

重症肌无力 169 例临床分析

王华英 段莉琴 吕婷 彭海

【摘要】 目的 研究重症肌无力(MG)临床特点、误诊原因与 MG 危象临床表现。方法 分析本院收治的 169 例 MG 患者的临床资料。结果 本文患者均行新斯的明试验,阳性率 100%。85 例行重复神经电刺激(RNS)检查,64 例低频波幅递减,8 例同时高频波幅递减。157 例行胸腺影像学检查,发现胸腺异常 80 例。发生肌无力危象 31 例次。121 例行甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)检测,发现甲状腺功能异常 17 例。结论 MG 临床表现多样,时有误诊,易于合并胸腺瘤或胸腺增生及甲状腺功能异常。肌无力危象发生率高。

【关键词】 重症肌无力;甲状腺功能异常;胸腺瘤;胸腺增生;肌无力危象

中图分类号:R746.1 文献标识码:A 文章编号:1006-351X(2015)05-376-04

Clinical study on 169 patients with myasthenia gravis WANG Hua-ying, DUAN Li-qin, LV Ting, PENG Hai. Department of Neurology, the Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: PENG Hai, Email: penghai493@126.com

【Abstract】 Objective To study the clinical characteristics, misdiagnosis causes, complications and crisis of myasthenia gravis (MG). **Methods** Retrospective analysis on clinical data was held on 169 cases who were diagnosed with MG in our hospital. **Results** The neostigmine tests of all 169 cases were positive. Repetitive nerve stimulation results were abnormal in 64 out of 84 cases. One hundred and fifty-seven cases were performed examination by use of CT or MRI and eighty cases were found thymus abnormalities. 31 cases experienced myasthenia crisis. Thyroid function was abnormal in 17 out of 121 cases. **Conclusion** The study suggests that MG has multiformity of clinical manifestation and sometimes is misdiagnosed. Myasthenia gravis is easy to combine with thymoma, thymic hyperplasia or thyroid dysfunction. The incidence of myasthenia gravis crisis is high.

【Key words】 Myasthenia gravis; Thyroid dysfunction; Thymoma; Thymic hyperplasia; Myasthenia gravis crisis

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)类型不一、临床表现多样,并发症较多,临床诊断易误诊。本文分析 169 例 MG 患者的临床资料,以期减少误诊和制定更适宜的诊治策略提供一定的帮助。

资料与方法

1. 临床资料

本院 2009 年 9 月至 2012 年 12 月住院的 MG 患者 169 例,其中男性 77 例、女性 92 例。平均发病年龄为 39.05 ± 18.067 岁。病史最长 23 年,最短 3d。首次确诊后的诊断分型:青少年型 17 例(13.65 \pm 3.77 岁,10.1%),成人(44.07 \pm 14.86 岁) Osserman 分型 I 型 61

例(36.1%), II A 型 22 例(13.0%), II B 型 56 例(33.1%), III 型 6 例(3.6%), IV 型 7 例(4.1%)。随访:采取门诊、住院复诊或电话随访。

2. 诊断标准

参考第五届全国神经免疫学术会议制定的 MG 的诊断标准^[1]:活动后加重,休息后减轻,晨轻暮重的随意肌无力;胆碱酯酶抑制剂试验阳性;低频重复电刺激波幅递减,单纤维肌电图颤抖增宽;血清乙酰胆碱受体抗体增高;免疫病理学提示,神经肌肉接头处突触后膜皱褶减少、平坦,其上有功能的乙酰胆碱受体减少。如果具有前两条即可做出临床诊断,本文中患者均符合前两条。

3. 重复神经电刺激

采用丹麦 Medtronic KeyPoint-4 肌电图诱发电位仪。重复神经电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS)诊断标准^[2]:低频刺激(1~5Hz),第 4 波或第 5

