

## 行走缓慢 2 年 双下肢无力 1 年

吴昊 石志鸿 韩彤 阎晓玲 纪勇

【关键词】 包涵体； 肌疾病； 下肢； 病例报告

【Key words】 Inclusion bodies; Muscular diseases; Lower extremity; Case reports

## Slow gait speed for two years, weakness of lower limbs for one year

WU Hao<sup>1</sup>, SHI Zhi-hong<sup>1</sup>, HAN Tong<sup>2</sup>, YAN Xiao-ling<sup>3</sup>, JI Yong<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Neuroimaging, <sup>3</sup>Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China  
Corresponding author: SHI Zhi-hong (Email: shzh1204@126.com)

This study was supported by Science and Technology Plan of Tianjin (No. 16ZXMJSY00010).

Conflicts of interest: none declared

## 病历摘要

患者 男性, 30 岁。因行走缓慢 2 年、双下肢无力 1 年, 于 2019 年 3 月 4 日至我院就诊。患者 2 年前(2017 年 1 月)无明显诱因出现行走缓慢, 家人诉其走路“声音大”, 因无明显肢体疼痛、麻木等症状, 未予重视; 1 年前(2018 年 2 月)逐渐出现双下肢无力、易跌倒, 当地医院实验室检查(2018 年 3 月 29 日)血清肌酸激酶(CK)728 U/L(24 ~ 200 U/L)、甘油三酯(TG)1.91 mmol/L(0.56 ~ 1.70 mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)0.82 mmol/L(1.04 ~ 1.70 mmol/L), 肌电图呈双侧胫骨前肌、腓肠肌外侧头可疑神经源性损害; 经神经营养药物治疗(具体方案不详)后症状无明显好转, 并逐渐出现上下楼梯、蹲起费力但尚能完成, 双侧小腿变细尤以左侧显著, 伴肌肉酸痛、肉跳感, 但无肌肉僵硬、吞咽困难、心悸气促, 以及明显的上肢无力等症状。病情呈进行性加重, 再次于外院就诊(2019 年 2 月 27 日), 血清肌酸激酶(679 U/L)水平仍明显高于正常值范围, 肌电图检查双侧胫神经 H 反射波形未引出、左侧腓肠肌可疑肌源性损害。为求进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊。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。

既往史、个人史及家族史 吸烟史 10 年(20 支/d), 偶饮酒, 余既往史、个人史无特殊。父亲身体健康, 母亲已去世(死因不详), 父母非近亲婚配, 未见与患者相类似症状; 其姊

40 岁, 未见明显肢体无力症状, 可疑“关节炎”; 其兄 33 岁, 10 年前出现双下肢无力, 目前基本无法独立行走, 双侧小腿肌萎缩, 双手肌力差, 于 2011 年 4 月 26 日在外院行右侧股四头肌组织活检术, 病理改变可见少量 II 型肌纤维萎缩伴 I 型肌纤维小片状分布, 不具有特异性, 亦未见代谢性肌肉病、炎症性肌肉病、神经源性损害和肌营养不良症的典型病理改变, 疑似遗传性包涵体肌病(hIBM)。患者另有两姊、一兄均幼年夭折(死亡年龄和原因不详), 其中一姊为兔唇(图 1); 其余亲属未见明显异常。

入院后体格检查 体温 36.3 °C, 脉搏 76 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 126/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 心、肺、腹部无明显异常, 无泌汗、大小便障碍。神经科专科检查: 神志清楚, 语言流利, 高级皮质功能和脑神经检查未见明显异常。双上肢肌容积正常, 肌力 5 级、肌张力正常; 双下肢股四头肌肌容积正常, 双侧胫骨前肌、左侧腓肠肌肌容积减小, 双侧股四头肌肌力 5 级、髂腰肌肌力 5 级、双侧足背屈肌群肌力 3 级, 双侧跖屈肌群肌力 4 级, 双下肢肌张力稍减低。共济运动和感觉系统检查无明显异常; 无自主活动, 呈跨阈步态; 双下肢腱反射减弱, 双侧病理征未引出, 脑膜刺激征呈阴性。

