

## · 临床病理(例)讨论 ·

## 进行性四肢麻木 无力 4 年

徐银燕 张江涛 牛婧雯 倪俊 崔丽英

【关键词】 夏科-马里-图斯病; 糖尿病; 病例报告

【Key words】 Charcot-Marie-Tooth disease; Diabetes mellitus; Case reports

**Progressive numbness and weakness of extremities for four years**XU Yin-yan<sup>1</sup>, ZHANG Jiang-tao<sup>1</sup>, NIU Jing-wen<sup>1</sup>, NI Jun<sup>1</sup>, CUI Li-ying<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China<sup>2</sup>Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

This study was supported by the Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118) and Young Teacher Training Project of Peking Union Medical College (No. 2014zlgc0728).

## 病历摘要

患者 男性, 42 岁, 主因四肢麻木、无力 4 年, 于 2016 年 3 月 24 日入院。患者 4 年前(2012 年初)无明显诱因出现全身乏力, 剧烈运动耐力下降, 易疲劳, 症状无日间波动; 此后逐渐出现双侧手指、足趾麻木, 伴双手握力下降, 日常生活活动能力无明显降低, 无肌肉疼痛、视物模糊等, 未予重视。约 3 年前(2013 年 6 月)出现双下肢麻木、无力, 下山、上楼费力, 有时蹲起困难, 伴脚踏不实, 行走不稳、呈醉酒步态; 此后逐渐出现双手骨间肌萎缩, 尤以虎口显著, 双足略下垂, 穿衣、系纽扣笨拙, 同时麻木感逐渐进展至手腕和脚踝。外院实验室检查血清肌酸激酶(CK)411 U/L(25~190 U/L), 餐后血糖 14.80 mmol/L(<11 mmol/L), 临床诊断为“糖尿病; 糖尿病周围神经病变”, 予降糖、营养神经等对症治疗(具体方案不详), 血糖逐渐恢复至正常水平, 但四肢麻木、无力症状仍持续加重, 逐渐出现双足背伸不能、脚踏力减弱, 行走时需用力抬高腿以避免绊倒, 蹲起不能, 伴踩棉花感, 行走不稳尤以夜间显著; 双手精细活动逐渐不能完成, 并出现小腿变细, 无大小便障碍, 无明显肉跳感。1 年余前(2015 年底)外院实验室检查血糖化血红蛋白(HbA1c)11.10%(4.50%~6.30%)、餐

后血糖 17.10 mmol/L, 尿糖和尿酮体呈强阳性; 神经电生理学检查神经传导速度(NCV)显示四肢周围运动神经和感觉神经均未引出波形, 肌电图呈神经源性损害; 影像学检查颈椎 MRI 未见明显异常。临床诊断为“糖尿病酮症酸中毒; 糖尿病周围神经病变可能; 肌萎缩侧索硬化症可能”。继续强化降糖和营养神经治疗, 临床症状无明显缓解, 仍缓慢进展。约 3 个月前(2016 年 1 月)开始出现双侧手指、足趾刺痛感, 无肌肉疼痛或触(握)痛, 无饮水呛咳、吞咽困难, 无发汗异常。为求进一步诊断与治疗, 至我院门诊就诊, 门诊体格检查可见以四肢远端为主的运动和感觉异常, 遂以“周围神经病变, 遗传性运动感觉神经病待排除; 糖尿病”收入院。患者自发病以来, 精神尚可, 睡眠良好, 存在口干、多食、多饮和多尿现象, 体重下降约 10 kg, 无皮疹、雷诺现象、光过敏, 不伴关节肿痛。

既往史、个人史及家族史 患者既往痛风病史 16 年, 间断服药(具体方案不详), 控制良好。生长发育良好, 体育成绩佳, 吸烟 20 年(20 支/d), 无饮酒, 无特殊毒物接触史。父亲、胞姊可疑四肢远端肌萎缩、肢体纤细; 胞兄身体健康; 外甥和侄子自幼体质较弱、四肢远端纤细, 日常生活和劳动能力未见明显改变。

