

儿童眼肌型重症肌无力发生眼肌麻痹的相关因素研究

马楠, 袁华, 郭峥, 王夏冰, 尹芙蓉, 揭红, 李世莲

引用: 马楠, 袁华, 郭峥, 等. 儿童眼肌型重症肌无力发生眼肌麻痹的相关因素研究. 国际眼科杂志 2021;21(4):726-729

作者单位: (430016) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 武汉市妇幼保健院

作者简介: 马楠, 硕士, 主治医师, 研究方向: 小儿眼科。

通讯作者: 李世莲, 本科, 主任医师, 研究方向: 小儿眼科。

lianshili@126.com

收稿日期: 2020-08-17 修回日期: 2021-03-10

摘要

目的: 探讨儿童眼肌型重症肌无力 (OMG) 患儿发生眼肌麻痹的相关因素。

方法: 回顾性分析 2011-11/2020-05 期间就诊于我院的 203 例儿童 OMG 患儿, 将其分为眼肌麻痹组 97 例和非眼肌麻痹组 106 例, 对两组患儿的临床资料进行单因素统计分析, 对有统计学差异的指标进一步行多因素回归分析。

结果: 纳入的 203 例儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹者 97 例 (47.8%), 69 例 (71.1%) 表现为斜视, 其次为歪头视物 (18 例, 18.6%)。97 例患儿中单眼 79 例 (81.4%), 单条眼外肌受累 53 例 (54.6%), 其中内直肌 19 例 (35.8%)。眼肌麻痹组和非眼肌麻痹组患儿年龄, 血清免疫球蛋白 M (IgM), 血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3), 血清甲状腺球蛋白 (TG), 采用激素联合治疗 (72.2% vs 38.7%) 均有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 FT3 水平 ($OR = 2.006, 95\% CI: 1.233 \sim 3.263$) 和采用激素联合治疗 ($OR = 4.328, 95\% CI: 1.936 \sim 9.677$) 是影响儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的相关因素。

结论: 儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹较常见, 单眼多发, 内直肌最易受累, 较少出现复视。血清 FT3 可作为评估儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的重要免疫指标。

关键词: 儿童; 眼肌型重症肌无力; 眼肌麻痹

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.34

Related factors of ophthalmoplegia in children with ocular myasthenia gravis

Nan Ma, Hua Yuan, Zheng Guo, Xia-Bing Wang, Fu-Rong Yin, Hong Jie, Shi-Lian Li

Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, Hubei Province, China

Correspondence to: Shi-Lian Li. Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical

College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, Hubei Province, China. lianshili@126.com

Received: 2020-08-17 Accepted: 2021-03-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the related - factors analysis of extra-ocular muscle paralysis in pediatric ocular myasthenia gravis (OMG).

• **METHODS:** A retrospective, observational cohort study was performed of 203 pediatric patients diagnosed with OMG between Nov. 2011 and May 2020 at Wuhan Children's Hospital. Data on clinical features and laboratory indicators of children with OMG were statistically analyzed between extra - ocular muscle paralysis group and non - extra - ocular muscle paralysis group, which were classified by pediatric ophthalmologists based on ocular manifestations. The Logistic regression analysis was performed immediately after that to determine the independent factors.

• **RESULTS:** Totally 203 pediatric OMG, 97 (47.8%) had extra - ocular muscle paralysis with various clinical features including strabismus ($n = 69, 71.1\%$), torticollis ($n = 18, 18.6\%$). Among the 97 children, 79 (81.4%) patients were presented with monocular involvement, of which 53 (54.6%) had single extra - ocular muscle paralysis. The most common was medial rectus muscle ($n = 19, 35.8\%$). Between extra - ocular muscle paralysis group and non - extra - ocular muscle paralysis group, there were statistically significant difference ($P < 0.05$) in age, serum immunoglobulin M (IgM), serum free triiodothyronine (FT3), serum thyroglobulin, and glucocorticoid combination pyridostigmine bromide therapy (72.2% vs 38.7%). Furthermore, the level of FT3 ($OR = 2.006, 95\% CI: 1.233 - 3.263$) and glucocorticoid combined treatment ($OR = 4.328, 95\% CI: 1.936 - 9.677$) were the related-factors affecting the extra-ocular muscle paralysis of children with ocular myasthenia gravis.

