

· 临床研究 ·

肢带型肌营养不良家系的临床及电生理分析

陈月桂 燕铁斌 袁沃亮 王景峰 聂如琼 陶恩祥 刘英梅 闵瑜 颜海莲

【摘要】目的 分析肢带型肌营养不良(LGMD)家系的临床与电生理特点。方法 调查 LGMD 家系(35 人)中的 27 人,14 人接受神经电生理检查(10 例无临床表现,4 例有临床表现),包括肌电图(EMG)、运动神经传导速度(MCV)和感觉神经传导速度(SCV)。结果 有临床表现的 4 例患者中,3 例于青少年时期发病,临床症状典型,表现为四肢进行性无力,Gower 征阳性,出现鸭步,肌萎缩主要分布于近端肌,无腓肠肌肥大等;1 例患者临床症状不典型。4 例患者神经电生理检查结果显示,MCV 和 SCV 均正常,3 例 EMG 呈神经源性损害,1 例 EMG 呈混合性损害。结论 同一家系中的 LGMD 患者,病程越长,临床表现越典型;神经电生理检查中,EMG 以神经源性损害为主,而 MCV 和 SCV 正常。

【关键词】 肢带型肌营养不良; 临床表现; 电生理分析

Clinical and electrophysiological analysis of limb-girdle muscular dystrophy: A geneological report CHEN Yue-gui, YAN Tie-bin, YUAN Wo-liang, WANG Jing-feng, NIE Ru-qiong, TAO En-xiang, LIU Ying-mei, MIN Yu, YAN Hai-lian. * The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author: YAN Tie-bin, Email: Dr. Yan@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical and electrophysiological features of one geneology with limb-girdle muscular dystrophy (LGMD). **Methods** Twenty-seven members of one family with limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) were investigated. Fourteen of them were examined with electromyography (EMG) and their motor conduction velocities (MCV) and sensory conduction velocities (SCV) were measured. Among them, 10 had no clinical manifestations, while 4 demonstrated symptoms and signs of LGMD. **Results** Three of the 4 patients had suffered from LGMD when young. They demonstrated the typical clinical features, including the progressive muscle weakness in the upper and lower extremities, positive Gower signs, duck gait, muscle atrophy distributed to the proximal extremity, and no gastrocnemius hypertrophy. One subject presented atypical characteristics. The MCVs and SCVs of the 4 patients were normal, but neuropathic manifestations were found in the EMGS of 3 of them, and mixed neuropathic and myopathic manifestations were found in the EMG of the other. **Conclusion** LGMD patients in the same family can vary in their clinical characteristics. The longer the duration, the more severe the clinical features. Electrophysiological examination can reveal normal MCV and SCV but abnormal electromyography.

【Key words】 Limb-girdle muscular dystrophy; Clinical features; Electrophysiology

肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)是常染色体遗传的肌肉病,也是进行性肌营养不良中除 Duchenne 型(DMD)、Becker 型(BMD)之外最常见的类型,占进行性肌营养不良症的 25% ~ 45%^[1],发病率约为 1/10 万^[2],常误诊为多发性肌炎、线粒体肌病。有关常染色体显性遗传的 LGMD 报道不多,而从临床电生理方面研究 LGMD 家系的报道更少。我们对一 LGMD 家系 35 人的临床特点进行了总结,并分析该家系中 14 人的电生理特点。

资料和方法

一、研究对象

1. 先证者:男,43 岁,家系中排第三代 10 号(图 1,Ⅲ 10 号),为我院 2005 年 3 月收治的 1 例肌营养不良伴扩张型心肌病患者。该患者 LGMD 病史 38 年,接受检查之日尚可行走,但比较困难,表现为缓慢进展的四肢无力、肌肉萎缩、肌张力减退(以肩带及盆带部明显),走路呈“鸭步”,无腓肠肌假性肥大。

