

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.037>

· 临床病例讨论 ·

CASPR2 抗体相关的 Isaacs 综合征 1 例

张凌峰, 刘彬

(昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 昆明 650000)

[摘要] Isaacs综合征是一种因周围神经过度兴奋引起的疾病, 其特征是广泛的肌肉颤搐和僵硬。最近的研究显示CASPR2抗体可能是Isaacs综合征的致病性抗体之一。现将笔者2019年在昆明医科大学第一附属医院遇到的1例CASPR2抗体阳性的以肌肉疼痛为主要表现的Isaacs综合征报告如下。

[关键词] Isaacs综合征; CASPR2抗体; 肌肉疼痛

Isaacs syndrome with CASPR2 antibody: A case report

ZHANG Lingfeng, LIU Bin

(Department of Geriatric Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract Isaacs syndrome is a disease of peripheral nerve hyperexcitability, characterized by widespread muscle twitching and stiffness. More recent evidence suggests that CASPR2 antibody may be one of the pathogenic autoantibodies in Isaacs syndrome. We report a case of Isaacs syndrome with muscle pain as the main clinical manifestation and positive CASPR2 antibody from First Affiliated Hospital of Kunming Medical University in 2019.

Keywords Isaacs syndrome; CASPR2 antibody; muscle pain

Isaacs综合征是1961年由Isaacs首次报道而得名, 又称为神经性肌强直(neuromyotonia, NMT), 因周围神经过度兴奋引起, 临床特点是肌肉颤搐、僵硬和痉挛, 针极肌电图检查可发现自发运动单位异常放电。早期研究认为NMT是抗电压门控型钾离子通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)抗体介导的自身免疫性离子通道病^[1]。神经性肌强直患者中, 抗VGKC抗体的检出率约为40%。最近的研究^[2]发现致病的抗体并不是针对VGKC本身, 而是针对构成VGKC复合物的蛋白—接触蛋白相关蛋白-2(contactin associated protein-like 2, CASPR2)及富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(leucine-rich glioma inactivated 1, LGI1)。以

往报道的Isaacs综合征患者肌肉疼痛比较少见。现将笔者遇到的1例抗CASPR2抗体阳性的以肌肉疼痛为主要表现的Isaacs综合征报告如下。

1 临床资料

患者, 女, 30岁, 农民, 已婚。因“肢体疼痛10 d”于2019年9月2日入院。患者10 d前无明显诱因出现双下肢疼痛伴乏力, 呈持续性胀痛、牵扯痛, 疼痛第1天可行走, 但行走后疼痛加重伴胸闷, 第2天疼痛加重, 无法行走, 5 d前疼痛蔓延至背部及双上肢, 至当地医院予止痛针(具体不详)治疗无缓解。1 d前嘴唇、舌、喉部麻木, 在外院

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-31

通信作者 (Corresponding author): 刘彬, Email: 531833264@qq.com

行颈、胸、腰椎MR提示腰段多发棘突间高信号改变,考虑棘间韧带炎,予腰部贴膏药无缓解,血常规、肝肾功能、电解质、CRP、心肌酶、心电图、骨盆、胸部CT、心脏超声未见异常,后至我院急诊科予地佐辛肌注,自觉嘴唇、舌、喉部麻木缓解,但疼痛无减轻,自觉全身有肌肉跳动感,夜间因疼痛不能入睡。既往史无特殊。体格检查:心、肺、腹未见异常。因疼痛轮椅代步,不能行走,四肢肌张力正常,四肢肌力4+级,双上肢腱反射(++),双下肢腱反射(-),病理反射(-),感觉查体未见异常。

辅助检查:脑脊液常规、生化、细胞学、免疫球蛋白、PCR全套、TORCH全套正常。甲状腺微粒体抗体22.46%,甲状腺球蛋白抗体64.63%。肌酶、ANA16项、ANCA、肿瘤标志物、ESR检测未见异常。血清CASPR2抗体阳性(1:10),脑脊液CASPR2抗体阴性。心电图、头颅MRI、腹部B超未见异常。四肢肌电图未见异常。

该患者考虑为Isaacs综合征,给予加巴喷丁0.3 g,每日3次,治疗无效,换用普瑞巴林75 mg BID疼痛稍减轻,但仍不能行走;予醋酸泼尼松60 mg/d口服,免疫球蛋白0.4g/(kg·d)输注5 d,患者疼痛及肌肉颤搐明显缓解,可自主下地活动。

2 讨论

Isaacs综合征是一种少见的周围神经来源的自发性异常肌纤维活动为特征的疾病。本病的特征包括:1)任何年龄均可发病,中青年男性多见^[3],本病发病机制尚不完全清楚,可能与肿瘤、自身免疫、放射损伤、药物及毒物的暴露等相关;2)肌肉颤搐是该病最常见的表现,主要表现为肉眼可见的肌肉跳动,沿肌纤维纵轴方向波动性起伏或蠕动,睡眠、静息状态、麻醉时肌肉颤搐不会消失;3)肌肉痉挛和强直,多为无痛性,也可有痛性痉挛,痛性痉挛可作为首发症状,寒冷、主动运动时会加重^[4],因肌肉强直腱反射可减弱或消失,无扣击性肌强直;4)自主神经症状以多汗最常见,还可伴体位性低血压、心动过速、便秘等;5)肌电图的特点为二联、三联或多联突发的运动单位电位,发放间隔时间不等,频率为50~300 Hz^[5];6)肌活检无明显特异性改变;7)细胞膜稳定剂如卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁等有良好的治疗效果。

