

抗 Amphiphysin 抗体阳性的僵人综合征 1 例报告并文献复习

李承霞¹, 刘恺鸣², 李来喜¹

摘要: 僵人综合征是一种罕见的神经免疫疾病,由于其症状体征不典型,常常导致漏诊误诊从而延误治疗。本文报道1例72岁女性诊断为僵人综合征的病例,经予以静脉注射人免疫球蛋白、皮质类固醇激素及氯硝西泮、巴氯芬等对症治疗后症状改善。提示早期诊断及及时治疗可提高抗 Amphiphysin 抗体阳性的僵人综合征患者生活质量,改善患者预后。

关键词: 僵人综合征; 抗 Amphiphysin 抗体; 神经免疫

中图分类号: R593.2; R741

文献标识码: A

Stiff-person syndrome with positive anti-amphiphysin antibodies: A case report and literature review LI Chengxia, LIU

Kaiming, LI Laixi. (Department of Neurology, Guangde People's Hospital, Guangde 242200, China)

Abstract: Stiff-person syndrome (SPS) is a rare autoimmune neurological disorder with atypical symptoms and signs, which often leads to missed diagnosis or misdiagnosis, resulting in delayed treatment. This article reports a female patient, aged 72 years, who was diagnosed with SPS, and her symptoms were improved after symptomatic treatment including intravenous injection of human immunoglobulin, corticosteroids, clonazepam, and baclofen. It is suggested that early diagnosis and timely treatment can improve the quality of life and prognosis of SPS patients with positive anti-amphiphysin antibodies.

Key words: Stiff-person syndrome; Anti-amphiphysin antibodies; Neuroimmunology

1956年 Moersch 和 Woltman 首次报告了14例躯干和肢体僵硬的病例^[1],他们将此疾病命名为僵硬人综合征(stiff-man syndrome)。1999年,僵硬人综合征更名为僵人综合征(stiff person syndrome, SPS)^[2]。SPS是一种罕见的神经系统自身免疫性疾病,其特征是腰椎和下肢近端肌肉的僵硬和发作性痉挛,常见症状还包括恐惧、焦虑和抑郁^[3],少见症状包括呼吸肌痉挛出现呼吸困难、自主神经功能障碍^[4]、小脑症状包括共济失调、眼球震颤等^[5]。SPS发病率为1/100万,但其确切的发病频率和流行程度尚不清楚^[4]。由于临床表现的多样性,SPS常被误诊为强直性脊柱炎、脊髓疾病、神经性肌强直、帕金森病和肌张力障碍等,研究显示从症状出现到确诊平均需要5年时间^[4]。2022年,随着加拿大著名歌手席琳·迪翁宣布自己罹患SPS,人们对此疾病的认识也随之增加。对于神经科医师来说,提高对SPS的认识有助于早期诊断和治疗,延迟治疗会增加残疾的风险。但是,当出现类似SPS的症状,特别是痛性痉挛、恐惧等,人们会要求进行相应检查,这往往就会导致过度检查。2023年一项研究证实,在被转到梅

奥诊所接受SPS治疗的173例患者中,只有28%的患者符合SPS诊断标准^[6]。因此,正确识别和诊断SPS显得尤为重要,本文报道1例罕见抗 Amphiphysin 抗体阳性的SPS患者,希望通过探讨该患者的病例资料并结合相关文献,以帮助临床医师早期识别SPS并及时给与治疗,减少误诊,提高患者生活质量,改善患者预后。

1 病例资料

1.1 病史 患者,女,72岁。因“腰腿痛5年,双下肢僵硬6个月,加重2d”于2024年11月20日入院。患者5年前出现腰痛,外院诊断为“腰椎间盘突出”,口服药物(不详)治疗效果不佳;3年前出现双下肢疼痛,上楼费力,未予重视,6月前出现双下肢僵硬,不敢挪步,能扶椅子行走,摔倒在地1次,致腰椎压缩性骨折,于宁国市某医院行腰椎成形术,出院后

收稿日期:2024-07-15;修订日期:2025-03-02

作者单位:(1. 广德市人民医院神经内科,安徽 广德 242200;2 浙江大学医学院附属第二医院神经内科,浙江 杭州 310002)

