加重。

**讨论** 僵人综合征(stiff-person syndrome,SPS)是一种以轴向僵硬和阵发性疼痛痉挛为特征的罕见神经系统自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,较少见合并眼肌麻痹,常因反复躯干僵硬且无阳性检查结果被误诊为心因性疾病。目前 SPS 病因及作用机制尚不完全清楚,多数观点认为自身免疫在疾病发生中起重要作用。据统计,70%~80%的 SPS 患者血清谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase,GAD)抗体水平偏高,GAD 是一种在神经元和胰岛 β 细胞中表达并参与合成抑制性神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)的限速酶。GAD 抗体与 GAD 特异性结合使 GAD 丧失生物功能,最终导致 GABA 合成减少,脑和脊髓水平的 GABA 能抑制降低,导致中枢神经系统过度兴奋、进行性肌肉僵硬、中轴肌肉僵硬等<sup>[2]</sup>。由于 GAD 抗体的产生需要 GAD65 释放触发,因此,GAD65 常作为 SPS 的诊断性生物标志物<sup>[3]</sup>。另外,SPS 患者中约 5% 的患者 amphiphysin 抗体呈阳性,极少数表现为甘氨酸受体抗体阳性。

SPS 主要表现为癫痫发作、肢体僵硬、言语障碍、行走不稳等症状。本例 SPS 患者伴有一侧眼肌麻痹、眼球运动受限、视物重影,并进展为双侧病变,无眼球震颤及眼跳速度改变。迄今为止,有关 SPS 患者相关眼肌麻痹症状鲜少报道,SPS 中眼睑下垂的病理机制尚不清楚,SPS 相关视觉障碍也只在 SPS 个别中报道过,一方面视网膜上富含 GABA 能神经元<sup>[4]</sup>,另一方面眼肌麻痹导致的眼球运动受限也与复视的发生有关。有研究在 2 例抗甘氨酸抗体 SPS 病例中报道了该特征,表明眼睑下垂是 SPS 临床表现的一部分<sup>[5]</sup>。眼球运动中起重要作用的结构包括脑桥背外侧核(DLPN)和视神经束核(NOT),DLPN 接受皮质桥小脑纤维支持平滑追踪运动,动物实验中,向 DLPN 中注射 GABA 拮抗剂会破坏平滑追踪运动<sup>[6]</sup>,提示 GABA 能神经元受损可能导致眼球运动障碍。

免疫调节治疗是抗 GAD 抗体阳性 SPS 患者最主要的治疗方法,主要包括皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)和血浆置换<sup>[7]</sup>。本例患者应用免疫球蛋白治疗后眼肌麻痹症状改善明显。血浆置换可作为免疫球蛋白的替代方法,效果良好且无并发症<sup>[8]</sup>。Dalakas 等<sup>[9]</sup>的研究表明,抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)可通过破坏 B 淋巴细胞减少抗 GAD 抗体的产生,对一些用 GABA 增强药物和 IVIg 治疗失败的患者有效。Burt 等<sup>[10]</sup>的一项队列研究表明,自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,aHSCT)可改善一部分 SPS 患者的预后,对免疫治疗无效的 SPS 患者可能有效。地西洋、氯硝西泮等苯二氮革类药物作用于 GABA-A 受体与作用于 GABA-B 受体的巴氯芬合用可改善骨骼肌强直阵挛,对 SPS 有缓解作用,起效较快。普瑞巴林是一种抗癫痫药,通过抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流及释放兴奋性神经递质,可调控神经抑制和兴奋的动态平衡<sup>[11]</sup>。谷蛋白敏感性在 SPS 中起重要作用,减少谷氨酸摄入对 SPS 患者的治疗有辅助作用。此

外,SPS 患者的恐惧和焦虑可能会加剧肌肉僵硬和痉挛,因此抗焦虑抑郁治疗也是必要的。

眼肌麻痹在 SPS 中较少见,其对免疫球蛋白治疗反应尚可;但右腹直肌仍表现僵硬,给予氯硝西泮后肌电图提示治疗有效,并给予替扎尼定辅助改善了患者的生活质量,仍需进一步随访。

#### 参考文献

- [1] Hadjivassiliou M, Zis P, Sanders DS, et al. Stiff person syndrome and gluten sensitivity [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (4): 1373. DOI: 10.3390/nu13041373.
- [2] Dade M, Giry M, Berzero G, et al. Quantitative brain imaging analysis of neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies [J]. *NeuroImage Clinical*, 2021, 32: 102826. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102826.
- [3] Kuchroo VK, Ohashi PS, Sartor RB, et al. Dysregulation of immune homeostasis in autoimmune diseases [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18 (1): 42-47. DOI: 10.1038/nm.2621.
- [4] Lambe J, Rothman A, Prince J, et al. Retinal pathology occurs in stiff-person syndrome [J]. *Neurology*, 2020, 94 (20): e2126-e2131. DOI: 10.1212/wnl.0000000000008943.
- [5] Bernardo F, Rebordao L, Rêgo A, et al. Stiff person spectrum disorders: An illustrative case series of their phenotypic and antibody diversity [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2020, 341: 577192. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577192.
- [6] Thomas S, Critchley P, Lawden M, et al. Stiff person syndrome with eye movement abnormality, myasthenia gravis, and thymoma [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2005, 76 (1): 141-142. DOI: 10.1136/jnnp.2004.036558.
- [7] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12 (2): 157-165. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1.
- [8] Czempik PF, Gawryluk J, Wiórek A, et al. Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange in stiff person syndrome [J]. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 2021, 16 (1): 526-531. DOI: 10.1515/med-2021-0220.
- [9] Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome [J]. *Annals of Neurology*, 2017, 82 (2): 271-277. DOI: 10.1002/ana.25002.
- [10] Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for Stiff-Person spectrum disorder: A clinical trial [J]. *Neurology*, 2021, 96 (6): e817-e830. DOI: 10.1212/wnl.0000000000011338.
- [11] Squintani G, Bovi T, Ferigo L, et al. Efficacy of pregabalin in a case of Stiff-person syndrome: clinical and neurophysiological evidence [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2012, 314 (1-2): 166-168. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.023.

(收稿日期:2022-01-11)