入院后体格检查 患者体温 36℃, 脉搏 76 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 118/81 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)0.99(0.90~1.00); 体型消瘦, 神志清楚, 语言流利、对答切题, 粗测高级智力正常, 脑神经检查未见明显异常; 四肢肌萎缩, 尤以远端显著, 呈“鹤腿”样, 高弓足, 无翼状肩胛; 双上肢近端肌力 5 级, 肱三头肌肌力 3 级, 双手并指、外展、对指肌力均减弱, 呈“爪形手”, 双下肢近端肌力 4 级, 双足背伸肌力 2 级, 跖屈肌力 4 级, 四肢肌张力均正常; 跨阈步态, 直线行走不能; 四肢腱反射消失, 腹壁反射未引出, 病

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.014

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118); 北京协和医学院青年教师培养项目(项目编号: 2014zlgc0728)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科(徐银燕, 张江涛, 牛婧雯, 倪俊, 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)



理反射未引出; 双踝以下针刺觉减退, 其余肢体针刺觉、音叉振动觉、关节位置觉和复合觉未见明显异常; 双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验阴性, Romberg 征阳性、尤以闭眼时显著; 脑膜刺激征阴性, 自主神经系统检查未见明显异常。

**辅助检查** 实验室检查血尿便常规、血清脂质、叶酸、红细胞沉降率(ESR)、甲状腺功能试验、凝血功能试验和感染四项均于正常值范围; 空腹血糖水平 12.20 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L), 糖化血红蛋白 7.60%, 血清尿酸 454 μmol/L (210 ~ 416 μmol/L), 维生素 B<sub>12</sub> (服用甲钴胺后) 777 pmol/L (80 ~ 675 pmol/L); 抗核抗体(ANA)谱(18项)、抗可提取性核抗原(ENA)抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)谱均于正常值范围, 血清免疫固定电泳(IFE)阴性; 血清肿瘤标志物筛查阴性。腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明, 压力 120 mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81 × 10<sup>-3</sup> kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O), 常规于正常值范围, 蛋白定量 1070 mg/L (150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖水平 6.50 mmol/L (2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物于正常值范围, 墨汁染色、抗酸染色、真菌涂片、细菌涂片和隐球菌抗原均呈阴性, 髓鞘碱性蛋白(MBP)于正常值范围, 脑脊液 IgG 101 mg/L (10 ~ 40 mg/L), 寡克隆区带阳性、特异性寡克隆区带阳性; 血清 IgG 于正常值范围, 寡克隆区带阴性。血清和脑脊液免疫荧光染色 6 项中抗 Hu、Ri、Yo 抗体, 抗 CV2/CRMP5 抗体, 抗 PNMA2 (Ma2/Ta) 抗体, 抗两性蛋白(amphiphysin)抗体均呈阴性; 血清和脑脊液抗莱姆病螺旋体抗体(IgG)、抗神经节苷脂抗体 GM1 (IgG + IgM) 均呈阴性。影像学检查: 肝、胆、胰、脾超声显示, 胆囊壁毛糙, 胆囊结石; 双肾、输尿管、膀胱、前列腺超声显示前列腺稍增大; 双侧正中神经和尺神经超声显示, 神经横截面积(CSA)明显增大, 提示神经增粗(图 1); 双侧颈动脉、椎动脉和锁骨下动脉(SCA)彩色多普勒超声(CDUS)及胸部 X 线均未见明显异常。神经电生理学检查:

节段性运动神经传导未见传导阻滞(运动神经传导波幅降低, 远端潜伏期延长, 双侧桡神经运动传导速度减慢); 神经传导速度提示四肢周围神经源性损害, 包括感觉纤维和运动纤维(运动神经传导速度 < 38 m/s); 肌电图提示四肢肌肉和 T<sub>10</sub> 椎旁竖脊肌神经源性损害; 四肢交感皮肤反应(SSR)未见明显异常。基因检测显示, 周围髓鞘蛋白 22(PMP22)外显子 1<sub>5</sub> 重复突变(EX1<sub>5</sub> DUP), 为杂合子。

