

# 呈吉兰-巴雷综合征样表现的遗传性压力易感性周围神经病一例

林智 李建萍

【关键词】 遗传性运动和感觉性神经病； 格林-巴利综合征； 病例报告

【Key words】 Hereditary motor and sensory neuropathies; Guillain-Barre syndrome; Case reports

## Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with Guillain-Barré syndrome-like presentation: one case report

LIN Zhi, LI Jian-ping

Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: LI Jian-ping (Email: li-jianping2007@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 16 岁, 中学生, 因双下肢麻木、无力 20 d, 于 2016 年 2 月 25 日入院。患者 20 d 前无明显诱因出现双下肢麻木、无力, 表现为双侧大腿外侧麻木, 蹲起困难, 逐渐加重至需手撑扶方能站起, 无行走不稳, 无上肢感觉和运动异常, 无“手套-袜套”样感觉异常, 无头痛、头晕、视物模糊、复视、面瘫、饮水呛咳、吞咽困难和言语不清, 发病前无感冒、腹泻等前驱感染史。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食尚可, 大小便正常, 体重无明显变化。患者父母身体健康、非近亲婚配, 余既往史、个人史及家族史均无特殊。入院后体格检查: 神志清楚, 语言流利, 对答切题, 认知和运动发育正常; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 额纹和鼻唇沟对称, 伸舌居中; 双上肢肌力 5 级, 双侧髂腰肌肌力 4 级, 双下肢远端 5 级, 四肢肌张力均正常, 双侧大腿外侧可疑针刺觉减退, 余肢体针刺觉和震动觉正常, 共济运动正常, 无高弓足、肌萎缩, 四肢腱反射未引出, 双侧 Babinski 征阴性, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血尿便常规、血液生化、甲状腺功能、自身抗体谱、风湿免疫指标、肿瘤标志

物筛查、肌酸激酶(CK)、红细胞沉降率(ESR)、维生素 B<sub>12</sub> 和免疫固定电泳(IFE)均于正常值范围; 腰椎穿刺脑脊液检查(2016 年 2 月 25 日)外观清亮、透明, 压力为 190 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), 白细胞计数 4 × 10<sup>6</sup>/L[(0 ~ 4) × 10<sup>6</sup>/L], 蛋白定量 206 mg/L(150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖为 3.72 mmol/L(2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物为 128 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L), IgG 14.20 mg/L(0 ~ 34 mg/L)、IgA 1.91 mg/L(0 ~ 5 mg/L)、IgM 0.16 mg/L(0 ~ 1.30 mg/L), 与同步血清免疫球蛋白比较无鞘内免疫球蛋白合成, 抗神经节苷脂抗体阴性。影像学检查: 腰椎 MRI 显示, L<sub>4-5</sub>、L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> 椎间盘轻度膨出。神经电生理学提示多发性周围神经病, 以运动和感觉神经髓鞘损害为主。临床诊断为周围神经病。由于症状较轻未影响独立行走能力, 仅予 B 族维生素营养神经治疗, 包括维生素 B<sub>1</sub> 0.10 g/d 和维生素 B<sub>12</sub> 500 μg/d 肌肉注射, 治疗 10 d 后双下肢麻木感消失, 但仍蹲起困难, 体格检查双侧髂腰肌肌力 5 级, 四肢腱反射仍较弱。进一步行基因检测, 存在 PMP22 基因外显子 1 ~ 5 杂合突变。明确诊断为遗传性压力易感性周围神经病(HNPP), 遂对其父母行神经电生理学检查, 其母正常、其父拒绝检查, 二者均拒绝行 PMP22 基因检测。患者共住院 14 d, 发病后 2 个月门诊随访, 神经系统症状与体征较出院时无明显变化; 4 个月后随访, 双下肢肌力基本恢复

