

## 个 案

## 肾上腺皮质功能不全合并中枢和周围神经系统联合脱髓鞘 1 例报道

荣婷 毛志娟 聂清 李志军

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

关键词 肾上腺皮质功能不全;联合脱髓鞘,髓鞘溶解症,周围神经

中图分类号 R512.3 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20250618

中枢神经和周围神经联合脱髓鞘(combined central and peripheral demyelination,CCPD)是罕见的异质性疾病,表现为原发性周围神经系统或中枢神经系统同时受累或先后受累。部分患者在感染后可出现 CCPD<sup>[1]</sup>,46% 患者符合 2010 年 McDonald 的多发性硬化(multiple sclerosis,MS)标准<sup>[2]</sup>,74% 符合慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,CIDP)的欧洲神经科学联合会/周围神经学会电诊断标准<sup>[3]</sup>。中枢和外周脱髓鞘的重叠是巧合还是由周围神经系统和中枢神经系统的共同表位引起的自身免疫反应,有待阐明。

肾上腺皮质功能不全(adrenal insufficiency,AI)是一种以肾上腺皮质激素合成障碍为主要特征的内分泌疾病<sup>[4]</sup>。起病隐匿,临床表现常累及多个系统且症状不典型,易误诊误治。关于 AI 引起电解质紊乱(低钠血症、高钾血症及高钙血症等),导致脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis,CPM)的病例有报道,多发生于严重低钠血症的快速纠正后脑细胞内的渗透浓度破坏所引起的髓鞘溶解<sup>[5]</sup>。亦有高血糖或糖尿病酮症酸中毒、营养不良、败血症、肾衰竭、重度大面积烧伤、肝硬化或肝移植及脑外伤后髓鞘溶解症的报道<sup>[6]</sup>。本文现报道 1 例 AI 所致的 CPM 和脑桥外髓鞘溶解症(extrapontine myelinolysis,EPM)同时合并周围神经脱髓鞘的病例,以提高对这一罕见临床合并症的认识。

患者男,18 岁,大学生,因“双下肢无力 1 个月加重伴行走不稳 1 d”于 2021 年 10 月就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科。患者 1 个月前军训时大量出汗后出现头昏、双下肢乏力等症状,无肢体麻木疼痛等,未经诊治,数天后症状逐渐缓解。就诊前 1 d,患者再次出现双下肢无力加重,行走不稳,需扶持,伴头昏。不伴发热、头痛、呕吐、复视、听力下降、肢体麻木等症状。既往史:自小活动后容易大量出汗,手抖病史。无其它特殊病史及家族史。入院后查体:神志清楚,无明显色素沉着,双侧乳房发育。轻度构音障碍,反应稍迟钝,注意力不集中,颅神经未见异常,双上肢平举时可见细小震颤,肌力正常;双下肢肌力 4 级,双下肢腱反射活跃对称,肌张力正常。行走步态不稳,Romberg 征阴性,病理征阴性,感觉阴性,共济运动阴性。

