

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

高学敏¹ 贾鸣男¹ 钱敏² 任海涛² 张路¹ 沈恺妮¹ 曹欣欣¹ 李剑¹

¹中国医学科学院北京协和医院血液内科 100730; ²中国医学科学院北京协和医院神经内科 100730

通信作者:李剑, Email: lijian@pumch.cn

【摘要】 目的 提高对罕见的抗髓鞘相关糖蛋白(MAG)抗体阳性的IgM相关性周围神经病(IgM-PN)的认识。方法 总结2014年1月至2019年4月北京协和医院诊断的11例抗MAG抗体阳性的IgM-PN患者的临床特点、实验室检查、治疗方案和预后。结果 11例患者中,男8例,女3例,中位发病年龄63(52~77)岁。其中9例患者以远端肢体麻木起病,6例伴肌力减退。神经传导速度检查示,均为周围神经脱髓鞘损害,以下肢感觉神经损害为主,6例伴慢性轴索损害。11例患者均存在血清IgM型单克隆免疫球蛋白,6例为IgM κ 型,3例为IgM λ 型,2例为IgM κ /IgG κ 双克隆型。3例患者继发于巨球蛋白血症。11例患者的血清抗MAG抗体均为阳性。9例患者接受利妥昔单抗单药或联合化疗,治疗后7例患者的神经症状稳定或改善。结论 抗MAG抗体阳性的IgM-PN是一种罕见的M蛋白相关性疾病。对于伴IgM型M蛋白的周围神经病患者,应常规筛查抗MAG抗体。基于利妥昔单抗的治疗可作为其一线治疗方案。

【关键词】 抗髓鞘相关糖蛋白抗体; 周围神经病; 单克隆免疫球蛋白血症; 华氏巨球蛋白血症

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.003

Anti-myelin-associated glycoprotein antibody positive IgM monoclonal gammopathy related peripheral neuropathy: 11 cases and literature review

Gao Xuemin¹, Jia Mingnan¹, Qian Min², Ren Haitao², Zhang Lu¹, Shen Kaini¹, Cao Xinxin¹, Li Jian¹

¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

【Abstract】 Objective To improve the understanding of rare anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) positive IgM monoclonal gammopathy related peripheral neuropathy (IgM-PN). **Methods** Eleven cases of IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody positive neuropathy diagnosed since 2014 in Peking Medical Union College Hospital were summarized. The medical records including clinical manifestation, lab results, treatment and prognosis were analyzed. **Results** Among the 11 patients (8 male and 3 female), the median onset age is 63 years old (range from 52 to 77 years old). The peripheral neuropathy of 9 patients were characterized by distal onset of numbness, 6 patients suffered from muscle weakness. The nerve conduction velocity study indicated that all 11 patients had demyelinating peripheral nerve damage, which was sensory predominant and more severe in lower limbs, 6 of them had secondary axonal damage. Monoclonal IgM gammopathy was identified in all 11 patients, among which 6 were IgM κ , 2 IgG κ and IgM κ bi-clonal, 3 IgM λ . Three patients were diagnosed with Waldenström's macroglobulinaemia. The anti-MAG-IgM antibody was positive in all 11 cases. After diagnosis, 9 patients received combination chemotherapy including rituximab or rituximab treatment alone. The monoclonal IgM level declined significantly in 7 patients. The neuropathy was stable or improved. **Conclusions** Anti-MAG antibody positive IgM-PN is a rare M protein related disease. In peripheral neuropathy with undetermined etiology, we suggest to screen M protein and anti-MAG antibody. Chemotherapy including rituximab or rituximab alone is recommended as first-line therapy.

【Key words】 Anti-myelin-associated glycoprotein antibody; Peripheral neuropathy; Monoclonal

gammopathy; Waldenström macroglobulinaemia
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.003

周围神经病(PN)是单克隆免疫球蛋白(M蛋白)血症相关性疾病的常见临床表现,可出现于POEMS综合征、轻链型淀粉样变、冷球蛋白血症等疾病。抗髓鞘相关糖蛋白(MAG)抗体阳性的IgM相关性PN(IgM-PN)是一种以血清中存在单克隆IgM型免疫球蛋白和抗MAG抗体、下肢感觉神经异常为主要特征的M蛋白相关性疾病。该病较为罕见,诊断依赖于特殊的血清学检测,容易被误诊为其他PN或M蛋白相关性疾病。我们总结了11例我院近5年确诊的抗MAG抗体阳性的IgM-PN患者的临床资料,以提高血液科医师对该病的认识。

