

类风湿关节炎合并干燥综合征继发抗磷脂抗体综合征致神经功能损害一例报道并文献回顾

唐光情, 孙晓瑞, 邸伟*

西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年10月25日; 录用日期: 2024年11月19日; 发布日期: 2024年11月27日

摘要

类风湿关节炎是以侵蚀性关节炎为特征、滑膜炎为病理基础的一种慢性复杂性自身免疫性疾病, 病灶对全身结缔组织均可造成损害, 常与其他疾病伴发, 以合并干燥综合征多见。当类风湿关节炎合并干燥综合征时, 提示疾病活动度增加, 预后不良。而部分伴发干燥综合征的类风湿关节炎患者可能因没有及早识别干燥综合征的发生, 仅采用类风湿关节炎的治疗措施, 导致其误诊或漏诊。文中报道一例女性, 因“间断头晕2年, 四肢乏力、活动笨拙1年, 右上肢麻木3天”主诉入院, 完善相关检验检查诊断为干燥综合征合并类风湿关节炎继发抗磷脂抗体综合征致多神经系统损害, 其中包括累及周围神经系统、中枢神经系统及自主神经。目前关于类风湿关节炎伴发干燥综合征同时继发抗磷脂抗体综合征且引发多神经系统损害的病例报道较少, 通过对该病例的报道, 旨在强调在类风湿关节炎患者中定期筛查干燥综合征相关抗体及抗磷脂抗体的必要性, 以便及时识别并防范严重并发症的发生。

关键词

类风湿关节炎(RA), 干燥综合征(SS), 抗磷脂抗体综合征(APS), 神经系统受累

Neurological Impairment Caused by Rheumatoid Arthritis Complicated with Sjogren's Syndrome Secondary to Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Case Report and Literature Review

Guangqing Tang, Xiaorui Sun, Wei Di*

Research and Development Department, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 唐光情, 孙晓瑞, 邸伟. 类风湿关节炎合并干燥综合征继发抗磷脂抗体综合征致神经功能损害一例报道并文献回顾[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 1414-1420. DOI: 10.12677/acm.2024.14113027

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic, complex autoimmune disease characterized by erosive arthritis with synovitis as the pathological basis, and the foci of the disease can cause damage to connective tissues, and it is often accompanied by other diseases, most commonly Sjögren's syndrome. When rheumatoid arthritis is combined with Sjögren's syndrome, it suggests increased disease activity level and a poor prognosis. Some patients with rheumatoid arthritis associated with Sjögren's syndrome may be misdiagnosed or underdiagnosed due to failure to identify the occurrence of Sjögren's syndrome early on, resulting in only receiving therapeutic measures for rheumatoid arthritis. In the article, a female was admitted to the hospital with the complaints of "intermittent dizziness for 2 years, weakness and clumsiness of the limbs for 1 year, and numbness of the right upper limb for 3 days", which was diagnosed with Sjögren's syndrome combined with rheumatoid arthritis secondary to antiphospholipid antibody syndrome resulting in neurological damage, which included the involvement of the peripheral nervous system, central nervous system and autonomic neuropathy. At present, few cases of rheumatoid arthritis associated with Sjögren's syndrome and secondary antiphospholipid antibody syndrome with multiple neurological damage have been reported, and the purpose of this case is to emphasize the necessity of regular screening for antibodies related to Sjögren's syndrome and antiphospholipid antibodies in patients with rheumatoid arthritis, so as to promptly identify and prevent the occurrence of serious complications.

