

·病例报告·

帕金森病合并重症肌无力1例[☆]阳礼* 李方明* 陈小武* 张红鸭*[◎]

【摘要】报道1例80岁帕金森病(Parkinson disease, PD)合并重症肌无力(myasthenia gravis, MG)男性患者,6年前因运动迟缓、静止性震颤外院诊断PD,口服多巴丝肼及吡贝地尔缓释片治疗。1月前因出现左眼睑下垂入院,新斯的明试验阳性,检测抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体阳性,符合MG诊断标准,应用糖皮质激素及溴吡斯的明治疗MG症状显著改善,但PD症状有所加重,在MG改善后停用溴吡斯的明,加用多巴丝肼后患者PD症状改善,随访3年患者病情控制平稳。PD合并MG较为罕见,结合文献复习阐述其可能的共病机制及治疗策略,以期提高临床医生对此合并症的全面认识与诊治能力。

【关键词】帕金森病 重症肌无力 共病机制 治疗策略 溴吡斯的明 多巴丝肼

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

A case report of Parkinson disease complicated with myasthenia gravis. YANG Li, LI Fangming, CHEN Xiaowu, ZHANG Hongya. Department of Neurology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, China. Tel: 0755-21839127.

【Abstract】 This case report described an 80-year-old male patient with Parkinson disease (PD) complicated with myasthenia gravis (MG). Six years ago, the patient was diagnosed with PD based on the motor symptoms including bradykinesia and static tremor and treated with levodopa-benserazide and piribedil sustained-release tablets. He was admitted to the hospital due to left eyelid ptosis one month ago. The result of Neostigmine test was positive and anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies of serum was positive, which met the diagnostic criteria for myasthenia gravis (MG). The symptom of MG improved significantly after treatment with glucocorticoid and pyridostigmine but the PD symptoms worsened. The symptoms of PD were improved after withdrawal of pyridostigmine and use of the levodopa-benserazide and his condition maintained stable at 3 years of follow-up. The PD complicated with MG was fairly rare. We also reviewed the literature on the possible comorbidity mechanism and treatment strategies to improve the comprehensive understanding and ability of diagnosis and treatment of clinicians.

【Keywords】 Parkinson disease Myasthenia gravis Comorbidity Treatment strategies Pyridostigmine Levodopa-benserazide

帕金森病(Parkinson disease, PD)是神经系统常见变性疾病,主要表现为运动迟缓、静止性震颤及肌强直,治疗药物主要包括左旋多巴复合制剂、多巴胺受体激动剂、抗胆碱能药、单胺氧化酶B型抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂等^[1]。重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是神经-肌肉接

头传递障碍的自身免疫性疾病,主要表现为波动性肌无力,眼外肌受累明显,主要治疗包括胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、静注人免疫球蛋白、血浆置换等^[2]。PD合并MG较为罕见,二者在部分药物治疗上存在相互影响,现报道深圳大学总医院诊治的1例PD合并MG患者,旨在提高神经内科医师对此合并症的全面认识。

1 临床资料

患者,男,80岁,“左眼睑下垂1个月余”入院。患者诉1月余前被发现左眼睑下垂,上抬无力,症状有波动,疲劳后加重,休息后有改善,存在晨轻暮重现象,无肢体无力,无吞

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.07.007

[☆] 广东省基础与应用基础研究基金面上项目(编号:2021A1515220074)

* 深圳大学总医院神经内科(深圳 518055)

[◎] 通信作者(E-mail: hongya_zhang99@126.com)

咽及呼吸困难,无头痛、眼痛、视物重影等不适,外院行新斯的明试验结果阳性。既往史:6年前因运动迟缓、震颤被诊断为PD,规律服多巴丝肼片(0.125 g,4次/日)、吡贝地尔缓释片(25 mg,2次/日),症状平稳。有高血压、冠心病、慢性肾功能不全、痛风、前列腺增生、支气管哮喘等病史多年。

