

自身免疫性疾病致横纹肌溶解 1 例报道

山西医科大学第二医院 高敏慧 高奋 乔玉峰*,太原 030001

关键词 自身免疫性疾病;横纹肌溶解

中图分类号 R685.5 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20190227

横纹肌溶解症是指一系列影响横纹肌细胞膜、膜通道及其能量供应的多种遗传性或获得性疾病导致的横纹肌损伤,细胞膜完整性改变,细胞内容物(如肌红蛋白、肌酸激酶、小分子物质等)漏出,多伴有急性肾衰竭及代谢紊乱^[1]。过量运动、肌肉挤压伤、缺血、代谢紊乱、极端体温、药物、毒物、自身免疫性疾病、感染等均可导致其发生。横纹肌溶解症可致肌痛、肌无力、急性肾衰竭,但累及心肌的病例少有报道,现报道 1 例相关病例的诊疗经过,并结合文献复习,以提高对自身免疫性疾病所致横纹肌溶解心肌受累的认识。

病例资料

患者男,64 岁,主因“双眼睑交替下垂 2 月余,肌痛 13 d,气短、双下肢水肿 7 d”于 2017 年 11 月 1 日入院。患者 2017 年 8 月出现左侧眼睑下垂,有眼球活动受限,伴重影,视力下降,无晨轻暮重,不伴颈软、四肢肌无力、肌痛,无吞咽困难、饮水呛咳等,后眼睑下垂交替出现。2017 年 10 月因右上腹阵发性绞痛入院,完善检查后,诊断“急性胆囊炎”,给予“奥硝唑、头孢哌酮他唑巴坦”抗感染治疗 10d 出院。10 月 17 日出现肌痛,以颈背部及四肢为著,无发热、皮疹、肌无力及关节肿痛,无咳嗽、气短、吞咽困难、饮水呛咳,就诊于某医院,化验肌酶明显升高。10 月 23 日出现气短,平卧时明显,伴双下肢可凹性水肿,有间断咳嗽、咳白色泡沫痰。10 月 28 日出现饮水呛咳,无明显吞咽困难,且肌痛渐加重,复查肌酶较前明显升高。2017 年 10 月 31 日 11PM 活动时突发剑突下疼痛,无大汗,持续约 3 h,查心电图示 II III AVF 导联呈 QS 波,V1 ~ V3 导联 ST 段抬高 0.1 ~ 0.2 mv,见图 1。血肌钙蛋白(cTnI) 7.63 ng/mL。患者既往有 2 型糖尿病病史 5 年,有“急性心肌梗死”及支架置入术[3 枚,冠状动脉左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD),右冠状动脉

(right coronary artery, RCA)],术后规律口服阿司匹林 100 mg/d,氯吡格雷 75 mg/d,阿托伐他汀 20 mg/d 治疗 3 年,口服至 2017 年 9 月底自行停药。体格检查:左侧眼睑下垂,左眼球外展稍受限,右眼睑可上抬,右眼球活动可,睑结膜无苍白,巩膜无黄染,双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏。左肺呼吸音粗,可闻及湿啰音,心音低钝,心率 102 次/min,偶可闻及早搏,未闻及病理性杂音。颈背部压痛阳性,双手背肿胀,压痛阳性,右侧腰骶部压痛阳性,四肢无畸形,四肢肌肉压痛阳性,肌力及肌张力稍降低,双下肢对称可凹性水肿。实验室检查:血常规:白细胞(WBC) $10.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) $8.02 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 159 g/L,血小板(PLT) $287 \times 10^9/L$;谷丙转氨酶(ALT) 235 U/L;肌酸激酶(CK) 5083.81 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 199.80 U/L,血清乳酸脱氢酶(LDH) 941.80 U/L,羟丁酸脱氢酶(HBDH) 761.20 U/L,cTnI 7.63 ng/mL,肌红蛋白 2895.06 ng/mL;尿素氮(BUN) 9.78 mmol/L,肌酐(Cr) 88.76 $\mu\text{mol/L}$;尿常规葡萄糖(++) ,蛋白(-) ,潜血(+),血红细胞沉降率(ESR) 30 mm/h;p-ANCA 1:20,c-ANCA 阴性,病毒系列、肌炎抗体谱(抗 U1-snRNP,抗 JO-1,抗 PM-scl,抗 Mi-2,抗 Ku)阴性。动态心电图示完全性右束支传导阻滞,阵发性室速,偶发房性早搏,偶发室性早搏。心脏彩超示 EF 53%,左室壁节段性运动异常(下、后壁)。胸部 CT 示双肺下叶陈旧性改变,右肺下叶近胸膜处局部轻度间质性改变,双侧胸膜增厚伴左侧胸膜钙化。

