

· 临床病理(例)讨论 ·

双下肢肌肉颤搐 1 年余

赵静 董立玲 杨荫昌 崔丽英

【关键词】艾萨克综合征; 病例报告

【Key words】Isaacs syndrome; Case reports

Myokymia of lower limbs for over one year

ZHAO Jing¹, DONG Li-ling¹, YANG Yin-chang¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

病历摘要

患者 男性, 51 岁, 主因双下肢肉跳 1 年余, 于 2014 年 10 月 11 日入院。患者 1 年余前(2013 年 7 月)无明显诱因出现双侧小腿肉跳, 肉眼可见, 呈持续性, 睡眠时亦存在, 不伴疼痛, 不影响行走。2 个月(2013 年 9 月)肉跳逐渐累及双侧大腿和臀部, 时轻时重。当地医院行脊椎 MRI 检查显示, C₅₋₆、C₆₋₇ 椎间盘略突出, L₄₋₅、L_{5-S₁} 椎间盘突出, 胸椎无异常, 未予处理。此后, 双下肢肉跳逐渐加重, 出现酸困、乏力感, 长时间行走后显著, 精神紧张和冷热环境改变无加重。1 个月(2013 年 10 月)饮酒后症状加重, 双下肢僵直、痉挛伴疼痛, 以右侧显著, 伴大汗, 持续约 30 min 后缓解。1 个月(2013 年 11 月)至我院门诊就诊, 血常规、肝肾功能、甲状腺功能、血清补体、抗溶血性链球菌素 O (ASO)、抗核抗体 (ANA) 谱、免疫六项 [N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 抗体、接触蛋白相关蛋白-2 (Caspr2) 抗体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1/2 受体 (AMPA1/2R) 抗体、富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (LGI1) 抗体、 γ -氨基丁酸 2 受体 (GABA2R) 抗体]、红细胞沉降率 (ESR), 以及抗 Hu、Yo、Ri 抗体均呈阴性。肌电图提示左侧胸脊旁肌神经源性损害; 左下肢 F 波异常, 四肢 F 波波形离散、以下肢显著; 神经传导速度 (NCV) 以及右下肢和双上肢交感皮肤反应 (SSR) 未见异常。予苯妥英钠 100 mg (2 次/d) 口服, 治疗 1 周后症状无缓解, 遂停药。改为卡马西平 0.10 g (2 次/d) 口服, 症状仍无明显缓解。1 个

月前(2014 年 9 月)饮酒后出现双下肢僵直、痉挛伴疼痛, 其余表现基本同前, 当地医院予地西洋和盐酸哌替啶(具体剂量不详)治疗, 症状无改善, 持续约 1.50 h 后自行缓解。入院前 10 d(2014 年 10 月)因休息较差再次出现双下肢痉挛伴疼痛, 自行服用镇痛药无好转, 持续 4~5 h 后自行缓解, 再次至我院就诊, 门诊以“肌肉颤搐待查, 离子通道病?”收入院。患者自发病以来, 精神、饮食、睡眠尚可, 大小便正常, 体重无明显变化; 近 6 个月自觉眼干、口干, 夜间需饮水, 进干食需水送服。

既往史、个人史及家族史 患者既往高血压病史 9 年, 余无异常。个人史和家族史均无特殊。

入院后体格检查 体温 36.6 °C, 呼吸 17 次/min, 脉搏 70 次/min, 血压 130/65 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 言语流利, 粗测记忆力、计算力、理解力、注意力基本正常; 脑神经检查未见异常; 双上肢肌力、肌张力、肌容积均正常, 双下肢肌力 3 级、肌张力正常, 以肢体近端较重, 蹲起费力, 双下肢肌肉肥大, 以腓肠肌显著, 可见阵发性肌肉颤搐, 触之有皮下蠕动感; 双上肢腱反射对称存在、双下肢腱反射减低, 共济运动、感觉系统和脑膜刺激征均阴性, 病理征未引出。

诊断与治疗经过 实验室检查血常规、肝肾功能、凝血功能、胰腺功能、血清叶酸和维生素 B₁₂、甲状腺功能和甲状腺激素、红细胞沉降率、血清肿瘤学标志物、血尿免疫固定电泳 (IFE)、血清肌酸激酶 (CK)、抗溶血性链球菌素 O、C-反应蛋白 (CRP), 以及抗 Hu、Yo、Ri 抗体均正常。免疫学指标抗核抗体谱中 Ro52 阳性、抗干燥综合征 A 型抗体 (SSA) 阳性, 狼疮抗凝物 (LA)、可提取性核抗原 (ENA) 4 + 7、抗心磷脂抗体 (ACA)、 β 2 糖蛋白 1 (β 2GPI) 抗体、抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 均阴性, TORCH 10 项中弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒 IgG 均阳性, 感染四项中乙型肝炎病毒表面抗原

