

· 短篇报道 ·

重症肌无力合并肉芽肿性肌炎一例并文献复习

刘海燕 瞿千千 史杰婧 张燕 崔文豪 吕海东*

河南省焦作市人民医院神经内科 (河南 焦作 454002)

【摘要】肉芽肿性肌炎(GrM)是一组发生在横纹肌的非特异性上皮样肉芽肿性炎症反应综合征,临床上多表现为肌痛、肌无力、皮下结节和吞咽困难,可有肌酶不同水平的升高、炎性肌病的神经电生理表现。病理检查是确诊的主要手段,典型的肌肉病理可发现多核巨细胞和肌纤维炎性改变。肉芽肿性肌炎最常与结节病和结缔组织疾病伴发^[1],少有同时合并重症肌无力的病例报道。我们在临床中发现了1例罕见的重症肌无力合并肉芽肿性肌炎的患者,从诊断和治疗过程中吸取了一定的经验教训,现对该病例和文献报道的7例类似病例进行分析,初步概括其特点,为临床同道提供借鉴。

【关键词】肉芽肿性肌炎;重症肌无力;胸腺瘤

【中图分类号】R746.1

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.005

Granulomatous Myositis Associated with Myasthenia Gravis: A Rare Case Report and Literature Review

LIU Hai-yan, QU Qian-qian, SHI Jie-jing, ZHANG Yan, CUI Wen-hao, LYU Hai-dong*

Department of Neurology, Jiaozuo People's Hospital of Henan Province, Jiaozuo 454002, Henan Province, China

Abstract: Granulomatous myositis (GrM) is a myositis syndrome associated with non-specific epithelioid granulomatous inflammation of striated muscle. It may present as myalgia, myasthenia, subcutaneous nodules and dysphagia, as well as varying levels of muscle enzymes and neuroelectrophysiological changes of myositis. Muscle biopsy is the main means of diagnosis and typical pathological examination could find multinucleat giant cells and inflammatory reaction of myofibrary. Although GrM most frequently related to sarcoidosis and connective tissue diseases^[1], reports of patients with concomitant manifestation of thymoma-MG are seldom. We report a rare myasthenia gravis patient complicated with granulomatous myositis, and draw some lessons from the diagnosis and treatment. Analyze of seven similar cases reported in the literature may provide reference for clinical peers through the preliminarily summary of their characteristics.

Keywords: Granulomatous Myositis; Myasthenia Gravis; Thymoma

1 病例介绍

54岁女性患者,因进行性对称性四肢无力和肌痛20d就诊。四年前,患者因重症肌无力递减口服泼尼松治疗约1年。20天前,患者自觉四肢乏力及双侧小腿疼痛,活动或触碰后疼痛加重,逐渐扩展到双上肢,出现四肢肿胀并僵硬,尤其是腕部、膝部和脚踝处。因肌肉疼痛不敢举臂、行走,平卧位时被动保持双下肢稍屈曲姿势以缓解疼痛,吞咽时有胸骨后不适感,无眼睑下垂、呛咳和构音障碍,症状无波动,无低热、皮疹、光过敏。内科系统查体:双侧腕部和踝部轻度水肿、触痛阳性,未发现皮下结节、淋巴结肿大或皮疹。神经系统查体:神志清,言语流利,运动智力正常,肌容积正常;四肢肌力:屈颈II级,伸颈IV级;肩外展:IV-(左)/IV-(右)级;屈肘:IV-(左)/IV-(右)级;握拳:III(左)/III(左)级;屈髋:III(左)/III(左)级;伸膝:IV-(左)/IV-(右)级;足背伸:III(左)/II(右)级;足跖屈:IV-(左)/IV-(右)级。肌张力、腱反射和其余神经系统检查结果均正常。

实验室检查:肌酸激酶水平:1479IU/L(40~150IU/L),C反应蛋白水平:20.24mg/dL(≤ 0.5 mg/dL),血沉:50mm/h(≤ 20 mm/h)。血清乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)抗体和titin抗体(titin-Ab)均阳性,分别为7.01nmol/L(< 0.4 nmol/L)和9.86nmol/L(正常值: < 1.0

nmol/L)。肌炎抗体(包括Mi-2、Ku、PM-Scl、Jo-1、PL-7、PL-12、Ro-52和信号识别颗粒)均为阴性。血管紧张素转化酶和血清钙水平正常。结核相关检查(TB-IGRA、PPD、多次抗酸杆菌痰涂片):阴性。肿瘤标志物、甲状腺功能、免疫球蛋白及补体均在正常范围内。