Keywords

Rheumatoid Arthritis (RA), Sjogren's Syndrome (SS), Antiphospholipid Syndrome (APS), Neurological Involvements

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的慢性进展性自身免疫性疾病, SS 是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺体损伤为特征的自身免疫病, 两者可伴发, 除具有各自侵犯关节、外分泌腺的典型临床表现外, 其他各器官及系统均可受累, 两者的合并可能引发更严重更复杂的临床表现。APS 作为一种潜在的合并症, 其在 RA 合并 SS 患者中的发生率尚不明确, 但因其易导致一系列严重的神经系统损害而逐渐受到关注。目前关于 RA 伴发 SS 继发性 APS 致多神经系统损害的病例报道较少, 本病例为 RA 伴发 SS 继发性 APS 且引发多神经系统损害的典型案例, 现将其报道如下。

2. 病例简介

患者, 女性, 49 岁, 以“间断头晕 2 年, 四肢乏力、活动笨拙 1 年, 右上肢麻木 3 天”之主诉于 2023 年 12 月 27 日就诊于我院。患者于 2021 年 12 月无明显诱因出现头晕, 自觉眩晕感, 为阵发性, 每次持续约 10 分钟, 伴视物旋转、恶心、呕吐, 与体位变化无明显相关, 休息后可好转, 病程中无耳

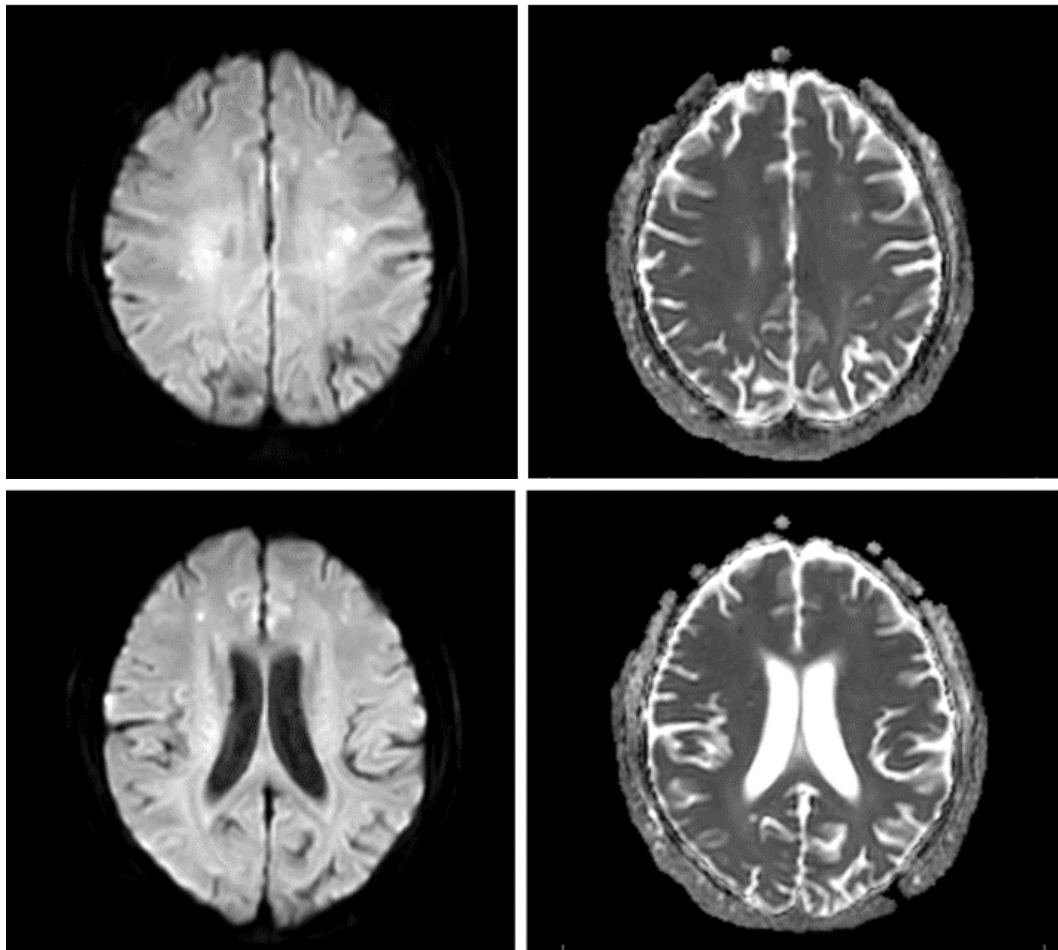
闷、耳胀、听力下降、言语不清、饮水呛咳、肢体麻木无力等不适症状，此后头晕间断发作，无明显规律，未予重视。2022年12月逐渐出现四肢乏力，不能长时间站立讲课，梳头时上臂酸困，自觉行走偏斜感。行走速度以及活动耐力降低，伴背部发沉，自觉重物压迫感，随后出现情绪不佳，平素容易哭泣、闷闷不乐，当时就诊于当地医院，诊断“更年期综合征”，给予“黛力新”改善情绪，口服1月后自行停药，自觉情绪较前改善。2023年6月出现持物不灵活，系扣子动作变慢，夹取食物时自觉笨拙，精细动作困难，写字不工整，不能提重物，自觉转身、翻身等动作变慢。上诉症状持续不能缓解。2023年10月15日出现小便频繁，再次出现头晕，遂再次就诊于当地医院，具体诊断不详，当时给予“普拉克索、尼麦角林、强力定眩片”对症治疗，自觉四肢乏力、头晕较前好转，后自行停用普拉克索、尼麦角林。2023年10月22日四肢乏力、不灵活症状再次加重，伴颈部紧缩感，自感呼吸困难，情绪不佳，易焦虑、哭泣。2023年12月24日出现右上肢发麻，以肘关节以远发麻为著，为持续性。病程中无脚踩棉花感、肌肉疼痛、肌肉跳动、晨轻暮重、言语不清、饮水呛咳、视物重影、视物不清等不适症状。自发病以来，患者神志清、精神可，食纳差，睡眠尚可，便秘，4~5天一次，情绪较差，近期体重无明显增减。

