

伴白天过度嗜睡的 I 型强直性肌营养不良症一例

张蕊蕊 王升辉 白莹莹 张杰文 张红菊

【关键词】 营养不良性肌强直； 过度嗜睡性障碍； 病例报告

【Key words】 Myotonic dystrophy; Disorders of excessive somnolence; Case reports

Dystrophia myotonia type 1 with excessive daytime sleepiness: one case report

ZHANG Rui-rui, WANG Sheng-hui, BAI Ying-ying, ZHANG Jie-wen, ZHANG Hong-ju

Department of Neurology, People's Hospital of He'nan University, Zhengzhou 450003, He'nan, China

Corresponding author: ZHANG Hong-ju (Email: hongjuz@sina.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 20 岁。主诉双手握拳后不能放松 6 年、睡眠增多 5 年并情绪低落 2 年, 症状进行性加重 6 年, 于 2018 年 9 月 12 日入院。患者 6 年前无明显诱因出现双手握拳后不能放松, 需重复数次才可放松, 同时伴面颊部咀嚼费力, 症状持续存在并逐渐加重, 遇冷症状无加重, 病程中无明显肌肉萎缩, 未行特殊治疗。5 年前出现睡眠增多, 睡眠-觉醒周期紊乱, 夜间睡眠可达 16 小时, 日间睡眠增加, 可达 2 小时以上, 且恢复感差, 可被唤醒, 醒后无认知行为异常, 无猝倒、睡前幻觉、睡眠瘫痪及夜间睡眠中行为异常。2016 年 5 月 18 日至当地医院就诊, 头部 MRI 检查未发现异常, 以“睡眠增多原因待查?”予以治疗(具体方案不详), 但疗效欠佳; 2 年前出现醒后双侧颞叶持续性疼痛伴情绪低落, 不伴恶心、呕吐, 未予治疗, 病程中无肢体无力、肌肉跳动、呼吸异常、视力障碍及心慌等不适。本次主因睡眠增多至我院就诊, 门诊以“强直性肌病? 睡眠增多查因(发作性睡病或特发性睡眠增多?)”收入院。自发病以来精神尚可, 睡眠增多, 大小便正常, 体重无明显变化。既往史、个人史以及家族史无特殊。入院后体格检查: 神志清楚, 言语流利, 高级智能及精神活动正常, 脑神经无明显异常, 肌容积正常, 叩击大鱼际肌可见肌球, 四肢肌力、肌张力、腱反射正常, 未引出病理反射, 感觉与共济运动正常, 脑膜刺激征阴

性。神经心理学量表检测: 汉密尔顿焦虑量表(HAMA) 12 分、抑郁量表(HAMD) 14 分。实验室检查: 血清乳酸 4.57 mmol/L (0.10~2.77 mmol/L), 其余各项血清学指标均于正常值范围; 腰椎穿刺脑脊液检查常规、葡萄糖、氯化物正常, 蛋白定量 750 mg/L (150~450 mg/L)。影像学检查: 头部和左下肢 MRI 未见明显异常。辅助检查: 动态心电图呈窦性心律, > 1.50 s 的长 RR 间期 12 次(最长 1.61 s), 为窦性心动过缓伴不齐的慢相。夜间多导睡眠图(PSG)监测, 睡眠 629 分钟、睡眠效率 95.20%; 睡眠潜伏期正常, 睡眠结构正常; 轻度睡眠呼吸暂停低通气综合征, 轻度夜间低氧血症。日间多次睡眠潜伏期试验(MSLT)检查, 平均睡眠潜伏期 9 分钟, 5 次小睡出现 2 次睡眠始发的快速眼动睡眠(SOREMP)。肌电图显示, 四肢受检肌肉呈肌强直电位, 考虑强直性肌病。右侧胫骨前肌肌肉组织活检术提示轻微肌纤维改变(图 1)。由于强直性肌营养不良症确诊依据不足, 故对部分血液及脑脊液施行基因检测(北京信诺佰世医学检验所), 检测结果显示: 人类白细胞组织相容性抗原(HLA)-DQB1*0602 基因呈阳性表达; 强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)基因 CTG 拷贝数分别为 4 和 > 100(图 2)。脑脊液下丘脑分泌素(Hcrt-1)水平 179.82 ng/L (> 110 ng/L), 符合 I 型强直性肌营养不良症的分子遗传诊断特征, 最终确诊伴白天过度嗜睡的 I 型强直性肌营养不良。予醒脑静注射液 10 ml/d 静脉滴注, 辅酶 Q₁₀ 10 mg/次(3 次/d)和胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)口服, 对症治疗 5 天效果欠佳, 住院 8 天后请求出院, 出院时嗜睡

