

血浆置换治疗重症 Lambert-Eaton 综合征 1 例

解放军 307 医院 张乐石 刘力学 李志方 樊双义*, 北京 100071

关键词 Lambert-Eaton 综合征; 血浆置换; 副肿瘤综合征

中图分类号 R459.5

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190526

患者女,66岁,因“口干、双下肢无力2月余”于2013年11月26日入住解放军307医院。患者1个月前无明显诱因出现四肢无力,活动后加重,蹲下后无法自行站起,可自行行走10余米,无晨轻暮重现象,并出现口干、唾液减少,无发热、咳嗽、咳痰、腹胀、腹痛。既往体健,个人史无特殊,家族无遗传病及相关病史。

体格检查:营养状况较好,神志清楚,语言流利。双侧瞳孔等大等圆,直径约2.5 mm,对光反射灵敏,眼球各方向活动自如,无复视及眼震,双上睑无下垂,双眼疲劳试验(-)。双侧额纹对称,鼻唇沟无变浅。伸舌居中。全身深浅感觉正常。四肢肌张力低,双下肢近端肌力3级,远端肌力4级,余肢体肌力5级。双侧指鼻试验稳准、跟膝胫试验不配合。双侧巴氏征阴性。颈软,无抵抗。心律齐,未闻及杂音,双肺叩诊清音,听诊呼吸音清,未闻及干湿性啰音,肠鸣音正常,腹部平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。

实验室及辅助检查 血常规、肝肾功能、电解质、出凝血功能未见明显异常,头颅MRI示脑内多发缺血灶。肌电图示多神经传导速度减慢、F波潜伏期延长。将脑脊液及血液标本送至北京大学第一医院行神经疾病免疫性损伤检查,示血脑屏障通透性 8.15×10^3 ,脑脊液髓鞘碱性蛋白(MBP)6.98 $\mu\text{g/L}$,血髓鞘碱性蛋白(MBP)9.56 $\mu\text{g/L}$,血髓鞘碱性蛋白自身抗体(MBP. Ab)1.333。诊断为慢性炎症性多发性周围神经病,给予静脉免疫球蛋白冲击治疗5d后肢体无力症状较前好转,患者可自行行走,查体:四肢肌张力低,双下肢肌力恢复至4级,双上肢肌力5级,余神经系统查体(-)。2014年10月患者再次感四肢无力症状加重,再次就诊于解放军307医院,复查肌电图示肌源性损害、神经源性损害,重频刺激见低频递减、高频递增,左侧腋神经低频刺激时波幅出现递减现象,高频刺激时波幅出

现递增现象(低频 $\downarrow > 15\%$,高频 $\uparrow > 100\%$;其中3 Hz递减16.2%,20 Hz递增160%);右侧腋神经高频刺激时波幅出现明显递增现象(30 Hz递增84.2%)。根据患者病史、症状、体征及肌电图特异性结果,诊断为Lambert-Eaton肌无力综合征。

2014年12月15日查肿瘤标志物未见异常,2014年12月21日行PET-CT未见肿瘤性病变,见图1。2014年12月~2015年2月2次复发加重住院治疗,分别于2014年12月29日、2015年1月4日及2015年2月10日行3次血浆置换,总血浆置换量3500 mL,治疗2d后症状改善,出院。2015年4月30日~6月10日因肢体无力加重伴胸闷憋气住院治疗,5月2日患者喘憋加重,口唇发绀,心电图监护示血氧饱和度在70%左右,并逐渐出现意识障碍,急查血气分析PH 7.108、PCO₂ 118 mmHg、PO₂ 24.8 mmHg,诊断为2型呼吸衰竭,给予气管插管、呼吸机辅助呼吸,约15 min患者血氧饱和度上升至98%,意识较前转清,复查血气分析PH 7.482、PCO₂ 44.9 mmHg、PO₂ 66.2 mmHg。分别于5月4日、7日、11日、13日行4次血浆置换治疗,总血浆置换量4000 mL,并给予甲泼尼龙(500 mg/d,3 d减半量,32 mg/d口服维持)及硫唑嘌呤(100 mg/d)治疗,于5月18日拔除气管插管,胸闷憋气症状逐渐消失,经皮血氧饱和度97%~100%,多次复查血气分析在正常范围。9月16日~28日再次出现肢体无力及胸闷憋气,分别于9月18日、21日、24日行3次血浆置换治疗,总血浆置换量3000 mL,症状好转后出院。2015年10月16日出现肢体无力症状加重入院,复查肿瘤标志物:癌胚抗原5.12 ng/mL、血清CA72-4 12.89 U/mL、神经元特异性烯醇化酶38.54 ng/mL、血清CA-125 48.80 U/mL。行PET-CT示纵隔7区高代谢淋巴结,较前(2014年12月25日)明显增大并活性增高,见图2。于北京协和医院行气管镜下穿刺活检示肺小细胞癌,见图3。多次针对小细胞肺癌行放化疗,2016年7月26日因多器官功能衰竭死亡。