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.016

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(赵静, 董立玲, 杨荫昌, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@sina.com)

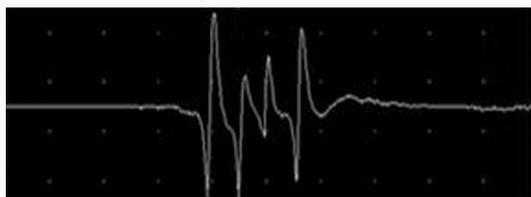


图1 左侧股四头肌肌电图显示,持续性自发束颤电位,表现为四联运动单位电位

Figure 1 EMG of left quadriceps femoris showed continuous spontaneous fasciculation potential in the form of quadruplets.

(HbsAg)阳性。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明,压力 120 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 蛋白定量 0.56 g/L (0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖和氯化物正常,脑脊液 IgG 49.80 mg/L (正常参考值为零),特异性寡克隆区带 (OB) 阴性;脑脊液细胞学、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 均正常; TORCH IgM、细菌和真菌培养、抗酸染色、墨汁染色、隐球菌抗原、电压门控性钾离子通道 (VGKC) 抗体、NMDAR 抗体、神经节苷脂 GM1 抗体、谷氨酸脱羧酶 (GAD) 抗体,以及抗 Hu、Yo、Ri 抗体均呈阴性。腹部、甲状腺和泌尿系统 B 超检查均未见明显异常。胸部 CT 检查显示,左肺上叶下舌段近斜裂区片状阴影,系叶间胸膜增厚所致。长程视频脑电图 (LT-VEEG) 显示,双下肢肌肉颤搐持续存在时同步脑电图未见异常;可见阵发性电活动,睡眠时仍可见肌电活动,但波幅较清醒时低;发作时可见肌束颤。重复神经电刺激 (RNS) 未见明显异常。运动诱发电位 (MEP) 未见明显异常。肌电图可见持续性自发束颤电位,表现为三联和多联运动单位电位 (MUP, 图 1)。腿部 MRI 显示,双侧大腿未见明显异常。PET 显像可见结肠代谢增高,肠系膜淋巴结代谢增高,胃部贲门代谢稍增高,考虑炎症性改变。予加巴喷丁 [第 1 天 0.30 g, 此后 0.30 g (2 次/d)]、卡马西平 [0.10 g (2 次/d)]、氯硝西泮 [0.50 mg (1 次/晚)] 口服,以及静脉注射免疫球蛋白 [IVIg, 32.50 g (1 次/d × 5 d)]。住院约 1 个月,经上述治疗后双下肢肌肉颤搐仍存在,较前无明显改善,患者及其家属要求出院。出院后继续口服卡马西平 0.20 g (2 次/d), 9 个月后电话随访,主诉双下肢仍有持续性肉跳,活动后加重,但较前有所减轻,未再出现发作性症状。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为中年男性,急性起病,逐渐加重,病程 1 年余,临床主要表现为两组症状:(1)双下肢肉跳、酸困和乏力感持续存在,运动后显著、睡眠时仍存在。(2)发作性症状,表现为双下肢僵直、痉挛伴疼痛,饮酒可诱发,服用卡马西平、苯妥英钠、地西泮、镇痛药等无效,持续 30 分钟至数小时可自行缓解;既往有高血压,其余无特殊。体格检查高级智能和脑神经检查均呈阴性,双上肢肌力和肌张力均正常、腱反射正常,双下肢肌力 3 级、肌张力正常,近端较重,

