

· 病例报道 ·

合并肌无力综合征和副肿瘤性天疱疮的 胸腺瘤 1 例报道

熊静 孙秀玲 韩剑虹

肌无力综合征(lambert-eaton syndrome, LEMS)是一种累及神经肌肉接头,突触前膜乙酰胆碱释放部位的自身免疫性疾病,副肿瘤性天疱疮临床少见,是自身免疫性大疱性皮肤病,两者都属于副肿瘤综合征范畴。胸腺瘤与副肿瘤性自身免疫疾病相关出现的频率最高。本文报道1例合并肌无力综合征和副肿瘤性天疱疮的胸腺瘤患者的病情和治疗转归,这在国际上属于罕见病例。

1 临床资料

患者女性,52岁,2016年11月15日因“呼吸困难加重”至本院呼吸科就诊。患者自2016年9月无明显诱因出现喘息及呼吸困难,四肢无力,以近端为主,双上肢抬举费力,下蹲后站立困难,上述症状在活动后加重。起病时,患者出现口腔多发溃疡,口腔内及唇舌水疱、糜烂、疼痛明显,病后明显脱发。于当地医院“抗感染、抗哮喘”治疗2月,患者呼吸困难无改善,口腔溃疡活检为“格伦综合征小涎腺病理改变”。入院后查胸部CT:前上纵隔软组织肿块影,考虑胸腺瘤。考虑患者呼吸困难为重症肌无力所致,于11月21日转入神经内科治疗。入神经内科查体:体温36.5℃,脉搏118次/分,呼吸23次/分,血压110/80 mmHg,血氧饱和度95%,呼吸略急促,半卧位,脱发,口腔上腭可见白色糜烂样损害,双手背红斑、小丘疹,双肺呼吸音弱,双肺闻及少许哮鸣音。心率118次/分,节律规整,腹平软,无压痛和反跳痛,双下肢无水肿。神经系统检查:神清,对答切题,双眼睑正常,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存

在,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,吞咽功能正常,双侧软腭上抬正常,无饮水呛咳,咳嗽力弱,四肢肌力近端4级,远端5-级,肌张力正常,双侧腱反射正常,双侧病理征阴性,深浅感觉正常。两次新斯的明试验均为阴性。四肢肌电图:低频及高频刺激重复电刺激检查未见波形递增或递减现象。腰穿检查结果正常。口腔黏膜活检:角化过度,颗粒层楔形增厚,棘层增生肥厚,基底层液化变性,真皮浅层血管周围稀疏淋巴细胞为主炎细胞浸润,考虑扁平苔藓。血清桥粒芯蛋白:抗Dsg1抗体、抗Dsg3抗体正常,抗BP180抗体:14.38 U/ml(正常<9 U/ml)。肿瘤标志物:CA199 75.56 U/ml(正常<37 U/ml),CA125 96.70 U/ml(正常<35 U/ml)。2 h血沉:53 mm/h(正常<20 mm/h)。血免疫:抗核抗体ANA阳性(+)。C反应蛋白:20.30 mg/L(正常<10 mg/L)。故考虑患者存在胸腺瘤相关肌无力综合征。患者病程中伴随的明显口腔溃疡和手部皮损,风湿免疫科医师会诊后,结合患者的皮损特点和活检结果,考虑口腔溃疡和手部皮损为胸腺瘤相关的副肿瘤性天疱疮表现。临床诊断:1.胸腺瘤,2.肌无力综合征,3.副肿瘤性天疱疮。给予注射用人免疫球蛋白 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每天一次,静滴,共5 d;醋酸泼尼松片30 mg,口服,每天一次。2周后患者口腔溃疡和双手皮损好转,但肢体无力和呼吸困难改善不明显,于11月30日转入胸外科。患者12月10日出现呼吸困难加重,予呼吸机辅助呼吸,12月15日行胸腔镜下纵隔内占位切除术。术后病理诊断:(纵隔前肿物)胸腺瘤(B2型)。术后患者仍需呼吸机辅助呼吸,仍有口腔溃疡。给予血浆置换3次,加量醋酸泼尼松片60 mg/d,每天一次,加用环磷酰胺片100 mg/d,分两次口服,术后继续治疗54 d后,患者仍需要呼吸机辅助呼吸,家属签字后自动出院。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.06.029

基金项目:2016年昆明医科大学青年教师培养特殊支持计划项目(2016107)

作者单位:650101 云南昆明,昆明医科大学第二附属医院神经内科

2 讨论

胸腺瘤起病隐匿,临床表现多样化,常常因为其合并自身免疫性疾病来就诊^[1]。约5%的胸腺瘤患者合并一种以上的副肿瘤综合征^[2],容易造成误诊或漏诊。本研究病例为52岁女性胸腺瘤患者,同时合并肌无力综合征和副肿瘤性天疱疮,这在既往的文献中鲜有报道。本例患者的肌无力主要累及呼吸肌和四肢近端肌肉,症状在活动后加重,新斯的明试验阴性,为胸腺瘤相关的肌无力综合征的表现。本例患者的另一个典型特点是反复发作的疼痛性口腔溃疡,口腔黏膜活检示扁平苔藓样变,双手皮疹,融合红斑、水疱,伴有明显脱发,符合副肿瘤性天疱疮的临床特征^[3],大多数报道的副肿瘤性天疱疮病例与血液疾病有关^[4]。