2. 家系调查:该家系 4 代共 35 人,已故 5 人,另有 3 人无法联系,具体情况见图 1。27 人接受了调查,其中男 14 人,女 13 人;年龄 0.5 ~ 72.0 岁,平均(23.5 ± 7.5)岁。27 例中发病 9 例,其中已故 4 例,1 例(Ⅳ 24 号,女,13 岁)难以联系。4 例发病者包括Ⅲ 10 号,

作者单位:510120 广州,中山大学附属第二医院康复医学科(陈月桂、燕铁斌、闵瑜),心内科(袁沃亮、王景峰、聂如琼、刘英梅、颜海莲),神经内科(陶恩祥)

通讯作者:燕铁斌,Email:Dr. Yan@126.com

男,43 岁;Ⅲ 16 号,女,48 岁;Ⅲ 20 号,女,30 岁;Ⅳ 21 号,女,21 岁。4 例有临床表现的患者病史为 15~38 年,其表现为缓慢进展的四肢无力、肌肉萎缩,肌力减退以肩带及盆带部明显,走路呈“鸭步”,无腓肠肌假性肥大。先证者的大姐(图 1,Ⅲ 7 号)和二姐(图 1,Ⅲ 8 号)有肌营养不良病史三十余年,均猝死。4 例发病者的共有特点为合并扩张型心肌病,所有家系成员无耳聋、构音障碍,无关节挛缩,智力发育正常。

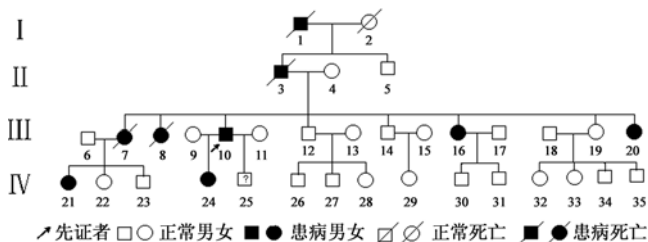


图 1 家族系图谱

二、检查方法

1. 相关检查:对家系中 27 人进行体检和实验室检查,包括心肌酶(谷草转氨酶、肌酸磷酸激酶、肌酸磷酸激酶-同功酶 MB、乳酸脱氢酶、乳酸脱氢酶-同功酶 1)、肌钙蛋白 T 以及心电图;10 例行心电图及超声心动图检查;4 例行肌肉活检及组织化学检查。

2. 肌电图检查:选取此家系中 10 例无临床表现及 4 例已有临床表现者,按常规肌电图方法进行检查,采用英国 Oxford Instruments Medical 公司产 Synergy T-EP EMG/EP Monitoring Systems 肌电诱发电位仪,用同芯圆针电极检测左上肢肱二头肌及右下肢股四头肌的肌腹。每例患者均检测左上肢正中神经和右下肢腓神经的运动神经传导速度(motor conduction velocity, MCV)及感觉神经传导速度(sensory conduction velocity, SCV)。行肌电图检测时,将针电极插入一块肌肉各个方向的不同部位,观察静息期有无插入电位的延长以及有无正尖波、纤颤波、束颤电位等自发电位,轻收缩时运动单位的时限、波幅以及有无多相波,注意观察波幅的形态,并监听肌肉最大收缩时的声音。

结 果

一、临床特点

先证者智力正常,颅神经无异常,四肢近端肌肉明显萎缩且以肩胛带和骨盆带明显,双上肢肌力 V 级,左下肢肌力 IV 级,右下肢肌力 V 级,无压痛,无感觉障碍,生理反射存在,病理反射未引出,Lower 征阳性,走路呈“鸭步”。余 3 例发病患者均有四肢肌无力和肌萎缩,以肩胛带和骨盆带明显,且病程越长萎缩程度越明显。4 例患者均无关节挛缩,无腓肠肌假性肥大。

二、实验室检查

1. 血液检查:所有被检者血常规、肝功能均正常,心肌酶(谷草转氨酶、肌酸磷酸激酶、肌酸磷酸激酶-同功酶 MB、乳酸脱氢酶、乳酸脱氢酶-同功酶 1)、肌钙蛋白均在正常范围内。