*通信作者:樊双义, E-mail: fsy309@163.com

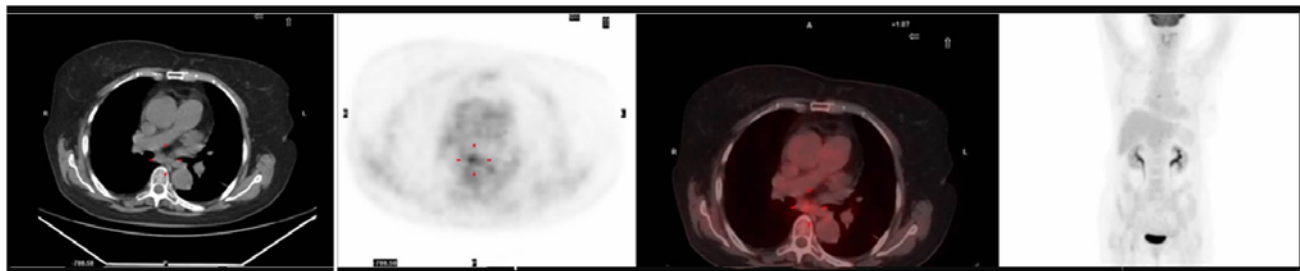


图1 2014 年 12 月 PET-CT 未见高代谢灶

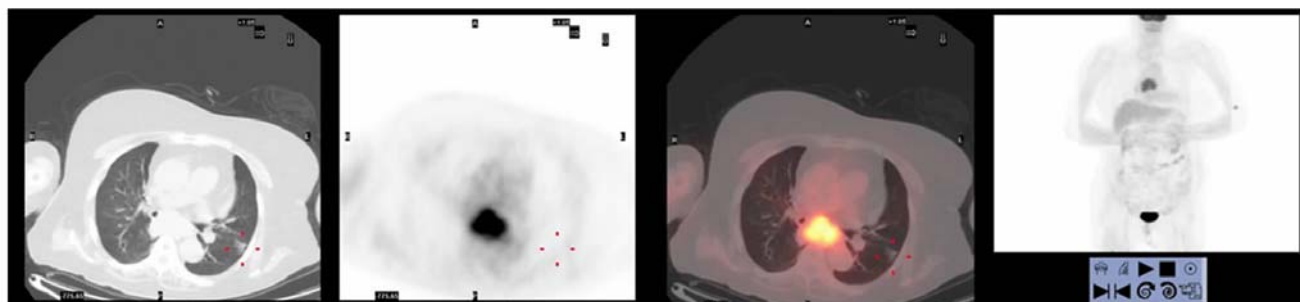


图2 2015.10 PET-CT 见纵隔 7 区高代谢淋巴结

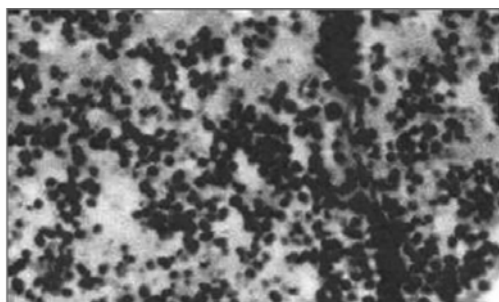


图3 纵膈淋巴结活检病理

讨 论

Lambert-Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 是一种自身免疫性神经-肌肉接头疾病,累及突触前膜电压门控性钙离子通道(VGCC),使得突触前膜 Ach 释放异常,影响兴奋-收缩耦联过程。该病约半数与恶性肿瘤有关,多为小细胞肺癌。主要临床表现为肢体近端肌群无力、病态疲劳^[1]。

LEMS 抗体原本针对肿瘤细胞的钙通道决定簇,该抗体阻断 VGCC 的钙离子传递,导致突触前膜 Ach 释放减少,影响终板电位及肌肉收缩^[2]。LEMS 可能合并小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌等^[3]。

LEMS 多见于中老年男性,亚急性起病,以下肢近端无力为主,眼肌及口咽肌无力较轻,上述症状可出现于发现肿瘤前数月甚至数年。患肌分布与重症肌无力不同,以肢体近端无力明显,脑神经支配肌受累