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.07.018

作者单位: 450003 郑州, 河南大学人民医院神经内科

通讯作者: 张红菊, Email: hongjuz@sina.com

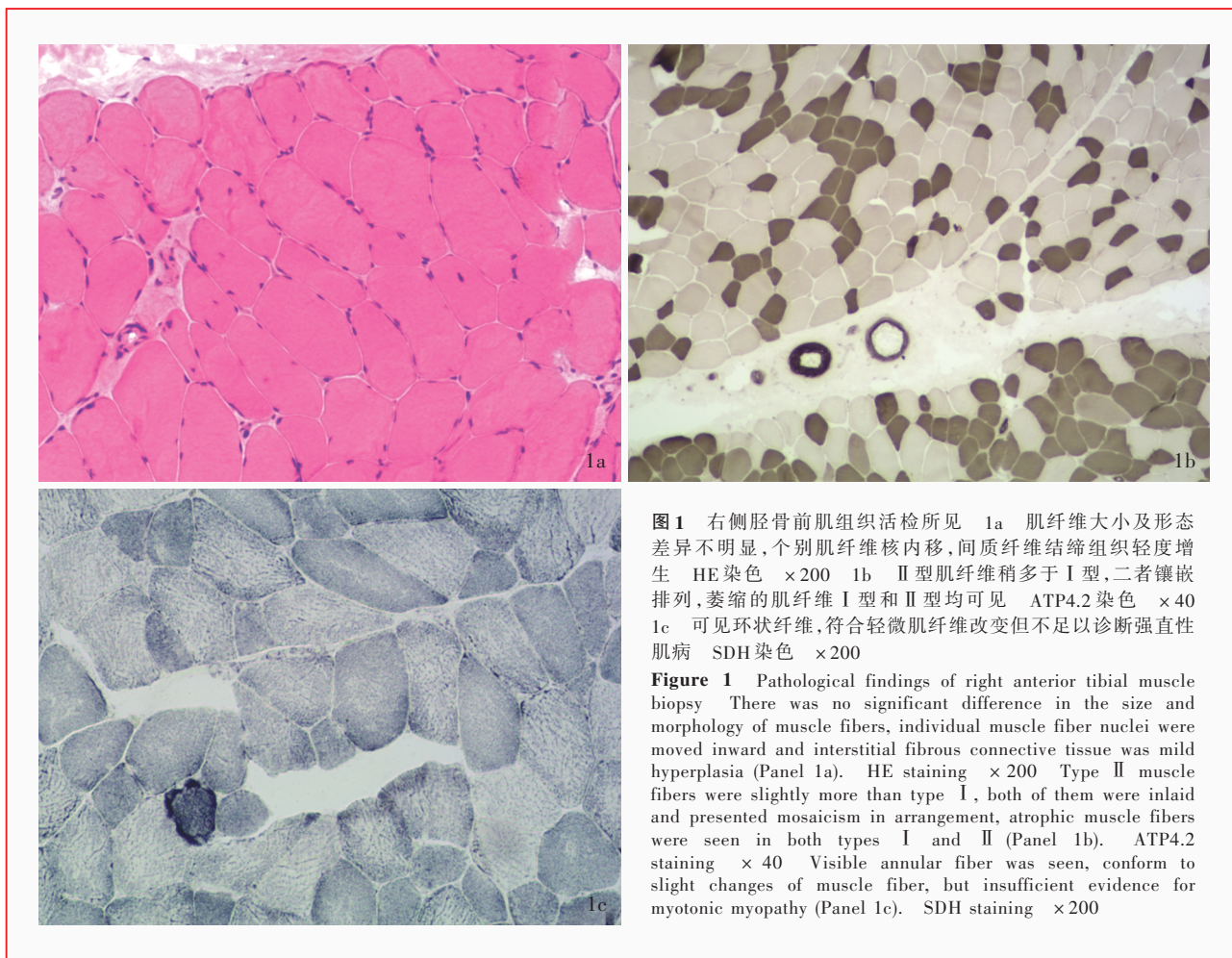


图1 右侧胫骨前肌组织活检所见 1a 肌纤维大小及形态差异不明显,个别肌纤维核内移,间质纤维结缔组织轻度增生 HE染色 $\times 200$ 1b II型肌纤维稍多于I型,二者镶嵌排列,萎缩的肌纤维I型和II型均可见 ATP4.2染色 $\times 40$ 1c 可见环状纤维,符合轻微肌纤维改变但不足以诊断强直性肌病 SDH染色 $\times 200$

Figure 1 Pathological findings of right anterior tibial muscle biopsy There was no significant difference in the size and morphology of muscle fibers, individual muscle fiber nuclei were moved inward and interstitial fibrous connective tissue was mild hyperplasia (Panel 1a). HE staining $\times 200$ Type II muscle fibers were slightly more than type I, both of them were inlaid and presented mosaicism in arrangement, atrophic muscle fibers were seen in both types I and II (Panel 1b). ATP4.2 staining $\times 40$ Visible annular fiber was seen, conform to slight changes of muscle fiber, but insufficient evidence for myotonic myopathy (Panel 1c). SDH staining $\times 200$

