



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性IgM相关性周围神经病1例报告

徐丽玲, 宋乐, 常桂林, 袁颖

引用本文:

徐丽玲, 宋乐, 常桂林, 袁颖. 抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性IgM相关性周围神经病1例报告[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 557-561.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220958>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

精氨酸试验中C肽释放水平与2型糖尿病合并无症状周围神经病变的相关性

Relationship between C-peptide release level in arginine test and type 2 diabetes mellitus with asymptomatic peripheral neuropathy
中国临床医学. 2019, 26(4): 513-517 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190412>

2型糖尿病周围神经病变的危险因素及神经元特异性烯醇化酶的相关性

Risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and correlation of neuron-specific enolase
中国临床医学. 2018, 25(5): 724-727 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180311>

伴颅神经受累的抗接触蛋白相关蛋白1抗体阳性的郎飞结旁疾病1例报告

Paranode disease with anti-contactin-associated protein-1 antibody and cranial nerve involvement: a case report
中国临床医学. 2022, 29(2): 303-307 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220094>

糖尿病相关眼表疾病研究进展

Research progress of diabetes-related ocular surface diseases
中国临床医学. 2020, 27(2): 331-336 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192094>

造血干细胞移植后神经系统并发症的临床分析

Clinical study of the nervous system complications after hematopoietic stem cell transplantation
中国临床医学. 2016, 23(6): 776-781 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160604>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220958

· 病例报告 ·

抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性 IgM 相关性周围神经病 1 例报告



徐丽玲¹, 宋 乐^{1,2}, 常桂林^{1,2}, 袁 颖^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院老年病科, 厦门 361015

2. 复旦大学附属中山医院老年病科, 上海 200032

引用本文 徐丽玲, 宋 乐, 常桂林, 等. 抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性 IgM 相关性周围神经病 1 例报告 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 557-561. XU L L, SONG L, CHANG G L, et al. Anti-myelin-associated glycoprotein antibody positive IgM related peripheral neuropathy: a case report[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(3): 557-561.

[关键词] 抗髓鞘相关糖蛋白抗体; IgM 型 M 蛋白血症; 周围神经病

[中图分类号] R 745 [文献标志码] B

Anti-myelin-associated glycoprotein antibody positive IgM related peripheral neuropathy: a case report

XU Li-ling¹, SONG Le^{1,2}, CHANG Gui-lin^{1,2}, YUAN Ying^{1,2*}

1. Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen 361015, Fujian, China

2. Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] anti-myelin-associated glycoprotein antibody; IgM-type M-proteinemia; peripheral neuropathy

抗髓鞘相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG) 抗体阳性 IgM 相关性周围神经病 (peripheral neuropathy, PN) 在临床并不常见, 易被漏诊或误诊为其他 PN 或 M 蛋白相关性疾病。现将我科收治的 1 例抗 MAG 抗体阳性 PN 患者诊治情况报告如下, 以提高临床医师对该病的认识。

1 病例资料

1.1 患者病史 患者男性, 63 岁, 2021 年 7 月 12 日因“四肢远端麻木 1 年余”入院。2020 年 6 月, 患者无明显诱因下出现四肢远端麻木, 伴双足底感觉减退, 呈袜套感。11 月 16 日, 患者于外院行肌电图, 提示双侧正中神经、腓总神经、胫神经运动神经受损, 双侧正中神经、尺神经、腓浅神经、足底内侧神经、腓肠神经感觉神经受损, 双侧正中神经 F 波潜伏期延长, 双侧胫神经 H 反射未引出。实验室检查: 肌酸激酶 385 U/L。头颅 MRI: 脑内

多发腔隙性脑梗死。遂给予针灸理疗, 甲钴胺、鼠神经生长因子营养神经, 贝前列素改善微循环等治疗, 症状稍有缓解。2021 年 3 月起, 患者接受中药治疗, 症状未显著改善。