• **CONCLUSION:** Extra - ocular muscle paralysis was the common ocular manifestation in pediatric OMG. Monocular involvement was more common than binocular involvement especially the medial rectus muscle, while diplopia was rare. The level of FT3 can be considered as an important immune indicator to evaluate extra - ocular muscle paralysis in children with ocular myasthenia gravis.

• **KEYWORDS:** children; ocular myasthenia gravis; extra-ocular muscle paralysis

Citation: Ma N, Yuan H, Guo Z, *et al.* Related factors of ophthalmoplegia in children with ocular myasthenia gravis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(4):726-729

0 引言

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由乙酰胆碱酯酶受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AChR-Ab)介导,依赖细胞免疫和补体,表现为骨骼肌无力的神经肌肉接头疾病^[1]。儿童型MG通常以眼部症状为首发表现,首诊于眼科。如果肌无力表现只局限于眼外肌、提上睑肌、眼轮匝肌,不伴全身骨骼肌无力,则称为儿童眼肌型重症肌无力(ocular myasthenia gravis, OMG)^[2]。儿童OMG通常表现为睑下垂、眼肌麻痹、眼睑闭合不全。眼肌麻痹可造成眼球运动障碍,引起斜视、复视、歪头等合并症状,严重影响儿童的视觉功能发育和心理健康。由于眼肌麻痹的发生没有睑下垂直观,加上儿童无法准确表达感受,往往在患病很长一段时间后才被家长发现,导致病情延误,增加弱视或低视力的发生风险。目前专门针对儿童OMG发生眼肌麻痹的临床研究较少,本文统计了2011-11/2020-05期间就诊于武汉儿童医院的儿童OMG患儿203例,阐述儿童OMG发生眼肌麻痹的临床特点,并对儿童OMG发生眼肌麻痹进行相关因素分析。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2011-11/2020-05期间就诊于武汉儿童医院眼科确诊为儿童OMG患儿203例,其中男91例(44.8%),女112例(55.2%)。所有患儿平均年龄为4.13±2.86岁。根据首次就诊时是否有眼外肌运动受限将儿童OMG分为眼肌麻痹组(单纯眼肌麻痹和眼肌麻痹合并上睑下垂)97例和非眼肌麻痹组(单纯上睑下垂)106例。97例出现眼肌麻痹的患儿中单条眼外肌受累有53例(54.6%),其中内直肌19例(35.8%),上斜肌17例(32.1%),上直肌8例(15.1%),外直肌6例(11.3%),下直肌2例(3.8%),下斜肌1例(1.9%)。同时,97例眼肌麻痹的患儿中有69例(71.1%)表现为斜视,其他临床特点包括复视6例(6.2%),代偿头位18例(18.6%)和眼球固定4例(4.1%)。106例非眼肌麻痹患儿中单眼上睑下垂82例(77.4%),双眼为24例(22.6%)。所有研究对象均按照Batocchi等^[3]诊断标准确诊为OMG[Batocchi诊断标准为满足以下第1项条件和第2~3项任何2项条件:(1)出现波动性的睑下垂或眼肌麻痹,伴晨轻暮重、休息后缓解;(2)血清AChR-Ab含量升高;(3)低频重复电刺激检查显示异常神经电生理;(4)新斯的明试验阳性]。根据Newsom-Davis分型^[4]确诊为儿童型OMG[Newsom-Davis分型标准:根据发病年龄分为儿童型(≤14岁),早发型(15~44岁),迟发型(≥45岁)]。本研究通过武汉儿童医院伦理委员会审查同意,所有患儿监护人均签署知情同意。

1.2 方法 所有患者均行裂隙灯检查、眼外肌功能检查、红玻璃试验、歪头试验,并记录眼肌麻痹组患儿的眼外肌受累情况。详细记录两组患者的性别、年龄、发病诱因、合并症、甲状腺功能、免疫球蛋白、血清补体含量等人口学和实验室检查资料。所有患者均进行电话随访,记录治疗方案和复发患者的临床资料。