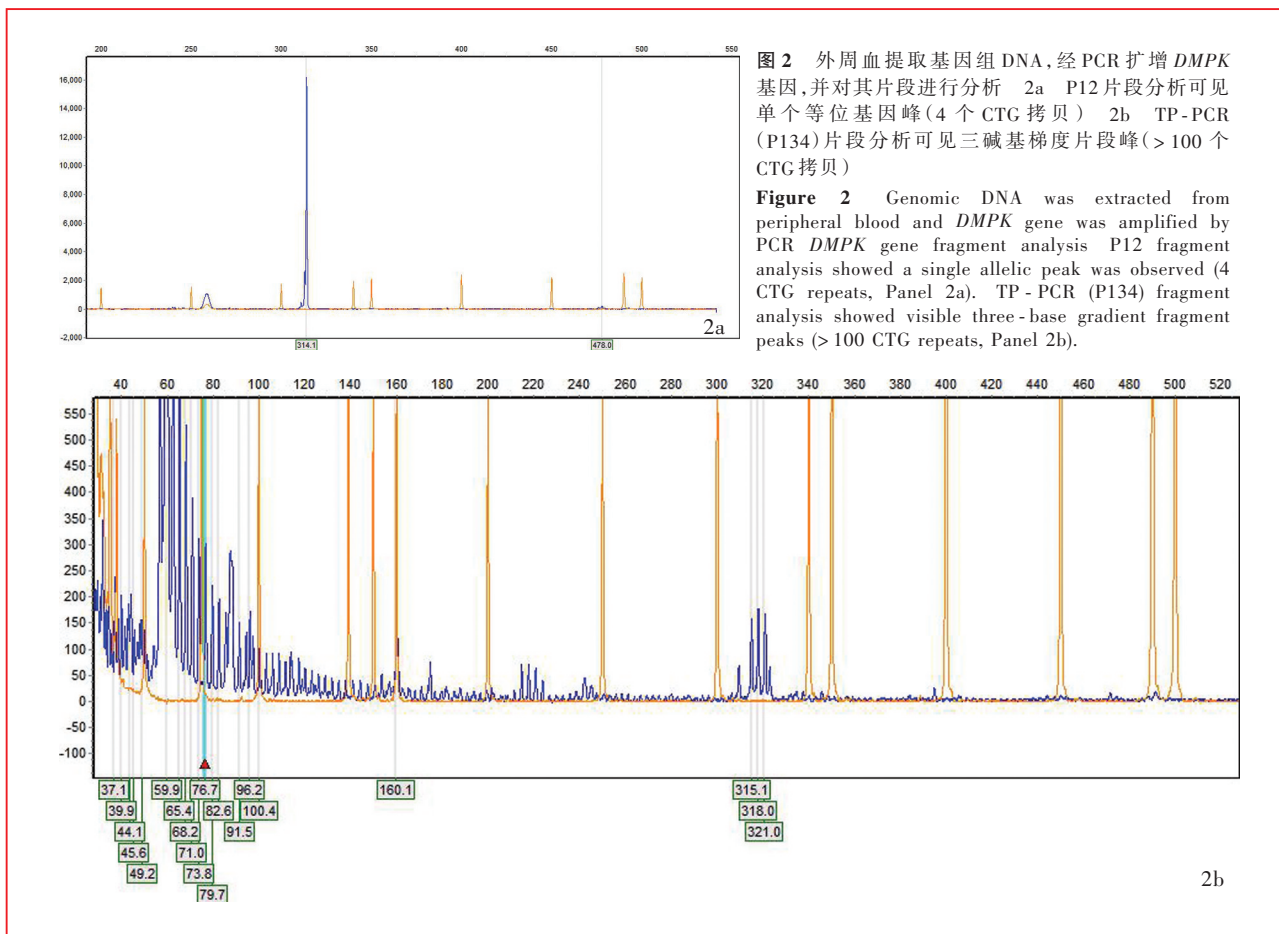
症状略有改善,仍残存肌肉强直症状。因患者及其家属拒绝随访,现已失访。

讨 论

I型强直性肌营养不良症(DM1)是一种常染色体显性遗传性疾病,是由位于染色体19q13.3编码DMPK基因的3'端非翻译区CTG序列异常重复扩增所致^[1]。除骨骼肌受累外,常伴有白内障、心律失常、多汗、秃发等表现。DM1是成人最常见的肌营养不良症,任何年龄阶段均可发病,患病率为2.1~14.3/10万^[2];具有广泛的临床表型,DMPK基因CTG拷贝数越高、临床表现越重,肌强直常发生在肌无力之前,反复收缩可改善肌强直症状^[3],遇冷后症状加重。本文患者于青少年期发病,双手肌强直为首发症状,叩击大鱼际肌可见肌球,肌电图提示强直电位,考虑DM1;但患者遇冷症状无加重,且肌肉组织活检未见明显的特征性病理改变且无阳性家族史;基因检测DMPK基因呈阳性(≥ 50 CTG),故

DM1诊断明确。研究表明,DMPK基因扩增可导致mRNA转录物的异常剪接,影响离子通道等基因的表达,导致肌强直发生^[4];结合本例患者,当考虑DM1时,应完善基因检测以明确诊断。

睡眠障碍是DM1患者较为常见的肌肉以外的症状之一,包括白天过度嗜睡(EDS)、睡眠呼吸障碍、周期性腿动、快速眼动睡眠期(REM)睡眠失调等,其中以白天过度嗜睡最为突出。约半数DM1患者存在白天过度嗜睡困扰,部分文献报道的发病率可高达88%^[5]。伴白天过度嗜睡的DM1发病早,年龄偏小,肌无力症状明显,休息后症状可缓解,夜间疼痛明显,神经心理问题较多,大多由家属发现异常;性别、体重、CTG拷贝数与不伴白天过度嗜睡的患者无差异^[6]。DM1的白天过度嗜睡与特发性过度睡眠均表现为不受小睡影响的夜间过长的持续性睡眠,日间小睡时间较长,且小睡后恢复感差;而发作性睡病患者大多表现为夜间睡眠质量差,日间小睡后恢复感良好。对伴有白天过度嗜睡的DM1