考虑急性心肌梗死不能除外,先后给予阿司匹林、氯吡格雷抗血小板聚集,依诺肝素钠注射液抗凝,托拉塞米、托伐普坦利尿,重组人脑利钠肽降低心脏前后负荷,改善心力衰竭症状,头孢哌酮舒巴坦、替考拉宁抗感染,氨溴索雾化平喘,多烯磷脂酰胆碱保肝等治疗,患者肌痛缓解,仍感气紧,左眼睑下垂,鉴于患者入院后气紧,不能平卧,未行介入治疗。2017 年 11 月 3 日 9AM 心电监护出现阵发性室速,动态心电图示:心率 150 ~ 170 次/min,单形性宽

* 通信作者:乔玉峰,E-mail:qiaoyufeng1222@163.com

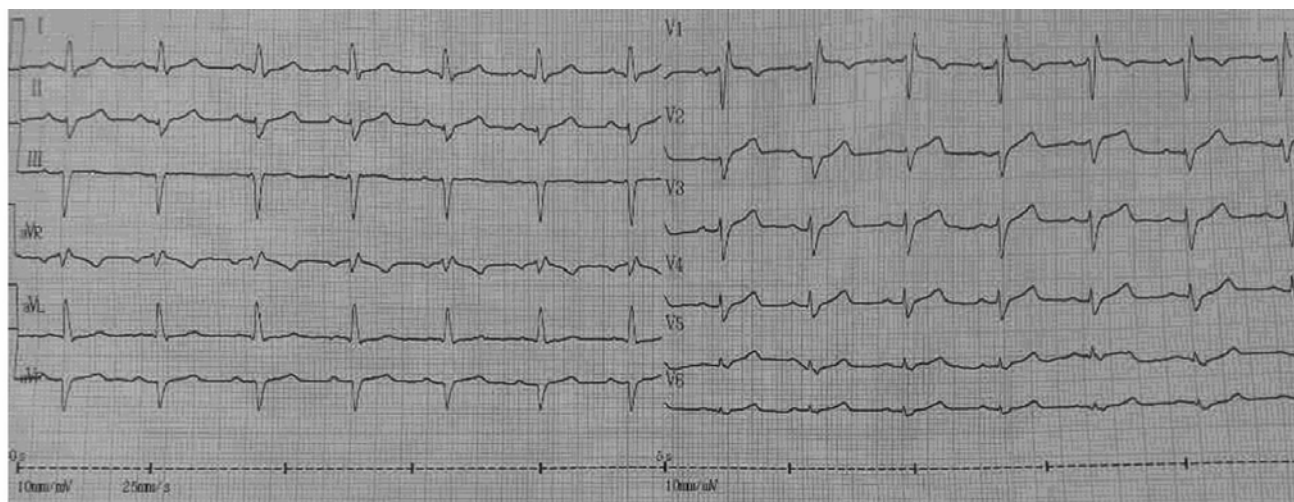


图1 患者入院时心电图

QRS波,室速持续时间约30 s左右,患者仍感气紧,无胸憋、心悸等,先后给予比索洛尔、胺碘酮(静脉+口服)及利多卡因、美西律、心律平等治疗,阵发性室速仍频繁发作,且持续时间逐渐延长至40 min。11月6日复查:CK 184 U/L,CK-MB 19.6 U/L,LDH 359.00 U/L,HBDH 344.00 U/L,cTnI 0.05 ng/mL,肌红蛋白 117.0 ng/mL,N端脑钠肽前体(NTpro-BNP) 1417.70 pg/mL,BUN 8.7 mmol/L,Cr 147 μ mol/L,谷草转氨酶(AST) 39.1 U/L,ALT 28.7 U/L,化验指标除肾功能继续恶化外,其余指标好转,但因室速控制不佳,行冠脉造影示原有支架通畅,未见新出现的罪犯血管,暂不考虑急性心肌梗死,由于诊断尚不明确,建议患者于11月13日转上级医院继续治疗。

