

· 论 著 ·

遗传性运动和感觉神经病临床、肌电图和病理观察

叶静 贾建平 李存江 陈彪

【摘要】 目的 探讨遗传性运动和感觉神经病(HMSN)的临床、电生理和病理特征。**方法** 通过家系调查和病例收集,分析 HMSN 的遗传形式、临床特征性症状和体征以及合并症、鉴别诊断,部分病例做了电生理和腓肠神经活检的光镜和电镜观察。**结果** 本组 32 例均为 HMSN I 型患者,27 例为常染色体显性遗传,5 例为散发;发病年龄 3~27 岁;94% 以缓慢双下肢远端无力和萎缩起病,100% 有双侧对称性大腿下 1/3 萎缩、足下垂和跟腱反射消失,感觉障碍常被忽略;特殊改变有双上肢反射活跃(12/32),双侧 Hoffmann 征阳性(12/32),脑脊液蛋白升高 4 例,均误诊为慢性感染性多发性神经根神经炎,合并指趾畸形 5 例,合并糖尿病 1 例、弓形足 15 例,脊柱侧弯 3 例;电生理显示动作电位电压增高和运动、感觉神经传导减慢。腓肠神经活检光镜和电镜提示髓鞘脱失和雪旺氏细胞增生伴轴索损害,与以往观察不同。**结论** 本组病例均为 HMSN I 型,特点为对称性大腿下 1/3 肌萎缩,跟腱反射消失,脑脊液蛋白可升高,可合并指趾畸形和糖尿病,周围神经损害以髓鞘脱失为主伴轴索损害。

【关键词】 遗传性运动和感觉神经病; 临床; 肌电图; 病理

Clinical, electrophysiological and pathological observation on hereditary motor and sensory neuropathy YE Jing, JIA Jianping, LI Cunjiang, CHEN Biao. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, The Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective To study the clinical, electrophysiological, pathological and hereditary features of hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN). **Methods** Symptoms, electromyography (EMG) and pathology of sural nerve biopsy were analyzed in patients with HMSN through family investigation and clinical data collection. **Results** Among the thirty-two cases 27 were autosomal dominant inheritance, 5 cases were in a sporadic manner. The onset age of this group was from 3 to 27 years old. The typical manifestations were symmetrical weakness and atrophy in the distal limbs, with absence of ankle reflexes and drop foot. Additionally, some special clinical signs were observed, including upper limbs hyperreflex (12/32), positive Hoffmann sign (12/32), and pes cavus (15/32), finger malformation (5/32) and diabetes (1/32). EMG exams revealed a reduced conduction velocity of motor and sensory nerves. Histopathological examination of peripheral nerve biopsies showed demyelination and mild axonal degeneration. The CSF protein increased in 4 cases, suggesting differentiation from chronic inflammatory demyelinated polyneuropathy (CIDP) should be made. **Conclusion** The features of HMSN I is symmetrical myodystrophy of the lower 1/3 of leg, ankle reflexes and drop foot. The CSF protein could be increased, and malformation of finger and diabetes could be observed. The main damages of peripheral nerves was demyelination, with minimal axonal degeneration.

【Key words】 Hereditary motor and sensory neuropathy; Clinical; Electromyography; Pathology

遗传性运动和感觉神经病 (hereditary motor and sensory neuropathies, HMSN) 又称腓骨肌萎缩症, 1886 年由法国 Jean Martin Charcot 和 Piere Marie 与英国医生 Howard Henry Tooth 率先报道, 并命名为 Charcot-Marie-Tooth 病。1968 年 Dyck 等^[1] 将其分为八型, 临床上以 I 型和 II 型多见, 其遗传方式有常染色体显性、常染色体隐性和 X 连锁遗传。分子遗传学研究证明, HMSN 的基因分型至少有 13 型, 已定位 12 型, 其中有 4 个基因已被克隆, 均为与髓鞘有关的基因。目前已被证实的基因突变主要有周围神经髓鞘蛋白 (PMP) 22 基因重复突变、PMP-22 基因点突变^[2], 髓鞘糖蛋白零

(PMZ) 基因点突变^[3], Connexin 32 (Cx32) 基因点突变^[4], 生长反应蛋白 (EGR) 2 基因突变^[5] 等。进一步研究 HMSN 的临床、电生理、和病理改变, 有益于其基因型与表型相关性分析, 为基因诊断的建立打下基础。本文报道 32 例 HMSN 临床、电生理、病理和遗传学特点, 其中常染色体显性遗传 3 个家系, 共 27 名患者, 另有 5 例散发。

临床资料

一、一般资料

资料来源于我院 1995 年~2001 年住院病例以及通过 3 个家系调查获得的资料。诊断和入选标准参照 1997 年陈氏标准^[6]。男 18 例, 女 14 例; 就诊年龄 8~