患者入院后完善辅助检查:血常规(白细胞计数  $6.12 \times 10^9/L$ 、红细胞计数  $4.58 \times 10^{12}/L$ 、血小板计数  $165 \times 10^9/L$ )、电解质(钾  $4.11 \text{ mmol}/L$ 、钠  $140.8 \text{ mmol}/L$ 、钙  $2.26 \text{ mmol}/L$ )、血糖  $4.39 \text{ mmol}/L$ 、血生化全套[谷丙转氨酶  $16 \text{ U}/L$ 、谷草转氨酶  $17 \text{ U}/L$ 、白蛋白  $44.9 \text{ g}/L$ 、直接胆红素  $4.2 \mu\text{mol}/L$ 、间接胆红素  $3.9 \mu\text{mol}/L$ 、总胆固醇  $3.81 \text{ mmol}/L$ 、甘油三酯  $0.78 \text{ mmol}/L$ 、低密度脂蛋白胆固醇  $2.19 \text{ mmol}/L$ 、肌酐  $86 \mu\text{mol}/L$ 、肾小球滤过率  $113.1 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]、肌酶(肌酸激酶  $173 \text{ U}/L$ 、乳酸脱氢酶  $159 \text{ U}/L$ )、甲状腺功能(促甲状腺激素  $3.45 \text{ uIU}/\text{mL}$ 、游离 T3  $4.68 \text{ pmol}/L$ 、游离 T4  $14.10 \text{ pmol}/L$ )、叶酸( $3.93 \text{ ng}/\text{mL}$ )、维生素 B<sub>12</sub>( $370 \text{ pg}/\text{mL}$ )、狼疮抗凝物测定[狼疮抗凝物中稀释蝰蛇毒时间(diluted russell viper venom time,d RVVT)标准化比值 1.08、狼疮抗凝物中硅土凝固时间(silica clot time,SCT)标准化比值 0.96]、风湿全套(抗双链 DNA 抗体  $<0.1 \text{ IU}/\text{mL}$ ;抗 RNP A 抗体  $0.5 \text{ AI}$ 、抗 Sm 抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗 SS-A 抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗 Ro52 抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗 SS-B 抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗 Jo-1 抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗着丝点 B 蛋白抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、抗核糖体 P 蛋白抗体  $<0.2 \text{ AI}$ 、类风湿因子 IgA 型  $0.28 \text{ RU}/\text{mL}$ 、类风湿因子 IgG 型  $0.87 \text{ RU}/\text{mL}$ 、类风湿因子 IgM 型  $0.09 \text{ RU}/\text{mL}$ 、抗 RA33 抗体  $<12.50 \text{ AU}/\text{mL}$ 、类风湿因子  $<20.0 \text{ IU}/\text{mL}$ )、免疫全套(免疫球蛋白 A  $1.59 \text{ g}/L$ 、免疫球蛋白 G  $8.1 \text{ g}/L$ 、免疫球蛋白 M  $0.52 \text{ g}/L$ 、补体 C3  $0.85 \text{ g}/L$ 、补体 C4  $0.20 \text{ g}/L$ )、血管炎抗体谱(抗心磷脂抗体 IgA 型  $<1.4 \text{ CU}$ 、抗心磷脂抗体 IgG 型  $3.1 \text{ CU}$ 、抗心磷脂抗体 IgM 型  $1.4 \text{ CU}$ )、重金属(铅  $23.79 \mu\text{g}/L$ 、汞  $0.54 \mu\text{g}/L$ 、砷  $0.48 \mu\text{g}/L$ 、镉  $0.21 \mu\text{g}/L$ 、铊  $<0.05 \mu\text{g}/L$ 、铬  $0.35 \mu\text{g}/L$ 、锰  $13.35 \mu\text{g}/L$ )等均正常范围。脑电图正常。心电图示窦性心动过缓( $58 \text{ 次}/\text{min}$ )。头部核磁共振成像平扫示双侧基底节区、丘脑、中脑及脑桥可见片状长 T1 长 T2 高 T2 flair 异常信号影,见图 1,影像学改变考虑髓鞘溶解症(CPM + EPM)可能。患者神经传导速度检查(肌电图)示双下肢运动及感觉神经传导速度减慢,提示脱髓鞘改变,见图 2A;双上肢神经传导速度正常。脑脊液压力、常规(无色清亮、蛋白阴性、有核细胞数  $0 \times 10^6/L$ )、生化(葡萄糖  $4.08 \text{ mmol}/L$ )、免疫全套均正常。血清和脑脊液神经节苷

脂抗体、朗飞氏结抗体、副肿瘤抗体全套均正常;颈椎核磁共振成像,腰骶丛核磁共振成像未见明显异常。复查电解质仍正常范围。结合患者的临床症状体征、影像学及电生理检查,考虑患者同时存在中枢神经系统脱髓鞘(CPM + EPM)及周围神经系统脱髓鞘的证据,病因待进一步确定。

