

周围神经过度兴奋综合征临床特征分析

梅文丽 李六一 冯淑艳 张杰文

【摘要】 目的 总结周围神经过度兴奋综合征临床特征。方法与结果 纳入河南省人民医院 2018 年 10 月至 2022 年 4 月收治的 10 例周围神经过度兴奋综合征患者,临床表型为 Morvan 综合征 5 例、Issacs 综合征 4 例、痉挛-束颤综合征 1 例;临床表现为肌颤搐 10 例、自主神经功能障碍 8 例、中枢神经系统症状 7 例、肢体无力 7 例、感觉障碍 6 例、痉挛和肌肉僵硬 2 例;5 例自身抗体阳性;2 例 MRI 异常,分别位于脑干、左侧枕叶和右侧丘脑;10 例肌电图异常,表现为 F 波后发放电位 10 例、异常自发运动单位电位 10 例、束颤电位 10 例、肌颤搐电位 8 例、神经性肌强直电位 3 例;3 例仅行对症治疗,7 例行对症治疗及免疫调节治疗;1 例失访,5 例预后良好,2 例预后不良,2 例死亡。结论 周围神经过度兴奋综合征临床表现具有异质性,神经电生理检出后发放电位可能是诊断周围神经过度兴奋综合征的敏感性指标。

【关键词】 周围神经系统疾病; 神经系统自身免疫疾病; 肌纤维颤搐; 肌电描记术

Clinical characteristics of peripheral nerve hyperexcitability syndrome

MEI Wen-li¹, LI Liu-yi¹, FENG Shu-yan¹, ZHANG Jie-wen²

¹Department of Neurophysiology, ²Department of Neurology, He'nan Provincial People's Hospital; Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan, China

Corresponding author: LI Liu-yi (Email: 13939003507@163.com)

【Abstract】 Objective To summarize the clinical characteristics of peripheral nerve hyperexcitability syndrome (PNHS). **Methods and Results** Ten patients with PNHS were admitted to He'nan Provincial People's Hospital from October 2018 to April 2022, with the clinical phenotypes of Morvan syndrome in 5 cases, Issacs syndrome in 4 cases, and cramp-fasciculation syndrome (CFS) in one case. There were 10 cases with clinical manifestations of muscle twitching, 8 of dysautonomia, 7 of central nervous system symptoms, 7 of limb weakness, 6 of sensory deficits, and 2 of cramping and muscle stiffness. Five cases were positive for autoimmune antibodies. Two cases had MRI abnormalities located in the brainstem, left occipital lobe and right thalamus. Ten cases had EMG abnormalities, including afterdischarges of F-wave in 10 cases, unit potential of spontaneous motion abnormalities in 10 cases, fasciculation potentials in 10 cases, myokymic discharges in 8 cases, and neuromyotonic and myokymic discharges in 3 cases. Three cases underwent only symptomatic therapy, and 7 cases underwent symptomatic therapy and immunomodulatory treatments. Except for one case who lost of follow-up, 5 cases had a good prognosis, 2 cases with poor prognosis, and 2 cases died. **Conclusions** PNHS is a heterogeneous group of clinical manifestations. Electrophysiological appearance of afterdischarges may be a sensitive indicator for the diagnosis of PNHS.

【Key words】 Peripheral nervous system diseases; Autoimmune diseases of the nervous system; Myokymia; Electromyography

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81873727).

Conflicts of interest: none declared

周围神经过度兴奋综合征(PNHS)是一组具有临床异质性的神经系统疾病,根据是否存在周围神

经损害分为原发性和继发性两类^[1]。原发性 PNHS 辅助检查无明显周围神经病变证据但有明显临床症状与体征,主要表现为不自主肌颤搐、肌肉僵硬和痉挛疼痛,还可见运动不耐受、多汗、烦躁、失眠等自主神经和中枢神经受累症状,临床表型主要包括痉挛-束颤综合征(CFS)、Isaacs 综合征、Morvan 综合征。最新研究表明,电压门控性钾离子通道

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81873727)

作者单位:450003 河南省人民医院 郑州大学人民医院神经电生理科(梅文丽、李六一、冯淑艳),神经内科(张杰文)

通讯作者:李六一,Email:13939003507@163.com

(VGKC)复合物介导的免疫应答可导致其维持神经元膜稳定的功能障碍,对PNHS的发生发展具有重要作用;抗VGKC复合物抗体的两个主要作用靶点为富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI1)和接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)。PNHS作为临床少见的神经系统疾病,目前研究多为个案报道^[2]。本研究回顾分析河南省人民医院近5年诊断与治疗的10例PNHS患者的临床资料,总结其临床特征,以期提高对疾病的认知,为疾病的精准化及个体化治疗提供依据。

