

婴儿松弛综合征研究进展

胡超平 李西华

【摘要】 松弛婴儿系指出生或婴儿早期即出现肌张力低下的一类婴儿,婴儿松弛综合征临床表现为骨骼肌肌张力低下。肌张力低下由多种原因导致,原发性肌张力低下包括中枢性和周围性肌张力低下或二者兼有导致的混合性肌张力低下。部分婴儿松弛综合征是遗传性疾病或罕见病。本文通过文献梳理,对婴儿松弛综合征的病因、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断、治疗、多学科管理进行综述。

【关键词】 肌张力过低; 婴儿; 综述

Research progress of floppy infant syndrome

HU Chao-ping, LI Xi-hua

Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: LI Xi-hua (Email: xihual@vip.sina.com)

【Abstract】 The term "floppy infant" is used for describing children presenting with muscle hypotonia at or shortly after birth. The clinical manifestation of floppy infants is skeletal muscle hypotonia, which may be caused by a lot of reasons. Primary hypotonia includes central hypotonia, peripheral hypotonia, or mixed hypotonia of both. Partial floppy infant syndrome is hereditary and rare. This article reviews the literatures, mostly retrospective studies, on etiology, clinical manifestations, auxiliary examinations, differential diagnosis, treatment and multidisciplinary management of floppy infant syndrome.

【Key words】 Muscle hypotonia; Infant; Review

松弛婴儿系指出生或婴儿早期即出现肌张力低下的一类婴儿,婴儿松弛综合征临床表现为骨骼肌肌张力下降,肌肉被动屈伸时抵抗力降低。由于肌张力低下是多种原因引起的共同特征,目前国内外尚无流行病学数据。婴儿松弛综合征病因复杂,易漏诊和误诊,应引起儿科医师特别是新生儿科医师的高度重视。本文拟就婴儿松弛综合征研究进展进行简要概述。

一、病因

婴儿松弛综合征临床表现为骨骼肌肌张力低下,肌张力低下由多种原因导致,可以分为原发性和继发性两种类型^[1-2]。原发性肌张力低下包括中枢性肌张力低下、周围性肌张力低下或二者兼有导致的混合性肌张力低下;继发性肌张力低下是非特异性短暂性肌张力低下,亦可发生于非神经系统疾病,提示与胃肠道、心脏、肺、肾脏或内分泌系统疾

病有关^[1-4]。中枢性肌张力低下通常伴警醒力(alertness)下降、生长发育迟滞、轻度肌力下降,系上运动神经元损害所致;周围性肌张力低下多伴警醒力正常、明显肌力下降、深部腱反射减弱或消失,系下运动神经元损害所致,如脊髓前角细胞、周围神经、神经-肌肉接头(NMT)或骨骼肌疾病等^[1-5]。

二、临床表现

婴儿松弛综合征临床主要表现为肌张力低下伴运动发育迟缓、喂养困难和(或)吞咽障碍、呼吸暂停和(或)通气功能下降、髋关节脱位、关节挛缩和(或)关节过伸,以及惊厥发作、认知功能障碍、生长发育迟滞、嗜睡或警醒力下降等^[1-6]。神经系统相关肌张力低下分为中枢性和周围性婴儿松弛综合征两种类型。

中枢性婴儿松弛综合征可分为急性和慢性。急性中枢性婴儿松弛综合征包括缺氧缺血性脑病(HIE)、颅内出血、脊髓内损伤和先天性代谢性疾病的能量危象;慢性中枢性婴儿松弛综合征包括脑瘫、精神发育迟缓和染色体病(如21三体综合征和Prader-Willi综合征)。长期随访研究显示,婴儿期

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.003

作者单位:201102 上海,复旦大学附属儿科医院神经科

通讯作者:李西华(Email:xihual@vip.sina.com)

肌张力低下最常见的原因是脑瘫,其次是运动发育迟缓^[7]。急性中枢性婴儿松弛综合征可以根据病史和临床状态明确诊断,应详细询问患儿母亲妊娠期病史、毒物或致畸物品暴露史,以及产前超声检查异常、羊水过多等情况;新生儿胎龄和围生期特殊疾病病史如产伤、缺氧相关并发症、脐带过短、Apgar 评分较低,以及其母围产期感染等。慢性中枢性婴儿松弛综合征临床表现为:(1)腱反射活跃或亢进。(2)非瘫痪性肌张力低下,即疼痛或情感刺激下肌力较好,甚至出现肌张力亢进现象。(3)其他提示中枢神经系统损害的症状,如嗜睡、社会交往能力下降和惊厥发作。