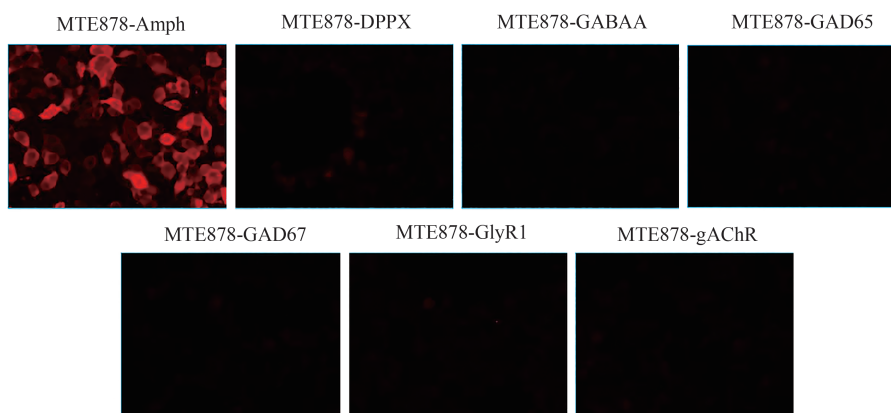
通信作者:李来喜, E-mail: xilail@sina.com

1月(5月前)出现双下肢痉挛性疼痛,左下肢为著,伴左下肢不能弯曲,2024年7月13日就诊于湖州市某医院,入院后出现小便难以控制,持续2~3 d后好转,诊断为“脊髓炎”,后予以地塞米松、甲钴胺、巴氯芬等药物治疗后左下肢可弯曲,出院后在广德市某医院行康复治疗,在家可扶椅行走,近2 d感症状较前加重,左下肢痉挛不能弯曲,双侧臀部及左下肢疼痛明显,无口角歪斜、言语含糊、头痛头晕、恶心呕吐、饮水呛咳、意识不清,为求诊治,遂来广德市人民医院。既往有胆囊切除术病史,个人史、家族史无特殊。

1.2 体格检查 神志清楚,言语流利,精神及智能粗侧正常;皱额额纹对称,双眼睑无下垂,闭目有力,两眼视力、视野粗侧正常,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,直接和间接对光反射存在,眼姿居中,双侧眼球诸方向运动充分,无复视,无眼震;角膜反射存在;面部感觉正常,咀嚼肌有力,口角无歪斜,示齿两侧鼻唇沟对称,伸舌居中,舌肌无萎缩,听觉正常,发音正常,双侧软腭上提对称,咽下运动正常,咽反射存在。右利手,双上肢肌力V级,左下肢肌力检查不合作,右下肢肌力IV级;左侧椎旁肌僵硬,左下肢强直状态,右下肢肌张力增高;双上肢腱反射(++),左下肢腱反射未引出,右下肢腱反射(++);双侧巴氏征阳性。双侧肢体深浅感觉对称存在,双侧指鼻试验稳准,双侧跟-膝-胫试验检查不配合,脑膜刺激征(-)。自主神经系统未见异常。

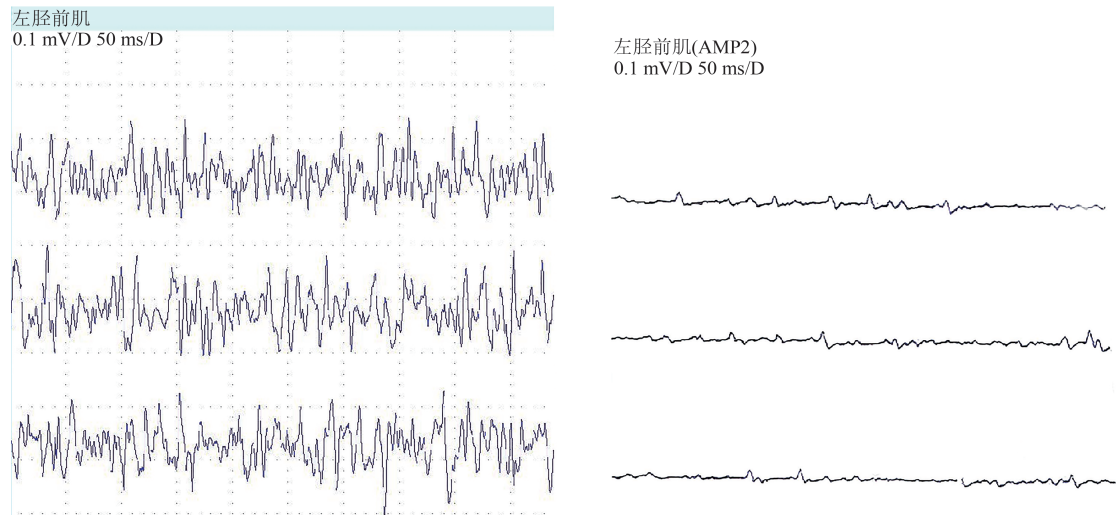
1.3 辅助检查 2024年7月15日在湖州市某医院检查:贫血三项、自身抗体全套、肿瘤十项未见