后随访该患者,2017年11月13日就诊于北京协和医院,查血WBC 15.78×10^9 /L,CK 5572 U/L,cTnI 166.305 ng/mL,NT-proBNP 7221 pg/mL,Cr 142 μ mol/L,肌电图示双上肢周围神经损害,上下肢F波未引出,肌电图未见肌源性损害,肌肉活检示肌源性改变,与肌电图结果不符,结合患者病史,经多学科会诊考虑免疫介导性疾病可能性大,心肌受累,阵发性室速,心功能IV级,重症肌无力(眼肌受累),冠状动脉硬化性心脏病(三支病变),2型糖尿病 糖尿病肾病可能 糖尿病周围神经病变可能,右下肢肌间静脉血栓,予静脉滴注甲泼尼龙 80mg $\times$ 2d, 500mg $\times$ 2d, 80mg $\times$ 1d, 静脉滴注人免疫球蛋白 20g $\times$ 5d。11月15日突发室上速伴室内传导阻滞,胺碘酮效果差,给予150 J同步电复律转窦,11月21日再发室速,予100 J同步电复律转窦,11月27日给予甲泼尼龙 80mg $\times$ 2d, 60mg $\times$ 3d, 40mg $\times$ 5d,12月1日予复方环磷酰胺(为环磷酰胺 50 mg,人参茎叶总皂苷 50mg 复合制剂)50 mg 隔日1次,床旁血

透5次,后转当地医院,继续甲泼尼龙 20mg $\times$ 12d,以醋酸泼尼松 30mg/d 维持,效果尚可。2017年12月29日~2018年1月8日血小板逐渐由 48×10^9 /L 降至 14×10^9 /L,且皮肤逐渐出现瘀斑、瘀点,以四肢及前胸为著,无牙龈出血、呕血、黑便、血尿等,遂再次入住我院,完善检查心脏彩超:左室下壁、后壁,右室游离壁运动异常,右房右室大,三尖瓣关闭不全,肺动脉高压(中度),胸部CT可见多发空洞,痰培养:革兰阴性球杆菌(卅),鲍曼不动杆菌(++) ,EBV-DNA 1.1×10^3 IU/mL(荧光定量PCR方法检测血浆)。考虑血小板减少与自身免疫性疾病或病原体感染有关,给予抗病毒、抗真菌感染、激素、静脉滴注人免疫球蛋白治疗后,病情好转,复查PLT $40 \sim 60 \times 10^9$ /L,其余指标较稳定。

讨论

他汀类降脂药为羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,对横纹肌有直接毒性,患者常表现为肌痛,血肌酸激酶显著增高(超过正常上限10倍),并常引起急性肾衰竭。曾有学者观察59例口服他汀类降脂药物治疗的患者,发现辛伐他汀引起横纹肌溶解发病率最高,共35例(59.32%),用药至发病最短时间为12h,最长超过10年,多数累计用药时间>1年^[2]。本病例口服他汀类药物治疗3年,病程中因“胆囊炎”病史,曾予抗生素治疗,存在他汀类药物或药物相互作用以及特殊感染等原因,在停用他汀类药物后,给予对症治疗,血肌酸激酶明显降低,但是后续出现心律失常、肾功能恶化,不符合单一的药物因素所致横纹肌溶解这一推测。

患者入院心电图II III AVF导联可见病理性Q波,V₁~V₃ ST段抬高,cTnI一过性升高,因cTnI仅

存在于心房和心室肌中,具有更高的对心肌损伤监测的特异性^[3,4],结合患者行冠脉造影未见新鲜犯罪血管,更倾向于支持自身免疫性疾病所致心肌损害。Diederichsen 等^[5]指出心脏事件是特发性炎性肌病患者死亡的主要原因。该研究结果显示,与健康对照组相比,多发性肌炎/皮肌炎患者左室舒张功能障碍较多,QRS 和 QT 间隔更长,有肌细胞特异性或相关自身抗体的存在。本患者存在左室壁运动障碍,除与陈旧性心肌梗死相关外,不能除外自身免疫性疾病所致心肌损害。