1.2 肌电图、一般检查 2021 年 5 月 31 日, 患者于我院就诊, 复查肌电图: (1) 上下肢多发性周围神经损害电生理表现, 感觉和运动纤维均受累, 轴索变性可能性大; (2) 双侧正中神经腕部中度损害之电生理表现。患者既往有乙肝和肺结节病史。体格检查: 神志清楚、气平、语言流利, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 腹软, 无压痛及反跳痛, 双下肢无明显水肿。四肢肌力 V 级, 双侧腱反射减低, 四肢远端袜套样针刺觉减退, 病理征阴性。实验室检查: D-二聚体 1.11 mg/L, 肌酸激酶 271 U/L, CA724 14.1 U/mL, 血常规、肝肾功能、电解质、心肌标志物、甲状腺激素、细胞免疫、其他肿瘤标志物未见异常。乙肝病毒 DNA 低于正

[收稿日期] 2022-06-08 [接受日期] 2023-01-18

[作者简介] 徐丽玲, 住院医师. E-mail: 872091850@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: yuan.ying@zs-hospital.sh.cn

常下限。因CA724升高,2021年7月进一步行胃镜检查,未见恶性病灶。全身PET/CT未见明显肿瘤灶及骨髓瘤累及证据。

1.3 免疫检查 血清蛋白电泳见可疑M蛋白;免疫固定电泳阳性,显示IgM- κ 型M条带,M蛋白浓度0.5 g/L,M蛋白百分比0.8%。免疫球蛋白定量:IgM 2.32 g/L,IgG、IgA、IgE、IgG4正常。自身抗体:抗SAE1/2抗体IgG阳性,其余阴性。血清游离轻链: κ 轻链24.29 mg/L(正常值3.3~19.4 mg/L), λ 轻链15.45 mg/L(正常值5.71~26.3 mg/L), κ/λ 比值1.57(正常值0.26~1.65);尿 κ 轻链、 λ 轻链正常。

1.4 脑脊液、骨髓穿刺检查 2021年7月14日患者行脑脊液检查。脑脊液常规:蛋白细胞分离,蛋白定性试验(±),红细胞0个/mm³、白细胞6个/mm³;脑脊液生化:蛋白质0.77 g/L,葡萄糖4.2 mmol/L,氯化物124.3 mmol/L,乳酸脱氢酶(LDH)16.8 U/L,腺苷脱氨酶(ADA)阴性。脑脊液微生物:细菌、真菌涂片及细菌培养示抗酸杆菌阴性。脑脊液副肿瘤14项抗体阴性。脑脊液周围神经病18项抗体检测:抗MAG抗体IgM 1:3.2;血清抗MAG抗体IgM 1:1 000(转染细胞法)。

为进一步明确诊断行骨髓穿刺检查,骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒系、红系、巨核细胞系三系增生活跃,形态尚可,涂片中见0.5%幼稚淋巴细胞,偶见浆细胞。骨髓活检未见异常细胞,骨髓MYD88基因L265P突变(+),突变比例0.61%(数字PCR法)。骨髓流式细胞学检查:未检测到明显的急性白血病、高危MDS及淋巴瘤、骨髓瘤相关免疫表型异常证据。骨髓染色体核型正常。

1.5 诊断、治疗、随访 结合所有的检查结果,血液科会诊诊断为意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS),建议一般随访无须特殊治疗。神经内科会诊诊断为抗MAG阳性IgM相关性PN,建议给予激素或免疫球蛋白冲击治疗。由于利妥昔单抗治疗临床经验不足,患者要求暂缓治疗继续观察病情变化。出院后给予甲钴胺营养神

经,患者自行中药及针灸治疗,随访11个月时四肢感觉障碍同前、无明显加重,肌力V级。定期随访血免疫固定电泳IgM- κ 型M条带,M蛋白浓度0.4~0.6 g/L,血免疫球蛋白IgM 2.50~2.69 g/L,肾功能、血红蛋白保持正常。

2 讨论

本病为慢性病,以周围神经感觉障碍为主要临床表现,肌电图提示周围运动及感觉神经损害,免疫学检查提示IgM型M蛋白血症,脑脊液及血清抗MAG抗体明显升高,完善骨髓穿刺及全身PET/CT排除其他血液病和恶性肿瘤,最终诊断为抗MAG抗体阳性IgM相关性PN。

