

# 混合性结缔组织病并发三叉神经病变 12 例

高小娟<sup>1</sup> 李玉慧<sup>2</sup> 张学武<sup>2</sup> 陈适<sup>2</sup> 刘燕鹰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学附属医院宁德市医院风湿免疫科, 宁德 352000; <sup>2</sup>北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044

高小娟与李玉慧对本文有同等贡献

通信作者: 陈适, Email: 13681353653@139.com

**【摘要】** 目的 了解合并三叉神经病变(TN)的混合性结缔组织病(MCTD)的临床特征、免疫学改变及预后,提高临床医师对 MCTD 并发 TN 的认识。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2019 年 10 月在北京大学人民医院确诊为 MCTD 合并 TN 的 12 例患者临床资料。结果 12 例患者中男 1 例,女 11 例,年龄(40±13)岁。1 例以 TN 首发,10 例以 MCTD 首发,1 例两者同时发病。以雷诺现象(12 例)、肺部受累(11 例)、关节炎(10 例)、手指肿胀(9 例)及肌炎(6 例)为主要表现。所有患者抗核抗体(ANA)及抗 U1-RNP 抗体均阳性,且抗 U1-RNP 抗体高滴度,7 例血红细胞沉降率均不同程度升高,5 例肌酶升高。9 例行瞬目反射试验,其中 6 例阳性。糖皮质激素联合免疫抑制剂或联合静脉注射人免疫球蛋白治疗原发病为主,神经系统症状改善缓慢,但无进展。结论 MCTD 病情活动时出现 TN,伴有 TN 的 MCTD 中 ANA 和抗 U1-RNP 抗体阳性率高,瞬目反射试验对明确诊断 MCTD 合并 TN 十分重要,治疗原发病有助于控制疾病的进展。

**【关键词】** 混合性结缔组织病; 三叉神经病变; 雷诺现象; 瞬目反射

**基金项目:**国家自然科学基金(81801617);国家重点研发计划(2017YFA0105802);北京大学人民医院研究与发展基金(RDY2018-01,RS2018-02,RDKP2019-02,RDE2019-02);北京大学人民医院研究与发展基金(RDH 2017-02)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191113-02471

## Clinical analysis of 12 cases of mixed connective tissue disease-associated trigeminal neuropathy

Gao Xiaojuan<sup>1</sup>, Li Yuhui<sup>2</sup>, Zhang Xuwu<sup>2</sup>, Chen Shi<sup>2</sup>, Liu Yanying<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Ningde Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Ningde 352000, China; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China

Gao Xiaojuan and Li Yuhui are contributed equally to the article

Corresponding author: Chen Shi, Email: 13681353653@139.com

**【Abstract】 Objective** The aim of present study is to analyze clinical and laboratory features of mixed connective tissue disease (MCTD)-associated trigeminal neuropathy (TN). **Methods** Clinical records of 12 cases of MCTD complicated with TN diagnosed in Peking University People's Hospital from January 2008 to October 2019 were analyzed retrospectively. **Results** The present study included 12 cases, 1 males and 11 females, average age was (40±13) years. TN was developed before the diagnosis of MCTD in 1 case. TN and MCTD were occurred simultaneously in 1 case. Raynaud phenomenon (12 cases), arthritis (10 cases), edema of fingers (9 cases), myositis (6 cases), and pulmonary involvement (11 cases) were main clinical feature of MCTD-associated TN. Antinuclear antibody (ANA) and high titer anti-U1-RNP antibody could be detected in serum of all patients. Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and creatine kinase were found in serum of 7 cases and 5 cases, respectively. Blink reflex tests were positive in 6 cases. Neurological symptoms improve slowly without any progress by using glucocorticoid combined immunosuppressants or intravenous gamma globulin. **Conclusions** TN is often associated with activated MCTD. Positive ANA and anti-U1-RNP antibody were common in MCTD-associated TN. Blink reflex test is essential to diagnose MCTD-associated TN. Intensive treatment of MCTD contributes to control the progress of TN.