影像学检查:胸部CT发现前纵隔胸腺瘤,形状不规则,伴有钙化(图1)。此外,未发现其他占位证据。肌肉超声提示肿痛处肌肉回声增强。下肢肌肉磁共振T₂WI及压脂STIR(short-tau inversion recovery)序列上显示双侧耻骨肌、阔筋膜张肌、内收肌、股直肌、股二头肌长和腓肠肌呈多灶性斑片状高信号,并在肌群周围、软组织间隙有弥漫高信号,提示肌肉及软组织间隙炎性水肿改变(图2)。

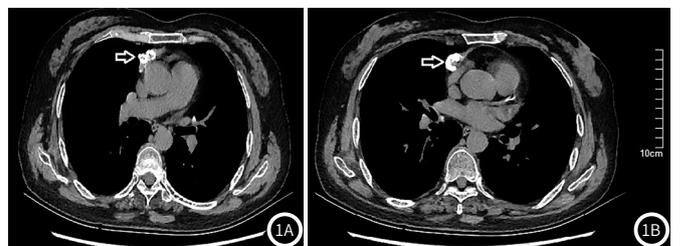


图1 胸部CT(256排):前纵隔不规则胸腺瘤及钙化灶(白色箭头所示)。

【第一作者】刘海燕,女,主治医师,主要研究方向:神经肌肉病。Email: 13253621995@163.com

【通讯作者】吕海东,男,主任医师,主要研究方向:神经肌肉病。Email: hnlhd666@163.com

针极肌电图见肱二头肌、三角肌、椎旁肌等被检肌较多的自发电位：纤颤电位(++)，正锐波(++)，运动单位电位时限缩短，重收缩见部分呈病理干扰相。神经传导速度及波幅正常。腋神经、尺神经重频电刺激(3Hz、5Hz)未见明显递增减现象，副神经重频电刺激(5Hz)递减10%。

征得患者同意后取右侧腓肠肌肌肉组织进行活检，肉眼肌肉呈黄粉色，质韧，镜下肌纤维数量明显减少、大小不等、排列紊乱，失去正常结构，部分肌纤维萎缩、变性、坏死，有较多小圆形萎缩肌纤维和少数代偿性肥大肌纤维；肌间质显著增生，大量上皮样组织细胞增生，部分巨噬细胞灶状聚集，同时有嗜酸性粒细胞和淋巴细胞增多，并可见到散在分布的多核巨细胞。大量增生的组织细胞和炎性细胞有CD4、CD8、CD20和CD68阳性表达(图3)。

治疗过程：该患者静脉连续应用80mg/日的甲泼尼龙，肌痛、肌无力症状明显改善，四肢肿硬好转，皮肤张力下降。复查CK降至：264 IU/L，但第四日患者肌无力症状再次加重，并伴有轻度的复视，予以序贯口服泼尼松和溴吡斯的明，并建议胸腺瘤切除手术，1月后复视症状消失，近端四肢的力量均逐渐恢复到4级及以上，复查下肢肌肉磁共振，水肿信号较前有所改善(图2)。