基于患者查体可见乳房发育,进一步排查内分泌激素水平,提示泌乳素增高(15.19 ng/mL ↑),余性激素正常范围。促肾上腺皮质激素 120.3 pg/mL ↑(参考值:7.2 ~ 63.3 pg/mL),血清皮质醇(8am,4pm)正常范围,24 h 尿液皮质醇降低,肾素及醛固酮水平未见异常。垂体核磁共振成像未见异常,肾上腺 CT 未见异常。结合男性乳房发育,泌乳素增高,促肾上腺素皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)增高及 24 h 尿液皮质醇明显降低提示 AI 的诊断可能性大。氨基酸高效液相色谱分析,血氨基酸和酰基肉碱串联质谱检测及血极长链脂肪酸含量分析等遗传代谢相关检查未见异常。

结合患者临床症状体征及检查结果,考虑为 AI 所致 CCPD(CPM + EPM + 脱髓鞘性周围神经病)。入院后给予甲

泼尼龙治疗(1 000 mg/d,每 3 d 减半,减至 250 mg 改为强的松 60 mg,口服每周减半,直至减停),患者语言,精神反应以及肢体无力症状明显好转。1 个月后患者门诊复查,双下肢神经传导恢复正常,见图 2B,头部核磁共振成像示双侧基底节区、丘脑、中脑以及脑桥多发异常信号灶,较治疗前好转,见图 3。

**讨论** 在抗神经纤维素 155(NF155)自身免疫性病中,约 45.5% 患者同时伴随中枢神经系统脱髓鞘改变,表现为脑室旁长 T2 信号<sup>[7]</sup>。

抗髓鞘相关糖蛋白抗体(抗 MAG)抗体阳性的周围神经病中亦有类似的 CCPD 个案报道<sup>[8]</sup>。Ogata 等<sup>[9]</sup>研究在排除其它继发性原因所致的 CCPD 中,大多数患者周围神经系统脱髓鞘符合 CIDP 诊断标准<sup>[10]</sup>及中枢神经系统症状符合 MS 或长节段横贯性脊髓炎的诊断标准<sup>[11]</sup>。与 Cortese 等<sup>[1]</sup>报道类似,均有自身免疫机制的参与,机体可能产生了针对中枢神经系统和周围神经系统中组成的髓鞘成分或表位的特异性抗体。

本病例与既往报道的 CCPD 不同在于,中枢神经系统受

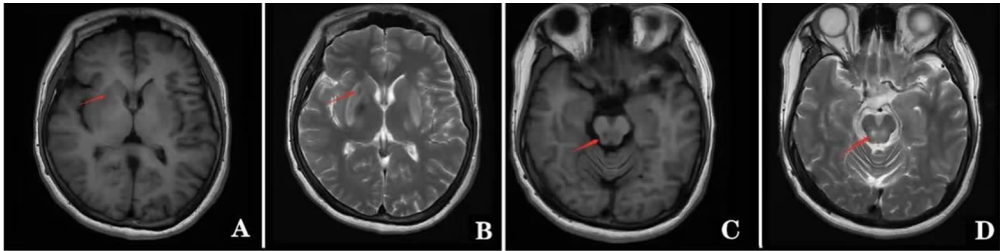


图 1 治疗前头部核磁共振成像平扫(注:A、B 为经胼胝体膝部轴位切面,红色箭头为右侧基底节异常信号影位置;C、D 为经大脑脚轴位切面,红色箭头为脑桥异常信号影位置)

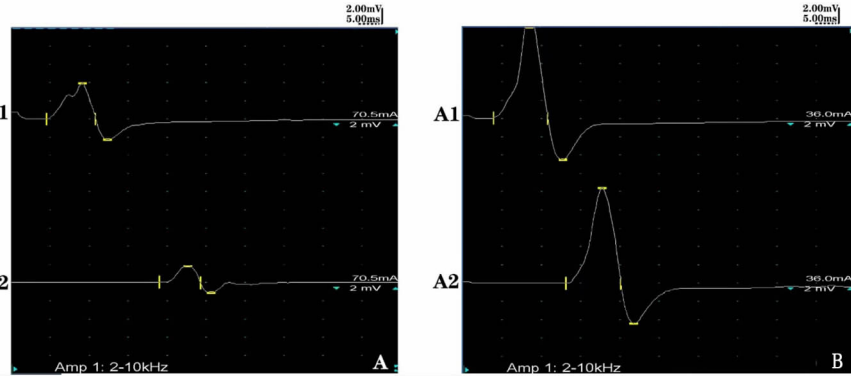


图 2 神经传导速度检查(注:A 为治疗前,胫神经运动及感觉传导速度减慢;B 为治疗后,胫神经传导速度、波幅恢复正常)