临床资料

一、病例选择

1. 诊断标准 PNHS的诊断满足以下标准^[1]: (1)临床表现为肌颤搐、肌肉僵硬和痉挛疼痛等,可伴有神经性肌强直、麻木感、多汗、流涎、胃肠道症状、心血管症状、排尿障碍等自主神经功能障碍,以及失眠、幻觉、神经精神障碍等中枢神经系统症状。(2)针极肌电图提示 ≥ 2 个肌群存在异常自发运动单位电位(MUP),如束颤电位、肌颤搐电位、神经性肌强直电位等;神经传导检测可见常规运动神经传导、F波、H反射以及重复神经电刺激(RNS)后发放电位。

2. 纳入与排除标准 (1)符合PNHS的诊断标准。(2)首次发病。(3)排除遗传性PNHS,周围神经病、运动神经元病、神经根病、放射性神经病等其他神经系统疾病继发的PNHS,血清钙、镁和钾水平异常,以及临床资料不完整患者。

3. 一般资料 选择2018年10月至2022年4月在河南省人民医院神经内科住院治疗的原发性PNHS患者共10例,男性6例,女性4例;年龄为20~74岁,平均(50 \pm 6)岁;病程1~48个月,中位时间2.50(1.00,8.50)个月;受教育程度5~16年,平均为(9.50 \pm 3.96)年。本组10例PNHS患者的临床资料参见表1。

二、临床特征

1. 临床表型与临床症状 (1)临床表型:包括Morvan综合征5例(例1、例3、例6、例8、例10),Issacs综合征4例(例2、例4、例7、例9),痉挛-束颤综合征1例(例5)。(2)临床症状:包括肌颤搐10例,尤以下肢肌颤搐为最常见首发运动症状;自主神经功能障碍8例(例1、例2、例3、例4、例6、例7、例8、例10),主要表现为皮肤瘙痒、心律失常、体重减轻

等;肢体无力7例(例1、例3、例4、例6、例8、例9、例10);感觉障碍6例(例3、例4、例6、例7、例8、例9),主要表现为麻木、疼痛等;中枢神经系统症状7例(例1、例3、例4、例6、例8、例9、例10),主要表现为失眠、焦虑、精神行为异常等;肌肉痉挛和僵硬2例(例4、例5)。其中3例同时合并肿瘤,分别为胃癌(例2)、淋巴瘤(例6)、胸腺瘤(例3);1例合并桥本甲状腺炎(例4)。

2. 实验室检查 (1)血清学:所有患者均进行自身抗体测定,1例(例1)抗CASPR2抗体阳性(1:32);1例(例10)抗LGI1抗体阳性(1:10);1例(例8)抗CASPR2抗体(1:10)、抗LGI1抗体(1:10)阳性;1例(例4)抗CV2抗体弱阳性(1:10);1例(例3)抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体水平170 nmol/L(<0.40 nmol/L)及抗Titin抗体(1:100)、抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体(1:10)、抗LGI1抗体(1:32)阳性。9例行结缔组织病相关抗体测定,1例(例1)抗核抗体(ANA,1:320)和抗干燥综合征A型抗体(SSA,1:10)阳性,1例(例2)ANA(1:100)和抗Ro-52抗体(1:10)弱阳性,1例(例3)ANA(1:1000)、非典型抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA,1:10)和抗组蛋白抗体(AHA,1:10)阳性,1例(例5)抗U1核糖核蛋白(U1RNP)抗体(1:10)和抗Sm抗体(1:10)阳性。9例行甲状腺功能及其抗体测定,1例(例4)抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体水平>905 IU/ml(0~9 IU/ml)、抗甲状腺球蛋白(TG)抗体50 IU/ml(0~4 IU/ml),1例(例8)抗TPO抗体为108.90 IU/ml。9例行肿瘤标志物筛查,1例(例2)糖类抗原19-9(CA19-9)397.23 U/ml(35 U/ml)、糖类抗原72-4(CA72-4)32.11 U/ml(\leq 6.90 U/ml),1例(例6)CA19-9 46.62 U/ml、CA72-4 10.04 U/ml,1例(例4)血清肿瘤相关物质(TAM)110.80 U/ml(0~95 U/ml)。3例行临床免疫学检测,1例(例6)自然杀伤细胞(NK)计数为27/ μ l(150~1100/ μ l),B淋巴细胞计数29/ μ l(90~560/ μ l),细胞毒性T细胞(CTL)计数为162/ μ l(320~1250/ μ l),白细胞介素-12(IL-12/P70)151.52 pg/ml(\leq 3.40 pg/ml);1例(例7)NK细胞百分比25.93%(7%~14%);1例(例9)CD19⁺B细胞百分比2.92%(6.58%~24.52%),B淋巴细胞计数为75.90/ μ l(90~560/ μ l)。(2)脑脊液:本组有9例患者行腰椎穿刺脑脊液检查,仅1例(例6)白细胞计数 $11 \times 10^6/L$ [(0~8) $\times 10^6/L$],蛋白定量为530 mg/L(150~450 mg/L),葡萄糖水平2.29 mmol/L(2.50~