**【Key words】** Mixed connective tissue disease; Trigeminal neuropathy; Raynaud phenomenon; Blink reflex

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81801617); National Key R&D

Program of China(2017YFA0105802); Research and Development Fund of Peking University People's Hospital(RDY2018-01, RS2018-02, RDKP2019-02, RDE2019-02); Peking University People's Hospital Research and Development Funds (RDH 2017-02)  
DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191113-02471

混合性结缔组织病(MCTD)是一种慢性自身免疫性疾病,最早由 Sharp 等<sup>[1]</sup>于 1972 年提出,它具有至少两种结缔组织病的特征,包括系统性红斑狼疮、系统性硬化症、多发性肌炎、皮肌炎、类风湿关节炎等,但又不能完全确诊为任何一种结缔组织病,临床表现之间存在很大的个体差异,伴有高滴度的抗 U1-RNP 抗体为特征。三叉神经病变(TN)通常表现为与感觉异常有关的孤立的皮肤麻木感,伴或不伴张嘴困难及疼痛<sup>[2]</sup>。TN 作为 MCTD 诊断标准的次要指标<sup>[3]</sup>,应是常见的临床表现,但临床上 MCTD 并发 TN 少见,国内外报道不多,仅 10 余例<sup>[4-13]</sup>,特别是 TN 是唯一表现时,MCTD 的症状通常会被忽略,易误诊及漏诊,应值得重视。现将 12 例 MCTD 并发 TN 的患者临床特点及诊治经过进行回顾性分析,总结临床特征,以期提高临床医生对 MCTD 并发 TN 的认识及临床诊治水平。

### 一、临床资料

2008 年 1 月至 2019 年 10 月在北京大学人民医院确诊为 MCTD 并发 TN 的 12 例患者,其中男 1 例,女 11 例,年龄 20~62(40±13)岁。整理数据及患者临床资料,对 MCTD 并发 TN 临床特征进行总结。

### 二、结果

1. 临床特点:12 例中 1 例 TN 首发,1 例 MCTD 和 TN 两者同时发病,有 10 例患者 TN 发生晚于 MCTD,分别为出现 MCTD 之后的 2 周~10 年。神经系统表现:5 例为双侧三叉神经病变为主要表现,7 例单侧病变,2 例合并周围神经病变(2 例均为腓神经受累),2 例为感觉运动均受累,余 10 例为单纯感觉受累。6 例为眼支、上颌支及下颌支 3 支均受累,余 6 例为上颌支及下颌支受累。三叉神经病变的表现主要为面部麻木(12 例)、感觉减退(11 例)、疼痛(2 例)及咀嚼无力(2 例)。MCTD 临床表现:雷诺现象(12 例)、关节炎(10 例)、手指肿胀(9/12)、肌炎(6/12)及指端硬化(2/12)。见表 1。

2. 实验室及辅助检查结果:(1)血清学:12 例患者就诊时血细胞沉降率(ESR)(30.3±12.2)mm/1 h,1 例患者 C-反应蛋白(CRP)轻度升高,其余患者 CRP 均正常。抗核抗体(ANA)及抗 U1-RNP 抗体均阳性,滴度偏高,ANA 以斑点型为主;7 例类风湿因

子(RF)阳性;5 例肌酸激酶(CK)轻到中度升高;6 例乳酸脱氢酶(LDH)升高。其他:10 例肺部 CT 提示肺间质纤维化;3 例者出现心包积液;无食管功能异常。9 例行瞬目反射试验,6 例阳性。

本研究对 12 例患者行头颅 CT 或头颅 MRI 检

表 1 混合性结缔组织病并发三叉神经病变的临床特征、实验室及辅助检查结果

项目	数据
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	40±13
病程((年, $\bar{x} \pm s$ )	3.7±3.5
女性(例)	11
TN 首发(例)	1
同时发病(例)	1
TN 临床特征(例)	
面部麻木	12
感觉减退	11
咀嚼无力	2
疼痛	2
TN 的分布(例)	
I、II、III	6
II、III	6
MCTD 临床特征(例)	
雷诺现象	12
手指肿胀	9
关节炎	10
肌炎	6
指端硬化	2
实验室及辅助检查结果	
ESR 升高	7 (58.3)
CRP 升高	1 (8.3)
LDH 升高	6 (50.0)
CK 升高	5 (61.7)
RF 升高	7 (58.3)
ANA	12 (100.0)
抗 U1-RNP 抗体	12 (100.0)
肺间质纤维化	11 (91.7)
食管功能异常	0 (0.0)
心包积液	3 (25.0)
瞬目反射 <sup>a</sup>	6 (66.7)