体格检查:体温36.6℃,脉搏82次/分,呼吸20次/分,血压145 mmHg/66 mmHg,心肺腹(-)。神经系统:神志清楚,言语流利,对答切题(语速缓慢),双眼各向运动正常,无复视,左眼睑重度下垂(上睑缘遮盖角膜7 mm),余脑神经查体未见异常,四肢肌力5级,四肢肌张力齿轮样增高,双侧轮替试验笨拙,共济运动未见异常,四肢腱反射正常,病理征阴性,深浅感觉未见异常,右上肢静止性震颤(可见搓丸样动作),运动迟缓,步距变小,摆臂减少。脑膜刺激征阴性。眼疲劳试验阳性。抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体4.920 nmol/L(参考值<0.500 nmol/L),抗肌联蛋白(Titin)抗体1.567(参考值<1),抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)抗体、抗电压门控钙通道(voitagedated calcium channels, VGCC)抗体正常。抗中性粒细胞胞质抗体阳性(+).肌酐124.600 μmol/L(参考值58~110 μmol/L)。三大常规、肝功能、肌酶、凝血四项、电解质、血糖、血沉、甲状腺功能、感染四项等未见异常。血清神经节苷脂抗体阴性。心电图、胸部CT平扫未见异常。头颈部CTA:颅内、外动脉硬化。颅脑+眼眶MRI:双侧额、顶叶皮质下白质高信号,脑萎缩;眼眶MRI未见异常。重复神经电刺激及神经传导速度未见异常。新斯的明试验阳性。结合患者肌无力症状体征及辅助检查,定位为神经-肌肉接头,定性为自身免疫性;根据《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》,诊断为重症肌无力,美国重症肌无力基金会(myasthenia gravis foundation of America, MGFA)临床分型I型^[2]。结合患者既往运动障碍相关病史,定位锥体外系,定性变性,依据《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[3],诊断为临床确诊的帕金森病。最终诊断:重症肌无力(MGFA I型);帕金森病;冠状动脉粥样硬化性心脏病;高血压;慢性肾功能不全;支气管哮喘;前列腺增生;痛风。完善相关检查后给予醋酸泼尼松片(60 mg,1次/日)、硫唑嘌呤片(50 mg,2次/日)免疫治疗,给予溴吡斯的明片(60 mg,3次/日)对症治疗改善眼睑无力症状。考虑MG发病不排除与PD治疗药物有关,遂将多巴丝肼片逐渐减停,继续吡贝地尔缓释片(50 mg,2次/日)改善PD症状。治疗8 d后患者眼睑下垂症状明显改善(遮盖角膜上缘3 mm),PD症状控制可。治疗1个月后,患者眼睑下垂完全缓解,眼疲劳试

验阴性,但运动迟缓症状较前明显,四肢肌张力仍高。调整治疗方案为醋酸泼尼松片(55 mg,1次/日,每周减1片)、硫唑嘌呤片(50 mg,2次/日)、吡贝地尔缓释片(50 mg,2次/日)、多巴丝肼片(0.0625 g,3次/日)。2个月后,因出现皮疹停用硫唑嘌呤片,调整治疗方案为醋酸泼尼松片(30 mg,1次/日,每周减1片)、吡贝地尔缓释片(50 mg,2次/日)、多巴丝肼片(0.0625 g,3次/日,较前减量)。5个月后病情稳定,复查抗AChR抗体:0.475 nmol/L;抗Titin抗体:0.151,醋酸泼尼松片减量至(15 mg,1次/日)。免疫治疗6个月后因上呼吸道感染,患者自行停用醋酸泼尼松片与溴吡斯的明片。建议感染控制后酌情应用其他免疫抑制剂预防MG进展或复发,患者因担忧感染风险未再服免疫治疗药物。之后根据PD情况调整用药。随访3年,患者无肌无力复发及进展,持续服多巴丝肼片(0.125 g,3次/日)、吡贝地尔缓释片(50 mg,2次/日),病情平稳,生活可自理。

2 讨论

PD和MG合并出现极其罕见,预估患病率约3/600万^[4]。该病例为高龄男性患者,确诊PD 6年,持续服左旋多巴复合制剂及多巴胺受体激动剂治疗,1月前出现波动性眼肌无力,诊断为MGFA I型^[2],即眼肌型MG(ocular MG, OMG)。研究显示,年龄是PD与MG共病发生的危险因素之一,目前报道PD合并MG患者均发病较晚,大部分MG患者以眼睑下垂、复视等表现为首发症状,发病特点与本例患者类似^[5]。30%~80%的OMG患者可在2~3年内进展为全身型MG(generalized MG, GMG),女性患者、合并胸腺瘤、抗Musk抗体阳性、抗AChR抗体阳性及其高抗体滴度、未使用糖皮质激素治疗均是OMG转化为GMG的高危因素,未进展为GMG的OMG通常具有良性临床病程,随访发现80%以上症状缓解或改善^[6-7]。该患者随访过程中未出现疾病复发及进展,可能与其合并高危因素较少、早期进行免疫治疗并维持半年相关。

关于PD与MG共病机制的研究尚不明确。越来越多的证据表明,免疫系统异常在PD的发病机制中发挥了重要作用。基于对人类PD患者脑活检和动物模型的自身免疫机制研究^[8]表明,黑质中存在激活的小胶质细胞及细胞免疫缺陷。先天免疫激活和继发的炎症介质释放是神经退行性疾病其他特征的重要原因之一,如病理性蛋白质聚集、细胞骨架异常、能量稳态改变、RNA和DNA缺陷、突触和网络失衡等,最终诱导神经细胞死亡^[9]。另外,α突触核蛋白(α-synuclein)是PD的主要病理标志,也是自身免疫攻击的潜