表1 10例PNHS患者临床资料

Table 1. Clinical data of 10 patients with PNHS

序号	性别	年龄(岁)	病程(月)	临床表型	临床症状	实验室检查		肌电图
						血清	脑脊液	
1	女性	28	1	Morvan综合征	肌颤搐,四肢无力,失眠,皮肤瘙痒	自身抗体:抗CASPR2抗体1:32、 结缔组织病相关抗体:ANA 1:320,SSA 1:10	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位
2	女性	62	4	Issacs综合征	肌颤搐,皮肤瘙痒	结缔组织病相关抗体:ANA 1:100、 抗Ro-52抗体1:10 肿瘤标志物:CA19-9 397.23 U/ml、 CA72-4 32.11 U/ml	—	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位、神经性肌强直电位
3	男性	50	8	Morvan综合征	肌颤搐,四肢疼痛、无力,失眠,多汗	自身抗体:抗LGI1抗体1:32、 抗AChR抗体170 nmol/L、 抗Titin抗体1:100、 抗GABA _A R抗体1:10 结缔组织病相关抗体:ANA 1:1000、 非典型ANCA 1:10、 AHA 1:10	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位
4	女性	32	2	Issacs综合征	肌颤搐,下肢无力,肌肉痉挛、僵硬,四肢麻木、疼痛,焦虑	自身抗体:抗CV2抗体(1:10) 甲状腺功能及其抗体:抗TPO抗体>905 IU/ml、 抗TG抗体50 IU/ml 肿瘤标志物:TAM 110.80 U/ml	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位、神经性肌强直电位
5	女性	20	48	CFS	肌颤搐,肌肉僵硬,偶有肌肉痉挛	结缔组织病相关抗体:抗U1RNP抗体1:10、 抗Sm抗体1:10	未见异常	F波后发放电位、束颤电位
6	男性	58	1	Morvan综合征	肌颤搐,四肢无力、疼痛,亢奋,烦躁,精神障碍,体重减轻	肿瘤标志物:CA19-9 46.62 U/ml、 CA72-4 10.04 U/ml 临床免疫学:NK细胞计数27/μl、 B淋巴细胞计数29/μl、 CTL细胞计数162/μl、 IL-12/P70 151.52 pg/ml	白细胞计数 $11 \times 10^9/L$ 、 蛋白定量530 mg/L、 葡萄糖2.29 mmol/L、 乳酸2.60 mmol/L	F波后发放电位、束颤电位、神经性肌强直电位
7	男性	74	3	Issacs综合征	肌颤搐,四肢、面部麻木	临床免疫学:NK细胞百分比25.93%	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位
8	男性	74	1	Morvan综合征	肌颤搐,下肢麻木、无力,失眠,烦躁,食欲减退,体重减轻	自身抗体:抗CASPR2抗体1:10、 抗LGI1抗体1:10 甲状腺功能及其抗体:抗TPO抗体108.90 IU/ml	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位、重复神经电刺激后发放电位
9	男性	70	10	Issacs综合征	肌颤搐,四肢无力、末端麻木,焦虑	临床免疫学:CD19 ⁺ B细胞百分比2.92%、 B淋巴细胞计数75.90/μl	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位
10	男性	33	1	Morvan综合征	肌颤搐,四肢无力,失眠,焦虑	自身抗体:抗LGI1抗体1:10	未见异常	F波后发放电位、束颤电位、肌颤搐电位

—, not done, 未检测。CFS, cramp-fasciculation syndrome, 痉挛-束颤综合征; CASPR2, contactin-associated protein 2, 接触蛋白相关蛋白-2; ANA, anti-nuclear antibody, 抗核抗体; SSA, A type Sjögren's syndrome antibody, 抗干燥综合征A型抗体; CA, carbohydrate antigen, 糖类抗原; LGI1, leucine-rich glioma-inactivated 1, 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1; AChR, acetylcholine receptor, 乙酰胆碱受体; GABA_AR, γ -aminobutyric acid receptor type B, γ -氨基丁酸B型受体; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, 抗中性粒细胞胞质抗体; AHA, anti-histone antibodies, 抗组蛋白抗体; TPO, thyroid peroxidase, 甲状腺过氧化物酶; TG, thyroid peroxidase, 甲状腺球蛋白; TAM, serum tumor associated material, 血清肿瘤相关物质; U1RNP, U1 ribonucleoprotein, U1核糖核蛋白; NK, natural killer lymphocyte, 自然杀伤细胞; CTL, cytotoxic T lymphocyte, 细胞毒性T细胞; IL-12, interleukin-12, 白细胞介素-12