2.1 MAG和抗MAG抗体 MAG是一种存在于中枢和周围神经髓鞘的相对分子量为100 kDa的糖蛋白,可维持髓鞘和轴索的结构和功能完整。抗MAG的IgM抗体识别结合MAG上的特定位点人自然杀伤因子1(human natural killer-1, HNK-1),激活补体并诱导脱髓鞘^[1]。Lombardi等^[2]发现,抗MAG神经病的患者神经活检显示脱髓鞘病变,髓鞘变宽,且髓鞘上有抗MAG的IgM沉积。将患者的全血清或纯化抗MAG的IgM抗体注入猫周围神经,2~9 d可引起补体依赖性脱髓鞘和传导阻滞。此外,在鸡体内静脉注射抗MAG的IgM抗体,可导致周围神经节段性脱髓鞘,并导致髓鞘分裂,IgM沉积在髓鞘外层,其模式与在人类神经病中观察到的模式相似,证实抗MAG的IgM抗体的致病作用^[3]。本例患者脑脊液抗MAG抗体IgM 1:3.2;血清抗MAG抗体IgM 1:1 000。

2.2 抗MAG抗体阳性PN临床表现 抗MAG抗体阳性的IgM型PN主要表现为慢性进行性对称性周围感觉、运动神经脱髓鞘病变。患者大多以感觉损伤为主,表现为周围感觉异常、感觉性共济失调、姿势性震颤^[4];可有轻度运动神经受累,主要累及下肢远端^[5]。约24%的患者有不典型的临床特征,如肢体近端肌力减退、上肢受累,病情呈亚急性进展^[6];少数患者累及中枢神经系统。肌电图检查常提示神经远端脱髓鞘,表现为感觉和运动神经潜伏期延长,神经传导速度减慢,严重

时可表现为脱髓鞘继发轴索变性。Boscarino 等^[7]报道 1 例抗 MAG 抗体阳性患者,亚急性起病,表现为下肢感觉障碍和共济失调,躯体感觉诱发电位显示下肢中枢传导时间(CTT)延长,肌电图提示周围感觉和运动神经受累,考虑存在轴索变性。经皮质类固醇治疗,感觉症状暂时缓解,CTT 恢复正常。随着病情进展,抗 MAG 抗体阳性 IgM 相关性 PN 患者可出现严重手颤、步态共济失调或两者兼有。研究^[8]显示,神经病变发病后 5 年、10 年和 15 年的致残率分别为 16%、24% 和 50%。脱髓鞘、高龄、缺乏治疗是残疾恶化的危险因素,而性别、共济失调和基线震颤水平、血清中抗 MAG 抗体和 IgM 蛋白浓度并非疾病预后相关预测因素^[9]。本病例为老年男性,表现为周围感觉异常,肌力正常,肌电图提示多发性周围神经损害,感觉和运动纤维均受累。对于该类患者,应注重抗 MAG 抗体的检测,提高检出率,早诊断、早治疗。

2.3 抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 的诊断 目前,抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 没有明确的诊断标准,诊断依据为典型的临床表现、肌电图检查结果、IgM 型 M 蛋白血症和抗 MAG 抗体滴度。MAG 抗体阳性患者中,一部分患者临床表现不典型,通常与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)的典型表现相似。为区分抗 MAG 抗体阳性的脱髓鞘神经病与 CIDP, Doneddu 等^[10]基于临床和电生理特征开发了一种诊断评分方法(CIDP-MAG 评分,表 1)。其中,抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 的评分为 1~5, CIDP 的评分为 -7~-1。然而, CIDP-MAG 评分的诊断效能尚需要大样本量的临床研究证实。

2.4 抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 的治疗 该病目前尚无标准治疗方案,临床上使用利妥昔单抗、静脉免疫球蛋白、血浆置换、皮质类固醇或免疫抑制剂等清除抗 MAG 抗体或减少其产生。对于出现步态共济失调、跌倒和肌肉无力的患者,尤其应尽早治疗,避免发生轴索变性,造成永久性损害^[11]。

表 1 CIDP-MAG 评分

条目	得分
支持抗MAG抗体阳性PN的特征	
长度依赖模式(症状和体征开始于四肢远端,不累及近端肢体-躯干-面部),对称,感觉多发性神经病为主	2
共济失调	1
震颤	1
至少 2 种不同运动神经的TLI≤0.25	1
支持CIDP的特征	
复发-缓解病程或急性-亚急性临床发作	- 1
近端肌肉无力	- 3
肌电图示运动神经阻滞	- 3