病例与方法

一、病例

收集并回顾性分析2014年1月至2019年4月在我院确诊的11例抗MAG抗体阳性的IgM-PN患者的临床资料。所有患者均符合以下诊断标准:①典型PN的临床表现和神经传导速度改变;②血清存在IgM型单克隆免疫球蛋白;③血清抗MAG抗体阳性。

二、方法

1. 临床评估:回顾性分析患者的基线资料,包括病史、体格检查、血常规检查、肝肾功能检查、免疫球蛋白含量测定、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、尿免疫固定电泳、血清游离轻链、骨髓涂片及活检、骨髓MYD88^{L265P}基因突变检测、肌电图及神经传导速度检查、影像学检查。

2. 华氏巨球蛋白血症(WM)的诊断标准^[1]:①外周血中存在IgM型M蛋白;②骨髓中发现淋巴浆细胞浸润;③除外其他类型的非霍奇金淋巴瘤;④存在肿瘤侵犯或M蛋白引起的相关症状。

3. 抗MAG-IgM抗体检测:以稳定共转染人类MAG亚型1前体肽段和半乳糖基木糖基蛋白-3-β-葡萄糖醛酸基转移酶1的HEK293细胞作为检测基质,野生型HEK293细胞作为阴性对照基质。

4. 随访:通过门诊、住院病历或电话随访,随访截止日期为2019年5月1日。

5. 疗效评价:疗效包括神经疗效及血液学疗效:①神经疗效:主要依据神经查体及患者主观感受;②血液学疗效:参考WM的疗效评价标准进行评价^[1]。

结 果

1. 临床特征:患者的临床表现、实验室检查、影像学检查结果及诊断见表1。11例患者中,男8例,女3例。中位发病年龄63(52~77)岁。发病至诊断的中位时间为18(3~72)个月。9例(81.8%)患者的首发症状为四肢远端(指尖、趾尖)对称性麻木,逐渐向近端扩展,直至表现为双侧膝关节远端、肘关节远端感觉减退。1例(9.1%)患者的首发症状为四肢对称性无力,伴指尖麻木。1例(9.1%)患者的首发症状为双下肢无力,无肢端麻木。6例(54.5%)患者同时存在行走不稳。全部患者的肌张力均正常,8例(72.7%)患者存在双下肢腱反射减低;9例(81.8%)患者有双下肢膝关节远端和(或)双上肢肘关节远端针刺觉减退或消失,关节位置觉、音叉振动觉减退;1例(9.1%)患者双下肢膝关节远端痛觉过敏。5例(45.5%)患者伴四肢远端肌力减退,1例(9.1%)患者仅双下肢肌力减退。7例患者进行了血清IgM水平的检测,中位IgM水平为7.36(1.89~15.20)g/L,IgA和IgG水平均正常。11例患者均经免疫固定电泳证实存在M蛋白,其中6例(54.5%)为IgM κ型,3例(27.3%)为IgM λ型,2例(18.2%)为IgM κ及IgG κ双克隆。9例患者进行了血清蛋白电泳检测,中位M蛋白水平为5.00(0.60~26.40)g/L。8例患者有脑脊液检查结果,其中5例(62.5%)伴脑脊液蛋白升高,中位脑脊液蛋白水平为0.83(0.16~1.33)g/L(正常值范围0.15~0.45 g/L)。4例患者进行了骨髓MYD88^{L265P}突变检测,2例(50%)阳性。

2. 肌电图及神经传导速度:11例(100%)患者神经传导速度检查表现为远端运动及感觉神经潜伏期延长、传导速度减慢,提示为周围神经的脱髓鞘改变。其中10例(90.9%)以下肢和感觉神经受累为主;1例(9.1%)下肢感觉、运动神经均显著受累,上肢以感觉神经受累为主。6例(54.5%)伴神经传导波幅减低,提示合并轴索损害。

3. 诊断:全部患者血清抗MAG-IgM型抗体均为阳性,3例(27.3%)患者诊断为WM。

4. 治疗:11例患者的治疗方案、神经疗效及血液学疗效见表2。9例患者(81.8%)已接受或拟接受含利妥昔单抗的治疗,其中7例采用DRC方案

(利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松)联合化疗(利妥昔单抗 375 mg/m²,第1天;地塞米松 20 mg,第1天;环磷酰胺 100 mg/m²,第1~5天;1个疗程),中位化疗周期为4(0~6)个疗程。2例患者采用利妥昔单抗单药(375 mg/m²,每周1次,4周)。1例患者采用单纯糖皮质激素治疗,1例患者未行任何治疗(表2)。

