

引用本文:吴燕辉,张美玉,袁迎第,等.乙酰胆碱受体抗体及兰尼碱受体抗体双阳性新生儿短暂性重症肌无力1例[J].安徽医药,2023,27(2):385-388.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.040.

◇临床医学◇



## 乙酰胆碱受体抗体及兰尼碱受体抗体双阳性新生儿短暂性重症肌无力1例

吴燕辉<sup>1</sup>,张美玉<sup>1</sup>,袁迎第<sup>2</sup>,殷其改<sup>3</sup>

作者单位:<sup>1</sup>南京医科大学附属连云港临床医学院,江苏 连云港 222000;

<sup>2</sup>南京医科大学附属连云港医院儿内科,江苏 连云港 222000;

<sup>3</sup>苏州高新区人民医院儿内科,江苏 苏州 215000

通信作者:袁迎第,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童内分泌,Email: yingdiyuan2022@163.com

**摘要:** **目的** 探讨乙酰胆碱受体(AChR)抗体和兰尼碱受体(RyR)抗体双抗体阳性新生儿短暂性重症肌无力(TNMG)病儿的临床特点、诊疗和预后。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属连云港医院2021年3月收治的1例AChR与RyR双抗体阳性TNMG的临床资料,并复习相关文献,为早期识别提供临床思路。**结果** 男,30 min,因“气促、呻吟30 min”入院,入院第2天出现呼吸困难逐渐加重,提高氧饱和度仍不能维持在正常范围,自行进奶差,吸吮能力差,偶有吐奶,哭声低。新斯的明试验阳性,神经肌肉疾病检测提示AChR抗体和RyR抗体阳性,其母有3年重症肌无力病史。予气管插管机械通气,鼻饲奶喂养,溴吡斯的明片口服等治疗15 d,患儿病情好转出院,出院后门诊随访至3个月,患儿吃奶好,智力及体格发育在正常范围。**结论** 重症肌无力母亲分娩的新生儿均应转入新生儿重症监护室密切监护,且有TNMG病史的婴儿应长期随访。

**关键词:** 重症肌无力,新生儿; 溴吡斯的明; 乙酰胆碱受体; 兰尼碱受体

### A case of neonatal transient myasthenia gravis with double-positive acetylcholine receptor antibody and ryanodine receptor antibody

WUYanhui<sup>1</sup>,ZHANG Meiyu<sup>1</sup>,YUAN Yingdi<sup>2</sup>,YIN Qigai<sup>3</sup>

*Author Affiliations:*<sup>1</sup>Lianyungang Clinical Medical College Affiliated to Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China;<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Lianyungang Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China;<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Suzhou High-tech District People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnosis, and prognosis of infants with double antibody-positive neonatal transient myasthenia gravis (TNMG) with acetylcholine receptor (AChR) antibody and ryanodine receptor (RyR) antibody. **Methods** The clinical data of a case of TNMG positive for AChR and RyR double antibodies admitted to Lianyungang Hospital affiliated to Nanjing Medical University in March 2021 were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed to provide clinical ideas for early identification. **Results** A 30-min male baby was admitted with "shortness of breath and moaning for 30 min". On the second day of admission, he presented with progressively worsening respiratory distress, failure to maintain oxygen saturation in the normal range even after raising oxygen saturation, poor self-feeding, poor sucking ability, occasional vomiting, and low crying. The neostigmine test was positive, and the neuromuscular disease test was positive for AChR and RyR antibodies. His mother had a 3-year history of myasthenia gravis. The child was discharged from the hospital after 15 d of treatment with mechanical ventilation by tracheal intubation, intranasal milk feeding, and oral administration of brompyridamole tablets and was followed up in the outpatient clinic until 3 months of age. The patient was well fed with milk, and her intelligence and physical development were in the normal range. **Conclusion** All newborns delivered by mothers with myasthenia gravis should be transferred to the neonatal intensive care unit for close monitoring, and infants with a history of TNMG should be followed up for a long time.