MAG:抗髓鞘相关糖蛋白;PN:周围神经病;TLI:远端潜伏期指数;CIDP:慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病。

2.4.1 抗 CD20 单抗 一篇 2018 年发表的文献^[3]根据既往 15 年接受利妥昔单抗治疗的超过 200 例患者的累积数据,分析得出利妥昔单抗对 30%~50% 的患者有效。该药可能通过抑制 IgM 和抗 MAG 抗体发挥作用^[3,12]。上述研究显示,对利妥昔单抗反应良好的患者起病时的电生理参数比无反应者更好,说明感觉神经的早期电生理下降可能是一种“危险信号”。对于电生理反应差的患者,可以早期给予利妥昔单抗,以延缓疾病进展^[5,13];对于单独使用激素、环磷酰胺、氟达拉滨、苯达莫司汀疗效差的患者,可以联合使用利妥昔单抗^[14]。高学敏等^[15]对 5 例抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 患者使用利妥昔单抗、环磷酰胺、地塞米松联合化疗,治疗后患者的神经症状得到改善, IgM 水平下降。然而,利妥昔单抗合适的剂量及疗程尚不明确。研究^[16-17]报道,利妥昔单抗会加重抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 患者的神经症状,可能与免疫调节失衡和促炎细胞因子释放有关,这些细胞因子使血液神经屏障的渗透性增加,使抗体进入神经内^[18],但这种病情恶化罕见或具有自限性。另一抗 CD20 单抗奥比妥珠单抗,相比利妥昔单抗能引起更强的 B 细胞耗竭,但由于潜在毒性,使用存在争议^[19-20]。2 例对利妥昔单抗反应差的抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 患者,采用奥比妥珠单抗分别治疗 6 个月和 12 个月后,患者的神经病变症状没有得到改善^[20]。

2.4.2 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 研究^[21]显示,布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼对于存在

MYD88 基因突变的抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 患者可能有效,血液系统和神经系统的反应率高。本病例 MYD88 基因突变阳性,可尝试使用伊布替尼治疗。

2.4.3 其他治疗 对于急性起病和严重神经功能恶化的患者,血浆置换可迅速清除血中抗 MAG 抗体,使神经功能迅速改善^[22]。初期使用免疫球蛋白的疗效微乎其微,不作为治疗首选^[23]。研究^[24]显示,模拟 HNK-1 表位、中和致病性抗 MAG 抗体的抗原特异性治疗,可以迅速去除小鼠体内抗 MAG 抗体,但该治疗手段尚处于探索中,需进一步临床研究来验证。血清抗 MAG IgM 抗体及 M 蛋白浓度的相对减少与临床改善相关,病情急性恶化与短暂的抗 MAG 抗体滴度增加相关,抗 MAG 抗体可作为观察患者治疗反应的预测因子^[25]。本病例有乙肝病史,不适合激素冲击治疗,而利妥昔单抗临床使用经验不足,免疫球蛋白疗效不确定、费用较高,故均未选择。患者暂缓治疗出院后自行针灸及中药治疗,随访 11 个月时症状无加重,血清 M 蛋白浓度无明显增加,感觉症状同前,无四肢乏力。但本病例起病年龄偏大,未给予针对性治疗,病情有恶化倾向,需密切随访症状及各项指标变化。