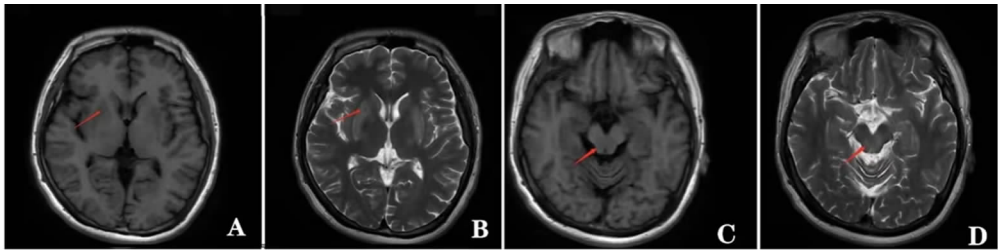


图 3 治疗后头部核磁共振成像平扫(注:A、B 为经胼胝体膝部轴位切面,红色箭头为原右侧基底节异常信号影位置;C、D 为经大脑脚轴位切面,红色箭头为原脑桥异常信号影位置)

累表现为脑桥和脑桥外髓鞘溶解。髓鞘溶解症包括 CPM 和 EPM,常在低钠血症过快纠正时易诱发。髓鞘溶解症因为受累部位不同而临床表现多样,严重程度差异大。本例患者的中枢神经系统以 CPM 和 EPM 受累,临床症状主要以吐词欠清,反应迟钝,注意力不集中及下肢无力、步态异常为主。诊断髓鞘溶解症的标准方法是脑部核磁共振成像<sup>[6]</sup>。常在有临床症状后的 10~14 d 出现。CPM 在核磁共振成像中表现病变在脑桥内,呈孤立性对称性分布 T1WI 低信号影,T2WI 高信号影,轴位上常表现为蝴蝶形,矢状位上常呈卵圆形,冠状位可为蝙蝠翼形。但在 Singh TD 放射学诊断联合队列中,仅有 12.8% 出现单纯的桥外病变,桥脑和桥外病变的组合极为常见<sup>[6]</sup>。这个过程开始于脑桥的中心部分,并以离心方式扩散,对称地围绕中线分布。桥外病变最常位于中脑、丘脑和基底神经节,可表现出弥散受限。CPM 病理提示病灶在脑桥底部对称分布及其脱髓鞘特征<sup>[12]</sup>。病灶中央几乎所有髓鞘均被破坏,但轴突、神经元、血管保存相对完好,周围可见吞噬细胞及星形胶质细胞反应。

本例患者周围神经系统脱髓鞘损害通过电生理检查中运动感觉神经传导速度减慢确定。腰穿、腰骶丛核磁共振成像、自身免疫抗体等均正常,其它周围神经病常见病因筛查均未见异常,排除 CIDP 及免疫介导或其它病因所致的周围神经病的诊断。治疗后复查示周围神经脱髓鞘损害完全恢复。基于本例患者中枢神经系统 CPM 和 EPM 与周围神经脱髓鞘在病程上同步,激素治疗后同步好转,未发现其它导致周围神经损害的病因,推测本例患者出现的中枢神经系统 CPM 和 EPM 与周围神经脱髓鞘在病因上一致。