周围性婴儿松弛综合征表现为:(1)腱反射减弱或消失。(2)瘫痪性肌张力低下,即痛苦刺激下仍肌力差或肌张力低下。(3)社会交往能力正常,警醒力正常。如果家族中有近亲婚配或三代内有家族史,应特别询问神经肌肉病、智力低下或反复婴儿死亡等病史。

在某些情况下,中枢神经系统和周围神经系统损害症状可能同时存在,且在疾病不同时期表现为不同部位受累,如线粒体肌病。

一般体格检查包括特殊畸形(如某些特殊综合征)、自主活动减少、头围或头部畸形、高腭弓(神经肌肉病)、舌肌纤颤(脊髓前角细胞病变)、巨舌[糖原贮积病(GSD)]。眼部检查包括白内障(过氧化物酶体病)、视网膜色素变性(过氧化物酶体病)、樱桃红斑(糖原贮积病)。内脏检查包括心脏扩大和心功能衰竭[糖原贮积病 II 型(GSD II)]、肝脏扩大(糖原贮积病)。关节检查包括关节挛缩(中枢性肌张力低下、神经肌肉病或结缔组织病)、髋关节脱位(宫内肌张力低下)、关节松弛(神经肌肉病或结缔组织病)。肌力检查包括哭声弱或进行性降低,吸吮力差、面部表情减少[提示面肌无力,可见于强直性肌营养不良症(DM)、先天性肌营养不良症(CM)、先天性肌病等]、上睑下垂和眼外肌麻痹(先天性肌无力综合征、先天性肌病、先天性肌营养不良症)、肢体肌张力低下[脊髓性肌萎缩症(SMA)]。

三、辅助检查

除详细的病史询问和体格检查外,实验室检查、分子遗传学检查、影像学检查和神经肌肉检查等均对婴儿松弛综合征的诊断与鉴别诊断具有重要作用。

1. 实验室检查 包括血清电解质(钙和镁)、甲

状腺功能试验、血清肌酸激酶[CK,中枢性肌张力低下多于正常值范围,周围性或混合性肌张力低下升高]、动脉血气分析、TORCH[包括弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)]检查以及血液、尿液和脑脊液培养。新生儿代谢性疾病筛查主要包括血氨(尿素循环障碍、有机酸血症以及脂肪酸氧化障碍时升高),血液、尿液和脑脊液乳酸(糖代谢异常或线粒体肌病升高),血液和尿液氨基酸(氨基酸病),血清乙酰左旋肉碱和尿液有机酸(有机酸血症、脂肪酸氧化障碍),血清极长链脂肪酸(过氧化物酶体病)。

2. 分子遗传学检查 分子遗传学检查包括染色体核型分析(21三体综合征)、基因芯片/单核苷酸多态性(SNP)分析(微缺失/重复综合征)、DNA甲基化/多重连接依赖性探针扩增(MLPA)分析、DNA测序(如高通量测序技术)^[1-10]。

3. 影像学检查 MRI观察脑结构性异常。CT观察颅内钙化灶。磁共振波谱(MRS)评价神经元完整性,脑组织异常代谢物沉积(乳酸、甘氨酸)或重要代谢物缺失(肌酸)。肌肉影像学描述神经肌肉病,如脂肪化或炎性细胞浸润、肌萎缩。腹部和(或)盆腔超声评价其他组织器官受累情况^[2-3,9-10]。

4. 神经肌肉检查 进行肌电图检查时,婴幼儿不配合常见,即使仅部分完成检查也可以为明确诊断提供重要信息,如松弛状态下出现自发性电位提示失神经改变;低波幅、多相位过多常见于肌肉病;高波幅、宽时限提示神经源性损害;强直性放电伴特殊轰鸣声符合强直性肌营养不良症;低频重复电刺激波幅显著递减提示神经-肌肉接头病变。肌肉组织活检术常用于原发性肌肉病的诊断^[11],HE染色可见肌纤维大小不等,中心核常见,大部分肌纤维仍处于胎儿期;还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)染色可见肌纤维中央氧化酶活性增高、周围呈现低活性周边空晕(peripheral halo),提示重症婴儿型先天性强直性肌营养不良症或者肌管性肌病^[5];改良 Gomori 三色(MGT)染色可见肌浆内或肌膜下紫蓝色杆状体;三磷酸腺苷酶(ATPase)染色可见杆状体区酶活性缺失、I型肌纤维比例占优势或I型肌纤维萎缩,提示先天性线状体肌病;HE染色和(或)MGT染色可见大量蓝紫色嗜碱性颗粒;酸性磷酸酶(ACP)染色可见胞质内酶活性显著增高;高碘酸-雪夫(PAS)染色可见胞质内空泡化,提示糖原

贮积病 II 型。免疫组织化学染色可鉴别多种先天性肌营养不良症,如 Laminin α 2(又称 Merosin)阳性提示 Merosin 缺乏型先天性肌营养不良症^[11-15]。