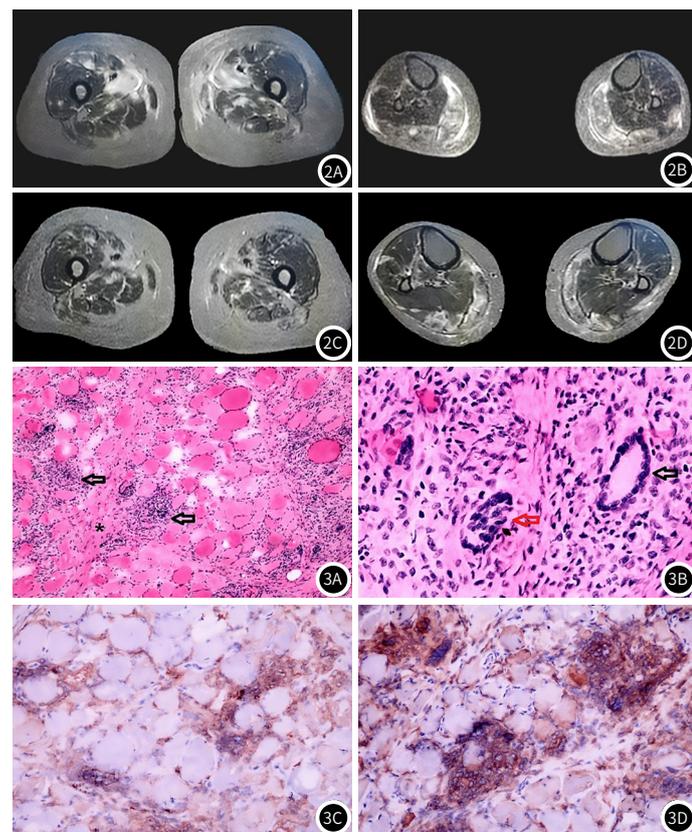


图2 双下肢肌肉磁共振STIR序列：肌肉及肌间隙内见多发斑片状水肿信号(图2A、图2B：治疗前双侧大腿、小腿中段；图2C、图2D：治疗1月后双侧大腿、小腿中段肌肉)。**图3** 图3A：肌纤维大小不等，排列紊乱，肌纤维坏死，肌间质增生(*)，炎性细胞浸润(黑色箭头)(HE染色，100×)；图3B：多核巨细胞(红色箭头)；异物巨细胞；黑色箭头：朗罕氏巨细胞，HE染色，400×)；图3C：CD20阳性表达(ICH染色，400×)；图3D：CD68阳性表达(ICH染色，400×)。

2 讨论

据报道^[2]，胸腺瘤相关的重症肌无力患者中有0.9%可能同时合并多发性肌炎，作为肌炎的特殊病理亚型，肉芽肿性肌炎(GrM)的发生率更低。GrM是一种组织学诊断，其特征是横纹肌中存在非干酪样肉芽肿性反应，可伴有自身免疫和感染性疾病^[3-4]。我们回顾分析了目前所报道的7例经活检证实的合并重症肌无力的肉芽肿性肌炎患者的临床和病理特征(见表1)，发现40岁至77岁的中老年女性占大多数(6/8)，且绝大部分患者(7/8)伴有胸腺瘤。所有患者表现为进行性四肢肌肉无力，且明显累及近端肌群，伴有关节活动受限。50%的患者有肌痛症状，只有两名患者出现眼睑下垂。两名患者行肢体肌肉MRI检查，在脂肪抑制序列上均表现出高信号。大多数(7/8)患者的CK水平显著升高。但与特发性多发性肌炎不同，没有患者出现皮疹或具有病理学意义的肌炎特异性抗体。相反，除一例无数据的患者外，所有患者的抗AChR及抗横纹肌抗体均为阳性。目前，尽管已经发现一例不伴胸腺瘤的患者(No.6)，但其AChR抗体和titin抗体均为阳性。所有患者均接受了免疫调节治疗，包括皮质类固醇激素、免疫抑制剂或与IVIg的联合治疗，显示治疗效果良好。通过分析，我们发现肉芽肿性肌炎对糖皮质激素敏感，短期内应用0.5~1mg/Kg·d甲泼尼龙能很快缓解症状，但患者可能很快再次出现肌无力症状加重，必要时需应用免疫球蛋白及免疫抑制剂。通过此例患者的治疗经验，可发现激素能短时间内较快地缓解肌肉炎性症状，但长期的免疫调节治疗更为重要，临床中，需重视联合应用激素和免疫抑制剂，筛查胸腺瘤，评估后尽早行胸腺瘤切除手术，但目前这样的观点需要更多的临床数据支持。