辅助检查 双侧小腿 MRI 检查(2019 年 3 月 6 日)显示, 前部肌群肌容积减小, 胫骨前肌、趾长伸肌和比目鱼肌中至重度脂肪化, 以左侧显著(图 2); 双侧大腿 MRI 检查(2019 年 3 月 22 日)显示, 后侧和内侧肌群肌容积减小, 大收肌重度脂肪化, 半腱肌、半膜肌和股二头肌轻至中度脂肪化, 股四头肌呈轻度脂肪化(图 3)。左侧胫骨前肌组织活检(2019 年 3 月 8 日), 光学显微镜下观察肌纤维明显大小不等, 直径 10 ~ 150 μm, HE 染色可见散在和成簇分布的萎缩肌纤维, 伴散在的肥大肌纤维, 核内移增多(约占 5%), 结缔组织轻度增生, 未见炎性细胞浸润, 部分肌纤维内可见镶边空泡(图 4a); 改

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.018

基金项目: 天津市科技计划项目(项目编号: 16ZXMJSY00010)

作者单位: 300350 天津市环湖医院神经内科(吴昊、石志鸿、纪勇), 神经影像科(韩彤), 病理科(阎晓玲)

通讯作者: 石志鸿, Email: shzh1204@126.com

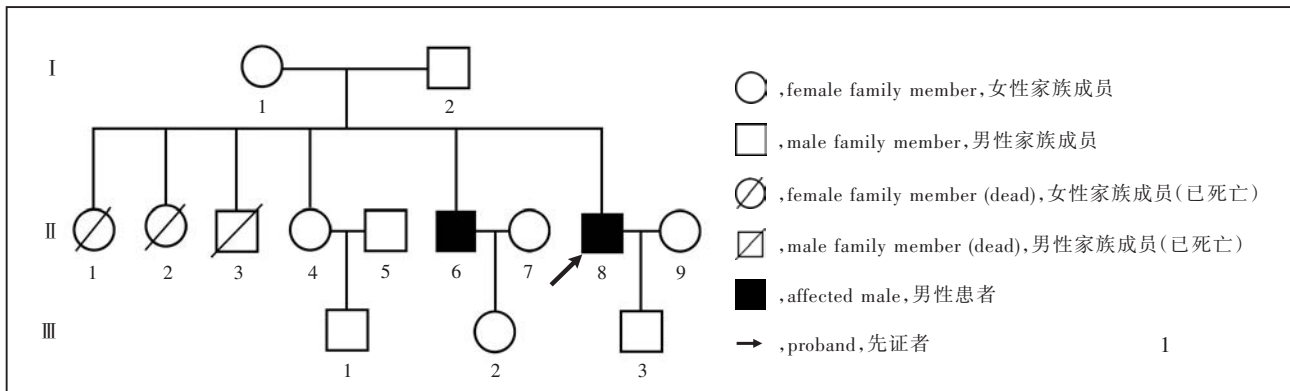
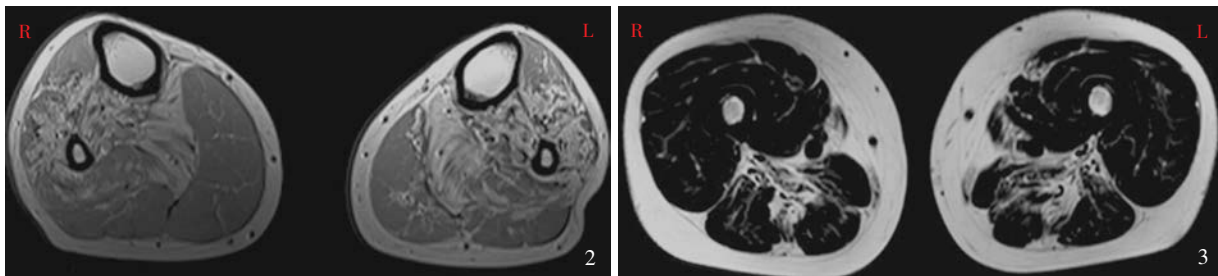


图1 GNE肌病患者家系图

Figure 1 The pedigree of the patients's family.



R, right, 右侧; L, left, 左侧

图2 双侧小腿MRI显示,前部肌群肌容积减小,胫骨前肌、趾长伸肌、比目鱼肌中至重度脂肪化,尤以左侧显著 图3 双侧大腿MRI显示,后侧和内侧肌群肌容积减小,大收肌重度脂肪化,半腱肌、半膜肌和股二头肌轻至中度脂肪化,股四头肌轻度脂肪化

Figure 2 Bilateral lower legs MRI showed the volume of anterior muscle group decreased, moderate to severe fatty infiltration of tibialis anterior muscle, extensor digitorumlongus, soleus muscle, and the left side was more obvious. Figure 3 Bilateral thigh MRI showed the volume of posterior and medial muscle groups decreased, severe fatty infiltration of adductor, mild to moderate fatty infiltration of semitendinosus, semimembranosus, bicepsfemoris muscle, and mild fatty infiltration of quadriceps.