81 岁,平均 30.6 岁;起病年龄 3~27 岁,平均 11.6 岁。

二、临床表现

(1)起病形式:32 例均为慢性起病,缓慢进展。首发症状:31 例从双下肢远端开始,主要是足背屈无力,走路姿势异常,易跌倒,逐渐向双下肢近端和双上肢发展;1 例为双手萎缩、无力起病。(2)肌萎缩:双下肢大腿下 1/3 萎缩,呈“倒酒瓶”样或“鹤腿”改变者 32 例,占 100%;双上肢远端萎缩 30 例,占 94%;双上肢近端萎缩 3 例,占 9%，“足下垂”100%；自觉肉跳 3 例。(3)跨阈步态 27 例(84%),另 5 例无步态异常者就诊年龄相对轻,为 8~14 岁。(4)弓形足 15 例,占 47%,均为双侧对称。(5)脊柱侧弯畸形 3 例。(6)感觉障碍 17 例,主要为四肢麻木、发凉、易出汗,踩棉花样感 1 例,关节疼痛 1 例。查体:四肢手套、袜套样痛觉减退 15 例,四肢远端音叉震动觉和关节位置觉减退 10 例。(7)反射:所有病例均有踝反射消失;肱二头肌反射正常者 35%,亢进 41%,减弱 24%;膝反射正常 29%,减弱或消失 71%;Hoffmann 征阳性 25%,所有病例 Babinski 征均为阴性。(8)神经根粗大:触及正中神经、尺神经和腓神经粗大 2 例,伴耳大神经粗大 1 例。(9)合并症:1 例 19 岁男性散发患者合并 1 型糖尿病,该患者有眼震;5 例同一家系成员合并指或趾弯曲畸形。(10)脑脊液:行脑脊液检查 10 例,压力、糖、氯化物、细胞数均正常,蛋白增高 4 例,分别为 155 mg/dl、115.2 mg/dl、115 mg/dl、154.5 mg/dl。该 4 例均疑诊慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP),激素治疗均无效。

三、电生理检查

32 例中,10 例做了肌电图和运动、感觉神经传导速度测定。3 个家系中至少 1 例作了电生理检查。显示自发电位 3 例,纤颤电位 1 例,电压增高和巨大电位 9 例,运动单位减少 7 例,运动单位时限增宽 9 例;运动神经传导速度减慢 9 例,潜伏期延长 7 例,运动单位波幅降低 4 例,传导阻滞 2 例;感觉神经传导速度减慢 8 例。

四、病理

8 例做了腓肠神经活检,HE 染色和 Fleming 染色光镜观察,并同时做了电镜观察。7 例显示脱髓鞘和轴索变性,1 例仅有脱髓鞘,无轴索变性;电镜显示部分髓鞘肿胀、脱失,板层结构紊乱,形成葱球样结构,轴索空泡变性。上述改变说明,髓鞘和轴索都有损害,但以髓鞘损害为主。结合电生理和病理结果,本组病例均符合 HMSN I 型。

五、遗传方式

32 例 HMSN 患者有家族史者 27 例,来自 3 个家

系,均为常染色体显性遗传,其中 2 个家系未患病成员部分有弓形足。

讨 论

HMSN 发病率美国统计为 1/2 500^[7],国内至 1997 年底有 600 多例报道^[7],尚无发病率的统计。但该病是发病率最高的遗传性周围神经病,临床易误诊为进行性肌营养不良、CIDP、进行性脊肌萎缩症等。因此有必要研究其临床、电生理、病理和遗传特点,提高该病的诊断正确率。

本组病例首发症状多为双下肢远端无力,并且双侧对称,与陈氏报道的 52 例患者中不对称 20 例有所不同^[6];查体所有病例都有双大腿下 1/3 萎缩、足下垂和跟腱反射消失,加上跨阈步态是本病的特征性表现,也是腓神经损伤的特征。上肢肌萎缩也不少见,但由于对功能影响较小,多不引起患者注意。有一例手肌萎缩已很明显,仍是很好的篮球队员,家系调查才发现患病,与 CIDP 萎缩轻、无力重不同。本组起病年龄为 3~27 岁,平均 11.6 岁,与陈氏报道 HMSN I 型 11.0 岁类似^[7]。但男女发病本组为 9:7,与其他作者报道的 2~5:1 不同^[6]。存在感觉障碍者 17 例,电生理检测感觉神经传导速度减慢占 20%,其中有 20% 患者为失神经传导。尸检资料显示,脊髓后根节细胞减少或消失,颈上段薄束中有髓纤维轴索减少,周围神经远端髓鞘大量脱失,可能是感觉障碍的病理基础^[8]。但临床感觉障碍常被忽略,患者很少主述,均为问病史和查体发现。弓形足占 47%,并且有两个家系未发病部分成员也有弓形足。有关弓形足的成因,有人认为系由于足部屈肌和伸肌萎缩程度不平衡所致^[10]。但本组病例提示,无肌萎缩者也有弓形足,可能与脊柱侧弯同为先天因素,并且二者的存在暗示遗传性疾病,是与非遗传性疾病所致周围神经病(如 CIDP)鉴别的一个要点。另外,有一个家系 17 名成员中患病 12 人,其中 5 例合并指或趾弯曲畸形,另一散发者合并 1 型糖尿病,可能两种病基因与 HMSN 基因连锁。但目前尚无有关研究报道。有 4 例脑脊液蛋白升高,临床均考虑过 CIDP,但激素治疗无效。有关 HMSN 脑脊液蛋白升高国内外均有类似报道^[7,9],有人认为腰骶神经根肥厚、增粗与之相关,本组 2 例触及神经根粗大者均有蛋白升高,支持这一观点,但确切病理机制仍不清楚,是否与髓鞘脱失有关尚待研究。但该现象提示,脑脊液蛋白升高不能除外遗传病。CIDP 与 HMSN 临床上都可呈缓慢起病,对称性肌萎缩,腱反射低,四肢末端感觉障碍,脑脊液蛋白高,电生理有传导速度降低和传导阻滞,腓肠神经活检有脱髓鞘改变,但临床上 CIDP 肌无力程度大于肌萎缩,无明显“鹤腿”样表现,用激素

