



以严重便秘为突出表现的自身免疫性自主神经节病 1 例

吕娇¹, 易廷庄², 汤绍辉¹

(1. 暨南大学附属第一医院消化内科, 广东 广州 510000;

2. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨以严重便秘为突出表现的自身免疫性自主神经节病(AAG)的临床表现、影像学特点、诊治经验, 以减少误诊误治。**方法** 回顾性分析我院收治的 1 例自身免疫性自主神经节病患者的临床资料, 并复习相关文献。**结果**

本例患者临床表现为严重便秘、手脚麻木、肠道扩张、感觉障碍和直立性低血压。结肠镜和 CT 图像显示肠蠕动减少和结肠扩张, 诊断为 AAG 后予以血浆置换 3 次(隔日), 甲泼尼龙治疗后患者便秘、直立性低血压改善。**结论** 患者如有严重的直立性低血压、瞳孔对光反射迟钝以及肠功能障碍, 则可高度提示 AAG。

关键词:便秘; 自身免疫性自主神经节病; 受体, 胆碱能

中图分类号: R745 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2019)06-0679-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.06.020

自身免疫性自主神经节病(autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG)是一种免疫介导的疾病, 可导致多种与抗神经节乙酰胆碱受体抗体相关的自主神经功能障碍。其是一种罕见疾病, 临床表现涉及多个系统, 容易漏诊误诊。现将我院收治的 1 例 AAG 患者的诊治情况报告如下:

1 病例简介

患者, 男, 25 岁, 广东阳江人。2018 年 10 月 7 日因进食寿司及未熟食物后出现腹痛、腹泻, 大便呈黄色稀水样, 6~7 次/天, 持续 2 d, 自服“整肠丸”1 d 后症状明显缓解。此后逐渐出现腹胀、腹痛、恶心、便秘, 伴手足蚁咬感、眩晕、头痛, 于 2018 年 10 月 12 日就诊当地一家三甲医院。腹部增强 CT 检查考虑肠套叠(回盲型), 电子结肠镜检查显示乙状结肠有较多粪便潴留, 不能完成检查, 所见肠段未见异常, 拟诊肠梗阻, 给予禁食、胃肠减压及营养支持治疗, 症状无明显缓解, 不能排大便, 且逐渐出现排尿困难。于 2018 年 10 月 22 日就诊广州某大学附属三甲医院胃肠外科, 再次行全腹部增强 CT 检查, 拟诊肠梗阻(见图 1)合并尿潴留, 给予禁食、营养支持、导尿治疗 5 d, 腹痛、腹胀、排尿困难稍缓解, 但仍不能排大便。2018 年 10 月 28 日患者进食少量苹果后腹痛、腹胀、排尿困难加重, 伴手干、手足麻木、刺痛、视物模糊, 于 2018 年 10 月 30 日再次就诊于该医院神经内科。患者有直立性低血压, 瞳孔对光反射迟缓; 心电图及颅脑 MRI 检查未见明显

异常; 脑脊液常规检查蛋白定性阳性, 蛋白定量 0.73 g/L, 白细胞计数 $6 \times 10^6/L$, 脑脊液自身免疫性脑炎相关自身抗体(抗 NMDAR、抗 AMPA1、抗 AMPA2、抗 LGI1、抗 CASPR2、抗 GABA BR 等)均阴性, 脑脊液及血清自身免疫性周围神经病相关抗体(抗 GMR、抗 GDR、抗 GTR、抗 GQ1bR 等)均阴性; 此外, 血清自身抗体 Ro52 阳性, 其他自身抗体阴性, 但未检测烟碱型乙酰胆碱受体(AChR)抗体。基本排除自身免疫性脑炎、自身免疫性周围神经病, 但不排除 AAG、格林-巴利综合征(Guillain-Barre's syndrome, GBS)及其它自身免疫性疾病。2018 年 11 月 5 日开始给予静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG) $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (共 5 d)、甲基泼尼松龙 80 mg/d(静脉点滴, 共 6 d)及营养支持治疗, 患者干咳、手足疼痛及感觉异常较前有所缓解, 但腹痛、腹胀、排尿困难无改善, 仍不能排大便。2018 年 11 月 13 日开始再次给予 IVIG $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 共 2 d、甲基泼尼松龙 120 mg/d 静脉点滴共 7 d 后, 减量为 80 mg 静脉点滴共 3 d, 患者手足疼痛及排尿困难改善, 但腹痛、腹胀、排便困难无改善(仍未排粪便)。于 2018 年 11 月 26 日转入我院消化内科进一步诊治。患者 4 年前在外院诊断原发性癫痫, 长期口服丙戊酸钠缓释片、左乙拉西坦片、拉莫三嗪片, 症状控制良好。否认有高血压病、冠心病、糖尿病等病史。家族史无特殊。

入院查体: T 36.5°C, P 86 次/分, R 18 次/分, 卧

第一作者简介: 吕娇(1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化病学, E-mail: 489395618@qq.com