**Key words:** Myasthenia gravis, neonatal; Pyridostigmine bromide; Acetylcholine receptor; Ryanodine receptor

新生儿短暂性重症肌无力(transient neonatal myasthenia gravis, TNMG)是一种神经肌肉接头疾病,由母体抗体经胎盘传播引起,常见的抗体为乙

酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体、骨骼肌受体酪氨酸激酶(muscle-specific kinase, MuSK)抗体、脂蛋白受体相关蛋白4(low density lipo-

protein receptor-related protein 4, LRP4)抗体、兰尼碱受体(ryanodine receptors antibody, RyR)抗体<sup>[1]</sup>。双抗体阳性的重症肌无力(myasthenia gravis, MG)很少发生, AChR及Musk双抗体阳性的MG病例曾有少数报道,而关于AChR及RyR双抗体阳性的TNMG则更为罕见。现报道南京医科大学附属连云港医院2021年3月收治的1例AChR抗体与RyR抗体双阳性的TNMG,并复习文献资料,以提高临床医生对TNMG的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 男, 30 min, 因“气促、呻吟 30 min”收入新生儿重症监护病房(NICU)。病儿系第2胎第1产, 胎龄37<sup>+</sup>周, 因“母重症肌无力、妊娠合并甲状腺功能减退、妊娠期糖尿病、胎儿宫内窘迫”剖宫产娩出于南京医科大学附属连云港医院产科, Apgar评分1 min 9分、5 min 10分, 羊水粪染, 出生体质量2 750 g, 病儿生后不久出现气促、呻吟, 以“新生儿湿肺、新生儿肺炎可能”收入院。其母亲有3年重症肌无力病史, 孕早期及中期未服药控制, 孕后期出现眼睑下垂, 我院神经内科门诊予溴吡斯的明片口服治疗, 外院查OGTT检查提示妊娠期糖尿病, 予饮食控制, 孕期检查提示妊娠合并甲状腺功能减退, 予甲状腺素片口服治疗。

体格检查: 足月儿貌, 反应一般, 哭声响, 呼吸稍促, 伴呻吟, 皮肤无青紫, 前囟平软, 未见鼻扇, 口唇红, 颈软, 可见轻度吸凹, 双肺呼吸音粗, 未闻及明显啰音, 心率150次/分, 律齐有力, 未闻及病理性杂音。腹软, 脐无渗出, 肝脾不大, 未及包块。肛门及外生殖器无畸形, 四肢肌张力正常, 原始反射减弱。

实验室检查: 白细胞 $15.50 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞比率68.4%, 淋巴细胞百分比21.5%, 血红蛋白146 g/L, 红细胞 $4.04 \times 10^{12}/L$ , 红细胞压积42.1%, 血小板 $277 \times 10^9/L$ , C反应蛋白(CRP)0.14 mg/L; 降钙素原(PCT)0.06  $\mu g/L$ ; 尿常规、血气分析、肝肾功能、电解质等未见明显异常。全胸正位片: 两肺纹理增多。

**1.2 诊疗经过** 入院后予鼻导管吸氧, 吸氧浓度为35%, 流量1 L/min, 头孢唑肟抗感染、补液支持, 维持内环境稳定等治疗, 入院第2天病儿开奶, 表现为自行进奶差, 吸吮能力弱, 偶有吐奶, 哭声低, 呼吸困难逐渐加重, 表现为气促加重, 提高吸入氧浓度氧饱和度不能维持在正常范围, 予气管插管机械通气治疗, 改为鼻饲奶喂养, 复查胸片未见明显异常, 动态检测血常规及CRP、PCT等感染指标未见异常。血培养阴性, 心超未见心内结构异常。结合母亲有

重症肌无力的病史, 予新斯的明试验提示阳性, 血清神经肌肉疾病检测提示血RyR抗体(+), AChR抗体(+)。结合病儿临床表现及实验室检查, 病儿TNMG诊断明确, 予溴吡斯的明片口服1毫升/次, 2次/天, 静脉营养补液等对症支持治疗。

## 2 结果

病儿呼吸困难逐渐减轻, 生后1周撤机并逐渐停氧气, 病儿自行进奶逐渐好转, 吸吮有力, 于生后第15天治愈出院。出院后继续口服溴吡斯的明片2周停药, 出院后门诊随访至3月, 病儿吃奶好, 智力及体格发育在正常范围。