本例患者为青年女性,属于常见发病年龄,以肌肉疼痛为主要表现,有持续性的肌肉颤搐,

睡眠中不消失,有该病的特征性表现,其双下肢腱反射消失考虑与肌肉收缩强直有关。虽其肌电图无特征性异常表现,但患者血清CASPR2抗体阳性,是目前发现的与Isaacs综合征相关的抗体之一,故诊断该患者为Isaacs综合征。约2/3的病例CASPR2抗体在外周产生,测定血清CASPR2抗体比脑脊液更敏感^[6],该患者血清抗体阳性而脑脊液阴性与报道^[6]相符。既往报道的大部分Isaacs综合征患者鲜有肌肉疼痛,而孟强等^[7]报道的7例及韩晶晶等^[8]报道的1例Isaacs综合征患者出现明显的肌肉疼痛,本例患者肌肉疼痛也很明显,有学者^[9]将其归于痛性痉挛,认为可能与肌肉过度活动导致肌肉组织相对缺血和代谢产物堆积有关。此外,Hunt等^[10]研究显示CASPR2抗体通过减少Kv1通道的表达引起感觉神经元兴奋性增高,产生神经性疼痛,这可能也是该患者疼痛的原因。

Isaacs综合征诊断需与僵人综合征和肌源性肌强直综合征鉴别。僵人综合征的肌肉强直在入睡后消失,肌电图表现为拮抗肌群出现持续性运动电位发放,神经干阻滞消失或减弱,地西泮治疗有效^[11],而对Isaacs综合征无效。本例患者肌肉颤搐及疼痛症状在睡眠时不消失,故不考虑僵人综合征。先天性肌强直等肌源性肌强直综合征的肌电图有特征性肌强直改变,而Isaacs综合征为神经源性肌强直。

用膜稳定剂治疗Isaacs综合征效果良好^[12],特别是卡马西平和加巴喷丁。但研究发现,Isaacs综合征与自身免疫性疾病密切相关,考虑为免疫源性的患者需给予免疫调节治疗。临床报道血浆置换、糖皮质激素、免疫球蛋白及免疫抑制剂等均有一定的疗效^[13]。该患者给予膜稳定剂疗效甚微。结合该患者甲状腺功能异常、CASPR2抗体阳性,考虑其发病与自身免疫相关,故给予糖皮质激素、免疫球蛋白治疗后取得了良好的效果。

参考文献

1. 马维娅,吴士文,陈振需.神经性肌强直[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2008(3):214-217.
MA Weiya, WU Shiwen, CHEN Zhenxu. Neuromyotonia[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2008(3): 214-217.
2. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 133: 185-197.

3. Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome: A review[J]. Muscle Nerve, 2015, 52(1): 5-12.
4. 项慧芳, 吴秀书. 获得性神经性肌强直的诊治进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(12): 1855-1859.
XIANG Huifang, WU Xiushu. Progress in diagnosis and treatment of acquired neuromyotonia[J]. Journal of Modern Medicine and Health, 2018, 34(12): 1855-1859.
5. 许春伶, 伍文清, 李伟荣, 等. 神经性肌强直的临床及肌电图表现[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(1): 56-60.
XU Chunling, WU Wenqing, LI Weirong, et al. Neuromyotonia: characteristics of clinical manifestations and electromyogram[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 14(1): 56-60.
6. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients[J]. Ann Neurol, 2017, 82(1): 79-92.
7. 孟强, 赵忠, 张蕾, 等. 以肌肉疼痛为主要表现的Isaacs综合征 7例[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(5): 312-313.
MENG Qiang, ZHAO Zhong, ZHANG Lei, et al. Isaacs syndrome with muscle pain as the main clinical A series of seven cases[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2009, 15(5): 312-313.
8. 韩晶晶, 付松泉. 神经性肌强直1例并文献复习[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(7): 298.
HAN Jingjing, FU Songquan. Neuromyotonia a case and review of literatures[J]. Chinese Community Doctors, 2012, 14(7): 298.
9. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology[M]. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 1566.
10. Hunt MA, Nascimento DSM, Bersellini Farinotti A, et al. Autoantibodies hurt: transfer of patient-derived CASPR2 antibodies induces neuropathic pain in mice[J]. Neuron, 2018, 97(4): 729-731.
11. Maddison P. Neuromyotonia[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(10): 2118-2127.
12. Hurst RL, Hobson-Webb LD. Therapeutic implications of peripheral nerve hyperexcitability in muscle cramping: a retrospective review[J]. J Clin Neurophysiol, 2016, 33(6): 560-563.
13. Merchut MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders[J]. Neurol Clin, 2010, 28(4): 941-959.

本文引用: 张凌峰, 刘彬. CASPR2抗体相关的Isaacs综合征1例[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3317-3319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.037

Cite this article as: ZHANG Lingfeng, LIU Bin. Isaacs syndrome with CASPR2 antibody: A case report[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3317-3319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.037