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.01.014

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科

通讯作者: 李建萍, Email: li-jianping2007@163.com

正常,无蹲起困难。

## 讨 论

本文患者为青少年女性,临床表现为急性起病、快速进展的对称性双下肢近端麻木、无力,神经系统查体存在明确的双下肢近端肌力减弱和四肢腱反射减弱,根据体征,病变定位于周围神经,定性考虑吉兰-巴雷综合征(GBS,截瘫型),但辅助检查未提供支持性证据,如发病 3 周时脑脊液检查未见蛋白-细胞分离现象,脑脊液免疫球蛋白正常,抗神经节苷脂抗体阴性,神经电生理学检查未见典型运动神经脱髓鞘改变,使诊断存疑。仔细分析患者肌电图和神经传导速度(NCV),具有以下特征:(1)四肢感觉运动神经传导速度轻度减慢或于正常参考值下限。(2)双侧尺神经运动神经传导速度(MNCV)减慢,尤以神经卡压部位显著(肘上-肘下)。(3)左侧腓总神经运动神经传导速度减慢,神经卡压部位略显著(腓骨小头-膝下)。(4)双侧腓总神经远端潜伏期延长,但与神经传导速度基本成比例。(5)双下肢 H 反射未引出。(6)四肢肌肉运动单位动作电位(MUAP)偏宽大,双侧髂腰肌静息态可见纤颤正尖波。上述特征提示存在轻度广泛性多发性髓鞘损害和多部位神经卡压,故将遗传性周围神经病,尤其是遗传性压力易感性周围神经病列入鉴别诊断。

遗传性压力易感性周围神经病呈常染色体显性遗传,患病率为(7.3~16.0)/10 万<sup>[1-2]</sup>。临床表现变异较大,典型表型是反复发作的无痛性卡压性单神经病,可累及多神经,多项队列研究显示其占遗传性压力易感性周围神经病的 44.0%~82.4%<sup>[3-6]</sup>,其中,腓神经(36%~54%)和尺神经(21.0%~32.5%)最易受累,其次是臂丛神经(11%~20%)、桡神经(5.8%~13.0%)和正中神经(2.3%~7.0%)<sup>[3-5]</sup>,而骨间前神经<sup>[7]</sup>、坐骨神经<sup>[8]</sup>、胸长神经<sup>[9]</sup>、肌皮神经<sup>[10]</sup>较为少见,脑神经受累罕见,仅见短暂性面神经<sup>[4,9,11-13]</sup>、副神经<sup>[10]</sup>、三叉神经<sup>[12-13]</sup>、舌下神经<sup>[12,14]</sup>和喉返神经<sup>[15]</sup>受累的报道以及 1 例缓慢进展的感音神经性耳聋病例<sup>[16]</sup>。约 79% 患者首次发作即就诊,仅 21% 既往有发作史<sup>[3]</sup>。其不典型表型占遗传性压力易感性周围神经病的 17.6%~56.0%<sup>[3-6]</sup>,包括发作性短暂性位置性感觉症状(表现为反复发作的夜间手部麻木和感觉异常,5%)<sup>[4-5]</sup>、慢性进行性感觉运动单神经病(累及腓神经、尺神经或正中神经,2%~29%)<sup>[3,4,9]</sup>、慢性感觉性多神经病或慢性感觉运

动性多神经病[呈腓骨肌萎缩症(CMT)样或慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)样表现,8%~18%]<sup>[3-5]</sup>和急性或亚急性发作性四肢瘫(呈吉兰-巴雷综合征样表现,3%)<sup>[3]</sup>。此外,多数学者认为无症状患者被低估,较大的队列研究中无症状患者占 5.5%~14.0%<sup>[3-5]</sup>,对先证者家族进行筛查发现,无症状高危家族成员中突变基因携带者高达 22%~56%<sup>[13,17-19]</sup>。