或丙种球蛋白治疗可有缓解^[11];病理上除周围神经节段性脱髓鞘外,尚有炎性细胞浸润,轴索多无损害或损害较轻^[8],这些是与 HMSN 区别之点。

本组 8 例腓肠神经光镜和电镜结果显示髓鞘脱失和雪旺氏细胞增生,形成葱球样结构,并伴有轴索空泡变性,符合 Dyck 分型的 HMSN I 型^[1]。目前认为 CMT I 型主要是节段性脱髓鞘,雪旺氏细胞增生,电生理传导速度测定显示运动和感觉传导速度降低,可触及粗大的神经根,也称腓骨肌萎缩肥大。CMT II 型无神经根粗大表现,主要是轴索变性和有髓纤维进行性减少,电生理显示失轴索现象,无传导速度减慢^[6,14]。本组病例的病理和电生理特点为即有反复脱髓鞘改变又有轴索变性,但以脱髓鞘为主,有别于以往的观点,因此两种常见 HMSN 类型是否病理上有绝对界限有待进一步思考,应进一步研究基因型与表型。目前研究显示,HMSN I 型主要是由于 PMP-22 基因 1.5 Mb 区域重复增多或点突变所致。PMP-22 蛋白为髓鞘蛋白膜相关蛋白,其生理功能与调节细胞周期、控制髓鞘厚度和稳定性及作为粘附分子有关^[12]。周围神经 PMP-22 mRNA 水平测定提示,葱球样结构和髓鞘增厚与 PMP-22 基因过度表达有关^[13]。由于 PMP-22 基因是 HMSN I 型的主要致病基因,提示基因诊断研究应首先选择该基因。

参 考 文 献

- 1 Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch Neurol, 1968, 114:603-610.
- 2 Valentijn LJ, Bolhuis PA, Zorn I, et al. The peripheral myelin gene

- PMP-22/GAS-3 is duplicated in Charcot-Marie-Tooth disease type IA. Nat Genet, 1992, 1:166-170.
- 3 Hayasaka K, Himoro M, Sato W, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type IB is associated with mutations of the myelin P0 gene. Nat Genet, 1993, 5:31-34.
- 4 Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science, 1993, 262:2039-2042.
- 5 Warner LE, Mancias P, Butler JJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. Nat Genet, 1998, 18:382-384.
- 6 陈嵘,梁秀玲.腓骨肌萎缩症的临床表现和分型及遗传学.中山大学学报,1997,18:213-215,225.
- 7 梁秀玲,主编.神经病学·神经系统遗传性疾病.北京:人民军医出版社,2001.62-66.
- 8 黄克维,吴丽娟,主编.临床神经病学.北京:人民军医出版社,1999.240-241.
- 9 陈秀芸,黄向东,张旭.进行性腓骨肌萎缩症(附一家系 8 例报告).中国神经精神疾病杂志,1995,21:202-205.
- 10 程源深,周宝礼. Charcot-Marie-Tooth 病的遗传、临床和电生理观察(附 20 例临床分析).临床神经病学杂志,1995,8:220.
- 11 安得仲,编著.神经系统疾病鉴别诊断学.北京:人民卫生出版社,2000.243-245.
- 12 石静萍,张颖冬.遗传性运动和感觉神经病(HMSN)分子病理学及其类型.中国临床神经科学,1999,7:121-123.
- 13 Yoshikawa H, Nishimura T, Yanagihara T. Molecular pathology of Charcot-Marie-Tooth disease type IA: abnormal expression of PMP-22. Rinsho Shinkeigaku, 1995, 35:1441-1443.
- 14 张玉林,俞章,秦震.遗传性运动和感觉神经病.中国临床神经科学,1999,7:31-33.

(收稿日期:2001-12-27)

(本文编辑:欧阳兆明)

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤消该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社