4.50 mmol/L), 乳酸 2.60 mmol/L (1.10 ~ 2.40 mmol/L); 余 8 例均未见异常。

3. 影像学检查 (1)CT: 所有患者均行全身CT检查, 1例(例3)胸部CT显示左前纵隔软组织影, 其内可见钙化和少量脂肪; 余9例未见异常。(2)MRI: 本组有9例患者行头部MRI检查, 1例(例6)脑干、左侧枕叶呈片状T₁WI低信号、T₂WI稍高信号(图1); 1例(例8)右侧丘脑呈T₁WI、T₂WI低信号; 余7例未见异常。(3)¹⁸F-FDG PET: 本组有2例患者行全身¹⁸F-FDG PET显像, 1例(例4)提示甲状腺葡萄糖代谢增加, 最大标准化摄取值(SUV_{max})为4.6; 1例(例7)未见异常。

4. 神经电生理检测 (1)肌电图: 所有患者均行

肌电图检查, 运动和感觉神经传导速度、波幅、末端潜伏期均未见异常; 10例均可见F波后发放电位(图2a); 10例均出现异常自发运动单位电位(图2b), 表现为肌颤搐电位8例(例1、例2、例3、例4、例7、例8、例9、例10)和神经性肌强直电位3例(例2、例4、例6); 1例(例8)可见重复神经电刺激(3 Hz)后发放电位(图2c); 10例均可见束颤电位(图2d)。(2)其他: 本组有1例(例5)行长程视频脑电图检查, 1例(例7)行多导睡眠图(PSG)监测, 均未见异常。

5. 其他辅助检查 本组有1例(例2)行胃镜检查, 提示低分化腺癌, 局灶呈印戒细胞癌; 1例(例3)行胸腔镜下纵隔肿瘤切除术, 术后病理学提示B2型胸腺瘤; 1例(例4)甲状腺超声显示弥漫性回声改变

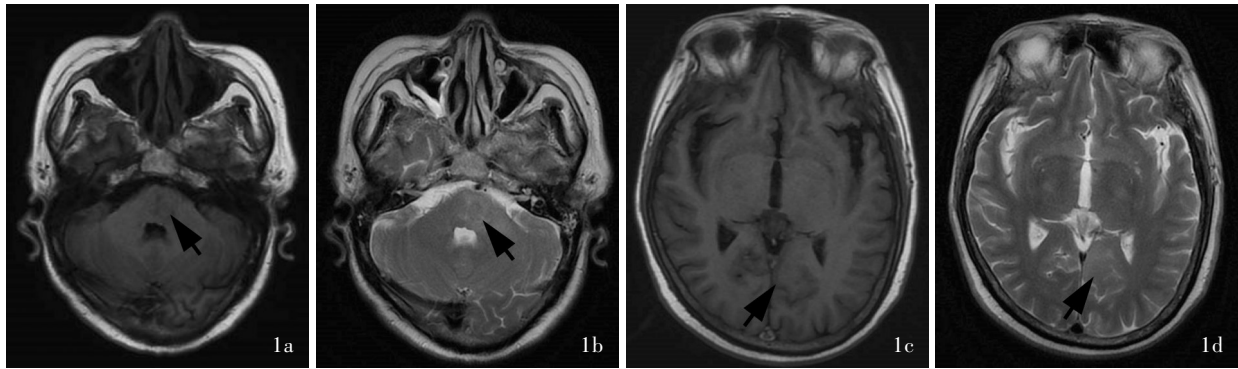


图1 例6头部MRI检查所见 1a 横断面T₁WI显示脑桥及左侧桥臂片状稍低信号影(箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示脑桥及左侧桥臂片状稍高信号影(箭头所示) 1c 横断面T₁WI显示左侧枕叶片状稍低信号影(箭头所示) 1d 横断面T₂WI显示左侧枕叶片状稍高信号影(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings of Case 6 Axial T₁WI showed a slight hypointensity of the pontine and the left pontine arm (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₂WI showed a slight hyperintensity of the pontine and the left pontine arm (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₁WI showed a slight hypointensity in the left occipital lobe (arrow indicates, Panel 1c). Axial T₂WI showed a slight hyperintensity in the left occipital lobe (arrow indicates, Panel 1d).