明显异常。2024年7月19日在湖州市某医院PET-CT检查所见:(1)腰椎体成形术后;胸7椎体陈旧性压缩性改变;颈胸腰椎退变,双侧臀部、大腿肌肉FDG代谢增高,考虑生理性改变。(2)老年脑、脑白质脱髓鞘改变。(3)甲状腺左侧叶结节,FDG代谢不高。(4)颈部及右侧锁骨下区部分淋巴结肿大,FDG代谢增高,考虑炎性改变。(5)肺部、纵隔未见明显异常。(6)胆囊术后缺如;右肾结石;两侧肾盂、输尿管轻度扩张、积水。入院后完善相关检查,2024年11月21日生化全套:肌酐87.4 $\mu\text{mol/L}$,尿酸664.5 $\mu\text{mol/L}$ 。HLA-B27阴性。血常规、凝血六项、尿常规、传染病八项、甲功五项、血沉未见明显异常。腰椎穿刺:压力140 mmH₂O;脑脊液常规:白细胞计数 $12 \times 10^6/\text{L}$,脑脊液生化正常。血清僵人综合征抗体7项:抗Amphiphysin抗体阳性(+)1:100(见图1)。血清和脑脊液副肿瘤综合征抗体11项:抗Amphiphysin抗体阳性(+)。2024年11月20日我院颈椎磁共振成像:(1)颈椎退变,C3/4、C4/5、C5/6椎间盘轻度突出,C6/7椎间盘膨出;(2)甲状腺左侧叶异常信号,必要时结合超声检查。2024年11月20日胸椎磁共振成像:(1)L1椎体成形术后,胸椎退变;(2)腰背部皮下筋膜炎;(3)右肾囊性灶。2024年11月20日双侧大腿磁共振成像:右侧小转子周围滑囊炎考虑;双髋关节少量积液;双侧臀大肌及双侧大腿后内侧肌群萎缩,请结合临床。肌电图:安静状态下左侧胫骨前肌及左侧腰段椎旁肌持续的运动单位活动(continually motor unit activity,CMUA),静推地西泮10 mg后,可见被检肌CMUA明显减少(见图2)。



注:采用双荧光细胞转染法(cell based assay, CBA),1:100。

图1 抗Amphiphysin抗体阳性(+)



注：a，安静状态下；b，静推地西洋 10 mg 后。
图2 左侧胫骨前肌肌电图

1.4 诊断及治疗经过 主诉双下肢僵硬、小难以控制等症状；查体提示左下肢强直状态，右下肢肌张力增高，左侧椎旁肌僵硬，双侧病理征阳性；综合定位于双侧锥体束及脊髓。定性诊断：结合病史、查体、检验检查结果，患者无代谢性、变性、感染、内分泌、遗传、外伤、卒中、肿瘤疾病相关证据，定性诊断考虑为炎性。结合症状、体征、肌电图、血清学表现，依据 2023 年诊断标准^[6]（见表 1），患者诊断为：僵人综合征。入院第 1 天（2024 年 11 月 20 日）给予加巴喷丁 0.1 g 3 次/d 缓解疼痛，巴氯芬 10 mg 3 次/d 降低肌张力治疗，患者当晚再次出现左下肢痉挛疼痛。11 月 21 日下午予以静脉推注地西洋 10 mg 后，患者左下肢肌强直迅速缓解，肌张力下降，可以自主随意运动。11 月 22 日予以氯硝西洋 2 mg 1 次/d（每晚）口服，患者左下肢僵直无好转。11 月 23 日予以甲泼尼龙 500 mg×3 d、氯硝西洋 2 mg 2 次/d 后，患者左下肢肌强直缓解，肌张力下降，左下肢可弯曲，右下肢肌张力下降。11 月 26 日继续予以甲泼尼龙 250 mg 治疗，患者出现面部潮红、水肿、兴奋、失眠、血压升高，考虑激素副作用，11 月 27 日甲泼尼龙减量至 80 mg×5 d，激素副作用较前好转，11 月 28 日静脉注射人免疫球蛋白 22 g/d [0.4 g/(kg·d)] ×5 d，患者左下肢能主动屈膝，右下肢肌张力下降，未再出现痉挛发作；出院时患者双下肢僵硬疼痛明显好转，能扶椅行走（见图 3）。出院后继续口服巴氯芬 10 mg 3 次/d；氯硝西洋 2 mg 2 次/d；泼尼松 20 mg 1 次/d（每 2 周减 1 片至停药）；嘱门诊随访。