## 3 讨论

TNMG是患有自身免疫性MG的母亲将抗体被动转移给新生儿所致, 发病率约为MG母亲分娩婴儿的10%~20%<sup>[1-2]</sup>。TNMG可发生在具有AChR、MuSK、LRP4或RyR自身抗体的所有MG亚群中, 该病主要表现为短暂性的呼吸困难、吸吮能力差、进食困难、哭声弱、上睑下垂、肌张力减弱等症状, 该病儿在生后第2天出现呼吸困难, 吃奶吸吮力差, 其出生前胎儿宫内窘迫, 出生时羊水粪染, 容易被误诊为“新生儿肺炎、新生儿败血症、新生儿缺氧缺血性脑病、宫内感染”等疾病, 但病儿血常规、降钙素原等感染指标未见异常, Torch检查及血培养阴性, 不支持宫内感染及败血症的诊断, 病儿胸片未见明显吸入性肺炎表现, 头颅B超未见异常, 可以排除新生儿肺炎、新生儿缺氧缺血性脑病的诊断。结合其母亲病史及临床表现, 新斯的明试验阳性, 后续完善血清神经肌肉疾病检测RyR抗体(+), AChR抗体(+), 故考虑病儿TNMG。

TNMG多为暂时性, 且在临床容易被忽视。新生儿多在出生后3~72 h出现症状, 且临床表现往往不典型<sup>[3]</sup>。对于TNMG的诊断主要根据临床表现, 结合母亲病史, 完善相关的实验室检查(包括抗体检测、神经电生理和胆碱酯酶抑制剂试验给药), 并排除其他疾病可诊断<sup>[4]</sup>。该病儿生后主要表现为气促、自行进奶差、吞咽困难、吸吮力弱, 后呼吸困难加重, 结合母亲存在重症肌无力, 新斯的明试验阳性, 抗体检测提示AChR及RyR抗体阳性, 故TNMG可诊断。该病儿血清学检测特点为AChR及RyR双抗体阳性, 双抗体阳性的MG较少见, 笔者检索了1990年至2021年9月国内外的文献, 报道的重症肌无力双抗体阳性的文章共16篇, 其中2篇报道了AChR和LRP4抗体均阳性的MG, 其余均为AChR及MuSK双抗体阳性的MG, 但AChR与RyR双抗体均阳性的MG病暂未发现相关报道, 且在新生儿中暂未见双抗体阳性的MG报道。刘举等<sup>[5]</sup>发现AChR

和MuSK抗体双阳性MG病人病情可能更严重,更易出现肌无力危象及胸腺增生性病变。也有研究发现AChR和LRP4双抗体阳性的MG病人病情比单抗体阳性的MG严重<sup>[6]</sup>。目前关于AChR与RyR双抗体阳性的相关文献较少,研究发现各种胸腺异常,如胸腺增生、胸腺瘤等常见于AChR-MG<sup>[7]</sup>,抗AChR抗体可抗胎儿型和成人型AChR。TNMG通常是一种短暂的疾病,如果母亲有选择性地抑制胎儿型AChR功能的抗体,其所生的婴儿可能会导致严重和持久的肌病特征,通常伴有胎儿关节挛缩,这被称为胎儿AChR失活综合征<sup>[8]</sup>。Oxkoui等<sup>[9]</sup>报道了1例33岁AChR抗体阳性的母亲所生的三个孩子都因罹患TNMG入住新生儿重症监护病房(NICU),并经治疗肌无力症状改善,长期的随访发现三个孩子在后期出现了不同程度的语言障碍和听力损失。也有研究发现并发胸腺瘤的MG病人RyR抗体存在高表达,并且当RyR抗体阳性的晚发型MG病情更严重<sup>[10]</sup>,但是RyR抗体阳性的病例在TNMG中比较罕见。该患儿临床症状虽然较重,治疗过程中给予呼吸机辅助呼吸,但治疗过程顺利,病情恢复快,病情危重程度与其血清AChR及RyR抗体双阳性无明显相关性,因此在这两种抗体均阳性的病例中病情是否也重于单独抗体阳性,以及是否更易合并胸腺瘤等,仍需未来长期的随访及研究。