2. X 线检查:被检者心影均增大,双肺未见异常。

3. 心电图检查:所有被检者均出现心房纤颤、偶发性室性早搏、III 度房室传导阻滞、束支逸搏心律。

4. 肌肉活检:4 例行肌肉活检者的肱二头肌活检有阳性发现,结合其临床特点,符合 LGMD 病变特点。

①HE 染色:肌纤维体积大小不一,少数肌纤维明显萎缩、深染核堆集(小群肌萎缩),有明显核内移和肌裂现象,肌纤维间脂肪组织增生,血管周围可见少量炎症细胞浸润。②ATP 酶染色(pH 值为 10.4 和 4.35):I 型和 II 型肌纤维比例和分布基本正常,但 I 型肌纤维萎缩较明显。③还原型辅酶 I-四氮唑还原酶染色(NADH-TR):肌纤维线粒体酶正常,萎缩的肌纤维深染。④改良 Gomori 染色:未见破碎红纤维,但肌纤维间纤维组织增多。⑤Dystrophin 免疫组化染色:阳性。

5. 肌电图检查:根据肌电图的诊断标准^[3],10 例无临床表现的家系肌电图表现为 MCV、SCV 正常;常规肌电图静息状态下无异常自发电位,轻收缩状态下运动单位的时限、波幅正常,重度肌收缩状态呈干扰相。4 例已有肌萎缩临床表现的患者肌电图表现为 MCV、SCV 正常,其中 3 例(Ⅲ 10、Ⅲ 16 和 Ⅲ 20 号,图 1)常规肌电图示静息期无异常自发电位,轻收缩时运动单位呈现时限延长、高波幅的多相波,重度肌收缩电位呈高波幅的干扰相减少(电压达 15 MV 以上,正常者一般小于 10 MV),属神经源性损害;1 例(Ⅳ 21 号,图 1)常规肌电图示混合性损害。

讨 论

一、目前对 LGMD 的认识

LGMD 的病因和发病机制尚不完全清楚,目前认为与遗传的关系密切,属于常染色体隐性或显性遗传。近年来,分子生物学研究证明,LGMD 的遗传学基因型和表型关系复杂^[4]。在已明确的 14 个相关基因中,9 个亚型是常染色体隐性遗传,5 个亚型为常染色体显性遗传,基因定位不同,临床表现亦不相同^[5]。国内外报道的 LGMD 病例多为常染色体隐性遗传,而对常染色体显性遗传罕有报道。本家系成员为非近亲婚配,连续 4 代均出现患病者;第 3 代中患者占所有发病者人数的一半,患者中男、女人数接近;第 4 代发病比例较低,可能与年龄有关(有 8 人年龄均小于 10 岁),为延迟性显性。研究结果从遗传学上符合常染色体显性遗传规律,结合患者肌营养不良的病史特点、检查结果、病理学特点和临床表现,支持 LGMD 的诊断。

1995 年,欧洲神经肌病中心工作组建议,按照遗传方式将 LGMD 分为 I 型(常染色体显性)和 II 型(常染色体隐性),每一型根据不同基因缺陷又分为许多亚型,目前已确认的有 16 个亚型^[6];其中 I 型包括 6 个亚型(1A~1F),II 型包括 10 个亚型(2A~2J)^[7]。该家系的临床分型以 LGMD-IB 可能性大,根据分子生物学研究结果提示, LGMD-IB 与位于 1q21 上的核纤层蛋白 LaminA/C 编码基因突变相关^[8]。

