

抗 AChR 和 Titin 抗体均 (+) 的非胸腺瘤重症肌无力 1 例

a case of non-thymoma myasthenia gravis with both anti-AChR and Titin antibodies (+)

张光宇 王博瑶* 薛院院 张晓希 吴浩凯

Zhang Guangyu, Wang Boyao, Xue Yuanyuan, Zhang Xiaoxi, Wu Haokai

(华北理工大学附属医院 河北唐山 063000)

(North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei 063000)

摘要:目的 重症肌无力(MG)是一种神经肌肉接头性疾病,是由自身免疫性抗体所介导,其发病常和胸腺疾病密切相关,现对华北理工大学附属医院神经内科收治的1例无胸腺疾病重症肌无力患者的临床资料进行分析,通过文献复习,加强对重症肌无力的临床鉴别能力,并做好定期随访,避免延误诊治。

【Abstract】 Objective Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular junction disease, which is mediated by autoimmune antibodies, and its incidence is often closely related to thymus disease. Now a case of athymic disease admitted to the Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University of Technology The clinical data of patients with myasthenia gravis were analyzed, and the clinical identification ability of myasthenia gravis was strengthened through literature review, and regular follow-up was conducted to avoid delay in diagnosis and treatment.

关键词: 重症肌无力; 抗 AChR 抗体, Titin 抗体; 无胸腺疾病

【Key words】 Myasthenia Gravis; Anti-AChR Antibodies, Titin Antibodies; Athymic Disease

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性疾病,其受一种或多种抗体的介导、细胞免疫的依赖、补体的参与。临床症状表现为易疲劳、骨骼肌无力及晨轻暮重的现象。MG 最先累及的部位为眼外肌,其特征性表现为对称性或非对称性上眼睑下垂、双眼复视,多见于 80% 以上的 MG 患者。我们报道 1 例抗 AChR 和 Titin 抗体均 (+) 的非胸腺瘤重症肌无力患者,以增加对重症肌无力患者两者抗体阳性而胸腺无异常结果的重视。

1. 临床资料:

患者,男性,48 岁,主因“间断左眼下垂 2 月,间断双上肢无力 20 余天”入院。患者入院前 2 个月无明显诱因出现左眼睑下垂,左眼睑上抬无力,多于光线刺激或劳累后诱发,休息后明显好转,严重时每天可发作 7-8 次,症状多持续 2-3 分钟,最长可持续 10 分钟后症状完全缓解,未予诊治。入院前 20 天,患者低头洗头时出现头晕,后枕部发胀,出现右上肢无力,右上肢抬举无力,休息数分钟后症状缓解,无肢体麻木,后逐渐出现左上肢无力。神经系统查体:神清、语利、左眼睑下垂,双侧瞳孔正大等圆,对光反射灵敏,鼻唇沟对称存在,口角无歪斜,伸舌居中,四肢肌力 5 级,肌张力、双侧腱反射正常,双侧病理征、脑膜刺激征均为(-),面部及肢体感觉、共济运动检查均未见异常。

入院后辅助检查:256 层 CT 颈部动脉造影+三维重建成像,256 层 CT 头部动脉造影+三维重建成像:1. 颅脑 CT 平扫未见异常。2. 右侧上颌窦囊肿。3. 主动脉弓粥样硬化。4. 两侧颈内动脉虹吸部局限性钙化性斑块伴管腔狭窄。5. 左侧椎动脉纤细,起主动脉弓。6. 左侧大脑前动脉水平段纤细。颈椎磁共振平扫,磁共振头动脉血管成像,磁共振平扫(头):1. 两侧额叶多发缺血、梗死灶。2. 左侧颈内动脉虹吸部官腔略增粗。3. 左侧胚胎型大脑后动脉。4. 左侧大脑前动脉水平段较对侧细、局部信号减低。5. 左侧椎动脉颅内段较对侧细。6. 颈椎骨质增生。7. 颈 4-5、5-6、6-7 椎间盘膨出。256 层胸部 CT: 纵膈窗胸部 CT 平扫未见胸腺瘤或胸腺增生。广泛筛查癌胚抗原、总前列腺抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 724、糖类抗原 199 等未见异常。FPSA/TPSA:0.206 ↓。外院查:2021 年 5 月 27 日:通过酶联合免疫吸附法检测患者血清中抗乙酰胆碱受体(AChR)和(肌联蛋白)抗体 IgG。抗 AChR 抗体(正常范围<0.45nmol/L):>20nmol/L(+). 合并