**诊断与治疗经过** 临床诊断周围神经病变明确, 考虑遗传性周围神经病变可能性大, 不排除糖尿病周围神经病变, 结合基因检测结果, 最终明确诊断为遗传性运动感觉神经病, 即进行性神经性腓骨肌萎缩症。结合临床表现、神经电生理学和基因检测结果, 明确为 CMT1A 基因型。予以维生素 B<sub>1</sub> 10 mg/次(3 次/d)口服 15 d, 维生素 B<sub>12</sub> 500 μg/d 肌肉注射 7 d 后改为 500 μg/次(3 次/d)口服 8 d, 辅酶 Q<sub>10</sub> 10 μg/次(3 次/d)口服 15 d, 门冬胰岛素(诺和锐)早 10 U、午 10 U、晚 14 U 皮下注射 15 d 控制并监测血糖。患者共住院 15 d, 出院后继续在门诊进行康复训练并佩戴下肢矫形器具。出院后 6 个月随访时, 运动功能有所好转, 感觉症状无明显加重。

## 临床讨论

**神经内科主治医师** 患者中年男性, 隐匿起病, 总病程达 4 年; 临床以四肢无力发病, 逐渐出现四肢麻木、肌萎缩, 尤以远端显著, 疾病后期伴踩棉花感和步态改变; 上述症状缓慢进行性加重; 病程中无大小便障碍和自主神经功能障碍。既往有糖尿病和痛风病史。体格检查可见四肢无力、肌萎缩, 尤以远端显著; 四肢“手套-袜套”样针刺觉减退, 尤以远端显著; Romberg 征阳性, 尤以闭眼时显著; 跨阈步态; 双侧高弓足。定位诊断: 感觉方面, 对称性四肢麻木感自远端向近端进展, 疾病后期出现手指、足趾刺痛感, 以及行走不稳、直线行走不能和踩棉花感, 体格检查可见双踝以下针刺觉减退, 呈末梢型、非传导束样分布, 无小脑共济失调表现和脊髓后索受累体征, 定位周围神经; 运动方面, 对称性肌力减弱和肌萎缩, 尤以远端显著, 体格检查呈“鹤腿”样, 高弓足, 四肢腱反射消失, 病理征阴性, 最终定位下运动神经元。结合肌电图, 定位周围神经, 感觉和运动纤维均受累。患者双侧桡神经运动神经传导速度显示远端潜伏期明显延长、神经传导速度减慢, 提示髓鞘损害; 多条神经(双侧正中神经和尺神经)运动传导波幅明显降低或消失, 针极肌电图显示神经源性损害, 提示继发性轴索损害。定性诊断: 患者中年男性, 隐匿起病, 进行性加重, 病史较长; 周围性感觉和运动障碍表现突出, 临床症状相对较轻而肌萎缩程度较重, 可疑四肢肌萎缩家族史, 基因检测显示 PMP22 外显子 1<sub>5</sub> 重复突变, 遗传性运动感觉神经病诊断明确。鉴别诊断应包括代谢性、免疫性和异常蛋白血症等相关周围神经病。(1) 代谢性周围神经病: ① 糖尿病周围神经病变(DPN), 以 2 型糖尿病为主, 病程 > 10 年者更易发生, 临床表现为对称性肢体远端运动和感觉神经病, 小纤维损伤突出, 主要以感觉障碍为主, 自主神经

系统亦受累,表现为大小便障碍、腹胀、心律失常、发汗异常等。糖尿病周围神经病变具有长度依赖性,多自下肢起病,尤以远端显著,肌萎缩出现时间较晚,肌萎缩程度与肌力呈负相关。该例患者既往有 2 型糖尿病病史,血糖控制不佳,感觉和运动障碍自远端向近端进展,尤以远端显著,然而血糖控制良好后病情仍缓慢进展,肌萎缩明显,感觉障碍不突出,此为不支持点。②维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸缺乏致以后索和侧索受累为主的脊髓亚急性联合变性(SCD),该例患者既往无相关消化系统疾病或营养缺乏病史,体格检查显示本体感觉障碍不突出,无侧索受累体征,营养神经治疗无效,此为不支持点。③甲状腺功能异常致周围神经病变,该例患者甲状腺功能试验和甲状腺超声均未见明显异常,可排除诊断。(2)免疫性周围神经病:如慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP),该例患者慢性病程,感觉和运动系统均受累,神经传导速度提示周围神经髓鞘损害,脑脊液蛋白定量升高,应考虑慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病。不支持点为高弓足,病程较长,节段性运动神经传导未见传导阻滞。慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病免疫治疗有效可资鉴别。此外,其他系统性自身免疫性疾病和副肿瘤综合征(PNS)也可出现周围感觉和运动系统受累,但系统性自身免疫性疾病累及周围神经系统多表现为单神经病。该例患者一般状况良好,临床无多系统受累症状,免疫指标和肿瘤标志物筛查均呈阴性,故不支持诊断。(3)异常蛋白血症相关周围神经病:可表现为周围神经病变,感觉和运动系统均受累,该例患者无其他系统受累表现,血清免疫固定电泳阴性,故不支持诊断。(4)其他:如中毒性、感染性周围神经病,该例患者无明确毒物、神经毒性物品接触史,病程较长,无相关感染病史,可排除诊断。