二、LGMD 的临床特点

我们所研究的家系中,肌病患者呈现两个特点,一是多于青年时期隐匿起病,由骨盆带或肩胛带开始向肢体近端发展,表现为肌无力和肌萎缩,出现翼状肩,腰椎前凸,上楼、蹲起困难,出现鸭步,上肢上举、梳头困难^[9];二是本组病例的肌电图检查发现,神经源性损害的患者病程较长,混合性损害者的病程相对稍短,符合本病发展规律:初期为肌肉损害,中期肌肉损害后出现再生,晚期肌肉严重萎缩,继发神经受损。如研究结果所示,3 例发病患者(Ⅲ 10、Ⅲ 16 和 Ⅲ 20 号)肌电图表现为神经源性损害,为时限延长、大波幅多相波;1 例发病患者(Ⅳ 21 号)的肌电图表现为混合性损害。4 例 LGMD(Ⅲ 10、Ⅲ 16、Ⅲ 20 号和 Ⅳ 21 号)患者的肌酶检查结果正常,可能是因为处于非疾病早期的缘故。有文献报道,肌酶升高见于疾病早期,疾病晚期肌萎缩明显者肌酶无明显升高乃至正常^[10]。这 4 例 LGMD(Ⅲ 10、Ⅲ 16、Ⅲ 20 号和 Ⅳ 21 号)患者的肌肉活检结果符合 LGMD 的诊断。

三、肌电图检查在 LGMD 诊断中的意义

肌电图对肌源性和神经源性肌萎缩的鉴别以及病损分布的判定等方面帮助较大。我们所研究的家系中,3 例发病患者(Ⅲ 10、Ⅲ 16 和 Ⅲ 20 号)肌电图表现为神经源性损害,为时限延长、大波幅多相波。波幅增高可能是因为在神经再生的过程中,运动单位肌纤维密度增加;时限延长可能是因为在再生过程中,运动单位电位晚成分与原波形相隔很远,所以出现宽时限的多相波^[3,11]。1 例发病患者(Ⅳ 21 号)的肌电图表现为混合性损害,可能是因为神经损害继发肌萎缩所致。

目前, LGMD 的确诊主要依靠详细的家族史和血清磷酸酶测定、肌活检及肌电图检查^[12],虽然缺陷蛋白的免疫病理、蛋白免疫印迹或 DNA 分析具有确诊价值,但其价格昂贵,开展尚不多。肌电图由于检查方便、快速及相对痛苦较小,特别是在肌酶检查结果正常,肌活检取材困难的情况下,是很有帮助的。LGMD 至今无特效治疗药物,遗传咨询、产前检查、携带者的家谱分析和检查是预防本病发生的重要措施。

参 考 文 献

- [1] Zatz M, Passos-Bueno MR, Rapaport D. Estimate of the proportion of duchenne muscular dystrophy with autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*, 1989, 32:407-410.
- [2] 吕传真, 陈向军. 肌营养不良研究现状与展望. *中华神经科杂志*, 1999, 32:133-134.
- [3] 卢祖能, 曾庆杏, 李承晏, 等. 实用肌电图学. 北京: 人民卫生出版社, 2000:481-489, 934.
- [4] Zatz M, Vainzof M, Passos-Bueno MR. Limb-girdle muscular dystrophy: one gene with different phenotypes, one phenotype with different genes. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13:511-516.
- [5] 史玉泉. 神经病学新理论与新技术. 上海: 上海科技教育出版社, 1998:104-108.
- [6] Bushby KMD. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 1995, 5:71-74.
- [7] ZaTz M, Paula F, Starling AL, et al. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13: 532-544.
- [8] Roux KJ, BurkEe B. Nuclear envelope defects in muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772:118-127.
- [9] Gamez J, Navarro C, Andreu AL, et al. Autosomal dominant Limb-girdle muscular dystrophy: a large kindred with evidence for anticipation. *Neurology*, 2001, 56:450-453.
- [10] 赵昕, 张毅, 韩冰, 等. 与假肥大型肌营养不良型肌酸激酶亚型的比较. *中国神经精神疾病杂志*, 1998, 24:296.
- [11] 王新德, 汤晓芙. 神经病学: 神经系统临床电生理学(下). 肌电学及其他. 北京: 人民军医出版社, 2002:331-332.
- [12] 赵重波, 卢家红, 吕传真. 肢带型肌营养不良症. *中国临床神经科学*, 2005, 13:198-201.

(修回日期:2008-01-20)

(本文编辑:吴 倩)

本刊办刊方向:

立足现实; ; 关注前沿; ; 贴近读者; ; 追求卓越