注:ESR. 动态红细胞沉降率;CRP.C-反应蛋白;LDH. 乳酸脱氢酶;CK. 肌酸激酶;RF. 类风湿因子;ANA. 抗核抗体;TN. 三叉神经病变;I. 三叉神经眼支受累;II. 三叉神经上颌支受累;III. 三叉神经下颌支受累;MCTD. 混合性结缔组织病;a.9 例

查,结果均正常。4例行三叉神经彩超检查提示上颌神经及下颌神经增粗,神经外膜增厚。

3. 治疗及预后:本组患者均予糖皮质激素联合免疫抑制剂(环磷酰胺为主)治疗,5例患者应用激素冲击治疗(500 mg/d,3 d),4例患者在治疗中联合静脉注射人免疫球蛋白治疗。随访患者神经系统症状逐渐改变,病情平稳,无进展。

### 三、讨论

TN 特征在于三叉神经分布区域面部皮肤麻木、感觉异常,可伴有功能障碍、疼痛等,表现为咀嚼肌无力、张嘴困难、角膜反射消失及浅感觉缺损等,它可能因麻木及神经痛影响患者说话、进食等日常生活功能,对患者的生活质量及心理健康产生深远的负面影响。病因复杂,可能是创伤、肿瘤、药物性、代谢性、结缔组织疾病、脑血管疾病、多发性硬化及感染性或脱髓鞘疾病的结果,或者可能是特发性三叉神经病变<sup>[14]</sup>。孤立性 TN 情况下,需考虑潜在的系统性疾病的可能性。如系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症、MCTD、未分化结缔组织病等。与之相关性最密切的为未分化结缔组织病、MCTD 及系统性硬化症<sup>[15]</sup>。然而,某些结缔组织病更频繁地发生 TN,原因尚不清楚。本组病例主要报道 MCTD 并发 TN,中枢神经系统受累不是 MCTD 突出的临床表现,极少出现明显抽搐和精神病改变,MCTD 并发 TN 最常见<sup>[16]</sup>,但国内外罕有报道,本研究中 12 例 MCTD 患者三叉神经受累,2 例合并腓神经受累,文献报道中 2 例合并腕正中神经受累<sup>[7,9]</sup>,大部分表现为孤立性三叉神经病变。

本研究发现 61% 的患者 TN 发生晚于 MCTD,分别为出现 MCTD 之后的 2 周~10 年,主要为首诊风湿科的患者,病程中出现 TN,也可因为医生的认识不足而被忽视。目前国内外相关研究较少,需进一步提升对 MCTD 并发 TN 的深入认识。

TN 通常单侧受累开始,再缓慢进展,累及双侧,本组结果显示,7 例单侧起病,有 5 例双侧受累,主要以三叉神经上颌支、下颌分支受累常见。MCTD 并发 TN 以纯感觉性常见,本组有 2 例合并运动受累,出现咀嚼无力,甚至查体可见咀嚼肌萎缩;MCTD 相关的 TN 感觉病变报道相对多,这与我们很少注意到三叉神经运动神经病变相关,同时缺乏这些肌肉中的微小萎缩相关的神经系统检查检测。三叉神经运动神经病变,其损害部位可能在卵圆孔或其附近,可以通过肌电图或肌肉 MRI 来辅助检查<sup>[17]</sup>。但目前 MCTD 中咀嚼肌受累的肌肉组织学

的数据有限,仅少数个案报道,尚无关于 MCTD 在肌肉 MRI 潜在作用的研究。本组有 4 例患者行超声检查,均可见三叉神经的上颌支、下颌支的受累及神经外膜的增厚。近年来,神经超声已经成为评估周围神经损伤的重要工具<sup>[18]</sup>。高分辨率超声有助于了解神经和邻近的软组织结构,评估病因,且操作方便,经济易普及,可重复性强,是潜力诊断工具。因此,对于 MCTD 并发 TN 的患者应考虑三叉神经超声的检查。