综上所述,抗 MAG 抗体阳性相关性 PN 罕见,对于出现 M 蛋白血症伴周围神经病变的患者应进一步完善抗 MAG 抗体检测,提高检出率,尽早诊断、减少漏诊。该病目前尚无治疗统一标准,多项研究建议将利妥昔单抗作为一线治疗方案,但需要循证医学证据支持。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] DELMONT E, ATTARIAN S, ANTOINE J C, et al. Relevance of anti-HNK1 antibodies in the management of anti-MAG neuropathies[J]. J Neurol, 2019, 266(8): 1973-1979.
- [2] LOMBARDI R, ERNE B, LAURIA G, et al. IgM deposits on skin nerves in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy[J]. Ann Neurol, 2005, 57(2): 180-187.
- [3] DALAKAS M C. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11: 1756285617746640.
- [4] MAGY L, KABORÉ R, MATHIS S, et al. Heterogeneity of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 450391.
- [5] SVAHN J, PETIOT P, ANTOINE J C, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(5): 499-505.
- [6] GAZZOLA S, DELMONT E, FRANQUES J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy[J]. J Neurol Sci, 2017, 377: 144-148.
- [7] BOSCARINO M, LANZONE J, RICCI L, et al. Spinal cord impairment in anti-mag neuropathy: evidence from somatosensory evoked potentials[J]. Brain Sci, 2020, 10(5): 282.
- [8] NOBILE-ORAZIO E, MEUCCI N, BALDINI L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies[J]. Brain, 2000, 123(Pt 4): 710-717.
- [9] GALASSI G, TONDELLI M, ARIATTI A, et al. Long-term disability and prognostic factors in polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibodies[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(5): 439-447.
- [10] DONEDDU P E, RUIZ M, BIANCHI E, et al. A diagnostic score for anti-myelin-associated-glycoprotein neuropathy or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with anti-myelin-associated-glycoprotein antibody[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(2): 501-510.
- [11] DALAKAS M C. Rituximab in anti-MAG neuropathy: more evidence for efficacy and more predictive factors[J]. J Neurol Sci, 2017, 377: 224-226.
- [12] BENEDETTI L, BRIANI C, FRANCIOTTA D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy[J]. Neurology, 2008, 71(21): 1742-1744.
- [13] TANG M A H, MATHIS S, DUFFAU P, et al. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French cohort[J]. J Neurol, 2020, 267(2): 561-571.
- [14] VISENTIN A, PRAVATO S, CASTELLANI F, et al. From biology to treatment of monoclonal gammopathies of neurological significance[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(6): 1562.

- [15] 高学敏, 贾鸣男, 钱敏, 等. 抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性IgM相关性周围神经病 11 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(11): 901-905. GAO X M, JIA M N, QIAN M, et al. Anti-myelin-associated glycoprotein antibody positive IgM monoclonal gammopathy related peripheral neuropathy: 11 cases and literature review[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(11): 901-905.
- [16] BROGLIO L, LAURIA G. Worsening after rituximab treatment in anti-mag neuropathy[J]. Muscle Nerve, 2005, 32(3): 378-379.
- [17] STORK A C J, NOTERMANS N C, VRANCKEN A F J E, et al. Rapid worsening of IgM anti-MAG demyelinating polyneuropathy during rituximab treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2013, 18(2): 189-191.
- [18] VO M L, MARTIN P, LATOV N. Correlation of changes in gait parameters, with phenotype, outcome measures, and electrodiagnostic abnormalities in a patient with anti-MAG neuropathy after exacerbation and improvement[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2015, 17(1): 22-26.
- [19] BRIANI C, VISENTIN A, SALVALAGGIO A, et al. Obinutuzumab, a new anti-CD20 antibody, and chlorambucil are active and effective in anti-myelin-associated glycoprotein antibody polyneuropathy[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(2): 371-375.
- [20] RAKOCEVIC G, MARTINEZ-OUTSCHOORN U, DALAKAS M C. Obinutuzumab, a potent anti-B-cell agent, for rituximab-unresponsive IgM anti-MAG neuropathy[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5(4): e460.
- [21] CASTELLANI F, VISENTIN A, CAMPAGNOLO M, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib improves anti-MAG antibody polyneuropathy[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020, 7(4): e720.
- [22] BARON M, LOZERON P, HAREL S, et al. Plasma exchanges for severe acute neurological deterioration in patients with IgM anti-myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) neuropathy[J]. J Neurol, 2017, 264(6): 1132-1135.
- [23] DALAKAS M C. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile[J]. Pharmacol Ther, 2004, 102(3): 177-193.
- [24] ALIU B, DEMEESTERE D, SEYDOUX E, et al. Selective inhibition of anti-MAG IgM autoantibody binding to myelin by an antigen-specific glycopolymer[J]. J Neurochem, 2020, 154(5): 486-501.
- [25] HÄNGGI P, ALIU B, MARTIN K, et al. Decrease in serum anti-MAG autoantibodies is associated with therapy response in patients with anti-MAG neuropathy: retrospective study[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9(1): e1109.

[本文编辑] 殷悦, 贾泽军