良 Gomori 三色 (MGT) 染色可见镶边空泡 (图 4b); 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 染色可见部分萎缩肌纤维呈深染; 琥珀酸脱氢酶 (SDH) 染色未见破碎蓝纤维和深染的血管; 细胞色素 C 氧化酶 (COX) 染色未见 COX 阴性肌纤维; ATPase 染色 (pH 值为 10.4、10.5、4.3 和 4.6) I 型纤维占优势 (I 型纤维占 60%、II 型纤维占 40%), 未见明显群组化现象, 上述肌肉病理检查提示镶边空泡性肌肉病理改变。采集患者及其兄外周静脉血各 2 ml, 经北京金准基因科技有限责任公司和北大医院 GNE 基因第二代测序, 结果显示: 患者存在 GNE 基因 c.622C > T (p.Arg208Cys) 和 c.649T > C (p.Tyr217His) 杂合突变, 均为已报道的致病突变; 其兄亦存在相同突变。

根据患者临床表现、家族史、神经电生理学、影像学检查, 结合肌肉组织活检术和基因检测, 最终明确诊断为: 遗传性包涵体肌病性 GNE 肌病 (亦称股四头肌不受累的空泡肌病或伴镶边空泡的远端肌病)。治疗方案采取以辅酶 Q10 10 mg/次 (3 次/d)、维生素 B<sub>1</sub> 10 mg/次 (3 次/d)、叶酸 5 mg/d、甲钴胺 0.50 mg/次 (3 次/d)、左卡尼汀 1 g/次 (3 次/d) 等神经营养药物对症支持治疗。患者间断口服上述药物 3 个月, 症状无明显变化。目前仍在随访中。

### 临床讨论

**神经内科主治医师** (1) 定位诊断: 患者双下肢无力伴肌萎缩, 肌张力降低, 感觉系统检查未见异常, 腱反射减弱, 病理征未引出, 结合肌电图、肌肉 MRI 检查定位于周围神经、前角细胞和肌肉, 经进一步肌肉组织活检, 综合定位于肌肉病变, 双侧小腿前部肌群受累明显, 双侧股四头肌无明显受累。(2) 定性诊断: 患者为青年男性, 慢性病程, 呈进行性加重, 临床主要表现为双下肢无力, 以远端显著, 双侧股四头肌不受累, 伴肌萎缩, 无其他系统受累表现, 有家族史, 血清肌酸激酶轻度升高, 肌肉组织活检可见镶边空泡, 病变肌肉组织无明显炎症性改变, 基因检测 GNE 基因突变, 结合组织病理学和基因检测结果, 明确诊断为遗传性包涵体肌病性 GNE 肌病, 亦称为股四头肌不受累的空泡肌病或伴镶边空泡的远端肌病。

**神经科教授** 患者为青年男性, 慢性发病, 病程 2 年余, 病情进行性加重, 临床主要表现为双下肢无力和肌萎缩, 尤以远端显著, 双侧股四头肌不受累, 血清肌酸激酶轻度升高, 考虑远端型肌病, 疾病分型依靠临床表现、肌肉组织活检和基因检测结果。进一步的肌肉组织活检呈现慢性肌肉病表

