

## · 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220915.1006.004.html\(2022-09-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220915.1006.004.html(2022-09-15))

# 僵人综合征 1 例并文献复习

漆文静, 聂湘涛, 郭秀明<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

[关键词] 僵人综合征; 临床表现; 电生理检查; 苯二氮革类

[中图法分类号] R741

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)19-3418-03

僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)是神经内科一种罕见的自身免疫性疾病,多数患者谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体阳性,临床表现为阵发性轴性肌肉僵直、痛性痉挛,由不同的刺激引起,电生理检查表现为静息状态下见持续性运动单位活动(continuous motor unit activity, CMUA),经苯二氮革类药物治疗后运动单位活动迅速减少甚至消失。目前诊断主要依靠临床表现、抗体检测、肌电图检查。随着疾病进展,患者后期因频繁肢体僵硬、强直导致经常摔倒,而需要辅助行走器,严重者甚至长期卧床。部分患者因害怕摔倒而拒绝出门,丧失基本社交,并出现焦虑、恐惧、抑郁等不良情绪而求助于精神科医生。SPS 罕见且临床症状多样,住院医师对该病缺乏认识,易误诊。现将本院收治的 1 例 SPS 患者的临床资料报道如下,并结合国内外文献进行分析。

## 1 病例资料

### 1.1 一般资料

患者,男,55 岁,因“反复左下肢僵硬 1 个月”入院,患者于 1 个月前行走时突发左下肢僵硬,随后因步态不稳摔倒,头颅 CT 及弥散加权成像(DWI)检查未见明显异常,之后症状逐渐加重,反复发作左下肢僵硬伴全身痉挛,持续数分钟至十余分钟,于紧张、活动时加重,安静休息时缓解。无发热,无头痛、恶心、呕吐,无肢体麻木,无视物模糊、精神行为异常等。为求进一步诊治来本院。自发病以来,意识清楚,精神差,睡眠差,饮食正常,大小便正常。既往史无特殊。

### 1.2 入院查体

生命体征平稳,颅神经(-),脑膜刺激征(-),四肢肌力 V 级,左下肢肌张力增高,余肢体肌张力正常,四肢腱反射对称引出,共济失调(-),双下肢病理征(-),左下肢痛觉稍减退。心肺听诊未见明显异常。腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及。

### 1.3 辅助检查及检验

血常规、凝血功能、血糖、血脂、肝肾功、甲状腺功能、癌谱、抗核抗体谱、抗中性粒细胞抗体、类风湿因子、胰岛素自身抗体、抗心磷脂抗体、血清补体水平、血清蛋白电泳及免疫固定电泳均未见异常,GAD 抗体、副肿瘤抗体均阴性。头颈部动脉血管造影(CTA)、颈胸腰椎磁共振成像(MRI)均无特异性发现。神经电生理:四肢神经传导检查未见异常。肌电图:针极肌电图静息时可见大量 CMUA 发放,开始静脉推注地西洋数分钟后运动单位动作电位逐渐减少至消失,见图 1。

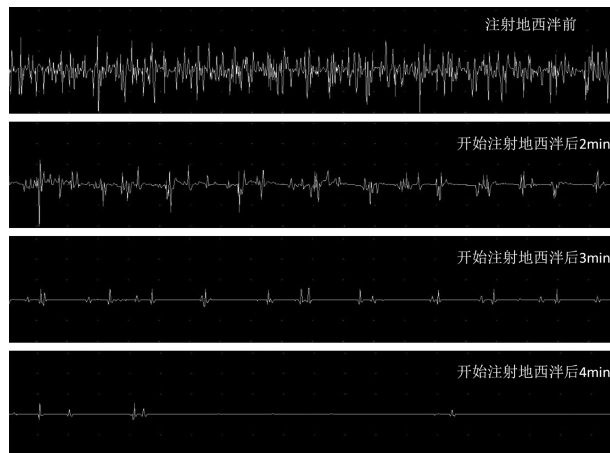


图 1 静脉推注地西洋后针极肌电图

### 1.4 诊断及治疗

结合上述病史及辅助检查,诊断为 SPS,因 GAD 抗体、副肿瘤抗体均为阴性,未予免疫治疗,仅通过小剂量氯硝西洋(2 mg 口服,每天 2 次)治疗,患者症状明显缓解。

## 2 讨论

SPS 最早在 1956 年由 MOERSCH 等<sup>[1]</sup>描述并命名,该病为一种罕见病,患病率约为 2/100 万,一般女性是男性的 2~3 倍,好发年龄为 20~50 岁<sup>[2]</sup>。查阅国内外相关文献,仅发现数个个案报道及小样本回顾性研究<sup>[3-9]</sup>。目前已报道的病因有遗传、病毒感染、