蹲起困难,腱反射降低,双侧腓肠肌肥大,双下肢可见阵发性频发肌肉颤搐和皮下蠕动感,病理征阴性,其余未见明显异常。实验室检查抗核抗体谱 Ro52 阳性、SSA 抗体阳性,长程视频脑电图显示,睡眠期双下肢肌肉颤搐仍持续存在,此时同步脑电图无异常。肌电图提示神经源性损害,可见持续性自发束颤电位,表现为三联和多联运动单位电位。定位诊断:双下肢肌肉颤搐、肌力下降、腱反射降低、病理征阴性,定位于下运动神经元通路,包括神经根、神经丛、周围神经、神经-肌肉接头和肌肉,症状无波动、无晨轻暮重,结合肌电图提示神经源性损害,考虑下运动神经元受累可能性大,双下肢发作性僵直、痉挛,肌肉肥大,可疑周围神经兴奋性增高所致。定性诊断:患者为中年男性,急性起病,逐渐加重,主要表现为持续性双下肢肌肉颤搐、肌无力,症状加重表现为发作性双下肢僵直、痉挛伴疼痛,饮酒和劳累可诱发,持续数小时可自行缓解,此种发作特征应考虑离子通道病。此外,患者近 6 个月出现眼干、口干症状,抗核抗体谱 Ro52 和 SSA 抗体等自身免疫性抗体阳性,可疑自身免疫性疾病,结合定位于下运动神经元,存在周围神经兴奋性增高表现,定性诊断首先考虑神经性肌强直。该病为一种离子通道病,常与自身免疫性疾病或副肿瘤综合征并发,主要表现为肌强直和肌肉颤搐,睡眠时存在、运动后加重,血清 VGKC 抗体水平升高,肌电图提示典型的肌强直样放电,也可出现束颤电位。抗癫痫药物有一定疗效。但该例患者血清和脑脊液 VGKC 抗体水平无明显升高,卡马西平、苯妥英钠,以及静脉注射免疫球蛋白等治疗效果不佳,与典型免疫相关神经性肌强直不符。鉴别诊断包括:(1)强直性肌萎缩,临床表现为肌强直和肌萎缩,进行性加重,肌肉活检和肌电图均提示肌源性损害,该例患者出现腓肠肌假性肥大,肌电图表现为神经源性损害,均不支持诊断。(2)先天性肌强直和先天性副肌强直,前者多为青少年起病,临床表现为发作性肌强直、肌肉肥大,全身骨骼肌均可受累。肌电图呈现典型特征,即重复运动单位电位暴发;后者突出表现为出生后即持续存在的面部、手、上肢远端肌肉遇冷后肌强直或活动后肌强直和肌无力,温暖环境中症状迅速消失,叩击性肌强直明显。该例患者发病年龄偏大,突出表现为肌肉颤搐,肌强直呈阵发性,寒冷环境中无明显加重,结合肌电图表现,不支持先天性肌强直或先天性副肌强直。(3)僵人综合征,可分为特发性、副肿瘤性和免疫相关性,多累及躯干中轴肌,精神紧张可加重,对地西泮、氯硝西泮有效,发作时肌电图呈现主动肌和拮抗肌同时收缩放电,该例患者主要累及双下肢,以持续性肌肉颤搐为突出表现,对氯硝西泮效果欠佳,肌电图未见上述特征性表现。(4)肌电图表现为运动神经近端受累,应除外颈胸腰椎压迫性脊髓病变,但该例患者临床表现和脊椎 MRI 均不支持该诊断。

神经科教授 患者存在神经兴奋性增高表现,如肌肉痉挛、肢体僵直、肌肉颤搐,睡眠时仍存在,肌电图显示运动单位电位自发性连续放电,诊断首先考虑神经性肌强直,但该病以手部小肌肉受累多见,也可见肢体近端受累。此外,肌

电图亦提示近端神经根病变,常见的以神经根病变的周围神经病有急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病(AIDP)和慢性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病(CIDP),但神经传导速度未见异常,无诊断证据。目前的重点问题是,应鉴别神经性肌强直是原发性还是继发性,由于该例患者出现眼干、口干表现,以及血清抗核抗体谱Ro52和SSA抗体等自身免疫性抗体阳性,可疑自身免疫性疾病,从一元论角度考虑,神经性肌强直可能由免疫性疾病继发,但静脉注射免疫球蛋白治疗1个疗程无明显缓解,应请风湿免疫科会诊,明确免疫相关疾病,是否应加用免疫抑制剂。此外,应与某些特殊的离子通道病相鉴别,但该例患者相关抗体检测未见明显异常,必要时应完善基因检测。

讨 论

神经性肌强直(NMT),亦称Isaacs综合征,是一种临床罕见的由周围神经高兴奋性(PNH)所致以自发性持续性肌肉颤搐、痉挛、肢体僵直、放松迟缓和多汗为特征的临床综合征。诊断主要依靠临床表现和肌电图,其特征包括^[1]:(1)多发生于青壮年男性,病程数月至数年,少数有家族史。(2)持续性肌肉颤搐和肌强直,静息和睡眠时不缓解,可伴疼痛,以臀部、小腿和肩部肌肉最易受累,可累及上肢肌和呼吸肌而出现呼吸困难。(3)假性肌强直,即随意运动后肌松弛困难,腱反射可因肌强直而减弱或消失;查体无叩击性肌球。(4)常伴多汗。(5)肌电图表现为持续性自发成对或多联运动单位电位,睡眠和麻醉时仍持续存在。(6)抗癫痫药物和免疫抑制剂等通常有效。该例患者有特殊临床表现,如持续性肌肉颤搐、发作性双下肢僵直、痉挛伴疼痛和多汗,双下肢肌力减弱,腱反射减退,无感觉障碍。SSA抗体阳性,肌电图表现为三联和多联持续性运动单位电位的典型电生理学特征,静脉注射免疫球蛋白后症状缓解不明显,诊断为神经性肌强直。