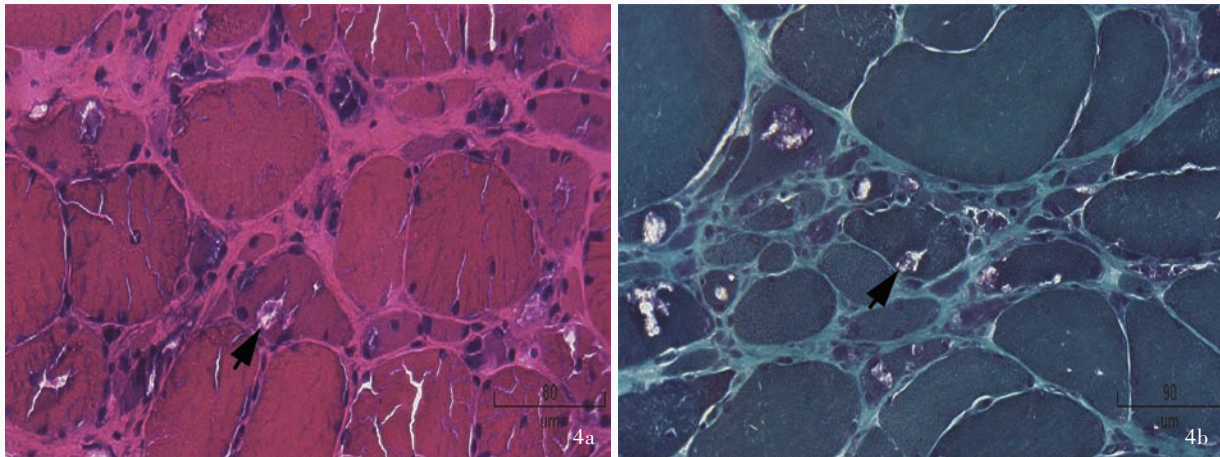


图 4 光学显微镜观察 ×200 4a 部分肌纤维内可见空泡样改变(箭头所示),周围可见嗜碱性物质沉积 HE 染色 4b 可见镶边空泡(箭头所示) MGT 染色

Figure 4 Optical microscopy findings ×200 Some vacuolar changes with basophilic granule deposition in muscle fibers were seen (arrow indicates, Panel 4a). HE staining Rimmed vacuoles in fibers were seen (arrow indicates, Panel 4b). MGT staining

现,可见较多镶边空泡,病变肌肉组织无明显炎症性改变,基因检测显示 *GNE* 基因 c.622C > T (p.Arg208Cys) 和 c.649T > C (p.Tyr217His) 复合杂合突变,可以确诊为遗传性包涵体肌病性 *GNE* 肌病。该病以股四头肌不受累为特点,故又称为股四头肌不受累的空泡肌病。患者之兄既往有类似肌无力病史,肌肉组织活检未见明显特异性改变,也反映出该病较少累及股四头肌的特点。需注意与以下疾病相鉴别:(1)包涵体肌炎,常见于老年人,偶见家族性发病。临床特点为缓慢发病的下肢近端和上肢远端肌无力,以及吞咽困难,主要累及股四头肌和远端指屈肌,骨骼肌组织活检可见典型空泡肌纤维和炎性细胞浸润,超微结构观察可见管丝状包涵体,可资与遗传性包涵体肌病相鉴别。该例患者为青年男性,病变累及双下肢远端,以胫骨前肌受累为主,病情缓慢进展,且有阳性家族史,肌肉组织活检未见炎性细胞浸润,故不支持包涵体肌炎的诊断。(2)Miyoshi 远端型肌营养不良症(MM),亦称青年早发性远端肌病 II。该病呈常染色体隐性遗传,致病基因为定位于 2p12~14 的 *dysferlin* 基因,其发病年龄为 10~38 岁,临床表现为双下肢屈肌对称性肌无力和肌萎缩,尤以腓肠肌受累最为突出,难以足尖站立,亦可出现双上肢和手无力,逐渐累及四肢、面肌和咽部肌等,血清肌酸激酶显著升高,肌肉组织活检显示肌纤维 *Dysferlin* 蛋白缺乏,无镶边空泡和包涵体,可与遗传性包涵体肌病相鉴别。该例患者以双侧胫骨前肌受累为主,血清肌酸激酶轻度升高,肌肉组织活检可见明显镶边空泡,故不支持 Miyoshi 远端型肌营养不良症的诊断。(3)Laing 型远端肌病,亦称为青年早发性远端肌病 III。呈常染色体显性遗传,系定位于 14q11 的肌球蛋白重链 7 (*MyH7*) 基因突变所致,通常于青少年期发病,病情进展缓慢,以胫骨前肌受累显著,可出现严重的足下垂,亦可累及近端肌群,甚至有时可见震颤、周围神经病和心肌炎,血清肌酸激酶正常或轻度升高,肌肉组织活检无典型的镶边空泡和

包涵体,可与遗传性包涵体肌病相鉴别。本文病例发病年龄较晚,临床未见震颤、周围神经病和心肌炎等,双侧股四头肌无明显受累,肌肉组织活检可见明显的镶边空泡,基因检测 *GNE* 基因突变,故不支持 Laing 型远端肌病的诊断。