结合本文患者,我们重点关注呈吉兰-巴雷综合征样表现的遗传性压力易感性周围神经病。最早于 1989 年由 Joy 和 Oh<sup>[20]</sup>报告 1 例 28 岁女性患者,双足针刺感,48 小时后上升至大腿中部,伴双下肢无力,无病毒感染史或疫苗接种史,既往史和家族史无特殊;体格检查双下肢对称性轻度无力,大腿近端以下痛温觉减退,双足趾震动觉减退,远端运动和感觉异常显著;腰椎穿刺脑脊液检查阴性;神经电生理学提示轻度弥漫性感觉运动多神经病,未予治疗,1 个月内症状与体征逐渐改善;1 年后再次发作,腓肠神经组织活检提示神经纤维呈“葱皮”样髓鞘改变,单纤维呈“香肠”样节段性髓鞘增厚;未进行基因检测,但结合临床资料和病理学诊断为遗传性压力易感性周围神经病。2002 年, Korn-Lubetzki 等<sup>[21]</sup>报告一遗传性压力易感性周围神经病家系,先证者及其父和长姊均表现为亚急性瘫痪而诊断为特发性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病:先证者为 24 岁女性,右侧肢体行走困难伴感觉异常,1 个月后进展为双下肢无力且不能独立行走;神经系统体征表现为四肢腱反射消失,双下肢远端无力,右上肢和双下肢感觉异常;腰椎穿刺脑脊液检查正常,寡克隆区带(OB)阴性;神经电生理学提示四肢运动神经传导速度减慢、远端潜伏期延长,双侧腓神经传导阻滞,下肢 F 波潜伏期延长,双侧腓肠神经感觉神经传导速度(SNCV)减慢;予激素治疗 4 个月,8 个月后双下肢肌力基本恢复。其父 50 岁发病,其长姊 24 岁发病,均表现为不对称性双下肢远端无力;发病前其父有手术史,其姊有 EB 病毒感染史;二者脑脊液蛋白定量均升高。先证者及其父临床特征符合慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病,其长姊临床特征符合急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(吉兰-巴雷综合征);其父残留轻微右足背曲无力,两姊妹恢复良好。2004 年, Degos 等<sup>[22]</sup>报告 1 例 31 岁女性患者,呈吉兰-巴雷综合征样表现,有病毒感染史,脑脊液存在蛋白-细胞分离现象,

拟诊为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病;神经电生理学检查可见正中神经、尺神经和腓总神经运动神经传导速度轻度减慢、远端潜伏期轻度延长, 上肢 F 波潜伏期延长, 正中神经、尺神经和腓肠神经感觉神经传导速度减慢, 提示遗传性压力易感性周围神经病, 并经基因检测证实。2014 年, Luigetti 等<sup>[3]</sup>报告 2 例呈吉兰-巴雷综合征样表现的遗传性压力易感性周围神经病患者: 1 例是 24 岁女性, 表现为急性发病的持续 1 周的双下肢感觉异常伴双足内肌轻度肌力减弱(肌力 4 级), 其母有未经诊断的神经系统疾病; 另 1 例是 28 岁女性, 主要表现为急性发病、进展 10 天的肢体肌力减弱, 下肢肌力 3 级、上肢 4 级, 无家族史; 二者均无前驱感染史或外伤史, 未行脑脊液检查, 神经电生理学提示脱髓鞘性感觉运动多发性神经病, 在常见的神经卡压部位可见神经传导速度减慢, 静脉注射免疫球蛋白(IVIg)后症状仍持续, 但未加重。

结合本文病例, 共计 6 例呈吉兰-巴雷综合征样表现的急性或亚急性遗传性压力易感性周围神经病患者。除本文病例以对称性双下肢近端运动症状为主要表现外, 其余 5 例均以双下肢远端运动和感觉症状为主。6 例患者最初均误诊为吉兰-巴雷综合征, 诊断思路的转变在于发现不符合吉兰-巴雷综合征的神经电生理学表现, 均存在轻度脱髓鞘性感觉运动多发性神经病的神经电生理学背景, 并在此基础上叠加神经卡压综合征, 具体表现为广泛性感觉神经传导速度减慢, 轻度运动神经传导速度减慢(常见卡压部位显著降低), 以及远端运动潜伏期显著延长。结合症状相对轻微和自愈性, 遗传性压力易感性周围神经病被列入鉴别诊断, 最终经基因检测证实。神经电生理学检查对疾病诊断起关键作用。尽管基因检测是诊断遗传性压力易感性周围神经病的“金标准”, 但临床实践表明, 神经电生理学检查可提供高灵敏度(95.7%)和高特异性(80.5%)的诊断依据<sup>[5]</sup>。2000 年, Dubourg 等<sup>[23]</sup>提出遗传性压力易感性周围神经病的神经电生理学诊断标准: (1) 双侧正中神经远端潜伏期延长, 伴正中神经掌腕段神经传导速度减慢。(2) 至少 1 根腓神经远端潜伏期延长或运动神经传导速度减慢。(3) 肘部的尺神经运动神经传导速度减慢。(4) 下肢神经运动神经传导速度轻度减慢。(5) 上肢感觉神经动作电位(SNAP)波幅降低。需测定至少 2 个神经卡压部位的运动传导, 尤其是肘部的尺神经, 并