5. 转归:中位随访5(0~34)个月,2例(18.2%)失访。7例已接受DRC方案或利妥昔单抗单药化疗患者的神经症状稳定或有所改善,M蛋白水平中位下降3.4 g/L。在停药后随访的过程中,仅1例(14.3%)患者再次出现IgM型M蛋白水平上升,其神经症状也较治疗结束时加重。

讨 论

单克隆免疫球蛋白血症合并PN是一组高度异质性疾病。引起PN的单克隆免疫球蛋白血症按照M蛋白的类型可分为:①IgM-PN,包括冷球蛋白血症、抗MAG抗体阳性的IgM-PN;②非IgM-PN,包括POEMS综合征、轻链型淀粉样变等。也可以按照M蛋白在PN发病中的作用将其分为:①M蛋白或其组分沉积相关的PN,如轻链型淀粉样变;②M蛋白作为自身抗体效应引起的PN,如抗MAG抗体阳性的IgM-PN;③M蛋白介导的血管炎效应引起的PN,例如冷球蛋白血症;④M蛋白与PN的发生有关,但具体机制尚不明,如POEMS综合征;⑤蛋

表1 11例抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性的IgM相关性周围神经病患者的临床特点

例号	性别	发病年龄(岁)	发病至诊断时间(月)	首发症状	浅/深感觉	运动功能	脑脊液蛋白(g/L)	心电图及神经传导速度检查	SPE(g/L)	IFE	抗MAG抗体滴度	MYD88 ^{L265P} 突变	基础疾病诊断
1	男	52	48	四肢麻木,行走不稳	减退	正常	0.85	脱髓鞘继发慢性轴索损害	1.90	IgM κ	1:100	NA	-
2	女	64	48	四肢麻木、无力,行走不稳	减退	双下肢肌力IV级	1.04	脱髓鞘继发慢性轴索损害	4.30	IgM κ	1:100	NA	WM
3	男	59	72	双下肢麻木,行走不稳、走路踩棉花感;双手腕以远麻木	减退	双下肢肌力Ⅲ~Ⅳ级	0.81	脱髓鞘为主	26.40	IgM κ, IgG κ	1:32	NA	-
4	男	77	3	双下肢麻木,行走不稳	减退	正常	1.33	脱髓鞘为主	13.94	IgM κ, IgG κ	1:32	阴性	WM
5	男	64	3	四肢进行性麻木无力、行走踩棉花感	减退	双上肢远端肌力IV ⁻ 级,其余肢体肌力IV ⁺ 级	1.33	脱髓鞘为主	NA	IgM κ	1:100	NA	-
6	男	60	18	四肢麻木,伴过电样疼痛	减退	正常	NA	脱髓鞘为主	5.00	IgM κ	1:100	阳性	-
7	女	53	20	双下肢麻木,逐渐累及双上肢;行走异常以踝远端为主	减退	正常	NA	脱髓鞘为主	NA	IgM λ	1:32	NA	-
8	男	67	72	四肢麻木、无力,行走不稳	消失	足肌力Ⅱ级	0.16	脱髓鞘继发慢性轴索损害	0.60	IgM λ	1:100	阴性	-
9	男	72	10	四肢无力,伴指尖麻木	正常	双上肢近端肌力V ⁻ 级,远端肌力V级;双下肢肌力V级	0.32	脱髓鞘继发慢性轴索损害	10.50	IgM λ	1:32	阳性	WM
10	女	59	12	下肢无力,不伴麻木	双下肢膝关节以远痛觉过敏,其他正常	双下肢肌力IV级;双上肢肌力V级	0.36	脱髓鞘继发慢性轴索损害	9.31	IgM κ	1:100	NA	-
11	男	63	18	双下肢麻木	减退	正常	NA	脱髓鞘继发慢性轴索损害	4.50	IgM κ	1:100	NA	-