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

通信作者:彭海,Email: penghai493@126.com

波与第 1 波相比,波幅衰减 10% 或 15% 以上;高频刺激(10~50Hz),第 4 波或第 5 波与第 1 波相比,波幅衰减 30% 以上。

4. 胸腺影像学

采用 CT 扫描(computed tomography, CT):德国 SIEMENS 公司 SOMATOM DEFINITION AS+ 128 层 CT 扫描机和/或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI):德国 SIEMENS 公司超高场超导型 3.0T TRIO TIM 磁共振仪进行胸腺扫描。

5. 病理学检查

胸腺手术切除后行苏木精-伊红染色病理检查。

6. 统计学方法

将搜集到的数据输入 Excel 2007, 建立数据库。利用 SPSS16.0 统计软件进行统计学数据处理。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 首诊情况

本组病例首发症状分别为单侧眼睑下垂、双侧眼睑下垂、复视、声音嘶哑或吞咽困难、抬头困难或耸肩无力和四肢无力。各首发症状的构成比分别为 32.5%、30.2%、6.5%、13.6%、1.2% 和 16.0%。所有患者均无重症肌无力家族史。

2. 首诊与出院诊断

入院首诊临床确诊为 MG101 例, MG 可能 62 例, 169 例中 6 例患者入院诊断与出院诊断不符, 占 3.6% (表 1)。

表 1 6 例患者的一般临床资料

序号	就诊年龄(岁)	主诉	入院首诊
1	13	四肢无力 2 年	遗传性疾病
2	28	吞咽困难、吐词不清 7d	脑干病变
3	58	声音嘶哑 1 个月, 伴吞咽困难 15d	脑血管病
4	60	复视半年, 伴右眼睑下垂 10d	动脉瘤
5	61	饮水呛咳 3d, 呼吸困难 1d	食管支气管瘘
6	66	双上肢无力 8 个月, 双下肢无力伴吞咽困难 6 个月	慢性吉兰-巴雷综合征

3. RNS 和新斯的明试验

85 例患者行 RNS 检查, 其中 64 例(75.3%, 64/85)患者低频(1~5Hz)波幅递减, 8 例患者同时高频(10~50Hz)波幅递减。新斯的明试验阳性率为 100%。

4. 影像学与病理学检查(表 2~3)

表 2 157 例胸腺 CT 或 MRI 检查结果

胸腺情况	n	百分比(%)
无异常	77	49.0
胸腺瘤	44	28.0
胸腺增生	24	15.3
未完全退化胸腺	10	6.4
皮样囊肿	1	0.6
囊性病变	1	0.6
合计	157	100

157 例患者行胸腺 CT 或 MRI 检查, 发现胸腺异常 80 例(80/157, 51.0%)。

表 3 影像学检查与病理结果

影像学结果(n)	胸腺手术(n)	病理结果			影像学与病理符合率
		胸腺瘤	胸腺脂肪瘤	胸腺增生	
胸腺瘤(44)	32	29	1	2	90.6%(29/32)
胸腺增生(24)	7	0	0	7	100%(7/7)

39 例患者行胸腺手术治疗, 普通病理发现胸腺瘤 29 例, 胸腺增生 9 例, 胸腺脂肪瘤 1 例。

影像学提示合并胸腺瘤的 44 例患者中 32 例行手术治疗, 其中 29 例病理证实为胸腺瘤, 影像学与病理符合率为 90.6%。影像学提示合并胸腺增生的 24 例患者中 7 例行手术治疗, 病理均被证实为胸腺增生, 影像学与病理符合率为 100%。

5. 实验室检查

121 例患者行 FT3、FT4 和 TSH 检测, 其中合并甲亢 8 例、亚临床甲亢 4 例、亚临床甲减 5 例。3 例患者分别于确诊甲亢后 2 年、7 年、8 年出现 MG 症状。