测定腓肠神经的感觉传导<sup>[13]</sup>。这一神经电生理学诊断标准在其后的临床研究中证实有效<sup>[17, 24]</sup>。Luigetti 等<sup>[3]</sup>认为出现下列情况时应考虑遗传性压力易感性周围神经病: (1) 脱髓鞘性神经病伴腕管综合征。(2) 除正中神经外的 1 根运动神经传导异常(肘部尺神经传导速度、尺神经远端运动潜伏期、腓神经传导速度)。(3) 1 根感觉神经在非卡压部位传导异常(腓肠神经或桡神经)。笔者采用这一诊断标准的明确诊断率为 70%<sup>[3]</sup>。鉴于遗传性压力易感性周围神经病的临床表现多样, 且相当一部分患者既无家族史又是首次发作, 神经电生理学检查对明确诊断极为关键。

尽管遗传性压力易感性周围神经病可发生于任何年龄段, 但最常见发病年龄为 20~30 岁, 18 岁以下属儿童期或青少年期发病, 较为少见。Chrestian 等<sup>[25]</sup>总结 12 例 9~16 岁发病的遗传性压力易感性周围神经病和文献报道的 33 例 18 岁以前发病的遗传性压力易感性周围神经病患者的临床特征, 发现儿童期或青少年期发病者的临床表现与成年患者无明显差异, 以单神经病和臂丛神经病为主, 少数为与单神经病反复发作有关的慢性进展性多发性神经病。然而, 儿童期或青少年期发病者的特征性神经电生理学表现非远端运动潜伏期延长, 而是双侧腕管和其他部位节段性脱髓鞘, 因此, 采用成年遗传性压力易感性周围神经病患者的典型神经电生理学特征并不能有效识别此类患者。Dubourg 等<sup>[23]</sup>也认为, 15 岁以前发病者神经电生理学表现与成人不同, 遗传性压力易感性周围神经病的诊断标准仅适用于 15 岁以上患者。

本文病例的诊断存在以下难点: (1) 首发年龄 16 岁, 非遗传性压力易感性周围神经病的常见发病年龄。(2) 急性起病的双下肢近端运动损害, 尚未见诸遗传性压力易感性周围神经病的报道。(3) 神经电生理学未见遗传性压力易感性周围神经病典型的远端运动潜伏期延长, 而是轻度脱髓鞘性感觉运动多发性神经病基础上的神经卡压综合征(双侧尺神经和左侧腓总神经), 相对更接近儿童期或青少年期发病的神经电生理学特征。

遗传性压力易感性周围神经病的临床表型变异较大, 通常无特征性神经系统体征, 出现不典型临床表现时, 临床诊断困难, 充分利用神经电生理学检查, 识别遗传性压力易感性周围神经病的不典型临床表型和特征性神经电生理学表现, 是提高诊