较轻,无晨轻暮重现象,短暂用力收缩后肌力反而增强,持续收缩后出现病态疲劳(Lambert 征),严重者可出现呼吸衰竭。LEMS 常伴有自主神经症状,最常见症状为唾液分泌减少、口干,此外还可见勃起功能障碍、便秘、体位性低血压、排尿困难、泪腺及汗腺分泌障碍等。LEMS 症状出现顺序通常为下肢、自主神经、上肢、颅神经、呼吸肌。免疫学检查可发现血清 P/Q 型电压门控性钙离子通道抗体阳性,敏感性和特异性均较高,但国内暂无机构开展该检查^[4]。肌电图为诊断该病的重要手段,常规肌电图无特征性表现,重频刺激具有重要意义,低频(2 ~ 5 Hz)时肌肉动作电位波幅降低,高频(20 ~ 50 Hz)刺激 10 s 后动作电位波幅明显增加,增加 100% 以上为阳性,平均增幅 890%,该特征性变化有助于区别 LEMS 及重症肌无力(MG)^[5]。本例患者主要临床表现为进行性肌无力,下肢近端为著,伴有自主神经症状,最初诊断为慢性吉兰-巴雷综合征,经静脉免疫球蛋白治疗后缓解^[6]。10 个月后症状再发,复查肌电图出现特征性表现,诊断为 LEMS。文献报道 71% 的病例 LEMS 症状早于肿瘤症状^[7],平均早 4.2 ~ 10 个月本例患者于 2013 年 9 月最早出现四肢无力症状,2015 年 10 月发现肺部占位,最终确诊为小细胞肺癌,LEMS 症状早于肿瘤 2 年。故定期复查肿瘤标志物及 PET-CT 对于早期发现肿瘤很有意义。

根据肢体近端无力、自主神经功能障碍及腱反射减弱等症状,以及 Lambert 征、肌电图检查结果可诊断该病。本病需与重症肌无力、多发性肌炎、慢性

吉兰-巴雷综合征及多发性神经根疾病鉴别,肌电图对鉴别诊断具有较大价值。

LEMS 是一种副肿瘤综合征,一旦诊断需积极寻找原发性肿瘤,特别是小细胞肺癌,原发肿瘤得到控制后本病亦会缓解^[8]。文献报道^[9]3,4-二氨基吡啶对该病具有良好效果,通过阻滞神经纤维末端钾离子通道延长动作电位持续时间,进而钙离子通道开放时间延长,增加神经-肌肉接头突出前膜 Ach 释放,但该药未在国内上市。血浆置换可清除体内的致病因子,如异常免疫成份(循环免疫复合物、抗原、抗体等)、急性期反应物(淋巴因子等)和其他有害因子(炎症介质、毒性物质等);同时可补充正常的血浆及置换液,从而调节人体的免疫系统,恢复补体、凝血因子和调理因子的功能,修复损伤细胞和单核巨噬细胞的吞噬功能。本例患者肢体无力反复发作,一度出现呼吸衰竭,通过血浆置换迅速清除循环免疫复合物,阻止病情恶化、缓解症状。常见不良反应为血浆过敏反应、低血容量性休克、心衰。

参考文献

1 Suzuki S. Lambert-eaton myasthenic syndrome (LEMS) [J]. Brain

Nerve, 2010, 62(4): 419-26.

2 Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic lambert-eaton myasthenic syndrome [J]. Neurology, 2008, 70(12): 924-928.

3 丛志强,王海萍. Lambert-Eaton 综合征治疗进展[J]. 临床神经病学杂志, 2001, 14(3): 188-189.

4 Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms [J]. Ann N Y Acad Sci 2008, 1132: 129-134.

5 Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or lambert-eaton myasthenic syndrome: review of recent literature [J]. Muscle Nerve 2001, 52(3): 455-462.

6 O'Neill JH, Murray NMF, Nemson-Davis J. The lambert-eaton myasthenic syndrome: a review of 50 case [J]. Brain, 1988, 111: 577-596.

7 Skeie GO, Apostolski S. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders [J]. Eur J Neurol 2006, 13(7): 691-699.

8 Wirtz PW, Titulaer M. 3,4-diaminopyridine for the treatment of lambert-eaton myasthenic syndrome [J]. Expert Rev Clin Immunol 2010, 6(6): 867-874.

9 杨天枢,杨成民,田兆嵩. 临床输血学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社. 1993, 262-271, 404.

(2018-07-12 收稿 2019-09-12 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部