既往诊断“类风湿关节炎”7年，规律口服“秦息痛一次3粒，一日两次”；诊断“右侧视网膜颞上分支动脉、静脉阻塞”2年余；“高血压病”病史2月，最高血压“170/91 mmHg”，口服“苯磺酸左氨氯地平片 2.5 mg 一日一次”降压治疗，血压控制尚可；10年前因宫外孕行手术治疗。神经系统查体：神志清楚，言语流利，对答切题，高级皮层功能粗测正常，颅神经查体未见明显异常，四肢肌力V级，四肢肌张力正常，深浅感觉对称正常，四肢腱反射活跃，共济运动稳准，双下肢 Babinski 征阳性，双侧掌颌反射阳性。脑膜刺激征阴性。颈部血管听诊未闻及杂音，双侧血压无明显差异，双侧桡动脉搏动对称。

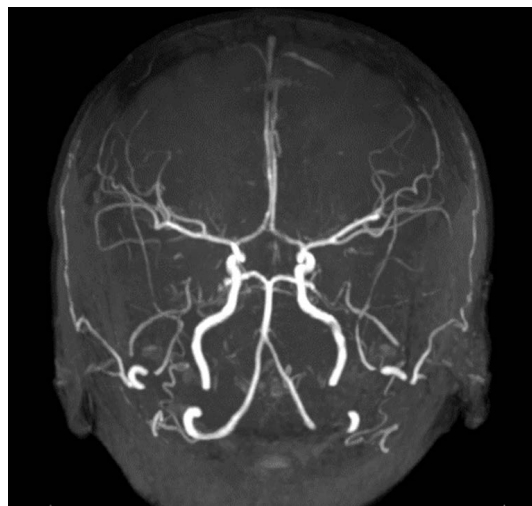
辅助检查：红细胞沉降率测定(ESR)：红细胞沉降率 31 mm/h；凝血四项 + 纤溶试验：活化部分凝血活酶时间 53.1 sec；风湿系列：超敏 C 反应蛋白定量 4.2 mg/L、类风湿因子 32.2 IU/ml、抗环状瓜氨酸多肽抗体检测 9.5 U/mL、抗链球菌溶血素 O 定量测定(ASO) 124 IU/ml；体液免疫八项：免疫球蛋白 IgG 定量测定 21.6 g/L、免疫球蛋白 IgE 定量 335 IU/ml、免疫球蛋白 κ 型轻链 4.4 g/L、免疫球蛋白 λ 型轻链 2.35 g/L；自身免疫抗体检测(放免)：抗核抗体阳性(+) 1:160、抗 SSA/Ro60 抗体阳性(+)、抗 SSA/Ro52 抗体阳性(+)。抗磷脂抗体定量检测：抗心磷脂 IgA 抗体 33.73 RU/mL、抗心磷脂 IgM 抗体 153.79 RU/mL、抗心磷脂 IgG 抗体 76.16 RU/mL、抗 β 2 糖蛋白 1 型 IgA 抗体 97.77 RU/mL、抗 β 2 糖蛋白 1 型 IgM 抗体 252.3 RU/mL、抗 β 2 糖蛋白 1 型 IgG 抗体 204.76 RU/mL。血浆蛋白 S 测定：血浆蛋白 S 199.8%；血常规、肝肾功、糖化血红蛋白、血浆蛋白 C 活性测定、脑脊液常规、脑脊液生化、病原学检查(结核、梅毒、EB 病毒)、中枢神经系统脱髓鞘疾病谱均未见明显异常。