**神经科教授** 患者中年男性,慢性进展性病程,以四肢远端感觉和运动障碍发病,肌萎缩突出,双侧对称,自主神经系统受累不明显,神经电生理学检查以脱髓鞘改变为主,周围运动感觉神经病诊断明确。病因方面,应从获得性和遗传性方面考虑,前者包括特发性疾病、系统性疾病(如糖尿病、慢性感染)、自身免疫性疾病(如慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病)、环境因素诱导和中毒性疾病等,其中,特发性周围神经病常发生于 50 岁以上人群,以感觉障碍为主,轴索损害突出,且为排除性诊断,故不予考虑;系统性疾病主要是糖尿病,但病史较短,临床表现不符合糖尿病周围神经病变特点(感觉障碍突出,疾病晚期出现肌萎缩等);自身免疫性周围神经病(慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病)也是排除性诊断,故不予考虑;该例患者无酒精、化疗药物、重金属等神经毒性物品接触史和长期低氧、寒冷环境暴露史,中毒或恶劣环境导致的周围神经病变可能性较小。患者临床表现为典型的“鹤腿”、高弓足,家族史可疑阳性,神经电生理学检查以脱髓鞘改变为主,神经超声亦支持 CMT1 型,基因检测显示 CMT1 型相关基因 *PMP22* 杂合突变,*CMT1A* 基因型诊断明确。治疗方面,目前尚无有效治疗方法,以支持治疗

为主。嘱患者康复门诊随诊,在条件允许的情况下可以利用矫形肢具保护肢体、改善活动能力;继续营养神经治疗,避免应用神经毒性药物(如长期使用秋水仙碱、甲硝唑、大剂量维生素 B<sub>6</sub>、长春新碱等);维持糖尿病饮食,定期监测血糖。

## 讨 论

遗传性运动感觉神经病(HMSN)亦称进行性神经性腓骨肌萎缩症(CMT),是最常见的具有临床表现、神经电生理学和遗传学异质性的慢性进行性遗传性周围神经病变<sup>[1]</sup>;根据神经电生理学和病理学特征,临床分型主要为脱髓鞘型(CMT1 型)和轴索型(CMT2 型)<sup>[2]</sup>。

多数患者于青春期发病(因基因型差异发病时间稍有不同),呈慢性进展性病程,临床主要表现为跨阈步态、远端肌萎缩,疾病早期以下肢症状显著,呈“鹤腿”样或“倒置香槟酒瓶”样,继而四肢呈“爪形手”,体格检查可见肢体远端对称性腱反射减弱或消失,本体觉下降或缺失和关节畸形等导致的可疑醉酒步态<sup>[1,3-5]</sup>,多数患者存在轻至中度感觉异常,仅 20%~30% CMT1 型患者有疼痛主诉(多为骨骼肌症状),部分 *CMT1A* 基因型患者小神经纤维功能障碍突出<sup>[6]</sup>。该例患者病程中出现四肢远端疼痛,可能存在小神经纤维受累,神经功能障碍程度参照 Charcot-Martie-Tooth 神经病评分<sup>[7]</sup>。此外,该例患者隐匿起病,慢性进展性病程,对称性周围神经病变(运动和感觉系统均受累),神经电生理学检查以脱髓鞘改变为主,临床诊断为遗传性运动感觉神经病(CMT1 型);同时存在感觉障碍、手指和足趾刺痛感、糖尿病,在考虑 *CMT1A* 基因型小纤维受累、糖尿病加重的同时<sup>[8]</sup>,不排除合并糖尿病周围神经病变的可能。但也有学者认为,遗传性运动感觉神经病合并糖尿病患者发病年龄较晚(35~50 岁),发病前多无肥胖,临床和神经电生理学表现更差<sup>[9-10]</sup>,提示可能是遗传性运动感觉神经病的新亚型(先发病或与糖尿病同时发病;临床表现为脱髓鞘型周围神经病,部分出现不典型糖尿病;病理改变为脱髓鞘、髓鞘再生和“洋葱皮”样结构;临床分型为 CMT1 型<sup>[10]</sup>),该例患者临床表现符合该类型,但此类型患者仅见于 Yu 等<sup>[10]</sup>报告的包含 4 个家系在内的 30 余例患者。考虑到遗传性运动感觉神经病为单基因遗传性疾病,因此,多基因相关糖尿病是否与其确切相关目前尚无定论。