断能力的关键。神经电生理学检查对遗传性压力易感性周围神经病的临床价值体现在可以识别不典型病例,有助于鉴别其他遗传性或获得性神经病,早于基因检测明确诊断以避免不必要的治疗。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Foley C, Schofield I, Eglon G, Bailey G, Chinnery PF, Horvath R. Charcot - Marie - Tooth disease in Northern England [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83:572-573.
- [2] Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in South Western Finland [J]. Neuromuscul Disord, 1997, 7:529-532.
- [3] Luigetti M, Del Grande A, Conte A, Lo Monaco M, Bisogni G, Romano A, Zollino M, Rossini PM, Sabatelli M. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single - centre experience [J]. J Neurol Sci, 2014, 341(1/2):46-50.
- [4] Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maissonobe T, Dubourg O, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion [J]. Neurology, 1999, 52:1440-1446.
- [5] Karadima G, Koutsis G, Raftopoulou M, Karletidi KM, Zambelis T, Karandreas N, Panas M. Mutational analysis of Greek patients with suspected hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): a 15-year experience [J]. J Peripher Nerv Syst, 2015, 20:79-85.
- [6] Pareyson D, Solari A, Taroni F, Botti S, Fallica E, Scaiola V, Ciano C, Sghirlanzoni A. Detection of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies among patients with acute painless mononeuropathy or plexopathy [J]. Muscle Nerve, 1998, 21:1686-1691.
- [7] Felice KJ. Acute anterior interosseous neuropathy in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical and electromyographic study [J]. Muscle Nerve, 1995, 18:1329-1331.
- [8] Lynch JM, Hennessy M. HNPP presenting as sciatic neuropathy [J]. J Peripher Nerv Syst, 2005, 10:1-2.
- [9] Verhagen WI, Gabreëls - Festen AA, van Wensen PJ, Joosten EM, Vingerhoets HM, Gabreëls FJ, de Graaf R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study [J]. J Neurol Sci, 1993, 116:176-184.
- [10] Felice KJ, Leicher CR, DiMario FJ Jr. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in children [J]. Pediatr Neurol, 1999, 21:818-821.
- [11] Poloni TE, Merlo IM, Alfonsi E, Marinou - Aktipi K, Botti S, Arrigo A, Taroni F, Ceroni M. Facial nerve is liable to pressure palsy [J]. Neurology, 1998, 51:320-322.
- [12] Iwasaki Y, Iguchi H, Ikeda K, Kano O. CNS involvement in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP) [J]. Neurology, 2007, 68:2046.
- [13] Infante J, García A, Combarros O, Mateo JI, Berciano J, Sedano MJ, Gutiérrez-Rivas EJ, Palau F. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion [J]. Muscle Nerve, 2001, 24:1149-1155.
- [14] Winter WC, Juel VC. Hypoglossal neuropathy in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy [J]. Neurology, 2003, 61:1154-1155.
- [15] Ohkoshi N, Kohno Y, Hayashi A, Wada T, Shoji S. Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [J]. Neurology, 2001, 56:1415.
- [16] Verhagen WI, Huygen PL, Gabreëls - Festen AA, Engelhart M, van Mierlo PJ, van Engelen BG. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations [J]. Otol Neurotol, 2005, 26:405-414.
- [17] de Oliveira AP, Pereira RC, Onofre PT, Marques VD, de Andrade GB, Barreira AA, Marques Junior W. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74:99-105.
- [18] Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, Léger JM, Vallat JM, Agid Y, Bouche P, Brice A. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion [J]. Neurology, 1995, 45:2018-2023.
- [19] Pareyson D, Scaiola V, Taroni F, Botti S, Lorenzetti D, Solari A, Ciano C, Sghirlanzoni A. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion [J]. Neurology, 1996, 46:1133-1137.
- [20] Joy JL, Oh SJ. Tomaculous neuropathy presenting as acute recurrent polyneuropathy [J]. Ann Neurol, 1989, 26:98-100.
- [21] Korn - Lubetzki I, Argov Z, Raas - Rothschild A, Wirguin I, Steiner I. Family with inflammatory demyelinating polyneuropathy and the HNPP 17p12 deletion [J]. Am J Med Genet, 2002, 113:275-278.
- [22] Degos B, Echaniz - Laguna A, Latour P, Vandenberghe A, Anheim M, Talmant V, Tranchant C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy presenting with an acute inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. Rev Neurol (Paris), 2004, 160:1203-1206.
- [23] Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [J]. Neuromuscular Disord, 2000, 10:206-208.
- [24] Li J, Krajewski K, Shy ME, Lewis RA. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name [J]. Neurology, 2002, 58:1769-1773.
- [25] Chrestian N, McMillan H, Poulin C, Campbell C, Vajsar J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: case series and literature update [J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25:693-698.

(收稿日期:2018-12-25)

**下期内容预告** 本刊2019年第2期报道专题为头晕与眩晕,重点内容包括:从前庭病理生理学角度指导良性阵发性位置性眩晕的诊断与治疗;梅尼埃病研究进展;复位无效且磁共振成像阴性的位置性眩晕临床特点初探;Barbecue 法治疗向地性眼震型水平半规管良性阵发性位置性眩晕耳石半规管转换临床分析;前庭自旋试验对前庭神经炎患者康复疗效的评价