## 讨 论

遗传性包涵体肌病性 *GNE* 肌病系 *GNE* 基因突变引起的以股四头肌不受累为特点的远端肌病,呈常染色体隐性遗传,亦称为伴镶边空泡的远端肌病、股四头肌不受累的空泡肌病或遗传性包涵体肌病 2 型 (hIBM2)<sup>[1-2]</sup>。*GNE* 基因突变使一些重要的糖蛋白或糖脂无法唾液酸化,可能是主要的致病机制,迄今已发现超过 150 种 *GNE* 基因突变亚型<sup>[3]</sup>。

1981 年,日本学者 Nonaka 等<sup>[4]</sup>首次报告伴镶边空泡的远端肌病;1984 年,Argov 和 Yarom<sup>[5]</sup>在中东犹太人种中报告股四头肌不受累的空泡肌病;1995 年,Askanas 和 Engel<sup>[6]</sup>对类似骨骼肌疾病进行总结,统一命名为“遗传性包涵体肌病”;1996 年,Mitrani-Rosenbaum 等<sup>[7]</sup>采用全基因连锁分析 (genomewide linkage analyses) 将呈常染色体隐性遗传的遗传性包涵体肌病的致病基因定位于 9p1~q1;进入 21 世纪, Eisenberg 等<sup>[1]</sup>和 Kayashima 等<sup>[8]</sup>确定遗传性包涵体肌病 2 型和 Nonaka 肌病的致病基因为 *GNE* 基因。至此,遗传性包涵体肌病 2 型的致病基因被确定,但是其不同历史名称仍沿用至今,给临床和科研造成不便。直至 2014 年,经 Huizing 等<sup>[9]</sup>建议方将其统一命名为 *GNE* 肌病。

*GNE* 肌病在世界范围的患病率约为 1/100 万<sup>[1,10]</sup>。通常于青年发病,早发性和晚发性病例均少见,典型临床症状以缓慢进展的下肢远端肌无力和肌萎缩为主<sup>[5,11-13]</sup>,疾病早期表现为双侧足背屈无力,进行性加重,逐渐累及前臂屈肌、腰带肌、肩带肌甚至中轴肌群,不累及眼外肌、喉部肌、呼吸肌和心肌,高级皮质功能、脑神经、感觉系统和共济运动正常,

随着疾病进展,严重累及肩带肌,但三角肌、肱二头肌和肱三头肌受累相对较轻;后期出现下肢远端和近端肌无力,而股四头肌肌力保留完好,下肢近端肌和上肢肌肉缓慢进展,保证患者可依靠髋部结构而长期保持独立行走能力<sup>[14]</sup>。大部分患者股四头肌肌力相对保留数十年,而少数(5%)患者有不同程度的早期股四头肌无力。目前,股四头肌肌力保留的病理生理学机制尚不十分清楚,有学者认为同一基因突变在同一种组织中的不同部位表现出明显的异质性,可能与体内存在某种补救机制相关,部分肌群中存在与 GNE 蛋白功能相同的酶,故选择性不累及某些肌群<sup>[15]</sup>。

辅助检查方面,GNE 肌病患者血清肌酸激酶轻至中度升高。肌电图以肌源性损害为主,伴神经源性损害,可能是由于在维持神经肌肉接头(NMJ)稳定性中起重要作用的神经细胞黏附因子(NCAM)低唾液酸化所致。双下肢 MRI 的典型表现为,早期胫骨前肌、股二头肌和大腿内收肌联合受累,股四头肌相对保留或仅轻度受累,至晚期股四头肌仅股外侧肌不受累<sup>[16]</sup>。研究证实,双下肢 MRI 显示同时累及半膜肌、半腱肌和胫骨前肌者,更倾向于 GNE 肌病的诊断<sup>[17]</sup>。

骨骼肌组织活检典型表现为 HE 染色和 MGT 染色在空泡边缘可见嗜碱性颗粒,而无炎性细胞浸润<sup>[18-19]</sup>。这些镶边空泡酸性磷酸酶活性增高,溶酶体标志蛋白呈阳性反应,电子显微镜下可见多层体,提示空泡实质为自噬空泡,这在正常肌纤维中几乎检测不到。电子显微镜观察可见肌纤维核内细丝状包涵体。值得注意的是,镶边空泡并非 GNE 肌病所特有,亦可见于多种肌肉病,如结蛋白病、其他类型的遗传性包涵体肌病、进行性肌营养不良(PMD)和多种代谢性肌肉病,应注意鉴别诊断<sup>[20]</sup>。