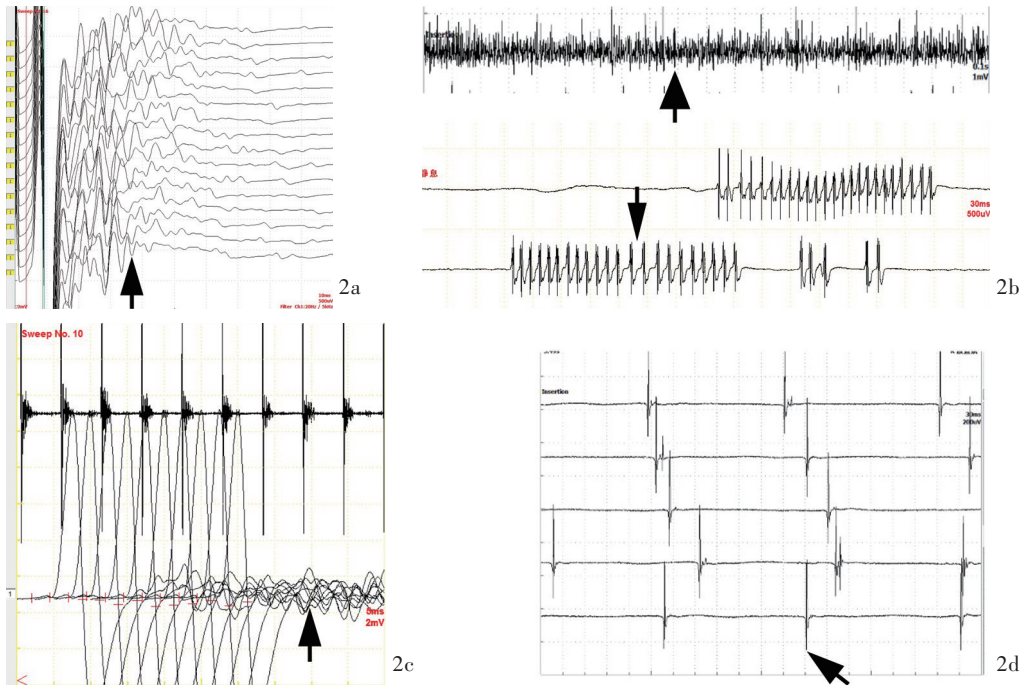


图2 肌电图检查所见 2a 胫后神经F波后发放电位(横坐标10 ms/D,纵坐标500 μV/D;箭头所示) 2b 神经性肌强直电位(横坐标0.10 s/D,纵坐标1 mV/D;粗箭头所示)和肌颤搐电位(横坐标30 ms/D,纵坐标500 μV/D;细箭头所示) 2c 重复神经电刺激(3 Hz)后发放电位(横坐标5 ms/D,纵坐标2 mV/D;箭头所示) 2d 束颤电位(横坐标30 ms/D,纵坐标200 μV/D;箭头所示)

Figure 2 EMG findings Afterdischarges of F-wave of posterior tibial nerve (arrow indicates, Panel 2a). Neuromyotonic discharge (thick arrow indicates) and myokymia discharge (thin arrow indicates, Panel 2b). Afterdischarges of RNS (arrow indicates, Panel 2c). Fasciculation potentials (arrow indicates, Panel 2d).

且血供丰富,结合甲状腺功能检测考虑桥本甲状腺炎;1例(例6)腹部超声提示双侧肾上腺低回声,肾上腺肿物穿刺活检提示T细胞非霍奇金淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤。

三、治疗与转归

3例患者仅接受对症治疗,其中2例(例5、例9)

肌颤搐、肢体麻木明显好转,偶发肌束颤;1例(例4)无明显缓解,肌颤搐好转,但仍遗留四肢麻木、肌肉僵硬。其余7例患者接受对症治疗及免疫调节治疗,1例(例2)合并胃癌,行胃癌治愈性切除术,5个月后死于胃癌淋巴结转移;1例(例6)合并淋巴瘤患者予以甲泼尼龙500 mg/d(×5 d)静脉滴注和奥氮平

2.50 mg/晚口服,1个月后死于脓毒症休克;1例(例7)卡马西平及激素治疗效果欠佳,肌颤搐无明显好转,3个月后复查肌电图仍存在明显F波后发放电位,拒绝进一步治疗;1例(例10)静脉注射免疫球蛋白(IVIg)25 g/d,治疗5天后肌颤搐无明显缓解,调整为甲泼尼龙500 mg/d($\times 5$ d)静脉滴注和吗替麦考酚酯0.50 g/次(2次/d)口服,治疗2个月后症状基本缓解,偶有肌束颤;1例(例8)予血浆置换,治疗7次后肌颤搐、失眠完全缓解,复查肌电图可见F波后发放电位及异常自发运动单位电位消失;1例(例3)合并胸腺瘤患者予以胸腔镜下胸腺瘤切除术,同时予以静脉注射免疫球蛋白27.50 g/d($\times 5$ d)、静脉滴注利妥昔单抗100 mg/周(持续4周)及口服溴吡斯的明60 mg/次(3次/d),肌颤搐、肌肉疼痛、失眠基本缓解;1例(例1)失访。本组9例患者(除外失访的例1)预后良好者5例(例3、例5、例8、例9、例10),预后不良者2例(例4、例7),死亡2例(例2、例6)。