治疗方面,症状较轻的患儿主要为支持治疗,包括留置胃管喂养及辅助通气。新生儿MG的发生与母亲MG严重程度和抗体浓度之间尚未发现密切的相关性,因此根据母亲MG的情况很难预测新生儿MG的发生和严重程度<sup>[11]</sup>,且因患儿呼吸困难和吞咽困难多在生后48~72 h内出现<sup>[12]</sup>,故建议MG母亲所生新生儿均转入NICU密切监护至少3 d。在喂养方面应鼓励MG母亲母乳喂养<sup>[13]</sup>。药物治疗方面主要包括胆碱酯酶抑制剂、免疫调节和免疫抑制药物。免疫调节和免疫抑制是较有效的药物治疗方法,但是免疫调节和免疫抑制通常有更大的副作用,轻度患儿可酌情使用胆碱酯酶抑制剂,重症患儿可行静脉注射免疫球蛋白和血浆置换治疗<sup>[14]</sup>。新生儿Fc受体(FcRn)靶向剂是一种新的治疗MG的方法,通过拮抗新生儿Fc受体导致循环IgG和特异性自身抗体的快速减少,FcRn靶向剂的治疗潜力已经在MuSK-MG小鼠模型中得到证实<sup>[15]</sup>。该患儿住院期间给予小剂量的溴吡斯的明片口服1毫克/次,2次/天,并予机械通气、鼻饲管喂养、静脉营养补液支持等治疗,病情逐渐好转,生后1周撤机,并逐渐过渡至全胃肠喂养,出院后继续口服溴吡斯的明片2周后停药。停药的时间与其母亲抗体在患儿

体内的消失速度有关系,研究显示,母体的抗体降解时间大约在2周,部分可持续数月<sup>[12]</sup>。

综上所述,尽管TNMG发病率低,90%TNMG的患儿在两个月内完全康复,无后遗症,但该病严重时可引起呼吸衰竭甚至死亡,少数新生儿会发展成幼儿MG<sup>[16]</sup>。临床上双抗体阳性的MG较为罕见,尤其是AChR及RyR抗体均阳性的目前暂未见报道,双抗体阳性MG病情往往重于单抗体阳性的MG,不同的自身抗体可能对新生儿MG有不同的作用,故特异性自身抗体的检测对于孕产妇、胎儿和新生儿MG的诊断和处理尤为重要。少部分TNMG会出现AChR失活综合征,导致永久的残疾,因此对于有TNMG病史的患儿应长期随访肌病体征及有无构音障碍或听力障碍的<sup>[17]</sup>,以给予早期治疗,改善预后。

### 参考文献

- [1] PERAGALLO JH. Pediatric myasthenia gravis [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2017,24(2):116-121.
- [2] 安丽娅,王旭,周礼香,等.妊娠合并重症肌无力的临床研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021,13(5):6-8.
- [3] JOHANNA H,EMMA C.An update: myasthenia gravis and pregnancy[J]. *Neurologic clinics*, 2018,36(2):355-365.
- [4] 中国免疫学会神经免疫分会.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(1):1-12.
- [5] 刘举,连志云,陈虹西,等.乙酰胆碱受体抗体和肌肉特异性酪氨酸激酶抗体双阳性的重症肌无力13例临床分析[J]. *华西医学*, 2018,33(6):696-702.
- [6] ISHIKAWA H, TANIGUCHI A, II Y, et al. Double-seropositive myasthenia gravis with acetylcholine receptor and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibodies associated with invasive thymoma [J]. *Neuromuscular Disorders*, 2017, 27 (10) : 914-917.
- [7] 张尊伟,关羽佳,李明明,等.肌肉特异性酪氨酸激酶抗体阳性重症肌无力研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(2) : 154-158.
- [8] GILHUS NE, HONG Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence [J]. *European Journal of Neurology*, 2018,25(12):1402-1409.
- [9] OSKOU M, JACOBSON L, CHUNG WK, et al. Facetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2008,71(24):2010-2012.
- [10] 母艳蕾,张华,陈海波,等.不同抗体分型的重症肌无力特点分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019,26(2) : 103-109.
- [11] 宋阳,尹弘霖,黄启坤.新生儿暂时性重症肌无力一例[J]. *中国小儿急救医学*, 2020,27(9):719-720.
- [12] DUCCI RDP, KAMOY KAY CS, HERNANDEZ FUSTES OJ, et al. Myasthenia gravis during pregnancy: what care should be taken? [J]. *Arq Neuropsiquiatria*, 2021,79(7):624-629.
- [13] 唐荣,李力.妊娠期重症肌无力对母儿的影响及诊治[J]. *中华*