统计学分析:采用SPSS 20.0软件进行数据分析。计

量资料以均数±标准差或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,如果符合正态分布,则两组间比较采用独立样本 t 检验;若不符合正态分布,则两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行二元Logistic回归分析,计算比值比(OR)及95%可信区间(95%CI)。 P (双侧) <0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 儿童OMG患儿发生眼肌麻痹的单因素分析 单因素分析结果表明大龄儿童患病后更容易出现眼肌麻痹($Z=2.212, P<0.05$),同时采用激素联合治疗在眼肌麻痹组比非眼肌麻痹组更常见($\chi^2=22.918, P<0.01$),见表1;体内含有较高浓度的IgM($Z=1.963, P<0.05$)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)($Z=2.223, P<0.05$)和TG($Z=1.996, P<0.05$)的儿童OMG患儿更容易出现眼肌麻痹,见表2。

2.2 儿童OMG患儿发生眼肌麻痹的相关因素分析 根据眼肌麻痹组和非眼肌麻痹组临床特点和实验室指标的统计结果,从表1和表2中选取有统计学差异的指标($P<0.05$)进一步行多因素回归分析。由于仅眼肌麻痹组存在眼外肌受累情况,故排除相关指标后将年龄、IgM、血清FT3、TG含量、采用激素联合溴吡斯的明治疗纳入多因素回归分析,发现血清FT3水平和采用激素联合治疗是影响儿童OMG患儿发生眼肌麻痹的相关因素,见表3。

3 讨论

儿童OMG患儿发生眼肌麻痹时通常表现为斜视或代偿头位,而成人较多出现复视^[5-6]。本次研究发现203例OMG患儿有97例(47.8%)出现眼肌麻痹,其中最常见症状是斜视(69例,71.1%)。4例患儿表现为眼球固定(4.1%)。其中,眼球固定伴随上睑下垂需要与动眼神经麻痹、眶尖综合征相鉴别。79例(81.4%)患儿表现为单眼眼肌麻痹,其中53例患儿表现为单眼单条眼外肌麻痹。53例单条眼肌麻痹患儿中最常见的体征是内直肌麻痹(19例,35.9%),与既往文献报道一致^[7]。本文中儿童OMG合并甲状腺功能异常的比例为21.7%,猜测甲状腺疾病与重症肌无力均为自身免疫疾病,可能有重叠发病^[8]。Chou等^[9]比较了5813例MG患者和29065例健康对照人群,发现MG合并甲状腺疾病的患病率为18.4%,比对照组高3.9倍。孟超等^[10]分析了106例MG患者,发现眼肌型MG较全身型MG更易罹患自身甲状腺免疫性疾病。

本次研究通过儿童OMG眼肌麻痹组和非眼肌麻痹组对比发现大龄儿童更易出现眼肌麻痹($P<0.05$),是否说明年龄较大的儿童OMG病情更重?Feng等^[11]报道显示成人OMG中年龄是OMG转化为全身型MG的重要因素,较大年龄患者病情更重转化率更高。Mazzoli等^[12]报道晚发病即大龄OMG患者的临床表现更复杂并且预后较差。但既往文献的研究对象主要为成人,儿童OMG的研究较少。除年龄外,本研究中IgM、FT3和TG在眼肌麻痹组中含量更高($P<0.05$)。性别、发病诱因、眼别、上睑下垂严重程度、并发症、复发率、补体水平和TG-Ab、TPO-Ab等指标在两组中无统计学差异。既往文献显示女性较男性更易患MG^[13],可能与种族差异或疾病状态有关。

表 1 儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的临床特点

临床资料	眼肌麻痹组(97例)	非眼肌麻痹组(106例)	χ^2/Z	P (双侧)	
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	3.92(2.33, 6.04)	2.83(2.06, 4.17)	2.221	0.026	
性别(男, 例, %)	41(42.3)	50(47.2)	0.492	0.483	
发病诱因(例, %)	无诱因	73(75.3)	90(84.9)	2.980	0.084
	上呼吸道感染	21(21.6)	13(12.3)	3.200	0.074
	外伤	3(3.1)	3(2.8)	-	>0.99
眼别(例, %)	单眼	79(81.4)	82(77.4)	0.515	0.473
	双眼	18(18.6)	24(22.6)		
首诊主诉(例, %)	睁眼困难	88(90.7)	106(100.0)	-	<0.01
	视物偏斜	15(15.5)	0		
	重影	5(5.2)	0		
	歪头	10(10.3)	0		
眼部体征(例, %)	上睑下垂(任一眼)				
	遮挡 $\leq 1/3$ 角膜	9(9.3)	8(7.5)	0.198	0.656
	遮挡 $>1/3 \sim 1/2$ 角膜	51(52.6)	62(58.5)	0.718	0.397
	遮挡 $>1/2$ 角膜	28(28.9)	36(34.0)	0.609	0.435
	眼外肌受累				
	眼球运动受限	69(71.1)	0	-	<0.01
	复视	6(6.2)	0		
代偿头位	18(18.6)	0			
合并症(例, %)	无	74(76.3)	81(76.4)	<0.01	0.983
	甲状腺功能异常	20(20.6)	24(22.6)	0.122	0.727
	胸腺磁共振异常	3(3.1)	1(0.9)	-	0.350
	其他(心肌受损等)	3(3.1)	3(2.8)	-	>0.99
首次治疗(例, %)	溴吡斯的明	27(27.8)	65(61.3)	22.918	<0.01
	溴吡斯的明+激素治疗	70(72.2)	41(38.7)		
随访复发(例, %)	19(19.6)	13(12.3)	2.046	0.153	