TN 在 MCTD 病情活动时出现,本组病例表现提示,MCTD 并发 TN 可能更易出现雷诺现象及肺部间质病变。本研究所有患者 ANA 及抗 U1-RNP 抗体均阳性,且抗 U1-RNP 抗体高滴度,符合抗 U1-RNP 抗体是诊断 MCTD 的标准,抗 U1-RNP 抗体滴度与疾病活动相关,甚至可能具有预后价值,为保护性抗体,可抑制 DNA 和抗 DNA 抗体之间的反应,抗 U1-RNP 滴度高的患者很少会出现严重的中枢神经系统或肾脏损害<sup>[4]</sup>,MCTD 是一种以简化的临床和血清学特征以及没有严重器官受累为特征性疾病,抗 U1-RNP 抗体可能在 MCTD 的发病机理中起重要作用。

TN 主要通过特征性临床表现及体格检查来诊断,当然三叉神经电生理检测、头颅钆增强 MR 检测、脑脊液等也可辅助诊断。瞬目反射<sup>[19]</sup>检查对三叉神经病变有定位意义,且定位病灶与头颅钆增强 MR 病灶位置和大小相符,重复性强,比较稳定,可作为神经功能的辅助检查,临床应用价值非常高。同时,瞬目反射仅通过的三叉神经第一分支眶上支诱发瞬目动作,对于仅上颌支、下颌支受累 TN 可出现瞬目反射阴性的结果。本组 9 例进行了瞬目反射检测,6 例阳性,3 例出现阴性结果。另外,本研究 12 例患者行头颅 CT 或头颅 MRI 均正常,这可能与患者未行头颅钆增强检查导致检查结果阳性率不高相关,三叉神经头颅钆增强检查 T1 加权像摄取增强,好转后摄取减少,诊断价值优于普通 CT/MR 检查<sup>[12]</sup>。因此,瞬目反射试验及钆增强 MR 对明确诊断 MCTD 合并 TN 十分重要,需更多临床医生研究支持,规范化使用。

MCTD 并发 TN 的发病机制尚不清楚,继发性血管炎导致的神经缺血可能是主要的病因,血管收缩导致神经脱髓鞘,脱髓鞘使神经纤维异常敏感。血管病变也可直接影响血脑屏障,使抗体更容易透过血脑屏障进入中枢神经系统,而三叉神经节血管对抗体的渗透性增加可能使他们易于发展为 TN;

另一种原因是通过纤维化组织压迫三叉神经<sup>[11-12]</sup>。但是如果发现没有发现压迫或缺血性神经病理,就像我们的患者一样,TN 机制就无从解释。

本组患者随访中无严重中枢神经系统损害,神经系统症状逐渐改变,病情平稳,无进展。文献报道有静脉注射人免疫球蛋白治疗成功的个案。虽然本组患者最终都取得了较为满意的疗效,但是部分患者鉴于考虑 TN 为中枢神经系统受累,予激素冲击治疗;激素冲击治疗是否为必要性,抗 U1-RNP 抗体的保护性是否建议更低剂量的激素治疗,需进一步扩大研究规模以证实。很少有用肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  抑制剂治疗的 MCTD 病例的报道,可能与治疗 TNF- $\alpha$  抑制剂过程中可导致 TN 不良反应相关<sup>[20]</sup>,需慎用;已有接受利妥昔单抗 B 细胞拮抗剂治疗的结缔组织病获得成功的报道<sup>[21]</sup>,缺乏治疗 MCTD 并发 TN 的报道。而白细胞介素 6 受体拮抗剂、JAK 抑制剂等新型生物制剂治疗 MCTD 并发 TN 需进一步研究。