四、诊断与鉴别诊断

多种疾病可引起婴儿松弛综合征,注意鉴别诊断。(1)系统性疾病:急性系统性疾病、败血症、肿瘤、营养不良、胃肠道梗阻或出血、中毒(高胆红素血症,患儿母亲应用镇静药、止痛药或麻醉剂)^[1-3]。(2)慢性系统性疾病:先天性心脏病、内分泌系统疾病(甲状腺功能减退症、佝偻病、高钙血症)、肾小管酸中毒、囊性纤维化、营养不良^[1-3]。(3)结缔组织病:Ehlers-Danlos 综合征、Marfan 综合征、Loeys-Dietz 综合征、成骨不全、软骨发育不良、良性关节松弛^[2]。(4)神经系统疾病:中枢性肌张力低下累及皮质、小脑和脑干,脑结构性异常(无脑回)、缺氧缺血性脑病、颅内出血或感染(脑膜炎、脑炎)^[2]。(5)染色体病:21 三体综合征、Prader-Willi 综合征和 Angelman 综合征^[2,8]。(6)单基因病:脆性 X 染色体综合征(FXS)、Rye 综合征、Smith-Lemli-Optiz 综合征、PTEN 基因相关疾病、过氧化物酶体病(脑肝肾综合征、婴儿型植烷酸贮积病、新生儿肾上腺脑白质营养不良)、先天性糖基化相关疾病、肌酸缺乏症、嘌呤/嘧啶代谢病^[1-8]。(7)脊髓疾病:骨髓增生异常综合征(脊髓脊膜突出,双干脊髓,脊髓纵裂)、良性先天性肌张力低下(轻度短暂性肌张力低下且不伴畸形、肌无力或其他神经系统症状,体格检查或实验室检查异常)^[2,13]。(8)周围性肌张力低下:脊髓前角细胞损害导致的脊髓性肌萎缩症、伴呼吸窘迫的脊髓性肌萎缩症、糖原贮积病 II 型、新生儿脊髓灰质炎^[1-10]。(9)周围神经损害:吉兰-巴雷综合征(GBS)、Dejerine-Sottas 病、腓骨肌萎缩症(CMT)、家族性自主神经异常^[2,16]。(10)神经-肌肉接头病:重症肌无力(MG,先天性、短暂性)、婴儿肉毒杆菌中毒、中毒(高镁血症、抗生素尤其是氨基糖苷类、非去极化神经肌肉阻滞剂)^[17]。(11)肌肉病:强直性肌营养不良症、先天性肌营养不良症、先天性肌病如中央轴空病、线状体肌病、中央核肌病、代谢性肌病、线粒体肌病和代谢类沉积性肌病^[12-15]。(12)混合性肌张力低下:Dystroglycan 肌病、脑白质营养不良(Canavan 病、Pelizaeus-Merzbacher 病)、Marinesco-Sjören 综合征、线粒体脑肌病(ME)^[2,11,13-16]。

五、治疗

1. 药物治疗 胆碱酯酶抑制剂和 3,4-二氨基吡

啶可以增加神经-肌肉接头突触前膜乙酰胆碱释放,用于治疗先天性肌无力综合征。由于先天性肌无力综合征是近 30 种不同基因突变导致的异质性神经-肌肉接头病变,临床十分罕见,应采取个体化治疗方案,建议用药前明确基因诊断;重症婴儿型吉兰-巴雷综合征可以静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换(PE)疗法以改善神经功能^[1-3,17]。

2. 呼吸训练 大多数松弛婴儿因呼吸肌受累表现为呼吸暂停、通气不足或低氧血症,气管插管或持续气道正压通气(CPAP)可以改善通气;此外,胸部物理治疗、抗生素、支气管扩张剂和氧疗均可以降低肺部感染的风险。

3. 康复治疗 康复治疗应贯穿于松弛婴儿的整个生命中。对于全身肌张力低下的患儿,康复治疗的目的是维持肌肉伸展性,预防关节挛缩和脊柱畸形,防止出现皮肤张力。康复治疗应根据患儿需要采用定位、夹板、矫形器、站立设备和电动站立轮椅等;对于合并构音障碍的松弛婴儿还应进行语言康复治疗。

六、多学科管理

松弛婴儿个体化的多学科管理应包括神经科、重症医学科、呼吸科、整形外科、保健科、康复科和营养科等多学科,同时还应关注监护人或家庭成员的心理健康;对于喂养困难和(或)吞咽障碍的患儿,应予以营养补充或鼻饲管喂养。松弛婴儿的临床严重程度与原发病因密切相关,亦与呼吸、营养因素息息相关。此外,部分婴儿松弛综合征是遗传性疾病或罕见病,通过遗传咨询和产前基因诊断可以降低患儿家庭再次出生缺陷儿的风险。因此,多学科综合治疗是进行婴儿松弛综合征管理的最有效方法。