通讯作者简介: 汤绍辉(1965-), 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 消化病学, E-mail: tangshaohui205@163.com

位BP为17.02/10.37 kPa,转为站位BP为14.23/8.91 kPa;全身浅表淋巴结未触及肿大;双侧瞳孔增大,直径约6.0 mm,左右眼对光反射迟缓;心肺检查未发现异常;腹部稍有抵抗感,下腹部轻压痛、无反跳痛,移动浊音阴性,肠鸣音1~2次/分;脑膜刺激征阴性,四肢肌张力正常,肌力5级,双侧轮替实验、指鼻实验、跟膝胫实验稳准,闭目难立征阴性,双手轻微震颤,四肢感觉过敏,生理反射存在,病理反射未引出。辅助检查:①血常规、尿常规、粪便常规正常;②血生化基本正常,血沉正常,甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒标志物阴性,抗HIV及梅毒螺旋体抗体阴性,抗巨细胞病毒及EB病毒IgM抗体阴性,肥达氏及外斐氏反应阴性,类风湿因子正常,肿瘤标志物(CEA、AFP、CA19-9、CA153等)正常,结核感染T细胞斑点试验阴性;③血清自身抗体Ro52阳性,其他自身抗体包括AChR抗体均阴性,血清免疫球蛋白及补体正常;④胸部X线及增强CT、心电图、心脏和腹部彩超检查未发现异常,全腹部及盆腔增强CT显示结肠粪便潴留,结肠管腔明显扩张,最宽约7.2 cm,考虑假性肠梗阻(见图2);⑤电子内镜检查胃食管未见明显病变,乙状结肠较多硬质粪便潴留,不能完成检查,所见肠段未见异常,肠蠕动显著减弱;⑥自主神经功能检查斜板试验阳性;⑦乙状结肠及直肠大块黏膜组织活检基本正常,未见异常增生的神经节纤维束等改变,腓肠肌活检有髓纤维缺如;⑧肌电图检查基本正常。



图1 肠梗阻
注:小肠及大肠积气
扩张,肠内容物潴留



图2 假性肠梗阻
注:结肠内容物潴留,肠腔明显扩张

根据患者临床表现及外院和本院相关检查结果,拟诊AAG。予以甲基泼尼松龙60 mg/d口服及营养支持治疗,2018年12月7日开始联合双重血浆置换治疗,隔日1次,共3次。2018年12月15日自主排出少量黄色软便,2018年12月25日干咳、感觉过敏症状改善,无直立性低血压(卧位14.10/7.98 kPa,站立位13.97/8.38 kPa),瞳孔对光反射基本正常,恢复自主排便。腹部立卧位平片及电子肠镜检查正常,血清Ro52抗体转为阴性。2018年12月27日出院,继续予甲基强的松龙60 mg/d口服治疗,随访超过20 d仍然维持疗效。结合患者临床表现、相关辅助检查及治疗

显效,最后该患者临床诊断为AAG。

2 讨论

AAG是一种由免疫介导,与自身抗体相关,以自主神经功能不全为主要表现的获得性自主神经功能障碍性疾病。患者多为青中年,多呈急性或亚急性起病,少数呈现慢性起病。AAG的临床特征表现为交感神经功能受损(直立性低血压、晕厥、无汗症)、副交感神经功能受损(口干、眼干、瞳孔对光反射迟钝)和肠功能受损(胃轻瘫、腹泻、便秘、假性肠梗阻)。此外,患者可伴有性功能障碍、尿潴留、咳嗽、麻木或浅表感觉障碍及认知功能障碍^[1-2]。如果患者存在严重的直立性低血压、瞳孔对光反射迟钝和肠功能障碍则高度提示AAG^[3]。AAG发病机制尚不明确,目前认为与烟碱型乙酰胆碱受体(AChR)抗体相关,约50% AAG患者血清该抗体阳性,这对AAG诊断具有重要意义。但是,还有相当多AAG患者AChR抗体阴性,称为血清抗AChR阴性的AAG^[4-5]。对于后者,可能存在其他自身抗体作为其血清学指标的可能性。Tijero等^[6]报道有1例AAG患者Ro52抗体阳性,Ro52抗体是否可以作为血清AChR阴性AAG患者的血清学指标有待进一步研究。

AAG诊断主要依赖典型的交感和副交感神经功能受损和肠功能障碍的临床表现,结合相应的辅助检查,并排除自身免疫性脑炎、自身免疫性周围神经病、副肿瘤性自主神经病、格林-巴利综合征、单纯性自主神经衰竭(PAF)、多系统萎缩、糖尿病性自主神经病、结缔组织病(尤其是干燥综合征)、先天性巨结肠、原发性慢性假性肠梗阻等。AAG诊断的辅助检查包括血清AChR抗体阳性(对于血清抗体阳性AAG患者),自主神经功能检查常为异常,腹部CT、MRI可见肠腔扩张等假性肠梗阻表现,头颅MRI无明显异常,脑脊液检查蛋白升高而细胞数正常。AAG治疗方法包括应用IVIG、血浆置换、糖皮质激素、免疫抑制剂等,具体剂量与疗程目前尚无统一共识,只能依靠医生临床经验及患者临床情况而定^[1-2,4,5]。