表 1 SPS 诊断标准（2023）

SPS 诊断标准
1. 症状（1/2）
a. 僵硬；累及中轴躯干肌或（和）四肢肌肉
b. 由声音、感觉、情绪诱发的发作性痉挛；可累及中轴躯干肌或（和）四肢肌肉
2. 体征（1/3）
a. 肌张力增高（躯干或四肢）
b. 脊旁肌和腹直肌同步僵硬
c. 腰椎前凸畸形
3. 血清学（1/3）
a. 血清高滴度抗 GAD65 抗体或 CSF 抗 GAD 抗体阳性
b. 血清和/或 CSF 抗 GlyR 抗体阳性
c. 血清和/或 CSF 抗 Amphiphysin 抗体阳性
4. 电生理（1/3）
a. 针极肌电图检查提示脊旁肌无法正常放松
b. 表面肌电图记录到患者对声音或外界感受的过度反应
c. 主动肌与拮抗肌同步收缩
5. 除外其他诊断

确诊：符合（1~5）。很可能：抗体阳性，1 或 2+3+5；血清阴性，1+2+4+5。



注：能扶椅行走。
图3 患者预后图示

2 讨论

Amphiphysin蛋白主要存在于突触前膜囊泡上,与神经递质的分泌和摄取密切相关。Amphiphysin抗体自1992年被Lichte等^[7]发现,至今逐渐被认识和研究。Amphiphysin抗体是一种细胞内抗原抗体,其与Amphiphysin蛋白特异性结合,减弱囊泡的内吞作用,摄取神经递质减少,减弱突触前GABA能神经元抑制作用^[8],导致突触功能障碍,从而引起一系列神经系统症状。鞘内注射Amphiphysin抗体IgG可使大鼠的躯干和肢体变得僵硬和间歇性痉挛,而注射对照组IgG大鼠没有任何类似SPS症状^[9],动物研究也支持了Amphiphysin抗体的致病作用。

SPS分为经典型和变异型,变异型包括僵肢综合征(stiff limb syndrome, SLS)、进展性脑脊髓炎伴僵直型(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)、副肿瘤性SPS等。而抗Amphiphysin抗体最初就是在副肿瘤SPS患者中发现的^[10],且普遍认为与乳腺癌和小细胞肺癌相关^[10,11]。在我们的病例中,PET-CT尚未发现原发肿瘤证据,有报道称相对较小的肿瘤可能会被PET-CT遗漏掉,有19%的假阴性率^[12]。但对于高危抗体的患者,Graus建议应每4~6个月检查1次,一共持续2年^[13]。Moon等^[8]认为Amphiphysin抗体引起的神经系统症状可以在没有癌症的情况下发生,因为有一个病例直到出现神经系统症状11年后才发现癌症,且研究中80%的患者在发现癌症前已出现神经系统症状。因此,我们会对此患者进行持续的门诊随访,以发现潜在的肿瘤。

副肿瘤性SPS主要涉及手臂和颈部^[14],以下肢起病的副肿瘤性SPS鲜有报道,极其罕见,我们的病例主要累及腰椎旁肌及下肢,这为更多的临床表现提供了证据,扩大了临床表现范围。有研究报道了Amphiphysin抗体阳性的SPS患者出现了下颌不自主运动,作者推测发生不自主运动的原因是Amphiphysin抗体影响了GABA能突触囊泡的内吞作用从而破坏了基底神经节和大脑皮质之间的神经回路^[15]。而另一例以瘙痒起病的Amphiphysin抗体阳

性的SPS患者,作者认为与自身抗体导致GABA合成受阻有关^[16]。患者之间明显的临床异质性的原因尚不清楚,有研究认为与GABA能神经元对自身抗体的可变异感性有关^[5]。