直立性斜试验结果：基础试验(-)，药物试验(+)。颅脑 CT 平扫示：1、多发腔梗，必要时进一步检查；2、扫及右侧上颌窦炎。胸部 CT 平扫示：1、右侧水平裂走行区小结节影，建议随诊复查；2、前上纵隔密度增高影，建议复查；3、右侧叶间胸膜局部稍增厚。双侧下肢动、静脉：双侧股浅、腘、胫后动脉及胫前动脉远心段粥样硬化小斑块形成。双侧髂外、股、腘、胫前、胫后、肌间、大隐、小隐静脉声像图及彩色血流未见明显异常。颅脑 MRI 平扫 + DWI + MRA 示：1、双侧额叶多发腔梗(急性 - 亚急性期)；2、脑室旁及深部脑白质高信号 Fazekas 1~2 级，多发病变已软化；3、MRA 未见明显异常；4、扫及右侧上颌窦粘膜增厚(见图 1)。颈椎 MRI 平扫示：1、颈椎退行性改变；2、颈 3~4、4~5 椎间盘中央型突出。床旁心电图、心脏彩色超声检查、颈部血管彩色多普勒超声、四肢肌电图 + 重频电刺激、动态心电图、经颅多普勒超声、发泡试验均未见明显异常。

双侧泪液分泌结果提示：左右均为 5 mm；唇腺活检提示淋巴细胞浸润(见图 2)。



(a) 双侧额叶多发腔梗(急性 - 亚急性期)



(b) 颅脑 MRA 未见明显异常

Figure 1. Brain magnetic resonance examination of patients
图 1. 患者颅脑磁共振检查

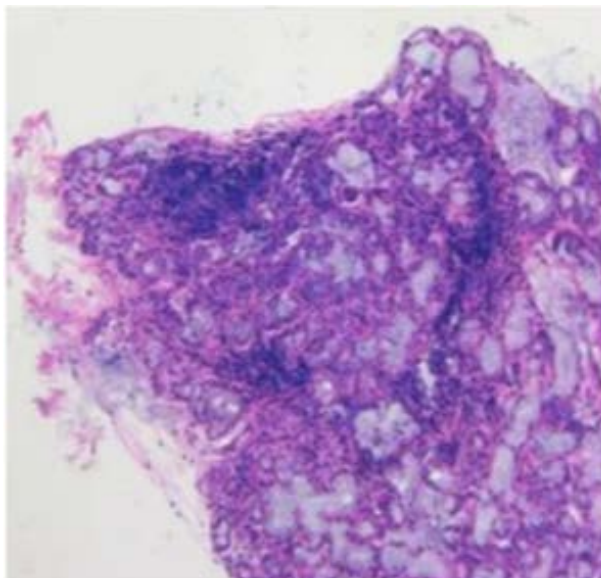


Figure 2. Labial gland biopsy (interstitial lymphoid infiltration (1 lesion > 50 cells/4 mm²))