关于 MCTD 伴发 TN 仍然知之甚少,TN 可在 MCTD 病情活动时出现,易合并雷诺现象及肺部受累,而高滴度抗 U1-RNP 抗体与 MCTD 的复杂关系需进一步研究,瞬目反射试验及钆增强 MR 对明确诊断 MCTD 合并 TN 十分重要,需更多临床医生研究支持,跨学科合作,规范化使用。目前,MCTD 并发 TN 尚无统一治疗方案,早期诊断并积极治疗原发病有助于控制疾病的进展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) [J]. *Am J Med*, 1972, 52(2): 148-159. DOI: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
- [2] Dumas M, Perusse R. Trigeminal sensory neuropathy: a study of 35 cases[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 87(5): 577-582. DOI: 10.1016/s1079-2104(99)70137-x.
- [3] Sharp GC. Mixed connective tissue disease[J]. *Bull Rheum Dis*, 1974, 25(9): 828-831.
- [4] 安玉珍. 以左侧面部感觉障碍为首发症状的混合性结缔组织病 1 例[J]. *疑难病杂志*, 2006, 5(4): 306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2006.04.036.
- [5] Bennett RM, Bong DM, Spargo BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease[J]. *Am J Med*, 1978, 65(6): 955-962. DOI: 10.1016/0002-9343(78)90747-7.
- [6] Searles RP, Mladinich EK, Messner RP. Isolated trigeminal sensory neuropathy: early manifestation of mixed connective tissue disease[J]. *Neurology*, 1978, 28(12): 1286-1289. DOI: 10.1212/wnl.28.12.1286.
- [7] Vincent FM, Van Houzen RN. Trigeminal sensory neuropathy and bilateral carpal tunnel syndrome: the initial manifestation of mixed connective tissue disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1980, 43(5): 458-460. DOI: 10.1136/jnnp.43.5.458.
- [8] Edmondstone WM, Shepherd TH, Price DK, et al. Mixed connective tissue disease presenting as trigeminal neuropathy [J]. *Postgrad Med J*, 1982, 58(678): 237-238. DOI: 10.1136/pgmj.58.678.237.
- [9] Varga E, Field EA, Tyldesley WR. Orofacial manifestations of mixed connective tissue disease[J]. *Br Dent J*, 1990, 168(8): 330-331. DOI: 10.1038/sj.bdj.4807193.
- [10] Alfaro-Giner A, Penarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV. Orofacial manifestations of mixed connective tissue disease with an uncommon serologic evolution[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992, 73(4): 441-444. DOI: 10.1016/0030-4220(92)90321-g.
- [11] Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder[J]. *J Clin Rheumatol*, 2006, 12(3): 145-147. DOI: 10.1097/01.rhu.0000222045.70861.a5.
- [12] Hamoir B, Giroux M, Outteryck O, et al. Mixed connective tissue disease presenting as trigeminal neuropathy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2014, 114(3): 245-246. DOI: 10.1007/s13760-013-0226-2.
- [13] Danve A, Zabad R, Erickson A. Intravenous immunoglobulin for mixed connective tissue disease presenting with bilateral trigeminal neuropathy[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(3): e383-e385. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000553.
- [14] Penarrocha M, Cervello MA, Marti E, et al. Trigeminal neuropathy[J]. *Oral Dis*, 2007, 13(2): 141-150. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01356.x.
- [15] Hagen NA, Stevens JC, Michet CJ. Trigeminal sensory neuropathy associated with connective tissue diseases[J]. *Neurology*, 1990, 40(6): 891-896. DOI: 10.1212/wnl.40.6.891.
- [16] Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 95-111. DOI: 10.1016/j.berh.2016.03.002.
- [17] Kamppi A, Kamppi L, Kemppainen P, et al. Focal atrophy of the unilateral masticatory muscles caused by pure trigeminal motor neuropathy: case report[J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(5): 939-943. DOI: 10.1002/ccr3.1495.
- [18] Barbato F, Di Paolantonio A, Granata G. A case of ultrasound diagnosis of supraorbital neuralgia[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(5): E32-E33. DOI: 10.1002/mus.26440.
- [19] 应黎, 王文安. 瞬目反射异常与神经系统疾病[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(3): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2019.03.012.
- [20] Rekić S, Daldouf S, Boussaid S, et al. Isolated trigeminal sensory neuropathy during etanercept therapy: a case report [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(2): 263-264. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.023.
- [21] Wang CY, Guo SH, Wang LP, et al. Clinical efficacy of low-dose rituximab on hematological abnormalities in patients with connective tissue disease[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(10): 500-505. DOI: 10.5414/CP203453.

(收稿日期: 2019-11-13)

(本文编辑: 刘小梅)