肌联蛋白(正常范围<1.00nmol/L):2.85nmol/L(+). 其他 MG 相关抗体:低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(LRP4)抗体、肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体等均(-)。2021 年 5 月 27 日:肌电图检查:RNS(重复神经电刺激):刺激小指展(man)、斜方肌、眼轮匝肌,结论:左面神经、左副神经、左尺神经,在低频重复电刺激下可见波幅递减现象;在高频重复电刺激下未见波幅明显递增及递减现象。血糖、血脂、肝功能、尿常规、肾功能、心肌酶、电解质、CT 颅脑、甲功五项、心脏超声、颈部血管彩超未见明显异常。依据患者临床症状、体格及外院检查,诊断为重症肌无力,给予口服“溴比斯的明”片。患者于 2021 年 11 月 30 日复诊,患者症状进展加重,逐渐出现双下肢无力,间断尿失禁,尤以夜间为著,咀嚼肌无力,吞咽困难,饮水呛咳。

2. 讨论

MG 抗体会导致神经递质信号传递发生障碍,最常见的致病部位为神经肌肉接头的突触后膜。MG 的发病与抗体种类密切相关,神经肌肉接头处抗体有很多种,其中较为常见的包含:抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体、连接素(Titin)抗体、兰尼碱受体(RyR)抗体及抗肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)抗体等^[1]。与本病例相关的抗体特点及发病机制如下:MG 自身免疫抗体中最早发现的为抗乙酰胆碱抗体(AChR-Ab),国内外相关文献描述^[2]AChR-Ab 的阳性率是全身型 MG 患者中所有抗体中较高的,可达 80%~85%,眼肌型 MG 患者中其阳性率为 50%~70%,合并胸腺疾病的患者其阳性率则为 100%。

抗 AChR-Ab 的致病机制有许多,其中第一个较重要的机制为抗原的调节,突触后膜上 AChR 的丧失是因抗原交联所导致的,是通过加快由二价抗体交联 AChR 介导的损伤与 AChR 内化^[3-4]。由于自身抗体激发的 AChR 降解数量的增加致使 AChR 降解增多,但是这种损失没有得到应有的补偿,ACh 结合位点被一些抗 AChR 抗体阻断,故阻断 AChR 信号传导。第二个重要机制是通过激活补体,在与抗原结合后,大多数抗体能够激活补体级联,进而形成相关膜,攻击复合物,导致突触后膜损伤。相对于 AChR 亚基的其他抗体,MG 的致病性是最严重的是靶向 AChR α 亚基的抗 AChR-Ab,它表位模式可以影响疾病的严重程度^[1]。

连接素(Titin)是含有控制各肌节各成分的组成、稳定肌纤维并

为肌节提供弹性的一种丝状蛋白,属于横纹肌抗体,在脊椎动物骨骼肌中较常见,故肌肉的正常收缩功能受 Titin 的影响。血清中抗连接素抗体(Titin-Ab)的病理生理学机制破坏骨骼肌的正常结构,是通过激活补体的方式进行的。Titin-Ab 并非 MG 的特异性抗体,也存在于其他自身免疫性疾病及非 MG 的胸腺瘤患者。Titin-Ab 是在 Titin 中 A/I 带交界处的主要免疫原性区所产生的。MG 患者中,这些抗体在 AChR 抗体阴性的情况下很少发生作用,因此通常不能单独用于诊断 MG,却可能有助于胸腺瘤 MG 的诊断,作为胸腺瘤的标志物,并能反映胸腺瘤病理^[5]。近年有研究发现^[6]MG 并发胸腺瘤与 Titin-Ab 密切相关,认为对于诊断 MG 并发胸腺瘤 Titin-Ab 具有重要意义。Titin-Ab 抗体滴度升高的 MG 患者临床表现以全身型 MG 为主,多见于老年人,且多伴有胸腺肿瘤,预后不好。MG 患者血清 Titin 抗体检测值与肌无力严重程度评分正相关,病情程度越严重的患者,其 Titin 抗体吸光度值越高,对于判断 MG 危象患者的临床转归有一定的参考价值,但具体的肌无力评分对应的抗体滴度水平值仍需要更大样本的研究进行确定。此外,MG 与胸腺瘤常同时发生,二者关系密切,在神经疾病的发病机制中,Titin-Ab 和 AChR-Ab 都发挥了极大作用,研究表明^[7]MG 合并胸腺瘤患者体内该两种抗体含量较高。Titin-Ab 在 AChR-Ab(+)的 MG 患者中其阳性率为 20%-30%,MG 患者若伴有胸腺瘤其阳性率为 50.8%。晚发性 MG 患者中其阳性率更高,可达 54.4%^[8]。此病例符合此观点,本病例为 AChR-Ab、Titin-Ab(+)合并非瘤性患者。