同时，表1列出了患者血清学和电生理方面的特点，据报道^[5]，在AChR-Ab阳性的重症肌无力患者中，横纹肌抗体和炎性肌病的出现显著相关，并可造成相应的免疫炎症反应和肌肉功能障碍^[6-7]。通过CBA(cell based assay)法检测到，重症肌无力合并肌炎和/或心肌炎的患者中，三种抗横纹肌抗体(titin抗体、RyR抗体和Kv1.4抗体)至少有一种为阳性^[8]，这些患者中93%有titin-Ab阳性，说明其敏感性和特异性比其他抗横纹肌抗体更高。因此，在重症肌无力患者中，抗横纹肌抗体(尤其是titin-Ab)与肌炎之间可能存在特定联系^[9]。然而，这些抗体在重症肌无力合并肉芽肿性肌炎患者中的确切病理机制仍有待确认。

另外值得关注的是，在接受针极肌电图检查的7例患者中有5例检测到肌肉自发活动，而3例患者在低频重复电刺激后神经肌肉电位递减不明显。最早Somnier^[10]提出，具有肌病肌电信号的MG患者更常检测到titin抗体的滴度升高。他发现的具有自发活动的5例重症肌无力患者均为titin-Ab阳性。Uchio^[11]进行的一项回顾性研究发现，7例合并肌炎的重症肌无力患者中有5例同时具有自发活动和titin-Ab阳性。在本文的案例中，患者肱二头肌、

三角肌和脊柱旁肌中发现了自发性纤颤电位(++), 正锐波(++)以及运动单位电位(MUP)幅度和时限缩短, 而RNS下降不明显。因此, 本研究认为, 抗横纹肌抗体滴度的升高可能与重症肌无力患者中自发电活动相关, 合并肌肉炎性反应时, 可能检测不到典型的RNS递减。

病理上, 本研究发现不仅有免疫复合物和补体沉积在肌肉纤维周围^[12], CD4、CD8和CD20也有不同程度的表达, 表明不同的免疫途径共同参与了GrM的病理过程。另外, 类似于炎性坏死性肌病, GrM也可有严重的坏死和吞噬现象, 但特征性的伴有巨细胞的出现和淋巴细胞浸润。

表1 重症肌无力合并肉芽肿性肌炎患者的临床特征

编号/性别	No.1/F ^[13]	No.2/F ^[14]	No.3/M ^[15]
年龄/病程	63岁/1月	40岁/2月	70岁/-
胸腺瘤	+	+	+
症状	肌痛、无力、吞咽困难	睑下垂、肌肉肿痛、无力、吞咽困难、皮下结节	肌肉肿痛、无力、吞咽困难、呼吸困难
肌肉MRI	NE	斑片状水肿信号	NE
CK level (IU/L)	↑*	2,865	3,956
AchR-Ab/titin-Ab/RyR-Ab	+ /ND/ND	+ /+ /ND	+ /+*
肌电图	有自发电活动	RNS递减(3 Hz)26-36%	ND
组织病理	炎性细胞浸润、巨细胞	肌肉坏死、炎性细胞浸润、巨细胞	巨细胞
治疗	激素, IVIg, 环磷酰胺	泼尼松	IVIg, 甲泼尼龙, 泼尼松龙
结局	ND	临床恢复	临床恢复

续表1

编号/性别	No.4/F ^[9]	No.5/F ^[16]	No.6/M ^[17]
年龄/病程	72岁/4周	63岁/1月	77岁/-
胸腺瘤	+	+	-
症状	睑下垂、肌痛、无力、吞咽困难、构音障碍	肌无力	肌无力
肌肉MRI	NE	NE	NE
CK level (IU/L)	70	1,883	1,231
AchR-Ab/titin-Ab/RyR-Ab	+ /+ /+	+ /ND/ND	+ /+ /ND
肌电图	纤颤电位、正锐波	RNS递减(3 Hz)+	RNS递减(3 Hz)13%, 有自发电活动
组织病理	炎性细胞浸润、巨细胞	炎性细胞浸润、巨细胞	肌肉坏死、炎性细胞浸润、巨细胞
治疗	溴吡斯的明, 泼尼松龙, 硫唑嘌呤	溴吡斯的明, 泼尼松, IVIg, 甲氨蝶呤	泼尼松, 霉酚酸酯
结局	临床恢复	激素治疗后加重, 应用IVIg和甲氨蝶呤后缓解	临床恢复