注:SPE:血清蛋白电泳;IFE:血清免疫固定电泳;NA:无数据;-:无;WM:华氏巨球蛋白血症

表2 11例抗髓鞘相关糖蛋白抗体阳性的IgM相关性周围神经病患者的治疗和转归

例号	确诊前治疗方案	确诊后治疗方案	治疗结束时	治疗结束时	治疗结束距	末次随访时	末次随访时
			神经病学疗效	血液学疗效评价	末次随访时间(月)	较治疗结束时神经病学疗效	血液学疗效评价
1	糖皮质激素	DRC方案×2个疗程	改善	PD	33	改善	CR
2	糖皮质激素+ IVIG	DRC方案×4个疗程	改善	PR	34	进展	PD
3	硫唑嘌呤、糖皮质激素	未治疗	NA	NA	NA	失访	NA
4	无	DRC方案×4个疗程	改善	SD	9	改善	SD
5	糖皮质激素	糖皮质激素	改善	NA	12	失访	NA
6	无	R×4个疗程	改善	SD	27	稳定	PR
7	糖皮质激素+IVIG	DRC方案×6个疗程(治疗中)	改善	NA	0	NA	SD
8	糖皮质激素+IVIG	R×4个疗程	改善	SD	1	稳定	SD
9	IVIG	DRC方案×6个疗程(治疗中)	改善(末次随访时)	NA	0	NA	VGPR
10	来那度胺	尚未开始	NA	NA	0	NA	NA
11	无	尚未开始	NA	NA	0	NA	NA

注: DRC方案: 利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松; IVIG: 静脉注射丙种球蛋白; R: 利妥昔单抗; CR: 完全缓解; VGPR: 非常好的部分缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; NA: 无数据

白与PN无关,如慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病合并意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)。在IgM-PN中,抗MAG抗体阳性的IgM-PN最为常见,占50%左右^[2-3]。由于此类疾病的罕见性,常被误诊或漏诊。11例患者发病至诊断的中位时间约为2年。

MAG是一种相对分子质量为100 000的糖蛋白,存在于轴突周围形成髓鞘的施旺细胞膜、施-兰切迹和内外轴索系膜,是维持髓鞘及轴索结构和功能的重要成分^[4]。1980年,Latov等^[5]首次报道PN伴单克隆IgM的抗MAG抗体病例。对抗MAG抗体阳性的IgM-PN患者的周围神经进行抗MAG染色,发现IgM与MAG可共定位于髓鞘,激活补体,导致髓鞘层间距增宽及脱髓鞘改变。在鸡或兔的脑脊液中注射患者抗MAG抗体可再现人类的上述神经病理表现。因此认为抗MAG抗体在抗MAG抗体阳性PN中有明确的致病作用^[6]。

抗MAG抗体阳性的IgM-PN一般表现为双侧对称、自远端起病且缓慢进展的PN,多以感觉神经受累为主,下肢为重,可表现为感觉异常、感觉性共济失调和姿势性震颤。而运动神经受累较轻,通常仅有远端轻微受累;颅神经受累罕见。神经传导速度检查通常表现为远端运动和感觉神经潜伏期延长,传导速度减慢,感觉神经的反应特征性减弱或消失,提示远端神经脱髓鞘改变^[7-8]。本研究的例1~8及例11患者PN的临床表现和神经传导速度均具有上述特点。但抗MAG抗体阳性PN的临床表

现和神经传导速度也存在异质性^[8]。本研究中,例9的临床表现并不典型(以四肢无力起病),但神经传导速度检查表现典型,且治疗后其神经症状有明显改善。例10的临床表现亦不典型(以双下肢无力起病),神经传导速度检查表现为下肢感觉运动神经均显著受累,上肢以感觉神经受累为主,因抗MAG抗体阳性,拟行DRC方案治疗并观察疗效。因此对于IgM-PN患者,均应筛查抗MAG抗体。

抗MAG抗体多数为IgM κ 型,少数为IgM λ 型^[3]。本研究纳入的11例患者中,3例为IgM λ 型M蛋白,其余8例均检出IgM κ 型M蛋白。抗MAG抗体相关IgM-PN的原发病可以是WM、B细胞淋巴瘤或毛细胞白血病等^[9]。诊断抗MAG相关PN依赖抗MAG抗体的检测^[7]。既往抗MAG抗体检测方法包括半定量的免疫印迹法和定量的ELISA法^[10]。应用免疫印迹法检测抗MAG抗体阳性诊断IgM相关PN的特异性和阳性预测值分别为93.2%及91.4%^[11],但临床表现及其严重程度与抗MAG抗体的滴度并无相关性^[8]。我院目前采用间接免疫荧光法,为一种半定量方法。