本病例有以下几个显著特征:①青年男性,以急性(胃肠炎)起病;②具有典型的交感和副交感神经功能受损和肠功能障碍的临床表现,其中便秘尤为严重突出,整个病程中有约2个月不能自主排便;③还伴有尿潴留、干咳、手足麻木及刺痛等浅表感觉障碍表现,这与相关文献报道一致^[1];④本患者发病初期未检测血清AChR抗体,来我院就诊之前已接受两次IVIg联合大量激素静脉冲击治疗,到我院后查血清AChR抗体为阴性,文献报道AChR抗体经过上述治疗后抗体滴度可下降甚至转阴^[1-2],故本例患者尚无法判断其AChR抗体真实情况;⑤自身抗体Ro52阳性(治疗后

转阴),国外也有 AAG 患者 Ro52 抗体阳性的个案报道^[6];⑥相关辅助检查符合假性肠梗阻表现,脑脊液检查蛋白升高而细胞数正常;⑦患者患病初期在外院已接受两次 IVIG 联合大量激素静脉冲击治疗,但主要症状无明显改善,到我院明确诊断后给予激素口服联合双重血浆置换治疗,患者 1 周后临床表现显著改善,恢复自主排粪便,随访超过 20 d 仍然维持缓解,提示血浆置换对本例患者病情改善具有重要作用。结合患者临床表现、相关检查及治疗显效已排除了自身免疫性脑炎、自身免疫性周围神经病、副肿瘤性自主神经病、格林-巴利综合征等上述提到的鉴别诊断疾病,完全符合 AAG 的临床诊断。

AAG 为一种罕见的自身免疫性疾病,临床表现涉及多个系统,通常情况下消化系统功能障碍的表现较为明显,临床上神经内科及消化内科医师对此病了解甚少,非常容易漏诊和误诊,检索国内外文献,尚未见国人诊断为 AAG 的病例报道,国内期刊只有 2 篇综述文献^[4-5],这很可能与我国医师对该病不熟悉有关。AAG 的诊断和治疗目前国际上尚缺乏统一共识,只能依靠医师的临床经验及患者症状改善程度而定。本病例治疗中激素原量维持时间及减量过程目前尚不能确定,初步定为甲基强的松龙 60 mg/d 口服维持 8~12 周,减量过程为 3~6 个月,具体疗程根据患者病情再

做调整。

参考文献:

- [1] Nakane S, Higuchi O, Koga M, et al. Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese Patients[J]. PLoS one, 2015, 10(3):e0118312.
- [2] Gupta A, Harris S, Vernino S, et al. Rituximab-based therapy and long-term control of autoimmune autonomic ganglionopathy[J]. Clin Auton Res, 2015, 25(4): 255-258.
- [3] Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies [J]. Ann Neurol, 2003, 53(6): 752-758.
- [4] 熊淑华,陈向军. 自身免疫性自主神经节病的诊治新进展[J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(6): 690-693.
- [5] 韩子萍,赵性泉. 自身免疫性自主神经节病研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(3): 215-218.
- [6] Tijeroa B, Del Pinoa R, Pérez-Conchaa T, et al. Seronegative and seropositive autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG): Same clinical picture, same response to immunotherapy[J]. J of Neuroimmunol, 2018, 319: 68-70.

收稿日期:2019-08-20;修回日期:2019-09-01

(上接第 660 页)

- [16] Macdonald SPJ, Kinnear FB, Arendts G, et al. Near-Infrared Spectroscopy to Predict Organ Failure and Outcome in Sepsis: The Assessing Risk in Sepsis Using a Tissue Oxygen Saturation (Aristos) Study[J]. European journal of emergency medicine: official journal of the European Society for Emergency Medicine, 2019, 26(3): 174-179.
- [17] Butler E, Mahendran S, Nguyen J, et al. Microvascular Reactivity, Assessed by near-Infrared Spectroscopy and a Vascular Occlusion Test, Is Associated with Patient Outcomes Following Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study[J]. European Journal of Anaesthe-

siology, 2018, 35(5): 356-364.

- [18] Ferraris A, Jacquet-Lagrèze M, Fellahi JI. Four-Wavelength near-Infrared Peripheral Oximetry in Cardiac Surgery Patients: A Comparison between Equanox and O3 [J]. Journal of Clinical Monitoring Computing, 2018, 32(2): 253-259.
- [19] Chan MJ, Chung T, Glassford NJ, et al. Near-Infrared Spectroscopy in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Journal of Cardiothoracic Vascular Anesthesia, 2017, 31(4): 1155-1165.

收稿日期:2019-09-01;修回日期:2019-11-27