自身免疫学说<sup>[10]</sup>。近年来有文献指出,患者血、脑脊液中存在多种自身抗体,主要包括 GAD 抗体<sup>[11]</sup>、Amphiphysin 抗体<sup>[12]</sup>、Gephyrin 抗体<sup>[13]</sup>、甘氨酸受体  $\alpha_1$  亚基抗体<sup>[14]</sup>、二肽基肽酶样蛋白  $\beta$ -氨基丁酸(GABA)受体抗体<sup>[15]</sup>。

SPS 症状可首先出现在下肢肌肉、舌肌、背部肌肉、腹肌、咀嚼肌、咽喉肌等部位,以进行性肌肉强直和肌痉挛为特征性表现,起病隐匿,呈慢性进行性发展,可由意外的噪音、视觉、触觉刺激及情绪不安诱发,睡眠后症状消失。有文献报道,约 65% 的 SPS 患者由于全身肌肉僵硬,恐惧、焦虑诱发的肌肉痉挛,而不能独立进行日常活动<sup>[16]</sup>。部分患者因为严重的肌肉僵硬需长期使用手杖、轮椅甚至卧床。

目前 SPS 的诊断常依据 DALAKS<sup>[16]</sup> 提出的诊断标准,包括:(1)躯干和四肢肌肉僵硬;(2)由噪音、触觉刺激、情绪不安诱发的肌肉痛性痉挛;(3)肌电图上静息状态下见 CMUA;(4)排除其他神经疾病引起的肌肉僵硬、强直;(5)血清 GAD 抗体阳性;(6)对苯二氮草类药物有效。SPS 临床表现多样,鉴别诊断广泛。需与帕金森综合征、多发性硬化、精神疾病、破伤风、癔症、神经性肌强直、强直性脊柱炎、脊髓病、运动神经元病等疾病相鉴别。有一项研究报道,43 例 SPS 患者中 44% 有广场恐怖症和其他特定情境的恐惧症<sup>[17]</sup>。另有病例报道,SPS 可伪装成惊恐发作<sup>[9]</sup>。这些精神疾病的特征再加上不常见的运动表现,可能导致误诊。因此,SPS 患者出现情绪改变时需注意鉴别。

SPS 的治疗目的主要是缓解症状和调节自身免疫过程。SPS 治疗方法主要包括苯二氮草类药物、抗痉挛药及免疫调节方法。目前首选苯二氮草类药物治疗,其机制是通过增加 GABA 引起的脊髓内突触前抑制来实现其肌松作用<sup>[18]</sup>。GABA 激动剂如地西洋(a 型受体)和口服巴氯芬(b 型受体)单独或联合使用通常对强直和肌肉痉挛有效<sup>[19]</sup>。有研究表明,地西洋(40.0 mg/d)几乎对所有 SPS 患者都有持续改善作用<sup>[20]</sup>。GAD 抗体阳性 SPS 患者最主要的治疗是免疫调节方法<sup>[10]</sup>。常见的免疫治疗方法包括静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、糖皮质激素,以及使用利妥昔单抗、免疫抑制剂等。静脉用免疫球蛋白或血浆交换疗法治疗对部分患者有效<sup>[6,21-22]</sup>。通过局部注射 A 型肉毒杆菌毒素可抑制乙酰胆碱释放,阻断神经肌肉接头传递,在躯干及近端肌肉上使用有良好效果,能明显改善患者症状,减少全身用药<sup>[7,23]</sup>。有研究表明,自体干细胞移植治疗 SPS 可能有效<sup>[24]</sup>。SPS 患者预后主要取决于最初的临床表现。如果不能早期诊断、对