神经电生理学检查、神经超声检查和基因检测对明确诊断遗传性运动感觉神经病至关重要。针极肌电图呈现神经源性损害;神经传导速度有助于区分脱髓鞘改变和轴索损害,传统遗传性运动感觉神经病的临床分型基于病理学检查、基因检测和神经电生理学检查(正中神经运动神经传导速度  $\geq 38$  m/s 为轴索损害, $< 38$  m/s 为脱髓鞘改变)<sup>[2]</sup>,该例患者正中神经运动神经传导速度  $< 38$  m/s,故属 CMT1 型。神经超声是近年新兴的周围神经病变诊断技术,目前逐渐应用于临床<sup>[11-14]</sup>。遗传性运动感觉神经病(CMT1 型),特别是 *CMT1A* 基因型神经超声可见神经横截面积增大,提示弥漫性神经增粗<sup>[12]</sup>,是反复脱髓鞘改变导致施万细胞和神经间

**表 1** 进行性神经性腓骨肌萎缩症临床分型及其相关基因<sup>[16]</sup>

**Table 1.** Classification and genetics of CMT disease<sup>[16]</sup>

Inheritance	Pathophysiology	Type	Gene
Autosomal dominant	Demyelinating	CMT1	<i>PMP22, MPZ, LITAF/SIMPLE, EGR2, NEFL, FBLN5</i>
	Axonal	CMT2	<i>KIF1B, MFN2, RAB7, TRPV4, GARS, NEFL, HSPB1, MPZ, GDAP1, HSPB8, DNM2, AARS, DYNCH1, LRSAM1, DHTKD1, DNAJB2, HARS, MARS, MT-ATP6, TFG</i>
		CMTD1	<i>DNM2, YARS, MPZ, IFN2, GNB4</i>
Autosomal recessive	Demyelinating	CMT4	<i>GDAP1, MTMR2, MTMR13/SBF2, SBF1, SH3TC2, NDRG1, EGR2, PRX, HK1, FGD4, FIG4, SURF1</i>
	Axonal	CMT2	<i>LMNA, MED25, GDAP1, MFN2, NEFL, HINT1, TRIM2, IGHMBP2, GAN</i>
	Intermediate	CMTR1	<i>GDAP1, KARS, PLEKHG5, COX6A1</i>
X-linked	Intermediate or axonal	CMTX	<i>GJB1, AIFM1, PRPS1, PDK3</i>