6. MG 危象及救治方法

30 例(17.75%)患者入院后发生危象 31 例次, 所有患者均为肌无力危象。其中男女比例为 1:1。发生危象时的年龄为 45.13 ± 10.8 岁。自 MG 发病至发生危象最短病程为 4d, 最长病程为 12 年。发生危象的诱因: 13 例次无明显诱因, 11 例由于上呼吸道感染或肺部感染; 3 例发生于胸腺瘤手术后 1 个月内; 1 例出现于自行停用溴吡斯的明后第 10 天; 由于劳累、月经、强的松减量(由 35mg 直接渐减至 10mg)诱发各 1 例。将肌无力危象患者的救治方案按使用呼吸机、气管插管、气管切开术、新斯的明、激素、血浆置换、免疫球蛋白、免疫抑制剂、免疫吸附的使用情况进行总结分析, 发现共有 12 种救治方案, 各救治方案与救治例次数见表 4。

表 4 31 例次患者 MG 危象的抢救情况

救治 方案	呼吸 机	气管 插管	气管 切开	新斯 的明	激素	血浆 置换	免疫 球蛋白	免疫 抑制剂	免疫 吸附	救治例 次数
1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	5
2	-	-	-	+	+	-	-	-	-	12
3	-	-	-	+	+	-	-	+	+	1
4	-	-	-	+	+	-	+	-	-	1
5	-	-	-	+	+	+	-	-	-	1
6	-	-	-	+	+	-	-	+	-	1
7	+	+	-	+	-	-	-	-	-	2
8	+	+	-	+	-	-	+	-	-	1
9	+	+	+	+	+	-	-	-	-	1
10	+	+	-	+	+	-	-	-	-	2
11	+	+	-	+	+	-	+	-	-	3
12	+	+	+	+	+	-	+	-	+	1

注: +表示使用, -表示未使用

31 例次患者均行肌注或静脉泵入新斯的明治疗。所有 31 例次肌无力危象中 5 例次单纯使用新斯的明后危象症状缓解。23 例次使用激素治疗, 6 例次使用免疫球蛋白治疗, 2 例次使用免疫抑制剂(硫唑嘌呤)治疗, 2 例次使用免疫吸附治疗, 1 例次使用血浆置换治疗。10 例次使用气管插管、呼吸机辅助呼吸抢救, 其中 2 例患者由于使用呼吸机辅助呼吸时间较长, 行气管切开。

31 例次 MG 危象患者中 1 例院内死亡, 2 例放弃抢救, 自动出院, 视为抢救失败。另 28 例次均经抢救后脱离危象, 成功率为 90.32% (28/31)。此 28 例次危象持续时间最短 1d, 最长 26d, 平均为 5.18±5.68d。

发生肌无力危象的 30 例患者中, 26 例行胸腺影像学检查, 4 例未行影像学检查。15 例行胸腺手术并做普通病理检查, 发现肌无力危象患者多合并良性胸腺瘤(表 5)。

表 5 26 例 MG 危象患者的影像学、胸腺手术和病理情况

胸腺影像学结果 (n)	胸腺手术 (n)	病理(胸腺瘤) (n)
胸腺正常(5)	0	无
胸腺增生(2)	0	无
良性胸腺瘤(19)	15	15

7. 临床转归与随访

169 例 MG 患者仅随访到 71 例。随访时间为 4 个月~42 个月(19.87±11.48 个月)。预后情况按 Mulder 等^[3]提出的标准分为 5 类: 缓解(无症状, 未服药)、改善(溴吡斯的明药量减少, 症状改善)、无变化(症状无明显变化)、恶化(溴吡斯的明药量需增加或症状加重)和死亡, 分别为 16.9%、56.3%、7%、11.3%及 8.5%。71 例受访患者中治疗的总有效(包括缓解和改善)率为 73.2%, 肌无力危象与预后的关系(表 6)。

表 6 肌无力危象与预后

肌无力 危象	预后					合计
	治愈	改善	无变化	恶化	死亡	
未发生组(n)	12	34	4	7	3	60
发生组(n)	0	6	1	1	3 [△]	11
合计	12	40	5	8	6	71