患者有双眼睑交替下垂的临床表现,超过 1/2 重症肌无力患者以眼肌型发病,其中以眼外肌无力所引起的非对称性上睑下垂和双眼复视为首发症状者占 50%,还可出现交替性或双侧上睑下垂、眼球活动障碍,通常瞳孔大小正常^[6]。重症肌无力的发生与发展有赖于抗乙酰胆碱受体(AChR)CD4+T 细胞的活化,及其与 B 细胞相互作用产生高亲和力的特异性 AChR 抗体有关。特异性 AChR 抗体通过激活补体系统、促进 AChR 降解,以及 AChR 功能阻滞等机制损害神经肌肉接头的结构与功能^[7]。除了特异性 AChR 抗体外,部分重症肌无力患者的体内还存在肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)抗体,通过破坏 AChR 在肌小管的聚集、减少其数目而诱发产生重症肌无力临床症状。值得注意的是, Simpson^[8]曾指出重症肌无力常合并其他自身免疫性疾病,如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或桥本氏甲状腺炎等,可惜本病例未能明确归入某一种自身免疫性疾病,但合并重症肌无力的诊断比较明确。

阵发性室性心动过速为恶性心律失常之一,绝大多数发生于有严重心肌损害者,需在短时间内予以控制,否则可导致室颤而猝死。该患者入院第 4 日出现阵发性室速,先后给予多种抗心律失常药物,均未能控制,考虑为自身免疫性疾病累及心肌损害引起室速。治疗上,如室速伴有明显的血液动力学障碍,应立即电复律。如果症状很明显,必要时当早搏在 4 000~5 000 个/24h 以上也可以考虑导管消融治疗,本例患者动态心电图室早总数 7003 个(6.7%),多次发作时均无症状,但药物治疗后阵发性室速仍频繁发作,符合药物治疗无效的持续性单形性室性心动过速,可采用导管射频消融治疗^[9],同时除了基础心脏病的治疗外,可考虑植入埋藏式心脏复律除颤器预防心脏的猝死。本病例由于后续出现室上性心动过速伴室内差异性传导,先后给予 150J 和 100J 同步电复律转窦,同时激素及免疫抑制

剂积极治疗原发病后,心律失常未再出现。

患者在疾病后期出现血小板减少,当时肺部感染明确,EBV-DNA 阳性,骨髓穿刺示 2.0cm×3.0cm 髓膜上共计巨核细胞 23 个,其中颗粒型巨核细胞 18 个、产板型 2 个、裸核型 3 个,可见小巨核,偶见双核,血小板少见。但是存在自身免疫性疾病的基础及环磷酰胺的用药史(环磷酰胺的骨髓抑制作用对白细胞较为明显,血小板减少比其他烷化剂少见,但也不能排除),所以感染、自身免疫性疾病、药物均为导致其血小板减少的可能因素。最终的治疗也是在停用可疑药物的基础上给予积极控制原发疾病及控制感染。任宏波等^[10]回顾性分析 36 例重症感染伴血小板减少患者的临床特征,发现重症感染导致的血小板减少以革兰阴性杆菌多见,骨髓象中巨核细胞成熟障碍,外周血中血小板抗体增高,临床表现非常类似免疫性血小板减少性紫癜,强力抗感染治疗及大剂量静脉免疫球蛋白、糖皮质激素治疗有效。

综上所述,本例报道的是 1 例以双眼睑交替下垂、肌痛、肌无力、胸痛为临床表现的病例,肌酶升高,入院时心电图异常,却未见心电图动态演变,后出现室速,血小板减少等诸多问题,期间辗转 3 家三甲医院诊治,多次专家讨论,最终考虑为自身免疫性疾病,心肌受累。

参考文献

- 1 Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 135.
- 2 黄惠明. 2008-2013 年他汀类药物致横纹肌溶解症文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 107-110.
- 3 Hafner G, Thome-Kromer B, Chaube J, et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure (letter) [J]. Clin Chem, 1994, 40(9): 1790-1791.
- 4 Katus HA, Haller C, Müller-Bardorff M, et al. Cardiac troponin T in end-stage renal disease patients undergoing chronic maintenance hemodialysis [J]. Clin Chem, 41(8 Pt 1): 1201-1203.
- 5 Diederichsen LP, Simonsen JA, Diederichsen AC, et al. Cardiac abnormalities in adult patients with polymyositis or dermatomyositis as assessed by noninvasive modalities [J]. Arthritis Care Res, 2016, 68(7): 1012-1020.
- 6 李柱一, 张巍. 重症肌无力发病机制和治疗的回顾与展望[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(2): 113-116.
- 7 Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future [J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 2843-2854.
- 8 Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis [J]. Scott Med J, 1960, 4: 419-436.
- 9 齐晓宇. 阵发性室性心动过速临床 36 例体会 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(3): 18-19.
- 10 任宏波, 张友山, 何蓉, 等. 重症感染相关性血小板减少的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(6): 316-317.

(2017-11-21 收稿 2018-05-12 修回)