SPS的治疗主要包括增强GABA药物和免疫调节治疗^[17]。增强GABA药物用于缓解痉挛、僵硬症状,免疫治疗针对自身免疫机制来阻止疾病进展^[18]。普遍认为静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和皮质类固醇激素是使用最广泛的一线免疫治疗SPS的药物^[19]。一项研究发现,IVIg对78%的SPS患者有效,但随着时间的推移,效果会下降29%^[20]。长期使用皮质类固醇激素会引发或加重糖尿病,且在控制SPS的急性痉挛症状效果不佳^[21]。Murinson等^[14]提出Amphiphysin抗体相关的SPS对激素敏感,且可能对IVIg没有反应。而本例患者应用免疫球蛋白和激素治疗后肢体僵硬和痉挛症状明显好转,说明对此两种药物是敏感的。增强GABA药物包括苯二氮草类药物、巴氯芬及几类抗癫痫药物如左乙拉西坦^[22]、丙戊酸钠^[23]、加巴喷丁^[17]等,均可能对治疗SPS有效。

总之,临床上如发现进行性肌肉僵硬伴阵发性痉挛,肌电图表现为持续的运动单位活动,血和(或)脑脊液Amphiphysin抗体阳性患者应该考虑SPS诊断,并完善相关检查,以发现潜在的肿瘤证据。尽早给予免疫治疗、激素、苯二氮草类等药物治疗,对改善患者预后至关重要。

伦理学声明: 本研究方案经广德市人民医院医院伦理委员会审批(批号:广医伦审2025第1号),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李承霞负责论文设计、文献收集、论文撰写;刘恺鸣负责论文修改;李来喜负责指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Moersch FP, Woltman HW. 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] Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(7): 522-530.
- [3] Cullinane PW, Carr AS, Irani SR, et al. Stiff person syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2024, 203: 211-233.
- [4] Dalakas MC. Stiff person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders[J]. *Continuum*, 2024, 30(4): 1110-1135.
- [5] Rakocevic G, Alexopoulos H, Dalakas MC. Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19: 1.
- [6] Chia NH, McKeon A, Dalakas MC, et al. Stiff person spectrum disorder diagnosis, misdiagnosis, and suggested diagnostic criteria [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(7): 1083-1094.
- [7] Lichte B, Veh RW, Meyer HE, et al. Amphiphysin, a novel protein associated with synaptic vesicles[J]. *EMBO J*, 1992, 11(7): 2521-2530.
- [8] Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2): 209-214.
- [9] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition[J]. *Brain*, 2010, 133(11): 3166-3180.
- [10] De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer[J]. *J Exp Med*, 1993, 178(6): 2219-2223.
- [11] Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2(1): 22.
- [12] Sheikhabaei S, Marcus CV, Fragomeni RS, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected paraneoplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(7): 1031-1036.
- [13] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [14] Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease[J]. *Neurology*, 2008, 71(24): 1955-1958.
- [15] Xie YY, Meng HM, Zhang FX, et al. Involuntary movement in stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: a case report [J]. *Medicine*, 2021, 100(3): e24312.
- [16] Raj A, Alapatt P, Johny P, et al. Paraneoplastic stiff person syndrome with anti-amphiphysin antibodies presenting with pruritus as the initial manifestation: an unusual case[J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35249.
- [17] 李敏, 李双双, 赵欢, 等. 抗GAD65抗体相关僵人综合征4例临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 707-712.
- [18] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 230-238.
- [19] Viacoz A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2013, 15(2): 150-168.
- [20] Yi J, Dalakas MC. Long-term effectiveness of IVIg maintenance therapy in 36 patients with GAD antibody-positive stiff-person syndrome [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(5): e200011.
- [21] Dalakas MC. Therapies in stiff-person syndrome: advances and future prospects based on disease pathophysiology[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(3): e200109.
- [22] Reed Shimberg W, Patel NB, Sullivan KL, et al. Levetiracetam for stiff-person syndrome: report of 2 patients[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2008, 31(5): 301-302.
- [23] Spehlmann R, Norcross K, Rasmus SC, et al. Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate [J]. *Neurology*, 1981, 31(9): 1162-1163.

引证本文:李承霞,刘恺鸣,李来喜. 抗Amphiphysin抗体阳性的僵人综合征1例报告并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(4): 316-320.