注: 与未发生危象组病死率相比, [△]P<0.05

住院期间发生危象组的病死率为 27.3% (3/11), 未发生危象组的病死率为 5.0% (3/60), 两组比较, P<0.05, 具有统计学差异。

8. 例举

例 1 患者男性, 61 岁。患者因饮水呛咳 3d 就诊于当地医院, 行食管钡餐检查, 服钡餐的过程中钡餐被误吸入气管, 因此当地 X 线提示“食管支气管瘘”, 随后逐渐出现呼吸困难且进行性加重, 当晚来我院急诊, 急诊 CT 示气管内高密度影。入院后第 2 天胃镜示糜烂性食管炎。入院后第 4 天因吸入性肺炎导致呼吸困难, 渐呼吸衰竭, 予气管插管, 呼吸机辅助通气, 纤维支气管镜检查并吸痰、抗感染等治疗 5d 后好转, 撤除气管插管。入院后第 8 天出现抬头无力, 行新斯的明试验, 结果示新斯的明试验阳性。入院后第 10 天行 RNS 检查示左副神经、右腋神经低频波幅递减 20~35%。确诊为重症肌无力并予溴吡斯的明口服, 治疗好转出院。

例 2 患者男性, 53 岁。主诉右眼睑下垂 15d。入院后新斯的明试验阳性, RNS 示左、右面神经低频波幅衰减 20~56%, 胸部 CT 示前上纵膈可见大小约 2.0×2.7×4.6cm 软组织结节影, 肺功能示肺通气功能正常。胸腺瘤术前单独口服溴吡斯的明 180mg·d⁻¹, ×10。术前 1w 眼外肌无力症状急性进行性加重。肌无力症状未控制, 行胸腔镜下前纵膈肿瘤切除术和纵膈脂肪清扫术, 病检报告为前纵膈胸腺瘤 B3 型。术后未加用激素或免疫抑制剂, 单独使用溴吡斯的明并因症状加重将剂量增至 60mg·d⁻¹。于手术后第 28 天出现重症肌无力危象, 予呼吸机机械通气、新斯的明泵入、静脉注射免疫球蛋白、免疫吸附、激素冲击抢救治疗 26d 后好转。

例 3 患者女性, 36 岁。1 年前曾住内分泌科, 确诊为甲状腺功能亢进, 药物治疗病情好转。本次因四肢乏力 2 个月再入住内分泌科。入院后继续按甲亢治疗, 但病情加重, 渐出现厌食、恶心、呕吐、发热, 心率 120 次/分, 渐出现呼吸费力、大汗淋漓和烦躁不安。第 1 次请神经内科会诊, 考虑甲亢危象合并感染? 治疗效果不佳。再请神经内科会诊, 考虑甲亢合并 MG, 处于 MG 危象。当时因病危抢救来不及做 RNS, 直接

按肌无力危象抢救,患者转危为安。

讨 论

MG 根据临床表现、药物试验可做出临床诊断。但由于 MG 可累及全身骨骼肌,表现为不同组合的骨骼肌无力,有时很难和具有相似临床表现的神经系统疾病鉴别。本研究发现 6 例患者入院诊断和出院诊断不符,特别是老年患者咽喉肌受累最易被误诊,这与魏涛^[4]的报道相同。当 MG 咽喉肌受累并致误吸时可致病情复杂化,以致诊断困难,例如本研究中例举中例 1。分析此例患者从初诊的思路到选择检查方法都出现偏差,最终导致误吸钡餐到气管,因吸入性肺炎导致呼吸衰竭。作者认为对于有饮水呛咳、吞咽困难的患者,首先要详细询问病史,听其有无声音嘶哑,症状有无波动,进行详细的神经系统检查,可疑 MG 时应及早行新斯的明试验和神经电生理检查等,以便早期确诊。