参 考 文 献

- [1] Igarashi M. Floppy infant syndrome [J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2004, 6:69-90.
- [2] Cabana MD. The 5-Minute Pediatric Consult Standard [M]. 7th ed. Amsterdam: Wolters Kluwer, 2015: 359-362.
- [3] Fahey M. Floppy baby [J]. J Paediatr Child Health, 2015, 51: 355-356.
- [4] Hebert K, Haritos D, Kannikeswaran N. A floppy baby [J]. Pediatr Emerg Care, 2015, 31:419-421.
- [5] David WS, Jones HR Jr. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant [J]. Muscle Nerve, 1994, 17:424-430.
- [6] Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders [J]. Brain, 2003, 25:457-476.
- [7] Kitai Y, Haginoya K, Hirai S, Ohmura K, Ogura K, Inui T,

- Endo W, Okubo Y, Anzai M, Takezawa Y, Arai H. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology [J]. *Brain Dev*, 2016, 38:267-273.
- [8] Hawkins A, Langton - Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170:915-921.
- [9] Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011, 16:99-108.
- [10] Chen CP, Lin SP, Liu YP, Tsai JD, Chen CY, Shih SL, Tsai FJ, Wu PC, Wang W. Galloway - Mowat syndrome: prenatal ultrasound and perinatal magnetic resonance imaging findings [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2011, 50:212-216.
- [11] Dubowitz V, Sewry CA. Muscle biopsy: a practical approach [M]. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2006: 349-407.
- [12] Marques W Jr, Freitas MR, Nascimento OJ, Oliveira AB, Calia L, Melo A, Lucena R, Rocha V, Barreira AA. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A: characteristics of a new population [J]. *J Neurol*, 2005, 252:972-979.
- [13] Girija AS, Ashraf VV. Neuromuscular junctional disorders [J]. *Indian J Pediatr*, 2008, 75:699-702.
- [14] Liewluck T, Raksadawan N, Limwongse C, Nishino I, Sangruchi T. Floppy infant caused by MTM1 mutation: a first genetically - confirmed X-linked myotubular myopathy patient in Thailand [J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89:99-105.
- [15] Koirala S, Poudel A, Basnet R, Subedi K. Pompe disease: cyanosed hypotonic infant with normal respiratory rate [J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2015, 13:172-174.
- [16] Bamford NS, Trojaborg W, Sherbany AA, De Vivo DC. Congenital Guillain - Barré syndrome associated with maternal inflammatory bowel disease is responsive to intravenous immunoglobulin [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2002, 6:115-119.
- [17] McConkey PP, Mullens AJ. Congenital myasthenic syndrome: a rare, potentially treatable cause of respiratory failure in a "floppy" infant [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2000, 28:82-86.

(收稿日期:2018-06-05)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症
multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
(MADD)
- 二甲亚砜 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 二氧化碳分压 partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂)
- 儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘化不良
childhood ataxia with central nervous system
hypomyelination(CACH)
- 反义寡核苷酸 antisense oligonucleotide(ASO)
- 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
- 非运动症状 non-motor symptom(NMS)
- 非运动症状量表 Non-Motor Symptoms Scale(NMSS)
- 腓骨肌萎缩症 Charcot-Marie-Tooth disease(CMT)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
- 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)
- 改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 感染性心内膜炎 infective endocarditis(IE)
- 高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)
- 高效抗逆转录病毒疗法
highly active antiretroviral therapy(HAART)
- 弓形虫 toxoplasma(Tox)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)
- 光密度 optical density(OD)
- 过氧化物酶体引导信号 2
peroxisomal targeting signal 2(PTS2)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 核黄素反应性脂质沉积性肌病
riboflavin responsive lipid storage myopathy(RR-LSM)
- 核黄素腺嘌呤二核苷酸 flavin adenine dinucleotide(FAD)
- 黑质致密部 substantia nigra pars compacta(SNC)
- 互补 DNA complementary DNA(cDNA)
- 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
nicotinamide adenine dinucleotide-reduced(NADH)
- 黄体生成素 luteinizing hormone(LH)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)
- 1-甲基-4-苯基吡啶离子 1-methyl-4-phenylpyridine(MPP⁺)
- 甲基丙二酸血症 methylmalonic acidemia(MMA)
- 甲基丙二酰辅酶 A 变位酶
methylmalonyl-coenzyme A mutase(MCM)
- O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶
O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 交感皮肤反应 sympathetic skin response(SSR)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)