目前对于成人型重症肌无力临床类型,国内外广泛采用美国重症肌无力基金会(MGFA)临床分型,其意义在于评估疾病的严重程度,协助治疗及评估预后。本患者倾向于Ⅲa型,主要累及躯干肌或四肢肌,咽喉肌受累的情况也可发生。对于重症肌无力亚组分型,国内外广泛采用MG亚组分型,其对MG个体化治疗及其预后方案都具有指导意义。本例重症肌无力倾向于晚发型重症肌无力(LOMG),为AChR-全身型MG,LOMG是指男性发病率高于女性,首次发病在50岁以后,胸腺萎缩现象较多见,少数伴有胸腺增生的患者进行胸腺切除后病情可得到改善^[9]。

本病例MG患者血清中抗AChR和Titin抗体均阳性而其他抗体均阴性,患者患者为中年男性,无胸腺疾病,故极为少见。由于人均寿命的增长和人口老龄化故增加了LOMG的发病率。LOMG患者首发症状为眼肌受累,逐渐加重波及全身,转化时间一般小于2年。有研究认为^[10],LOMG极易被延误诊断,因为机体在正常衰老过程中会出现声音嘶哑、上睑下垂等现象,故会导致LOMG早期症状的延期识别和判断错误。目前MG的治疗主要含括大剂量静注免疫球蛋白、胸腺治疗、血浆置换、药物等方式。其中MG的主要药物手段为胆碱酯酶抑制剂的治疗,能有效改善肌无力症状,适用于各型MG患者,其不良反应主要表现为腹痛、流涎、视物不清、呼吸困难等毒蕈碱样反应,如遇到上述症状应及时停药并予以对症处理;而对于伴有胸腺瘤的年轻全身型女性患者,若使用抗胆碱酯酶药物治疗效果不显著,可切除胸腺,一般患者能取到满意效果;对于难治性MG和肌无力危象患者仅能通过血浆置换进行治疗,也可辅助缓解病情选择大剂量静注免疫球蛋白;各种类型的MG可以通过肾上腺糖皮质激素进行治疗,它可促使运动终板再生和修复、对减少AChR抗体的生成也有效果,进而抑制自身免疫,但使用时可有加重风险。此外,

患者如若对肾上腺糖皮质激素治疗无明显效果或不能耐并产生副作用,可通过使用免疫抑制剂进行治疗^[11]。本例患者病情进展迅速,应及时随访,观察病情变化。

综上,对于MG患者,如检验结果为AChR-Ab、Titin-Ab(+),应及时检查是否合并胸腺病变,即使胸部CT未发现异常结果,也应定期复查,避免病变随时发生,及时诊治。

检测结果

神经肌肉接头疾病自身抗体谱检测结果			
抗体	结果	检测方法	参考区间
AChR (乙酰胆碱受体) 抗体 IgG	>20nmol/L	ELISA	<0.45 nmol/L
MuSK (肌肉特异性酪氨酸激酶) 抗体 IgG	阴性	CBA	阴性
LRP4 (低密度脂蛋白受体相关蛋白4) 抗体 IgG	阴性	CBA	阴性
RyR (兰尼碱受体) 抗体 IgG	阴性	ELISA	阴性 (<0.50)
Titin (肌联蛋白) 抗体 IgG	阳性 (2.85)	ELISA	阴性 (<1.00)

图1 2021年5月27日神经肌肉接头疾病自身抗体谱报告单

Fig.1 May 27, 2021 Neuromuscular junction disease autoantibody profile report sheet

参考文献:

- [1]Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Prim, 2019, 5(1): 30.
- [2]Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2):177-189.
- [3]Gilhus NE, Verschuuren JJ, Myasthenia gravis, subgroup classification and therapeutic strategies[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10):1023.
- [4]Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase(MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis[J]. J Anat, 2014, 224(1):29.
- [5]严进华,高彩红,陈中波等.伴 Titin-Ab, RyR-Ab 阳性的不典型眼肌型重症肌无力 1 例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(04):364-365.
- [6]Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. Acta Neurol Scand. 2014;130(4):229-233.
- [7]陈美秋,楚兰,张艺凡,等.重症肌无力患者血清抗皮动蛋白抗体的检测及其临床意义[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(06):438-443.
- [8]Hong, Yu et al. "Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients." Journal of neuroimmunology vol. 298 (2016): 51-7.
- [9]常婷.中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(01):1-12
- [10]Breen E, Bleich L, Loeser C. Myasthenia gravis presenting with dysphagia in an elderly male: a case report. Am J Med. 2014;127(9):e7-e8.
- [11]黄攀,徐敏,何晓英.国内神经病学核心期刊近 11 年重症肌无力文献分析 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(05):357-362.