续表1

编号/性别	No.7/F ^[11]	No.8/F [△]
年龄/病程	47 a/52b/-	54岁/3周
胸腺瘤	+	+
症状	肌肉肿痛、无力、呼吸困难	肌肉肿痛、无力、吞咽困难、复视
肌肉MRI	NE	斑片状水肿信号
CK level (IU/L)	7,315	1,479
AchR-Ab/titin-Ab/RyR-Ab	+ /+ /ND	+ /+ /NE
肌电图	纤颤电位、正锐波	RNS递减(5 Hz)10%#, 纤颤电位、正锐波
组织病理	肌肉坏死、炎性细胞浸润、巨细胞	肌肉坏死、炎性细胞浸润、巨细胞
治疗	甲泼尼龙, 泼尼松龙, IVIg, 甲氨蝶呤	甲泼尼龙, 泼尼松, 溴吡斯的明
结局	临床恢复, 6年后死于败血症	临床缓解

注: a诊断为GrM时年龄; b诊断为MG时年龄; △本例病例; #我院肌电图室数据RNS≥15%认为低频递减阳性; *阳性结果, 但无具体数据; ND无数据; NE未查; IVIg静脉注射免疫球蛋白。

综上所述, 重症肌无力合并的肉芽肿性肌炎作为一种特殊类型的肌炎, 更常见于女性胸腺瘤患者, 可有抗横纹肌抗体阳性, 对糖皮质激素反应良好。建议将糖皮质激素

作为一线治疗选择, 联合应用免疫抑制剂, 必要时静脉应用免疫球蛋白, 建议筛查和切除胸腺瘤、关注和预防心肺并发症及长期持续地治疗重症肌无力。

(参考文献下转第 19 页)

参考文献

- [1] Prieto-Gonzalez S, Grau J M. Diagnosis and classification of granulomatous myositis [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13 (4/5): 372-374.
- [2] Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (11): 1334-1338.
- [3] Ikeda Y, Inomata T, Nishinarita R, et al. Giant cell myocarditis associated with multiple autoimmune disorders following highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206: 79-81.
- [4] Kojan S, Alothman A, Althani Z, et al. Granulomatous myositis associated with brucellosis: A case report and literature review [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45 (2): 290-293.
- [5] Romi F, Skeie G O, Gilhus N E, et al. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62 (3): 442-446.
- [6] Romi F, Skeie G O, Vedeler C, et al. Complement activation by titin and ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis. A study of IgG subclasses and clinical correlations [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 111 (1/2): 169-176.
- [7] Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis [J]. *Autoimmune Dis*, 2011, 2011: 740583.
- [8] Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 5284.
- [9] Stefanou M I, Komorowski L, Kade S, et al. A case of late-onset, thymoma-associated myasthenia gravis with ryanodine receptor and titin antibodies and concomitant granulomatous myositis [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16 (1): 172.
- [10] Somnier F E, Skeie G O, Aarli J A, et al. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis [J]. *Eur J Neurol*, 1999, 6 (5): 555-563.
- [11] Uchio N, Taira K, Ikenaga C, et al. Inflammatory myopathy with myasthenia gravis: Thymoma association and polymyositis pathology [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6 (2): e535.
- [12] Shimada K, Koh C S, Tsukada N, et al. Detection of immune complexes in the sera and around the muscle fibers in a case of myasthenia gravis and polymyositis [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1989, 29 (4): 432-435.
- [13] Illac C, Boudat A-M, Larrieu J-M, et al. Giant cell myositis and myasthenia gravis: a case report [J]. *Ann Pathol*. 2013; 33 (1): 53-56.
- [14] Lin J, Lu J, Zhao C, et al. Giant cell polymyositis associated with myasthenia gravis and thymoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21 (12): 2252-2254.
- [15] Shah A, Pace A, Hilton D, et al. Giant cell myositis responsive to combined corticosteroids and immunoglobulin [J]. *Pract Neurol*, 2015, 15 (6): 456-459.
- [16] Rodríguez Prida J, Trapiella Martínez L, Astudillo González A. Giant cell myositis associated with myasthenia gravis and thymoma [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151 (4): 169-169.
- [17] Iqbal S M, Burns L, Zhi C. Granulomatous myositis associated with myasthenia gravis: A rare case [J]. *Cureus*, 2019, 11 (7): e5090.