- 华产科急救电子杂志, 2019, 8(2): 93-96. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2019.02.007.
- [14] 陶亮, 黄志. 儿童重症肌无力治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 59-63.
- [15] WOLFE GI, WARD ES, DE HAARD H, et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis [J]. J Neurol Sci, 2021, 430: 118074. DOI: 10.1016/j.jns.2021.118074.
- [16] SHIGEO I. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in neonatal myasthenia gravis [J]. Pediatrics and Neonatology, 2021, 62(6): 581-590.
- [17] GILHUS NE, HONG Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(12): 1402-1409.
- (收稿日期: 2021-11-04, 修回日期: 2021-12-26)

引用本文: 蒋慧, 杨树坤, 乔伟. 肺泡蛋白沉着症 1 例并文献复习[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 388-391. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.041.



◇ 临床医学 ◇

## 肺泡蛋白沉着症 1 例并文献复习

蒋慧, 杨树坤, 乔伟

作者单位: 皖北煤电集团总医院(蚌埠医学院第三附属医院)呼吸与危重症医学科, 安徽 宿州 234000

**摘要:** **目的** 探讨肺泡蛋白沉着症(PAP)发病原因、临床特征、肿瘤标志物的动态变化、大容量全肺灌洗术的临床疗效及安全性、提高临床医生对肺泡蛋白沉着症的认识、减少漏诊、误诊。**方法** 回顾性分析 1 例肺泡蛋白沉着症病人 2020 年 9 月至 2021 年 3 月共 3 次在皖北煤电集团总医院呼吸与危重症医学科住院的临床资料(包括吸烟史、职业暴露、临床表现、胸部影像学、肺功能、电子支气管镜检查、实验室检查、大容量全肺灌洗的临床疗效及安全性)。**结果** 吸烟及职业暴露是 PAP 的易患因素之一, 临床症状缺乏特异性; 胸部高分辨率 CT(HRCT)提示“铺路石征”, 并呈“地图样”分布; 肺功能提示一氧化碳(CO)弥散功能重度减低, 限制性通气功能障碍; 血气分析提示低氧血症并过度通气; 肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)轻度升高, 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA211)明显升高, 随着病情好转, 数值逐渐下降。共进行 3 次大容量双肺同期灌洗术, 病人临床症状及影像学均明显好转。**结论** PAP 是一种罕见的呼吸系统疾病, 临床表现缺乏特异性, 容易误诊, 大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉着症安全、有效、值得临床推广应用。

**关键词:** 肺泡蛋白沉着症; 一氧化碳; 临床表现; 全肺灌洗术

### A case of alveolar protein deposition and literature review

JIANG Hui, YANG Shukun, QIAO Wei

*Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group (The Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College), Suzhou, Anhui 234000, China*

**Abstract:** **Objective** To investigate the pathogenesis, clinical characteristics, dynamic changes in tumor markers, clinical efficacy and safety of large-volume whole-lung lavage, improve clinicians' understanding of alveolar proteinosis, and reduce missed diagnosis and misdiagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP). **Methods** Retrospective analysis of clinical data (including smoking history, occupational exposure, clinical manifestations, chest imaging, pulmonary function, 2 electronic bronchoscopy, laboratory tests, clinical efficacy and safety of high volume whole lung lavage) of a patient with alveolar protein deposition who was admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the Wanbei Coal and Electric Power Group General Hospital on a total of three occasions from September 2020 to March 2021. **Results** Smoking and occupational exposure are factors that predispose individuals to PAP, and clinical symptoms are not specific. High-resolution CT of the chest (HRCT) indicated "paving stone signs" with a "map-like" distribution. Lung function suggested a severe reduction in carbon monoxide (CO) diffusion and restrictive ventilation. Blood gas analysis suggested hypoxemia and hyperventilation. Tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) was slightly increased, and cytokeratin 19 fragment (CYFRA211) was significantly increased, with values gradually decreasing as the condition improved. A total of 3 simultaneous high-volume double lung lavage procedures were performed, and the patient showed significant improvement in clinical symptoms and imaging. **Conclusion** PAP is a rare respiratory disease with a lack of specificity in clinical manifestations that is easily misdiagnosed. High-volume whole lung lavage is safe, effective and worthy of clinical application in the treatment of alveolar proteinosis.

**Key words:** Pulmonary alveolar proteinosis; Carbon monoxide; Clinical manifestations; Whole lung lavage