图 2. 唇腺活检(间质见淋巴细胞浸润(1 灶 > 50 个/4 mm²))

3. 诊治经过与随访

患者病情稳定后于 2024-01-12 出院，出院后规律口服利伐沙班片 20 mg 一日一次、醋酸泼尼松片 15 mg 一日一次、羟氯喹片 200 mg 一日二次、吗替麦考酚酯片 0.5 g 一日二次、碳酸钙 D3 片 600 mg 一日一次、甲钴胺片 0.5 mg 一日三次。近期电话随访患者病情稳定，偶有头晕不适。

4. 讨论

RA 是一种发病机制尚不明确的自身免疫性疾病，主要侵犯外周关节，表现为对称性关节肿胀、疼痛以及功能障碍，最终导致关节畸形和功能丧失，流行病学调查显示，我国 RA 的患病率为 0.42%，患者总数约 500 万，男女比约为 1:4 [1]，其中约 40% 的 RA 患者处于高疾病活动状态[2]，且随着病程的延长，致残率逐渐升高。RA 除累及关节外，还可出现其它脏器受累表现，如肺间质病变、类风湿结节、卡压综合征等。此外，RA 本身可能会导致 SS 的发展，继发 SS 也被视为 RA 不良预后之一。

SS 是一个主要累及外分泌腺体，有同时 B 淋巴细胞异常增殖以及相关组织中淋巴细胞浸润为特征的慢性自身免疫性疾病，除可引起口干、眼干症状外，可同时累及其他系统，包括肺、肾、血液系统及神经系统等，一项对与 RA 相关的 SS 进行的 18 项研究的荟萃分析发现，其全球患病率为 19.5% [3]，且多项研究表明，RA 合并 SS 患者疾病活动度远高于单纯 RA 患者，发病年龄更小，出现贫血、甲状腺炎、间质性肺病(ILD)、肾脏受累、神经系统受累和冠心病、高血压等疾病的频率更高，死亡率也增高[4]-[6]。大多数 SS 发生在 RA 之后，且随着 RA 病程的延长，SS 的患病率随之增加，西班牙的一项大规模横断面研究显示，病程 10 年的 RA 病人，合并 SS 的发病率为 17%，而病程 30 年病人的发病率高达 30% [7]。

RA 合并 SS 患者残障功能及疾病活动度远高于单纯 RA 患者[8] [9]，及早识别 RA 患者中重叠 SS 的高危人群尤为关键。其中抗 Ro 抗体对 SS 的特异性最高，抗 Ro 抗体阳性的 RA 患者中有 67.6% 患有 SS [10]，Lindsay E. Brown 等[11]研究表明，ANA 滴度 $\geq 1:320$ 的类风湿关节炎患者干燥综合征的发病率会大大增加，Michel Laroche 等[12]除证实了口干症、RF 阳性在这种重叠疾病发展中的作用，更是首次报道了 ILD 可被确定为 RA 发展 SS 的一个强有力的指标。因此，口干症、高 ANA 滴度、ILD 和 RF 阳性，

以及抗 Ro 抗体阳性,可作为 RA 患者 SS 诊断的线索。但自身抗体的阳性率可能会受到患者年龄或某些疾病及药物的影响。在健康人群中,随着年龄的增长,自身抗体阳性检出率也逐渐增加[13]。所以在评估时应综合考虑。