在靶点^[4]。以上研究提示,PD患者存在中枢免疫异常基础,或为继发自身免疫性疾病MG提供免疫失调背景,而中枢免疫异常如何影响外周免疫的相关机制,可能与血脑屏障破坏、氧化应激、神经功能失调、免疫细胞募集、基因易感等多种因素有关^[10-11]。目前报道PD合并MG的病例中,OMG与GMG比例相当,大多为抗AChR抗体介导,仅有个例为抗MuSK抗体介导或血清阴性MG^[12],可能与抗AChR抗体介导MG类型占据比例较高(85%左右)相关^[2]。

关于递质机制方面的研究表明,治疗MG的药物溴吡斯的明作为胆碱酯酶抑制剂,可能通过增加乙酰胆碱水平造成多巴胺-乙酰胆碱两种递质平衡失调而诱发或加重PD^[4]。该假说关于递质失衡的理论与我们在该例患者诊治过程中观察到的临床现象一致:患者应用糖皮质激素及溴吡斯的明可使MG症状显著改善,但同时减停多巴丝肼后PD症状有所加重,继而在MG症状改善后停用溴吡斯的明,加用多巴丝肼治疗后患者PD症状改善。这与ZHANG^[4]等报道的个例临床表现一致。本例患者在MG症状缓解后持续行免疫治疗基础上,再次减量应用多巴丝肼治疗PD并未使得MG原有症状加重,提示左旋多巴复合制剂对MG可能影响较小,具体机制尚不明确,待进一步研究证实^[4,13]。据报道,治疗PD药物盐酸苯海索可通过竞争性抑制乙酰胆碱受体位点或直接干扰肌肉终板细胞膜离子电位而阻断神经-肌肉接头传递导致肌无力^[13]。在该患者PD合并MG的共病治疗随访中,未涉及该类药物应用,或与其MG症状控制良好相关。

综上所述,PD合并MG共病机制复杂,治疗方案应遵循个体化用药原则,二者治疗的平衡点是临床做好共病长期、有效、安全管理的关键。在MG的治疗策略中,免疫抑制剂、靶向生物制剂如靶向B细胞、补体C5、靶向B细胞激活因子等^[2],可显著改善MG症状、预防其进展及复发,同时有助于减少甚至停止胆碱酯酶抑制剂的使用,从而避免PD症状加重。最新研究显示,免疫治疗、物理治疗、基因治疗、干细胞疗法等新技术在PD中的探索与应用^[11,14],可减少拟多巴胺类药物使用的不良反应,有助于兼顾PD与MG治疗的平衡点。本例仅为个例报道,PD合并MG的治疗与预后观察存在局限性,进一步大样本的临床研究对于该共病机制与转归的探索或可提供指导价值。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志,2020, 53(12): 973-986.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [4] ZHANG Q, XU E, LI H F, et al. Parkinson's disease and comorbid myasthenia gravis: a case report and literature review[J]. Front Neurol, 2024, 14: 1303434.
- [5] MAO Z, NIE Q, XUE Z, et al. Coexistence of Parkinson's disease and myasthenia gravis: A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2024, 28(1): 282.
- [6] WONG S H, PETRIE A, PLANT G T. Ocular Myasthenia Gravis: Toward a Risk of Generalization Score and Sample Size Calculation for a Randomized Controlled Trial of Disease Modification [J]. J Neuroophthalmol, 2016, 36(3): 252-258.
- [7] MELSON A T, MCCLELLAND C M, LEE M S. Ocular myasthenia gravis: updates on an elusive target[J]. Curr Opin Neurol, 2020, 33(1): 55-61.
- [8] HEIDARI A, YAZDANPANAH N, REZAEI N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 135.
- [9] CASTRO-GÓMEZ S, HENEKA M T. Innate immune activation in neurodegenerative diseases[J]. Immunity, 2024, 57(4): 790-814.
- [10] LABANDEIRA-GARCIA J L, LABANDEIRA C M, GUERRA M J, et al. The role of the brain renin-angiotensin system in Parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 22.
- [11] MUKHERJEE A, BISWAS S, ROY I. Immunotherapy: An emerging treatment option for neurodegenerative diseases[J]. Drug Discov Today, 2024, 29: 103974.
- [12] ALBASSAM M S, THABET S A, HMOUD M, et al. Anti-Muscle Specific Kinase (Anti-MuSK) Positive Myasthenia Gravis Overlapping With Parkinson's Disease: A Challenging Diagnosis[J]. Cureus, 2021, 13(5): e14839.
- [13] XIE H, LIU Y, SCHMIDT C, et al. Therapeutic Effect and Side Effects of Pharmacotherapy in Patients With Parkinson Disease and Myasthenia Gravis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series Studies[J]. Clin Ther, 2024, 46(3): 275-284.
- [14] ELSWORTH J D. Parkinson's disease treatment: past, present, and future[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(5): 785-791.

(收稿日期:2024-05-06 录用日期:2024-07-27)

(责任编辑:甘章平)