目前,GNE 肌病尚无有效的治疗方法,仅能通过缓解主要临床症状以改善生活质量,包括康复训练、心理支持、并发症的预防与治疗等。外源性补充唾液酸或其中间产物,以及基因治疗是否可以治疗 GNE 肌病,尚待进一步探讨。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, Barash M, Shemesh M, Sadeh M, Grabov-Nardini G, Shmilevich I, Friedmann A, Karpati G, Bradley WG, Baumbach L, Lancet D, Asher EB, Beckmann JS, Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy[J]. *Nat Genet*, 2001, 29:83-87.
- [2] Tajima Y, Uyama E, Go S, Sato C, Tao N, Kotani M, Hino H, Suzuki A, Sanai Y, Kitajima K, Sakuraba H. Distal myopathy with rimmed vacuoles: impaired O-glycan formation in muscular glycoproteins[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166:1121-1130.
- [3] Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, de Dios JK, Malicdan MC, Leoyklang P, McKew JC, Gahl WA, Carrillo-Carrasco N, Huizing M. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35:915-926.
- [4] Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation[J]. *J Neurol Sci*, 1981, 51:141-155.
- [5] Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps: a unique disorder in Iranian Jews[J]. *J Neurol Sci*, 1984, 64:33-43.
- [6] Askanas V, Engel WK. New advances in the understanding of sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1995, 7:486-496.
- [7] Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Blumenfeld A, Seidman CE, Seidman JG. Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1-q1[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5:159-163.
- [8] Kayashima T, Matsuo H, Satoh A, Ohta T, Yoshiura K, Matsumoto N, Nakane Y, Niiikawa N, Kishino T. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE)[J]. *J Hum Genet*, 2002, 47:77-79.
- [9] Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, Noguchi S, Gahl WA, Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Nishino I. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24:387-389.
- [10] Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:385-392.
- [11] Argov Z. GNE myopathy: a personal trip from bedside observation to therapeutic trials[J]. *Acta Myol*, 2014, 33:107-110.
- [12] Chamova T, Guerguelcheva V, Gospodinova M, Krause S, Cirak S, Kaprelyan A, Angelova L, Mihaylova V, Bichev S, Chandler D, Naydenov E, Grudkova M, Djukmedzhiev P, Voit T, Pogoryelova O, Lochmuller H, Goebel HH, Bahlo M, Kalaydjieva L, Tournev I. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25:713-718.
- [13] Pogoryelova O, Gonzalez Coraspe JA, Nikolenko N, Lochmuller H, Roos A. GNE myopathy: from clinics and genetics to pathology and research strategies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13:70.
- [14] Slota C, Bevans M, Yang L, Shrader J, Joe G, Carrillo N. Patient reported outcomes in GNE myopathy: incorporating a valid assessment of physical function in a rare disease [J]. *Disabil Rehabil*, 2018, 40:1206-1213.
- [15] Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S. The hereditary inclusion body myopathy enigma and its future therapy[J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5:633-637.
- [16] Tasca G, Ricci E, Monforte M, Laschena F, Ottaviani P, Rodolico C, Barca E, Silvestri G, Iannaccone E, Mirabella M, Broccolini A. Muscle imaging findings in GNE myopathy[J]. *J Neurol*, 2012, 259:1358-1365.
- [17] Diniz G, Secil Y, Ceylaner S, Tokucoglu F, Türe S, Celebisoy M, Incesu TK, Akhan G. GNE myopathy in Turkish sisters with a novel homozygous mutation[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2016, ID:8647645.
- [18] Jongen PJ, Ter Laak HJ, Stadhouders AM. Rimmed basophilic vacuoles and filamentous inclusions in neuromuscular disorders [J]. *Neuromuscul Disord*, 1995, 5:31-38.
- [19] Nonaka I, Noguchi S, Nishino I. Distal myopathy with rimmed vacuoles and hereditary inclusion body myopathy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5:61-65.
- [20] Pu CQ, LU XH. Pay attention to identify the pathology, classification and genes of myopathy with rimmed vacuoles[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:929-933.[蒲传强, 鲁向辉. 注意识别镶边空泡肌病的病理、分类及基因[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48:929-933.]

(收稿日期:2019-08-01)