患者夜间多导睡眠图检查可以发现,其总睡眠时间 & 睡眠效率与正常人相同,但 2 期睡眠减少,慢波睡眠、REM 睡眠及微觉醒指数增加^[7];也有文献报道称其睡眠效率下降、睡眠片段化^[8];MSLT 平均睡眠潜伏期缩短,部分患者 < 8 分钟,且 SOREMP 数量增加,33% ~ 60% 伴白天过度嗜睡的 DM1 患者可出现 ≥ 2 个 SOREMP^[9];特发性过度睡眠患者夜间睡眠时间 ≥ 9 小时,24 小时睡眠时间 ≥ 11 小时,MSLT 平均睡眠潜伏期 ≤ 8 分钟,MSLT < 2 个 SOREMP,若夜间多导睡眠图监测 REM 睡眠潜伏期 < 15 分钟,其 MSLT 无 SOREMP;发作性睡病患者 MSLT 平均睡眠潜伏期 ≤ 8 分钟,MSLT ≥ 2 个 SOREMP,若夜间多导睡眠图监测 REM 睡眠潜伏期 < 15 分钟,其 MSLT ≥ 1 个 SOREMP。DM1 患者具有较高的呼吸暂停低通气指数,可能与肌无力相关,呼吸机辅助治疗后其白天过度嗜睡并无明显改善,无法解释其客观困倦^[8]。该患者发病 1 年后出现嗜睡症状,表现为长时间的夜间睡眠及日间小睡,睡眠后恢复感差;根据患者临床表现及夜间多导睡眠图监测和 MSLT 检查结果,不考虑发作性睡病;该患者的嗜睡

症状与特发性过度睡眠相似,但其 MSLT 出现 2 个 SOREMP,不支持特发性过度睡眠;与此同时,其病程中伴有肌强直,但肌肉组织活检结果不支持 DM1 诊断,因此我们对患者进行了 DM1 相关基因检测,为进一步了解是否与发作性睡病共病,同时还进行了 *HLA-DQB1*0602* 基因和脑脊液下丘脑 Hcrt-1 检测,最终确诊为伴白天过度嗜睡的 DM1。

伴白天过度嗜睡的 DM1 发病机制尚未阐明,现有证据表明主要原因可能是中枢神经功能障碍致睡眠-觉醒功能紊乱,而非由睡眠破裂、睡眠呼吸事件或周期性腿动所致^[9]。可能与中缝核血清素神经元缺失有关^[10],亦可能与 *HLA-DRW6-DQW1*^[11] 及脑脊液 Hcrt-1 水平下降有关^[12]。*HLA-DQB1*0602* 是发作性睡病的易感基因,且与猝倒发作及 Hcrt 减少相关^[13],目前尚无 DM1 患者 *HLA-DQB1*0602* 阳性的文献报道^[11]。日本学者发现,DM1 患者脑脊液 Hcrt 水平降低,且明显低于特发性中枢性睡眠增多患者,但高于 I 型发作性睡病患者^[12],提示 DM1 患者脑脊液 Hcrt 水平降低与发作性睡病可能具有不同的机制。本文患者 *HLA-DQB1*0602* 基因

检测阳性,在 DM1 中首次出现,为国内外首次报道;其 Hcrt-1 水平正常,既往亦有类似报道^[14]。伴白天过度嗜睡的 DM1 与 *HLA-DQB1*0602* 基因的关系有待于进一步研究。