讨 论

PNHS最常见的临床表现为运动神经自发放电引起的肌颤搐和肌肉痉挛疼痛^[3],Issacs综合征、Morvan综合征和痉挛-束颤综合征患者均可见上述症状。本组10例患者均出现肌颤搐症状,尤以四肢远端常见,考虑与周围神经过度兴奋起源于运动神经轴突末端而非运动神经元核周或运动神经干有关^[4-5],且下肢较上肢严重,表明可能存在长度依赖性神经效应,偶发于躯干肌,与既往研究结果相一致^[4]。此外,部分患者还可能出现面肌颤搐^[6],但本组患者均未出现面部症状,可能与所纳入的病例数较少有关。痉挛-束颤综合征是PNHS中相对良性的一组疾病,临床主要表现为肌颤搐、肌肉痉挛疼痛,无神经性肌强直、自主神经和中枢神经系统症状^[7-8];Issacs综合征是最常见的PNHS,除肌颤搐、肌肉痉挛外,还可出现感觉异常、麻木、疼痛,皮肤瘙痒、多汗等自主神经功能障碍。有研究显示,Issacs综合征和Morvan综合征均可出现自主神经症状^[9],但是Morvan综合征常合并中枢神经系统症状,如失眠、幻觉、谵妄、精神异常等,且多数患者头部MRI无异常^[10]。

本组有6例患者出现麻木、疼痛等感觉异常,但神经电生理检测显示感觉神经传导正常,无明显周围神经病变的证据,考虑为周围感觉神经过度兴奋所致^[11]。部分患者可能表现为明显的神经性疼痛,

应注意与周围神经病理性疼痛相鉴别,如糖尿病性周围神经病、免疫性周围神经病、周围神经卡压症等^[12]。本组10例患者神经电生理检测均可见后发放电位,提示周围神经兴奋性增高,高于文献报道的40%~76%^[13],其原因可能为所有患者均出现肌颤搐症状。Parisi等^[14]发现,与无肌颤搐患者相比,伴有肌颤搐的PNHS患者更易出现后发放电位且更明显,可能是运动神经轴突末端分支异常兴奋所导致^[15]。后发放电位被认为是诊断PNHS的有效电生理学表现,其诊断敏感性高于针极肌电图^[14,16-17],部分PNHS患者后发放电位可能是唯一异常的电生理学指标。重症肌无力(MG)是一种自身免疫性疾病,约2%患者伴有PNHS,重症肌无力患者可以在周围神经过度兴奋症状出现前检测到后发放电位^[18]。胫神经F波出现后发放电位诊断PNHS的敏感性最高^[19],但后发放电位并非PNHS所特有,其他神经肌肉病亦可见后发放电位^[16]。本组患者针极肌电图最常见的异常运动单位电位为束颤电位和肌颤搐电位,但束颤电位及肌颤搐电位诊断PNHS无特异性,而敏感性较高,尤其四肢多个肌肉同时出现束颤电位及肌颤搐电位时敏感性更高^[20]。束颤电位为单个运动单位不自主发放的单一自发性运动单位电位,通常形态正常,频率较低(0.10~10 Hz);肌颤搐电位是单个运动单位有节律的成组自发性重复放电,组内发放频率(5~60 Hz)显著高于组间发放频率(0~2 Hz)^[21]。研究显示,全身性异常自发运动单位电位高度提示PNHS可能^[7]。神经性肌强直电位以150~350 Hz的高频率爆发,既可以表现为自发,也可在针电极刺激或肌肉自主收缩后出现,是PNHS相对特异性电位^[21]。既往研究显示,大多数PNHS患者头部MRI无异常^[22],Irani等^[23]纳入的27例PNHS患者中仅2例(7.41%)头部T₂WI呈高信号。部分伴有中枢神经系统症状的PNHS患者头部MRI亦无异常,考虑可能为神经网络出现功能性破坏,而非结构性破坏所致^[24]。

越来越多的证据表明,周围神经过度兴奋综合征是一种自身免疫性疾病^[25]。研究发现,PNHS致病抗体的靶标并非VGKC自身,而是构成VGKC复合物的细胞外蛋白,如LGI1、CASPR2^[26]。自身抗体通过影响VGKC复合物功能而致病,VGKC复合物对中枢和周围神经系统内信号转导和维持神经元膜稳定性具有重要意义。抗LGI1和CASPR2抗体并非直接阻断VGKC,而是通过促进VGKC降解

或减少 VGKC 表达而降低其密度,使神经肌肉接头处功能性 VGKC 减少,导致乙酰胆碱释放增加,从而使动作电位重复放电次数增加,导致神经元膜过度兴奋^[27]。本组有 4 例(例 1、例 3、例 8、例 10)抗 VGKC 复合物抗体阳性病例,1 例失访,余 3 例经对症及免疫调节治疗后症状均基本缓解,进一步支持 PNHS 自身免疫性病理生理学机制。Michael 等^[26]认为,应直接检测抗 CASPR2 和 LGI1 抗体而非抗 VGKC 复合物抗体。本组有 1 例病例(例 7)仅行抗 VGKC 复合物抗体检测,且结果呈阴性,未行抗 LGI1 和 CASPR2 抗体检测,PET/CT 显影未见异常,激素治疗效果欠佳,3 个月后随访,症状无明显缓解,F 波后发放电位仍存在。除抗 VGKC 复合物抗体阳性外,本组病例中还发现其他自身抗体,如 ANA、SSA;例 4 抗 CV2 抗体弱阳性,抗 TG、TPO 抗体明显升高,PET/CT 显像未发现恶性肿瘤相关提示,对症治疗效果差,然而遗憾的是,因患者拒绝免疫调节治疗,发病 1 年余症状仍持续存在,考虑抗 CV2 抗体弱阳性,存在肿瘤风险^[28],后续仍需进一步随访。本组 2 例(例 7、例 9)无特异性抗体靶点,提示可能有其他自身抗体靶点待发现。