肌无力综合征和副肿瘤性天疱疮同时发生非常罕见,两者都与自身抗体相关。继发性T细胞功能异常导致其在鳞状上皮中免疫不耐受,胸腺的肌细胞和Hassall小体产生的细胞核和横纹肌抗原,引起针对这些结构的自身抗体产生,与正常皮肤和肌肉抗原产生交叉免疫,病理改变依赖于胸腺瘤,胸腺疾病或胸腺损伤异常免疫调节的结果^[5]。

胸腺瘤临床行为与肿瘤分期、组织学分型相关^[6]。本例患者术后病理检查为B2型胸腺瘤,是最常见的合并重症肌无力的胸腺瘤类型。Sasaki等^[7]报道的34例合并胸腺异常和天疱疮病例中,21例为良性胸腺瘤、7例为胸腺增生、6例为胸腺恶性肿瘤。然而并没有获得胸腺组织中的上皮抗原与皮肤中的表皮抗原之间的免疫相关性的详细证据,对于胸腺瘤患者合并肌无力综合征和副肿瘤性皮肤病的发病机制需要进一步研究。

合并自身免疫疾病的胸腺瘤患者,胸腺切除术后发生重症肌无力的风险较大^[8],而B型胸腺瘤也是术后重症肌无力的危险因素^[9]。本例患者为B2型胸腺瘤,胸腺切除术后,没有合并严重的感染,但患者呼吸肌无力仍然没有改善。所以,对胸腺瘤患者术前评估时要特别关注患者是否合并免疫系统疾病。

伴有副肿瘤性天疱疮患者的胸腺瘤手术治疗效果还不明确。Takeshita^[10]报道了11例进行了胸腺切除的天疱疮合并胸腺瘤的患者,5例天疱疮改善,2例恶化,2例死亡(由于严重感染),1例无变化。而Sasaki等^[7]报道了18例合并胸腺异常和天疱疮患者,予以胸腺切除后,12例天疱疮恶化,3例无改变,仅有3例(16.7%)症状改善。本例患者在经过免疫球

蛋白和醋酸泼尼松治疗后,口腔溃疡和皮损有所改善,在进行了胸腔镜下的胸腺切除术后,口腔溃疡仍未完全好转。

资料显示,胸腺瘤术后系统症状持续者进行免疫抑制治疗,仍有一定的疗效^[11]。尤其是侵袭性胸腺瘤和未能手术完全切除者,B型胸腺瘤一般侵袭性较强,恶性程度较高,术后易复发,术后应常规放化疗。该患者术后给予加量激素量、环磷酰胺、血浆置换等治疗,术后54 d仍需要呼吸机辅助呼吸,但由于患者自动出院,放弃治疗,故未能进一步评估手术治疗的远期疗效。

参考文献

- 1 Berril-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52(8): 90-100.
- 2 Chen J, Yang Y, Zhu D, et al. Thymoma with pure red cell aplasia and Good's syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(5): 1620-1622.
- 3 Leyn J, Degreef H. Paraneoplastic pemphigus in a patient with a thymoma[J]. *Dermatology*, 2001, 202(2): 151-154.
- 4 Wang L, Bu D, Yang Y, et al. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus[J]. *Lancet*, 2004, 363(9408): 525-553.
- 5 Patten SF, Dijkstra JW. Associations of pemphigus and autoimmune disease with malignancy or thymoma[J]. *Int J Dermatol*, 1994, 33(12): 836-842.
- 6 朱惠民, 张旭, 陈根强, 等. 胸腺瘤 WHO组织学分型与胸腺瘤诊治的关系[J]. *中华全科医学*, 2009, 7(12): 1304-1306.
- 7 Sasaki J, Saitou A, Hoshino M, et al. A case of pemphigus vulgaris with mediastinal tumor: case report and literature review[J]. *Hifukano Rinsho (Rinsho Derma)*, 1989, 31(10): 479-483.
- 8 钱昆杰, 孙清超, 张海平, 等. 胸腺瘤切除术后发生重症肌无力的危险因素分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(1): 20-24.
- 9 Ruffini E, Filosso PL, Mossetti C, et al. Thymoma: interrelationships among World Health Organization histology, Masaoka staging and myasthenia gravis and their independent prognostic significance: a single centre experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1): 146-153.
- 10 Takeshita K, Amano M, Shimizu T, et al. Thymoma with pemphigus foliaceus[J]. *Intern Med*, 2000, 39(9): 742-747.
- 11 Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis[J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(56): 428-435.

(收稿日期 2017-05-15)

(本文编辑 蔡华波)