症和免疫治疗,可出现严重并发症,包括由环咽肌痉挛引起的食道阻塞、严重的自主神经失调、骨折和关节脱位、严重的呼吸衰竭甚至猝死<sup>[2]</sup>。

本例为男性患者,急性起病,逐渐加重,主要表现为左下肢阵发性僵直、肌张力增高。入本院后首先考虑为帕金森相关疾病,但由于患者病程短(仅 1 个月余),症状为发作性,持续时间较短且美多芭治疗效果差,故暂时排除帕金森相关疾病。住院期间患者补充病史:自患病以来睡眠差,服用氯硝西洋后症状可明显缓解。由此判断该患者可能是 SPS,于是完善 GAD 抗体、副肿瘤抗体及肌电图检查。GAD 抗体及副肿瘤抗体均阴性。神经电生理显示,四肢神经传导检查未见异常。肌电图提示,静息时可见大量 CMUA 发放,静脉推注地西洋数分钟后 CMUA 消失,符合 SPS 典型的肌电图表现。该患者符合 SPS 的诊断,治疗上予以口服氯硝西洋 2 mg,每天 2 次,患者肢体僵直症状明显改善。本例患者出院后随访 1 年,治疗效果仍然很好,患者生活能自理,情绪乐观。临床上出现单肢阵发性僵硬、强直,美多芭治疗疗效差,需怀疑 SPS 可能,应及时完善肌电图检查,以早期识别、明确诊断,积极予以苯二氮草类药物及免疫治疗。

## 参考文献

- [1] MOERSCH F P, WOLTMAN H W. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases[J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1956, 31(15): 421-427.
- [2] BAIZABAL-CARVALLO J F, JANKOVIC J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(8): 840-848.
- [3] 唐佳, 陈涛, 孟徐, 等. 以过度惊跳为突出表现的僵人综合征 1 例报道[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(10): 1129-1130.
- [4] DOGRUOZ KARATEKIN B, SAHIN S N, ICA GASIOGLU A. Rehabilitation in paraneoplastic stiff-person syndrome: case report[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2021, 21(2): 322-325.
- [5] 刘悦, 周巧玉, 高林. 僵人综合征 8 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2973-2976.
- [6] 郭秀海, 王玉平, 贾建平, 等. 僵人综合征及僵人叠加综合征六例的临床特点及丙种球蛋白疗效

- 观察[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(4): 246-249.
- [7] 冯兵, 李洵桦, 龙健中, 等. 僵人综合征 4 例分析及文献回顾[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(4): 61-62.
- [8] HORIUCHI K, MARUO Y, MATSUOKA S. Stiff-person syndrome with waldenström macroglobulinemia[J]. Intern Med, 2018, 57(22): 3313-3316.
- [9] HO C S, HO R C, WILDER-SMITH E P. Stiff person syndrome masquerading as panic attacks[J]. Lancet, 2014, 383(9917): 668.
- [10] BALINT B, VINCENT A, MEINCK H M, et al. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology[J]. Brain, 2018, 141(1): 13-36.
- [11] BAIZABAL-CARVALLO J F. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. J Autoimmun, 2019, 101: 35-47.
- [12] MANHALTER N, GYÖRFI O, BOROS E, et al. Case report of a woman with anti amphiphysin positive stiff person syndrome[J]. Ideggyogy Sz, 2017, 70(5/6): 213-216.
- [13] MARTINEZ-HERNANDEZ E, ARIÑO H, MCKEON A, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(6): 714-720.
- [14] HINSON S R, LOPEZ-CHIRIBOGA A S, BOWER J H, et al. Glycine receptor modulating antibody predicting treatable stiff-person spectrum disorders[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5(2): e438.
- [15] BALINT B, BHATIA K P. Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders-new insights[J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(4): 496-506.
- [16] DALAKAS M C. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions[J]. Curr Treat Options Neurol, 2009, 11(2): 102-110.
- [17] HENNINGSEN P, MEINCK H M. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(4): 462-465.
- [18] ESPLIN N E, STELZER J W, LEGARE T B, et al. Difficult to treat focal, stiff person syndrome of the left upper extremity[J]. Case Rep Neurol Med, 2017, 2017: 2580620.
- [19] VASCONCELOS O M, DALAKAS M C. Stiff-person syndrome[J]. Curr Treat Options Neurol, 2003, 5(1): 79-90.
- [20] MCKEON A, ROBINSON M T, MCEVOY K M, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes[J]. Arch Neurol, 2012, 69(2): 230-238.
- [21] DALAKAS M C, FUJII M, LI M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome[J]. N Engl J Med, 2001, 345(26): 1870-1876.
- [22] PAGANO M B, MURINSON B B, TOBIAN A A, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of stiff-person syndrome[J]. Transfusion, 2014, 54(7): 1851-1856.
- [23] SZCZEPAŃSKA-SZEREJ A, KULKA M, WOJCZAL J, et al. Botulinum toxin A in the treatment of stiff man syndrome[J]. Neurol Neurochir Pol, 2003, 37(Suppl 5): S175-181.
- [24] SANDERS S, BREDESON C, PRINGLE C E, et al. Autologous stem cell transplantation for stiff person syndrome: two cases from the Ottawa blood and marrow transplant program[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(10): 1296-1299.

(收稿日期: 2022-03-06 修回日期: 2022-07-16)