注:-;采用 Fisher 精确检验。

表 2 行甲状腺相关检查的儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的实验室结果

检验学指标(血清)	眼肌麻痹组(70例)	非眼肌麻痹组(80例)	Z^a	P^a	$M(P_{25}, P_{75})$
IgG(g/L)	8.44(7.07, 9.80)	8.06(7.33, 9.56)	0.699	0.485	
IgA(g/L)	0.69(0.46, 1.36)	0.63(0.43, 0.96)	1.364	0.173	
IgM(g/L)	1.17(0.97, 1.43)	1.05(0.81, 1.31)	1.963	0.049	
C3(g/L)	1.02(0.94, 1.12)	1.02(0.89, 1.12)	0.439	0.661	
C4(g/L)	0.19(0.15, 0.22)	0.19(0.14, 0.23)	0.221	0.825	
TG-Ab ^c (IU/mL)	15.00(15.00, 25.70)	15.40(15.00, 24.48)	0.176	0.860	
TPO-Ab ^c (U/mL)	30.60(28.00, 45.60)	28.00(28.00, 37.48)	1.042	0.297	
FT3(pmol/L)	6.62(5.91, 7.12)	6.22(5.91, 6.74)	2.223	0.026	
FT4(pmol/L)	16.85(15.65, 19.26)	16.33(14.89, 18.37)	1.392	0.164	
TSH(μ IU/mL)	2.24(1.54, 3.02)	1.91(1.41, 2.73)	0.921	0.357	
TG(ng/mL)	13.60(10.40, 18.50)	16.75(12.40, 21.88)	1.996	0.046	

注:正常参考范围(儿童):免疫球蛋白 G(IgG): 4~10.39g/L;免疫球蛋白 A(IgA): 0.28~1.08g/L;免疫球蛋白 M(IgM): 0.42~1.73g/L;补体 C3(C3): 0.7~1.12g/L;补体 C4(C4): 0.1~0.38g/L;抗甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab): 0~60 IU/mL;抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab): 0~60 U/mL;游离三碘甲状腺原氨酸(FT3): 5.2~8.6pmol/L;游离甲状腺素(FT4): 12~22pmol/L;促甲状腺素(TSH): 0.51~6.27 μ IU/mL;甲状腺球蛋白(TG): 0.83~68ng/mL。a:采用 Mann-Whitney U 检验;c:存在缺失值,眼肌麻痹组缺失 7 例,非眼肌麻痹组缺失 8 例。

表 3 儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的相关因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	<0.01	0.006	0.005	0.944	1.000	0.989~1.012
IgM	0.195	0.482	0.164	0.685	1.216	0.473~3.126
FT3	0.696	0.248	7.862	0.005	2.006	1.233~3.263
TG	0.029	0.016	3.243	0.072	0.972	0.942~1.003
采用激素联合治疗	1.465	0.411	12.734	<0.01	4.328	1.936~9.677