研究发现,约 50% 的 PNHS 合并肿瘤^[20],副肿瘤综合征引起周围神经过度兴奋的可能发病机制是肿瘤相关抗原激活免疫应答反应,产生自身抗体,抗体与 LGI1 和 CASPR2 结合,降低 VGKC 密度,导致周围神经过度兴奋^[11]。胸腺瘤、小细胞肺癌是最常见的 PNHS 相关肿瘤^[29],其他罕见 PNHS 相关肿瘤包括霍奇金淋巴瘤、浆细胞瘤伴 IgM 副蛋白血症、膀胱癌、卵巢癌和血管母细胞瘤^[27,30-31]。本组有 3 例患者合并肿瘤,除既往文献报道的胸腺瘤、淋巴瘤外,1 例(例 2)合并胃癌,既往未曾报道,该例患者在胃癌诊断后 3 个月确诊 PNHS,但遗憾的是该患者确诊胃癌后 5 个月因胃癌淋巴结转移死亡,并未获得长期随访资料;合并淋巴瘤患者(例 6)也在确诊 PNHS 1 个月后因脓毒症休克死亡;合并胸腺瘤患者(例 3)行胸腺瘤切除术后,予以对症及免疫调节治疗,目前肌无力及肌颤搐症状基本缓解。与其他副肿瘤神经综合征一样,Issacs 综合征和 Morvan 综合征患者临床症状可能早于恶性肿瘤出现,推荐其在诊断后 4 年内每 6 个月进行一次肿瘤筛查^[32]。由于胸腺瘤和小细胞肺癌是最常见的 PNHS 相关肿瘤,筛查时至少应包括胸部 CT 检查,必要时行全身 PET/CT 显像。

综上所述,以肌颤搐、肌肉痉挛为主要临床表现,且神经电生理检测可见后发放电位、束颤电位或肌颤搐电位、神经性肌强直电位等高度提示 PNHS 之可能,应尽早完善免疫学指标及肿瘤标志物筛查以明确诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Küçükali CI, Kürtüncü M, Akçay Hİ, Tüzün E, Öge AE. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes[J]. Rev Neurosci, 2015, 26:239-251.
- [2] Samogalsky V, Alcalay Y, Gadoth A, Eilam A, Gilad R. Case report: isolated muscle neuromyotonia, as presenting feature of Isaacs' syndrome[J]. J Neuroimmunol, 2021, 353:577491.
- [3] Wu Y, Shi J, Gao J, Hu Y, Ren H, Guan H, Li J, Huang Y, Cui L, Guan Y. Peripheral nerve hyperexcitability syndrome: a clinical, electrophysiological, and immunological study [J]. Muscle Nerve, 2021, 63:697-702.
- [4] Santos MO, Swash M, de Carvalho M. The generator site in acquired autoimmune neuromyotonia [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128:643-646.
- [5] Arimura K, Arimura Y, Ng A, Uehara A, Nakae M, Osame M, Stålberg E. The origin of spontaneous discharges in acquired neuromyotonia: a Macro EMG study [J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116:1835-1839.
- [6] Swinnen BEKS, Koelman JHTM, van Rootselaar AF. Post-irradiation facial neuromyotonia/myokymia: a hemifacial spasm mimic[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY), 2021, 11:36.
- [7] Hutto SK, Harrison TB. Electrodiagnostic assessment of hyperexcitable nerve disorders[J]. Neurol Clin, 2021, 39:1083-1096.
- [8] Poyraz M, Matur Z, Aysal F, Tüzün E, Hanoğlu L, Öge AE. Clinical, electrophysiological, and serological evaluation of patients with cramp-fasciculation syndrome [J]. Noro Psikiyat Ars, 2017, 54:183-186.
- [9] Zhao J, Dong LL, Yang YC, Cui LY. Myokymia of lower limbs for over one year[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:762-764.[赵静,董立玲,杨荫昌,崔丽英.双下肢肌肉颤搐 1 年余[J].中国现代神经疾病杂志,2015,15:762-764.]
- [10] Suresh Kumar PN, Sajithlal E, Shamsudeen M, Kumar RP. Morvan's syndrome presenting with psychiatric manifestations: a case report and review of the literature [J]. Neurol India, 2022, 70:1207-1209.
- [11] Liebenthal JA, Rezanian K, Nicholas MK, Lukas RV. Paraneoplastic nerve hyperexcitability [J]. Neurol Res, 2015, 37: 553-559.
- [12] Kim H, Lim YM, Lee EJ, Kim HW, Ahn HS, Kim KK. Anti-CASPR2 - antibody - positive Isaacs' syndrome presenting with myokymia, neuropathic pain, and hyperhidrosis [J]. J Clin Neurol, 2020, 16:699-701.
- [13] Nair AV, Mani A, Vijayaraghavan A, Alexander P, Shaikh A, Ninan R, Prabhakar AT, Sivadasan A, Aaron S, Jude J, Mathew V, Alexander M. Utility of stimulus induced after discharges in the evaluation of peripheral nerve hyperexcitability: old wine in a new bottle [J]? J Peripher Nerv Syst, 2021, 26:90-98.
- [14] Parisi L, Serrao M, Rossi P, Valente G, Fattapposta F, Pierelli F, Amabile G. Afterdischarge activity in neuropathic patients with frequent muscle cramps [J]. Acta Neurol Scand, 2000, 102: 359-362.