蔡伏雨等^[5]认为 RNS 检查结果与病程长短、病情严重程度、受检部位对 RNS 检查的敏感度和胆碱酯酶抑制剂的使用情况等有关。本研究中有 21 例 RNS 阴性,而新斯的明试验阳性,用溴吡斯的明治疗后临床症状改善,提示临床高度疑为 MG 时,尽管 RNS 阴性,还应行新斯的明试验,以免漏诊。

本研究发现 51% 的 MG 患者影像学显示合并胸腺异常,主要病变为胸腺瘤和胸腺增生,说明 MG 和胸腺异常的关系密切^[6],提示对新诊断的 MG 应常规行胸腺影像学检查。至于进行何种影像学方法,尚不能一概而论,普遍认为 CT 诊断胸腺瘤阳性率高,但也存在假阴性,特别是对直径小于两断层距离的微小瘤。CT 增强扫描可大大提高胸腺瘤检出率,但是有回顾性队列研究显示,部分全身型 MG 患者在接受低渗碘化造影剂进行增强扫描时可使病情急性加重,甚至诱发 MG 危象,提示对 MG 患者应慎用含碘增强剂^[7],究其原因,目前尚无相关报道及阐述。本文认为可能与碘剂影响了特异体质的神经肌肉接头处传递有关。MRI 对纵膈组织的分辨率高,能清晰显示肿瘤部位及形态,但是成本较高。

MG 危象是临床需紧急抢救的危重症,MG 危象发生的诱因有多种。本研究 169 例患者中 30 例 (17.75%) 入院后发生危象 31 次,所有患者均为肌无力危象。本研究发现肌无力危象的患者多合并胸腺瘤,且发生危象的患者病死率高。值得注意的是本研

究收集发现有 3 例患者在胸腺瘤手术后 1 个月内出现肌无力危象,观察其共同点为手术前后仅单独使用胆碱酯酶抑制剂治疗(例举中例 2),且肌无力症状未缓解。因此 MG 合并胸腺瘤的患者,肌无力症状急性加重期行胸腺瘤手术易于出现肌无力危象。胸腺瘤多为良性肿瘤,生长缓慢,术前最好使用激素、血浆置换或静脉注射免疫球蛋白等,待肌无力症状控制后再手术。不可发现胸腺瘤就立即手术,并注意围手术期的处理,以最大限度地降低手术后病情加重或危象的发生。

一项关于 MG 合并其他自身免疫疾病的系统评价结果显示,MG 合并其他自身免疫疾病的概率为 13% (95% 的可信区间为,12~14%),其中自身免疫性甲状腺疾病最多见^[8]。本研究行血甲状腺功能检测,提示 MG 与甲状腺功能异常有一定的相关性,对于 MG 患者应常规行甲状腺功能检查,以便早期发现异常,及时得到治疗。对于有甲亢病史的患者,按照甲亢治疗无效且病情加重时,特别是出现症状波动时,一定要想到 MG(例举例 3)。

通过本研究可见,MG 临床表现多样,时有误诊,易于合并甲状腺功能异常、胸腺瘤或胸腺增生,危象发生率高。因本研究为回顾性病例分析,结论可能具有一定的局限性。

参 考 文 献

- [1] 许贤豪. 加强重症肌无力临床和基础的协作研究(述评)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2000, 7: 195-196.
- [2] 贾建平. 神经病学[M]第 6 版. 北京:人民卫生出版社. 2008:143.
- [3] Mulder D G, Graves M, Herrmann C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 1989, 48: 551-555.
- [4] 魏涛. 12 例老年人重症肌无力误诊分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14: 93.
- [5] 蔡伏雨, 李华, 吕忠礼. 重复频率电刺激对儿童重症肌无力的诊断价值[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2012, 21: 230-232.
- [6] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19: 401-408.
- [7] Somashekar D K, Davenport M S, Cohan R H, et al. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis[J]. *Radiology*, 2013. 267: 727 - 734.
- [8] Mao Z F, Yang L X, Mo X A, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121: 121-129.

(收稿日期:2014-02-28)