本研究显示眼肌麻痹组较非眼肌麻痹组更多采用激素联合治疗($P<0.01$),与既往文献中溴吡斯的明治疗更多用于单纯睑下垂患儿相一致^[1,6,14]。

本次研究发现血清 FT3、采用激素联合治疗是影响儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的相关因素。在儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的早期,FT3 含量可能已经升高。T3、甲状腺素(T4)在甲状腺滤泡上皮细胞合成,被释放后大部分与血浆蛋白结合,仅有少量为游离态。FT3、FT4 是甲状腺激素的活性成分,其生物活性不受甲状腺结合球蛋白或含碘杂质影响,更能较准确地反映机体甲状腺功能的状况。FT3、FT4 含量的微小变化就可以引起甲状腺功能的免疫异常。黄海涛等^[15]比较了甲状腺炎和健康人群中血清 FT3、FT4、TSH 的浓度,发现甲状腺炎组 FT3 水平高于对照组($P<0.05$),FT4 水平无统计学差异。非甲状腺疾病患者在发生严重创伤或心肌梗死时也可表现为 FT3 显著降低,FT4 可正常,称为低 T3 综合征。FT3 在反映甲状腺免疫炎性反应或非甲状腺疾病下机体免疫紊乱方面比 FT4 可能有更高的灵敏性。这也进一步证实了甲状腺疾病和重症肌无力可能存在交叉的免疫反应^[16],儿童 OMG 合并 FT3 异常更易发生眼肌麻痹,继而影响视觉和视功能发育。本文中儿童 OMG 眼肌麻痹组有 72.2% 例患儿采用了激素联合溴吡斯的明治疗。激素治疗的适应证虽然仍有争议,但多数学者认为激素联合治疗较单纯溴吡斯的明治疗效果更好,对合并眼肌麻痹的复杂性 OMG 激素治疗更有优势^[2,14,17]。

本次研究仍有很多局限性。首先,由于实验室资料不够齐全,本文没有针对抗乙酰胆碱酯酶受体抗体、肌肉特异性酪氨酸激酶抗体(muscle specific tyrosine kinase, MuSK)、神经电生理检测等进行相关因素分析;其次,本文的研究对象全部为住院患儿,病情较门诊患儿重,可能造成住院偏倚;最后,本次研究为单中心的回顾性临床研究,缺乏多中心大样本的前瞻性研究。

综上,儿童 OMG 患儿出现眼肌麻痹以单眼多发,内直肌最易受累,其次为上斜肌。最常见的临床表现为斜视和歪头视物。血清 FT3 水平、采用激素联合治疗是影响儿童 OMG 患儿发生眼肌麻痹的重要相关因素。

参考文献

- 1 Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2020; 96(3):114-122
- 2 Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014; 21(5): 687-693
- 3 Batocchi AP, Evoli A, Majolini L, et al. Ocular palsies in the absence of other neurological or ocular symptoms: Analysis of 105 cases. *J Neurol* 1997; 244(10): 639-645
- 4 Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357(9274):2122-2128
- 5 de Meel R, Raadsheer WF, van Zwet EW, et al. Ocular weakness in myasthenia gravis: Changes in affected muscles are a distinct clinical feature. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(3): 369-376
- 6 O'Hare M, Doughty C. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Semin Neurol* 2019; 39(6): 749-760
- 7 王静波, 谢应勤, 王慧霞, 等. 重症肌无力 181 例眼部情况分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2012; 14(11): 698-699
- 8 Song RH, Yao QM, Wang B, et al. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18(10): 102368
- 9 Chou CC, Huang MH, Lan WC, et al. Prevalence and risk of thyroid diseases in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2020; 142(3): 239-247
- 10 孟超, 景筠, 李然, 等. 重症肌无力伴甲状腺病变 106 例的临床分析. *中华医学杂志* 2016; 96(11): 854-858
- 11 Feng X, Huan X, Yan C, et al. Adult ocular myasthenia gravis conversion: A Single-Center retrospective analysis in china. *Eur Neurol* 2020; 83(2): 182-188
- 12 Mazzoli M, Ariatti A, Valzania F, et al. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis. *Int J Neurosci* 2018; 128(1): 15-24
- 13 Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, et al. Exacerbation rate in generalized myasthenia gravis and its predictors. *Eur Neurol* 2020; 2020: 1-6
- 14 Shi M, Ye Y, Zhou J, et al. Local use of dexamethasone in the treatment of ocular myasthenia gravis. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 432
- 15 黄海涛, 陈婷婷, 黄炳青. 甲状腺功能 7 项指标联合检测在甲状腺疾病中的诊断价值. *临床合理用药杂志* 2020; 13(13): 149-150
- 16 Amin S, Aung M, Gandhi FR, et al. Myasthenia gravis and its association with thyroid diseases. *Cureus* 2020; 12(9): e10248
- 17 Fisher K, Shah V. Pediatric ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21(10): 46