肾上腺皮质功能减退症指南(2016 版)<sup>[4]</sup>指出在无法行确诊实验的情况下,ACTH 水平升高大于正常范围上限 2 倍支持原发性肾上腺皮质功能减退症(primary adrenal insufficiency,PAI)的诊断;若 ACTH 升高,皮质醇正常可能为 PAI 的早期阶段。免疫相关性肾上腺炎及结核是成人 PAI 的主要原因,儿童青少年需关注遗传原因。本例患者的相关检查支持 AI 诊断,但经过仔细筛查(包括遗传代谢性疾病相关筛查)未发现特定性病因。PAI 的症状主要基于糖皮质激素和盐皮质激素的缺乏以及由此导致的体重减轻、脱水引起的体位性低血压、低钠血症、高钾血症、血细胞计数变化(贫血、嗜酸性粒细胞增多、淋巴细胞增多)和低血糖。电解质紊乱,尤其是低钠血症的快速异常纠正会导致 EPM 和 CPM 发生而出现相应的神经精神症状。本例患者主要表现为神经精神症状,高催乳素血症,乳房发育,心动过缓等症状;入院后数次检查血钠均正常。但患者自小活动后容易大量出汗,此次发病发生在剧烈运动大量出汗后,有可能导致低钠血症的原因,尚不能完全排除低钠血症的可能。有报道发现,在血钠正常的高渗背景下亦可发生 CPM<sup>[7]</sup>,提示低钠血症本身可能不是渗透性脱髓鞘综合征的原因<sup>[6]</sup>,后续出现的高渗应激、高渗状态下内皮细胞失水多于失盐导致细胞脱水和血脑屏障开放对于脱髓鞘的发展至关重要<sup>[13]</sup>。内皮细胞的脱水和收缩很可能对内皮细胞间的紧密连接造成机械性损伤,并释

放有害于内皮细胞间紧密连接完整性的物质。电解质的变化(血钠减低)会导致周围神经传导速度(nerve conduction velocity,NCV)减慢<sup>[14]</sup>;低钠血症与较高的糖尿病周围神经病检出率和 NCV 减慢相关。本例患者周围神经脱髓鞘的病理生理过程亦可以通过低钠血症所诱发,解释了 PAI 患者出现 CCPD 的现象。此外,肾上腺皮质功能减退症指南<sup>[4]</sup>还建议,有必要在 PAI 患者中定期筛查自身免疫性疾病以筛查 PAI 的自身免疫性起源。尚不能完全排除自身免疫机制在本例 CCPD 发生中的作用。

## 参考文献

- 1 Cortese A,Franciotta D,Alfonsi E,et al. Combined central and peripheral demyelination:clinical features,diagnostic findings and treatment [J]. *Neurol Sci*,2016,363:182-187.
- 2 McDonald WI,Compston A,Edan G,et al,Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*,2001,50(1):121-127.
- 3 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy:report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision [C]. *J Peripher Nerv Syst*,2010,15(1):1-9.
- 4 Bornstein SR,Allolio B,Arlt W,et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *Clin Endocrinol Metab*,2016,101(2):364-389.
- 5 Wu JW,Wang PN,Lirmg JF,et al. Extrapontine myelinolysis in a patient with primary adrenal insufficiency [J]. *Acta Neurol Taiwan*,2014,23(4):146-152.
- 6 Singh TD,Fugate JE,Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis:a systematic review [J]. *Eur J Neurol*,2014,21(12):1443-1450.
- 7 Burns JD,Kosa SC,Wijidicks EF. Central pontine myelinolysis in a patient with hyperosmolar hyperglycemia and consistently normal serum sodium[J]. *Neurocrit Care*,2009,11(2):251-254.
- 8 Hou X,Liang Y,Cui P,et al. The clinical features of combined central and peripheral demyelination and antibodies against the node of Ranvier[J]. *Mult Scler*,2021,5(1):1-10.
- 9 Ogata H,Matsuse D,Yamasaki R,et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*,2016,87(1):29-36.
- 10 Kuwabara S. Updated diagnosis and treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy based on the EAN/PNS guideline 2021 [J]. *Brain Nerve*,2025,77(1):29-34.
- 11 Mukherjee A,Roy D,Chakravarty A. Uncommon non-MS demyelinating disorders of the central nervous system[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*,2025,25(1):45.
- 12 Adams RD,Victor M,Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients[J]. *AMA Arch Neurol Psychiatry*,1959,81(2):154-172.
- 13 Norenberg MD. Central pontine myelinolysis:historical and mechanistic considerations[J]. *Metab Brain Dis*,2010,25(1):97-106.
- 14 Orskov L,Worm M,Schmitz O,et al. Nerve conduction velocity in man:influence of glucose somatostatin and electrolytes[J]. *Diabetologia*,1994,37(12):1216-1220.