CMT, Charcot-Marie-Tooth, 进行性神经性腓骨肌萎缩症

质增生的结果。而慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病神经超声显示多灶性块状神经增粗。该例患者双侧正中神经和尺神经超声符合典型脱髓鞘改变表现,支持遗传性运动感觉神经病(CMT1型)的诊断。随着分子生物学的发展,继1991年发现首个致病基因*PMP22*(17p11.2-12串联重复)以来<sup>[15]</sup>,相继有60余种致病基因或致病相关基因见诸报道(表1)<sup>[6,16-17]</sup>。该例患者家族史可疑阳性,基因检测显示*PMP22*基因杂合突变,*CMT1A*基因型诊断明确;*PMP22*基因负责编码周围髓鞘蛋白,该蛋白为周围神经髓鞘重要成分,*PMP22*基因突变致周围髓鞘蛋白拷贝数变异可以造成周围神经髓鞘结构异常,可能是周围神经病变的发病机制。患者父亲和胞姊可疑四肢远端肌萎缩、肢体纤细,考虑为家族遗传,建议患者直系亲属必要时行相关基因检测以评估发病风险。基于近年二代测序技术的广泛应用和遗传性运动感觉神经病基因型的异质性特点,基因型与临床表型之间存在复杂关联性的观点逐渐被认可,传统遗传性运动感觉神经病分类已不能全面反映对疾病本质的认识,Mathis等<sup>[16]</sup>建议采用新的遗传性运动感觉神经病分类标准,根据遗传学表现、临床特点和致病基因命名和分类,如AD-CMTde-*PMP22*dup或AD-AMTax-MFN2,其中包含68种变异型,共计54种已知致病基因和3种未知基因;鉴于其对相关指标和实验室检查要求较高,目前尚未在临床广泛应用,其可行性尚待进一步研究加以验证。

此外,脑脊液指标有助于鉴别特殊类型的周围神经病变,如慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病呈现经典的“蛋白-细胞分离”现象。值得注意的是,某些遗传性运动感觉神经病类型如CMT1型脑脊液蛋白定量轻度升高,该例患者脑脊液蛋白定量升高,故应结合其他临床和辅助检查结果综合评价。尽管周围神经组织活检术提供的信息有限且常造成不可逆性损害,临床应用受到限制,但近年有学者提出,

通过皮肤组织活检术了解皮肤髓鞘的病理改变,有助于获得更多信息(如触觉小体数目、有髓纤维末梢密度和直径、Ranvier结间和结内长度)<sup>[18]</sup>,从而明确诊断。

尽管针对遗传性运动感觉神经病致病机制开展的药物研究在动物实验中取得成果,但目前尚无药物成功通过临床试验并证实对疾病有缓解作用,因此,目前仍以支持治疗为主<sup>[19-20]</sup>。多种矫正治疗可以改善患者活动能力和提高生活质量,如脚踝矫正术、拇对掌夹板等,严重脊柱侧凸患者可以采取手术治疗。适当的康复锻炼不会加重运动障碍,是一种安全、有效的治疗手段。该例患者明确诊断后在康复科门诊随访,进行肢体康复训练,预后较好。

综上所述,遗传性运动感觉神经病迄今尚无有效治疗方法,因此对于临床疑诊遗传性运动感觉神经病的患者,详细的病史询问(包括家族史、中毒史和药物接触史)和血液生化检查(包括免疫学指标、M蛋白相关标志物、甲状腺功能试验、血糖、肿瘤标志物等)均有助于排除获得性周围神经病变;神经电生理学检查、神经超声有助于临床分型;基因检测有助于进一步明确基因类型。

### 参 考 文 献

- [1] Patzko A, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease and related genetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*, 2012, 18:39-59.
- [2] Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I: neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol*, 1968, 18:603-618.
- [3] Kennedy RA, Carroll K, McGinley JL. Gait in children and adolescents with Charcot-Marie-Tooth disease: a systematic review. *J Peripher Nerv Syst*, 2016, 21:317-328.
- [4] Tozza S, Aceto MG, Pisciotto C, Bruzzese D, Iodice R, Santoro L, Manganelli F. Postural instability in Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Gait Posture*, 2016, 49:353-357.
- [5] McGrath MC. Charcot-Marie-Tooth 1A: a narrative review with clinical and anatomical perspectives. *Clin Anat*, 2016, 29:547-554.
- [6] Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1/2):14-22.
- [7] Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, Pareyson D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*, 2011, 16:191-198.
- [8] Chao HC, Chou CT, Lee YC, Lin KP. Coexistence of Charcot Marie Tooth disease type 1A and diabetes in Taiwan: a clinicopathological study. *J Neurol Sci*, 2015, 358(1/2):213-220.
- [9] Ursino G, Alberti MA, Grandis M, Reni L, Pareyson D, Bellone E, Gemelli C, Sabatelli M, Pisciotto C, Luigetti M, Santoro L, Massollo L, Schenone A. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23:902-906.
- [10] Yu Z, Wu X, Xie H, Han Y, Guan Y, Qin Y, Zheng H, Jiang J,