APS 是一组与抗磷脂抗体有关的一组非特异自身免疫性疾病,临床表现为反复的动静脉血栓形成、习惯性流产及血小板减少和神经精神症状。抗磷脂抗体包括狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白 I 抗体。最初这些抗体的发现与系统性红斑狼疮有关,后发现其也可在 RA、SS 等风湿免疫病中存在,但相对少见。APS 作为 RA 合并 SS 一种潜在的合并症,可导致一系列神经系统损害,其发生率逐渐受到关注,尚无明确报道 APS 在 RA 合并 SS 患者中的发生率,但考虑到两种疾病均存在自身免疫紊乱,免疫细胞和细胞因子的异常激活可能导致抗磷脂抗体的产生,从而增加 APS 的发病风险。所以在 RA 合并 SS 患者中,APS 值得关注。

神经系统受累在 APS 中很常见,缺血性卒中是其最常见及最严重的并发症之一,其中以大脑中动脉受累最为常见,视网膜中央动脉和分支动脉闭塞的发生率为 1%~2% [14]。研究表明 30%~40% 的 APS 患者有脑梗死病史,50 岁以下脑梗死患者中大约 33% 存在抗磷脂抗体[15]。在抗磷脂抗体存在多重阳性的情况下,血栓形成的风险显著增加[16]。一项欧洲 10 年随访结果显示,接受常规治疗的 APS 患者再血栓率为 15.3% [17]。患者为中年女性,既往视网膜分支动、静脉阻塞病史,此次入院后完善颅脑磁共振急性缺血性脑卒中诊断明确。对于青中年患者反复发生血栓事件,按照脑卒中少见病因查找该患者病因,最终发现 Schirmer 异常,SSA 抗体阳性,临床诊断 SS。同时实验室检查抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白 I 抗体阳性,临床诊断继发性 APS 明确。因此,患者缺血性脑卒中的病因考虑为 RA 合并 SS 并继发性 APS。

在本案例中,该患者在 RA 诊断 7 年后诊断为 SS,与既往研究一致,表明 RA 发展为 SS 的缓慢进展的病程。我们患者存在便秘、小便频繁,尿流动力学检查结果提示神经源性膀胱,倾斜试验存在体位性低血压,定位于自主神经系统;头晕为阵发性,性质为眩晕感,反复发作,不伴有颅神经损害以及后循环缺血等表现,定位于前庭周围系统;患者神经系统查体四肢腱反射活跃,双侧 Babinski 征阳性,双侧掌颌反射阳性,颅脑磁共振可见梗死病灶,定位于中枢神经系统。结合相关实验室检查明确诊断为 RA 合并 SS 并继发性 APS。诊断明确后积极采取综合的治疗措施,予以利伐沙班片、醋酸泼尼松片、羟氯喹片、吗替麦考酚酯片等治疗,随访患者恢复良好。

本病例报告了一例因同时存在多种症状入院的中年女性患者,最终诊断 RA 合并 SS 并继发性 APS 致多神经系统损害,包括周围神经系统、中枢神经系统及自主神经病变,通过对该案例的报道,强调了对于 RA 患者,尤其是病程长的患者,应定期进行全面的检查,包括 SS 相关抗体及抗凝脂抗体的检测,早期发现其潜在的合并症或并发症,有助于及时调整治疗方案,改善预后,提升生活质量。同时对于临床上病变同时累及多个系统或反复头晕的患者,需要考虑到自身免疫病的可能,进行自身免疫抗体检查,以免漏诊。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Jin, S., Li, M., Fang, Y., Li, Q., Liu, J., Duan, X., et al. (2017) Chinese Registry of Rheumatoid Arthritis (CREDIT): II. Prevalence and Risk Factors of Major Comorbidities in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1457-z>
- [2] Zhu, H., Li, R., Da, Z., Bi, L., Li, X., Li, Y., et al. (2017) Remission Assessment of Rheumatoid Arthritis in Daily Practice in China: A Cross-Sectional Observational Study. *Clinical Rheumatology*, **37**, 597-605.