本文患者情绪低落,神经心理学量表测验提示其可能存在焦虑抑郁,并随着病情进展出现觉醒后头痛症状。有研究发现,伴白天过度嗜睡的 DM1 患者更易发生心理困扰,与未伴白天过度嗜睡患者相比,其抑郁发生率较高,往往不善交际、缺乏动力, fMRI 及结构性 MRI 均发现 DM1 存在广泛的皮质及皮质下区异常,这些区域与认知和情绪相关^[15-16]。以上结果提示,DM1 存在广泛性中枢功能损害,但仍不能明确上述改变是白天过度嗜睡的直接还是间接结果^[17]。Laberge 等^[18]的研究显示,40% 伴白天过度嗜睡的 DM1 患者主诉夜间觉醒和晨起时伴疼痛,可伴有头痛、肢体疼痛、关节痛等,具体原因不详,可能涉及周围血管症状。

结合本文病例,伴白天过度嗜睡的 DM1 常见并发症与中枢睡眠调节功能障碍有关,在诊断过程中需排除与发作性睡病及特发性中枢性睡眠增多共病;同时伴白天过度嗜睡的 DM1 患者的情绪障碍和疼痛等不适感可加重患者生活和工作的困扰,值得关注。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: a systematic review of evaluation and management [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:600-608.
- [2] Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:891-905.
- [3] Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27: 599-606.
- [4] Santoro M, Masciullo M, Silvestri G, Novelli G, Botta A. Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis [J]. *Clin Genet*, 2017, 92:355-364.
- [5] Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP, Rothrock N, Thornton C, Vickrey B, Victorson D, Moxley R 3rd. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1) [J]. *Neurology*, 2012, 79: 348-357.
- [6] Romigi A, Albanese M, Liguori C, Placidi F, Marciani MG, Massa R. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in the

- myotonic dystrophies [J]. *J Neurodegener Dis*, 2013:ID692026.
- [7] Yu H, Laberge L, Jaussent I, Bayard S, Scholtz S, Raoul M, Pages M, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study [J]. *Sleep*, 2011, 34:165-170.
- [8] Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S, Mathieu J. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1 [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:642-646.
- [9] Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation [J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16:539-545.
- [10] Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Yamano T, Nagao K. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia [J]. *Neurology*, 1998, 50:535-538.
- [11] Manni R, Zucca C, Martinetti M, Ottolini A, Lanzi G, Tartara A. Hypersomnia in dystrophia myotonica: a neurophysiological and immunogenetic study [J]. *Acta Neurol Scand*, 1991, 84:498-502.
- [12] Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A, Tsutsui K, Sagawa Y, Kikuchi YS, Takeshima M, Yoshizawa K, Uemura S, Shimizu T. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:451-457.
- [13] Li J, Dong XS, Yan H, Liu YN, An P, Zhao L, Li QH, Zhang XZ, Gao ZC, Han F. Positivity analysis of human leukocyte histocompatibility antigen - DQB1 * 0602 allele in Chinese patients with narcolepsy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94: 763-765. [李静, 董霄松, 闫涵, 刘亚男, 安培, 赵龙, 李清华, 张晓喆, 高占成, 韩芳. 发作性睡病患者人类白细胞组织相容性抗原 DQB1*0602 基因阳性率分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94:763-765.]
- [14] Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, Hilbert JE, Lin L, Lin X, Liu LC, Pigeon WR, Perlis ML, Thornton CA. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1 [J]. *Neurology*, 2008, 70:226-230.
- [15] Schneider-Gold C, Bellenberg B, Prehn C, Krogias C, Schneider R, Klein J, Gold R, Lukas C. Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness [J]. *PLoS One*, 2015, 10:e0130352.
- [16] Cabada T, Iridoy M, Jericó I, Lecumberri P, Seijas R, Gargallo A, Gomez M. Brain involvement in myotonic dystrophy type 1: a morphometric and diffusion tensor imaging study with neuropsychological correlation [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2017, 32:401-412.
- [17] Winblad S, Jensen C, Månsson JE, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in myotonic dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates [J]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6:25.
- [18] Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: to lump or split [J]? *Neuromuscul Disord*, 2009, 19:397-402.

(收稿日期:2020-07-07)

(本文编辑:袁云)