神经性肌强直的病因和发病机制尚不完全清楚,根据病因可以分为遗传性、获得性和特发性3种类型,其中获得性神经性肌强直较为常见,又进一步分为免疫相关、肿瘤相关及其他原因所致等。遗传性神经性肌强直较为少见,有研究显示,发作性共济失调1型(EA1)可部分表现为肌肉颤搐,与*KCNA1*基因突变有关^[2]。Falace等^[3]报告一遗传性神经性肌强直家系,共3代12例患者,其中5例为单纯性神经性肌强直。经典型获得性神经性肌强直患者多为慢性病程,病程中偶有发作性强直-阵挛表现。近年研究发现,约40%获得性神经性肌强直患者血清中可检测出VGKC抗体,认为神经性肌强直是VGKC抗体介导的自身免疫性离子通道病^[4]。此抗体直接攻击轴索深入肌肉内的神经-肌肉接头处的功能性钾离子通道蛋白,使正常情况下抑制神经兴奋作用的钾离子通道数目减少,局部钾离子水平升高,导致神经兴奋性增高而出现一系列临床症状。因此认为,VGKC抗体是获得性神经性肌强直的重要致病因素。另有文献报道1例患者仅表现为发作性多汗,而无其他神经肌肉受累的相关表现^[5],

推测可能与VGKC复合抗体有关。该例患者血清VGKC抗体呈阳性。此外,与获得性神经性肌强直不同,该例患者予单一的抗癫痫药物和静脉注射免疫球蛋白均未见明显疗效。Pulkes等^[6]报告1例发作性神经性肌强直患者,除表现为持续存在的肌肉颤搐外,其发作性症状较本文患者更为显著,初期予卡马西平和苯妥英钠效果欠佳,加用乙酰唑胺和小剂量卡马西平后,症状明显缓解。由于乙酰唑胺多用于治疗遗传性离子通道病,如发作性共济失调、周期性麻痹等,其机制在于改变细胞内pH值和肌膜内钾离子通透性^[7],对离子通道病有较好疗效。由此,Matthews和Hanna^[7]推测发作性神经性肌强直发病机制可能与原发性基因缺陷有关。目前已报道的与遗传性离子通道病相关的基因包括*KCNA1*、*KCNQ2*和*SCN4A*,遗憾的是,该例患者未行基因检测。冯树涛等^[8]报告6例神经性肌强直患者,予卡马西平或苯妥英钠口服,经3天至1个月治疗后,症状显著缓解,但需长期维持治疗,故认为神经性肌强直的治疗仍以上述抗癫痫药物为首选方法。

综上所述,本文报道1例散发性发作性神经性肌强直患者,以持续性双下肢肌肉颤搐和发作性痛性肌强直、痉挛伴多汗为特征。血清VGKC抗体未见明显异常,SSA抗体阳性,肌电图呈现周围神经高兴奋性。单一抗癫痫药物和静脉注射免疫球蛋白效果欠佳,未行基因检测,推测其发病机制除免疫介导外,还存在其他机制,目前尚不清楚。

参 考 文 献

- [1] Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117:2118-2127.
- [2] Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W, Garncarek M, Lehmann-Horn F, Lerche H. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative *KCNQ2* mutations. *Neurology*, 2007, 69:2045-2053.
- [3] Falace A, Striano P, Manganelli F, Coppola A, Striano S, Minetti C, Zara F. Inherited neuromyotonia: a clinical and genetic study of a family. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17:23-27.
- [4] Panagaroya A, Kumar H, Mathew V, Sharma B. Neuromyotonia: clinical profile of twenty cases from Northwest India. *Neurol India*, 2006, 54:382-386.
- [5] Gomez-Choco MJ, Valls-Solé J, Grau JM, Graus F. Episodic hyperhidrosis as the only clinical manifestation of neuromyotonia. *Neurology*, 2005, 65:1331-1332.
- [6] Pulkes T, Dejthevaporn C, Apiwattanakul M, Papsing C, Hanna MG. Paroxysmal neuromyotonia: a new sporadic channelopathy. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22:479-482.
- [7] Matthews E, Hanna MG. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment options for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol*, 2010, 588:1879-1886.
- [8] Feng ST, Cui YM, Ba QH, Wang HZ. Clinical analysis on six cases with Isaacs syndrome. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:312-313. [冯树涛, 崔月梅, 巴庆华, 王惠贞. Isaacs综合征六例临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:312-313.]

(收稿日期:2015-09-07)