- <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3850-z>
- [3] Alani, H., Henty, J., Thompson, N., Jury, E. and Ciurtin, C. (2017) Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Polyautoimmunity in Sjögren's Syndrome (Secondary Sjögren's Syndrome) Focusing on Autoimmune Rheumatic Diseases. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **47**, 141-154. <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1324909>
- [4] He, J., Ding, Y., Feng, M., Guo, J., Sun, X., Zhao, J., *et al.* (2013) Characteristics of Sjogren's Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **52**, 1084-1089. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes374>
- [5] Harrold, L.R., Shan, Y., Rebello, S., Kramer, N., Connolly, S.E., Alemao, E., *et al.* (2020) Prevalence of Sjögren's Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis in the USA: An Observational Study from the Corrona Registry. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1899-1905. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05004-8>
- [6] Hajiabbasi, A., Masooleh, I.S., Alizadeh, Y., *et al.* (2016) Secondary Sjogren's Syndrome in 83 Patients with Rheumatoid Arthritis. *Acta Medica Iranica*, **54**, 448-453.
- [7] Carmona, L. (2003) Rheumatoid Arthritis in Spain: Occurrence of Extra-Articular Manifestations and Estimates of Disease Severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **62**, 897-900. <https://doi.org/10.1136/ard.62.9.897>
- [8] Laroche, M., Degboe, Y. and Constantin, A. (2022) Sjögren's Syndrome Associated with Erosive Rheumatoid Arthritis Alters Its Prognosis and Long-Term Therapeutic Response: A Case-Control Study. *Rheumatology International*, **43**, 363-366. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05074-0>
- [9] Tomizawa, T., Cox, T., Kollert, F., Bowman, S.J., Itu, H., Matsuda, S., *et al.* (2023) The Impact of Concomitant Sjögren's Disease on Rheumatoid Arthritis Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **41**, 2484-2492. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/oxoewo>
- [10] Kim, H., Cho, S., Kim, H.W., Han, J., Kim, Y., Hwang, K., *et al.* (2020) The Prevalence of Sjögren's Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patients and Their Clinical Features. *Journal of Korean Medical Science*, **35**, e369. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e369>
- [11] Brown, L.E., Frits, M.L., Iannaccone, C.K., Weinblatt, M.E., Shadick, N.A. and Liao, K.P. (2014) Clinical Characteristics of RA Patients with Secondary SS and Association with Joint Damage. *Rheumatology*, **54**, 816-820. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu400>
- [12] Yang, H., Bian, S., Chen, H., Wang, L., Zhao, L., Zhang, X., *et al.* (2018) Clinical Characteristics and Risk Factors for Overlapping Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6180. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24279-1>
- [13] 钱培新, 王蕾. 健康体检人群中抗核抗体的年龄及性别分布状况研究[J]. 海南医学, 2015, 26(2): 201-203.
- [14] Gaspar, P., Sciascia, S. and Tektonidou, M.G. (2024) Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: Macro- and Microvascular Manifestations. *Rheumatology*, **63**, SI24-SI36. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead571>
- [15] Zhao, K., Zhou, P., Xu, L., Li, R., Yang, J., Zhang, Q., *et al.* (2021) Was Antiphospholipid Syndrome a Risk Factor of Stroke? A Systemic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 4431907. <https://doi.org/10.1155/2021/4431907>
- [16] Marziale, A., Bettacchioli, E., Picart, G., Nafai, S., Galinat, H., Meroni, P.L., *et al.* (2020) Antiphospholipid Autoantibody Detection Is Important in All Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **115**, Article ID: 102524. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102524>
- [17] Zahidin, M.A., Iberahim, S., Hassan, M.N., Zulkafli, Z. and Mohd Noor, N.H. (2024) Clinical and Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Cureus*, **16**, e61713. <https://doi.org/10.7759/cureus.61713>