- Niu Z. Characteristics of demyelinating Charcot - Marie - Tooth disease with concurrent diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7:4329-4338.
- [11] Yiu EM, Brockley CR, Lee KJ, Carroll K, de Valle K, Kennedy R, Rao P, Delatycki MB, Ryan MM. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*, 2015, 84:569-574.
- [12] Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot - Marie - Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:378-384.
- [13] Pazzaglia C, Minciotti I, Coraci D, Briani C, Padua L. Ultrasound assessment of sural nerve in Charcot-Marie-Tooth 1A neuropathy. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124:1695-1699.
- [14] Shy ME. Ultrasound: the future for evaluating the PNS in humans? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:362.
- [15] Roa BB, Garcia CA, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: molecular mechanisms of gene dosage and point mutation underlying a common inherited peripheral neuropathy. *Int J Neurol*, 1991, 25/26:97-107.
- [16] Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia AS, Magy L, Vallat JM. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet*, 2015, 52:681-690.
- [17] Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, Arnold WD. The genetics of Charcot - Marie - Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *Appl Clin Genet*, 2015, 8:235-243.
- [18] Manganelli F, Nolano M, Pisciotto C, Provitera V, Fabrizi GM, Cavallaro T, Stancanelli A, Caporaso G, Shy ME, Santoro L. Charcot - Marie - Tooth disease: new insights from skin biopsy. *Neurology*, 2015, 85:1202-1208.
- [19] Pazzaglia C, Camerota F, Germanotta M, Di Sipio E, Celletti C, Padua L. Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study. *J Neurol*, 2016, 263:1434-1441.
- [20] Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation management of the Charcot-Marie-Tooth syndrome: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:E3278.

(收稿日期:2016-12-31)

## The 23rd World Congress of Neurology

Time: September 16–21, 2017

Venue: Kyoto, Japan

Abstract submission deadline: April 5, 2017

Website: [www.2017.wcn-neurology.com](http://www.2017.wcn-neurology.com)

The 23rd World Congress of Neurology (WCN 2017) will take place in Kyoto, Japan on September 16–21, 2017, cohosted by the Japanese Society of Neurology (JSN), Societas Neurologica Japonica, and Asian and Oceanian Association of Neurology (AOAN). The theme of WCN 2017 will be "Defining the Future of Neurology".

Founded originally in 1902, the JSN has evolved into a large society with 8579 members. Initially a combined neurology and psychiatry association, the current JSN separated in 1959 and continued to flourish ever since. It was the 12th WCN meeting held at Kyoto in 1981 that greatly contributed to the development of JSN and AOAN. Therefore, WCN 2017 which is being held at the very same venue would be a very historic meeting which will again serve as a springboard to strongly advance the Asia Initiative of World Federation of Neurology (WFN) for worldwide advancement of neurology in both scientific and clinical aspects, thus "Defining the Future of Neurology". You can participate in very active discussions and cutting-edge lectures by the world's top scientists and neurologists including three Nobel laureates as well as hear all the advances of scientific and clinical neurology. Gene therapy and stem/induced pluripotent stem (iPS) cell medicine are such examples on the one hand and brain-machine-interface, information technology and robotics in care and rehabilitation on the other. Neurology related to environmental and disaster medicine will also attract many neurologists particularly in rapidly developing countries.

Abstract topics include: ataxia and cerebellar disorders, autoimmune disorders, autonomic nervous system disorders, channelopathies, child neurology, central nervous system (CNS) infections, dementia, epilepsy, functional disorders and behavioral neurology, headache, health economics & outcomes, history of neurology, metabolic and mitochondrial diseases, motor neuron disease, movement disorders, multiple sclerosis (MS) & demyelinating diseases, neuro-critical care, neuroepidemiology and environmental, neuroethics, neurogenetics, neuroimaging, neuromuscular disorders, neurooncology, neuroophthalmology, neurootology/vestibular disorders, neurophysiology, neurorehabilitation, nutritional disorders or intoxications, pain, palliative care, sleep disorders, sports neurology, stem cells and gene therapy.

The Local Organizing Committee of JSN in close collaboration with the WFN looks forward to welcoming you in Kyoto for WCN 2017.