抗MAG抗体阳性的IgM-PN尚无标准的治疗方案,目前主要的治疗方案是基于利妥昔单抗的治疗。既往非对照研究显示,15年内共计200例抗MAG抗体阳性的IgM-PN患者接受利妥昔单抗(每周375 mg/m²×4周)单药治疗,30%~50%的患者神经症状改善^[6]。其中一项研究显示患者的IgM水平平均下降39%,抗MAG抗体滴度平均下降68%^[12]。

亦有研究使用双倍剂量,即每周750 mg/m²×4周,8例患者中4例患者症状改善、抗MAG抗体滴度下降,无显著不良反应^[13]。也有利妥昔单抗联合环磷酰胺、地塞米松方案,利妥昔单抗联合苯达莫司汀方案,利妥昔单抗联合硼替佐米方案治疗的报道^[14]。本组患者中,例1、2、3、5、8、10确诊前均曾采用丙种球蛋白、糖皮质激素、来那度胺等治疗,神经症状均无明显改善。确诊MAG-PN后,例3放弃治疗,例5仅选用糖皮质激素治疗;例6、8选择利妥昔单抗单药每周375 mg/m²×4周治疗,其他患者选择DRC方案治疗。例1、6均为IgM-MGUS患者,经DRC方案治疗后其神经症状在2年随访期内保持稳定,M蛋白水平逐渐下降。例2为WM患者,经4个疗程DRC方案治疗后,在2年随访期内神经症状加重,M蛋白水平再次上升。何种表型的患者可能对含利妥昔单抗方案有更良好的反应尚无定论,现有研究认为病程短、疾病进展速度缓慢、腓肠神经活检示受累神经纤维少的患者对治疗的反应更好。诊断时抗MAG抗体的滴度高是否可以预测患者经利妥昔单抗治疗的神经疗效仍存争议^[8]。对患者的感觉神经进行客观评价较为困难,尽管少数患者可能因为flare现象在经利妥昔单抗治疗后M蛋白水平一过性升高,但M蛋白水平仍然是血液学疗效指标之一,可以作为监测IgM-PN神经疗效的补充。原发病的类型也影响疗效的维持时间,因此在治疗时应选择合适的疗程数以维持血液学缓解,从而为神经症状的稳定或缓解争取更长时间。

综上,我们建议对同时存在IgM型M蛋白和PN的患者及不明原因的慢性进展性PN患者筛查抗MAG抗体,基于利妥昔单抗的化疗可以作为此类患者的一线治疗选择。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9):729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [2] Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(5):838-850. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.003.
- [3] Rosenbaum E, Marks D, Raza S. Diagnosis and management of neuropathies associated with plasma cell dyscrasias [J]. Hematol Oncol, 2018, 36(1):3-14. DOI: 10.1002/hon.2417.
- [4] Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond [J]. J Neurochem, 2007, 100(6):1431-1448. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04319.x.
- [5] Latov N, Sherman WH, Nemni R, et al. Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin [J]. N Engl J Med, 1980, 303(11):618-621. DOI: 10.1056/NEJM198009113031105.
- [6] Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11:1756285617746640. DOI: 10.1177/1756285617746640.
- [7] Isoardo G, Migliaretti G, Ciaramitaro P, et al. Differential diagnosis of chronic dysimmune demyelinating polyneuropathies with and without anti-MAG antibodies [J]. Muscle Nerve, 2005, 31(1):52-58. DOI: 10.1002/mus.20230.
- [8] Svahn J, Petiot P, Antoine JC, et al. Anti-MAG antibodies in 202 patients: clinicopathological and therapeutic features [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(5):499-505. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316715.
- [9] Talamo G, Mir MA, Pandey MK, et al. IgM MGUS associated with anti-MAG neuropathy: a single institution experience [J]. Ann Hematol, 2015, 94(6):1011-1016. DOI: 10.1007/s00277-014-2294-7.
- [10] Franciotta D, Gastaldi M, Benedetti L, et al. Diagnostics of anti-MAG antibody polyneuropathy [J]. Neurol Sci, 2017, 38(Suppl 2):249-252. DOI: 10.1007/s10072-017-3024-4.
- [11] Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, et al. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? [J]. J Neurol Sci, 2008, 266(1-2):156-163. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.020.
- [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. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335268.70325.33.
- [13] Renaud S, Fuhr P, Gregor M, et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy [J]. Neurology, 2006, 66(5):742-744. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201193.00382.b3.
- [14] Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia [J]. Blood, 2016, 128(10):1321-1328. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711234.

(收稿日期:2019-05-10)

(本文编辑:董文革)