- [15] Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps[J]. Muscle Nerve, 1994, 17:1243-1249.
- [16] Bodkin CL, Kennelly KD, Boylan KB, Crook JE, Heckman MG, Rubin DI. Defining normal duration for afterdischarges with repetitive nerve stimulation: a pilot study [J]. J Clin Neurophysiol, 2009, 26:45-49.
- [17] Niu J, Guan H, Cui L, Guan Y, Liu M. Afterdischarges following M waves in patients with voltage-gated potassium channels antibodies[J]. Clin Neurophysiol Pract, 2017, 2:72-75.
- [18] Yang L, Guo S, Chen X. Afterdischarges in myasthenia gravis [J]. Front Neurol, 2021, 12:599744.
- [19] Harrison TB, Benatar M. Accuracy of repetitive nerve stimulation for diagnosis of the cramp-fasciculation syndrome [J]. Muscle Nerve, 2007, 35:776-780.
- [20] Rubio - Agusti I, Perez - Miralles F, Sevilla T, Muelas N, Chumillas MJ, Mayordomo F, Azorin I, Carmona E, Moscardo F, Palau J, Jacobson L, Vincent A, Vilchez JJ, Bataller L. Peripheral nerve hyperexcitability: a clinical and immunologic study of 38 patients[J]. Neurology, 2011, 76:172-178.
- [21] Katiirji B. Peripheral nerve hyperexcitability [J]. Handb Clin Neurol, 2019, 161:281-290.
- [22] Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2012, 13:214-227.
- [23] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. Ann Neurol, 2012, 72:241-255.
- [24] Josephs KA, Silber MH, Fealey RD, Nippoldt TB, Auger RG, Vernino S. Neurophysiologic studies in Morvan syndrome [J]. J Clin Neurophysiol, 2004, 21:440-445.
- [25] Wang ZL, Niu JW, Cui LY. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:957-961.[王志丽, 牛婧雯, 崔丽英. 周围神经过度兴奋综合征[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52:957-961.]
- [26] Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2 [J]. Pract Neurol, 2020, 20:377-384.
- [27] Comperat L, Pegat A, Honnorat J, Joubert B. Autoimmune neuromyotonia [J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35:597-603.
- [28] Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevs Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ; European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force [J]. Eur J Neurol, 2011, 18:19-e3.
- [29] Nawfal O, Agha M, Makki A, Beydoun A. Refractory Morvan syndrome responsive to rituximab: a case report and review of the literature [J]. Neuromuscul Disord, 2022, 32:682-686.
- [30] Issa SS, Herskovitz S, Lipton RB. Acquired neuromyotonia as a paraneoplastic manifestation of ovarian cancer [J]. Neurology, 2011, 76:100-101.
- [31] Lahrmann H, Albrecht G, Drlicek M, Oberndorfer S, Urbanits S, Wanschitz J, Zifko UA, Grisold W. Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease [J]. Muscle Nerve, 2001, 24:834-838.
- [32] De Wel B, Claeys KG. Neuromuscular hyperexcitability syndromes [J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34:714-720.

(收稿日期:2023-10-27)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

- 小干扰 RNA small interfering RNA (siRNA)
- 效应性 T 细胞 effector T cell (Teff)
- 心肺耦合分析 cardiopulmonary coupling (CPC)
- 锌指蛋白 4 zinc finger protein 4 (ZIC4)
- 新生儿 Fc 受体 neonatal Fc receptor (FcRn)
- C 型凝集素结构域家族 4 成员
C-type lectin domain family 4 member A (CLEC4A)
- C 型凝集素受体 C-type lectin receptor (CLR)
- CC 型趋化因子配体 2
chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2)
- CC 型趋化因子受体 6 CC-chemokine receptor 6 (CCR6)
- 选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂
selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSRI)
- 血浆置换 plasma exchange (PE)
- 血清肿瘤相关物质 serum tumor associated material (TAM)
- delta/notch 样表皮生长因子相关受体
delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER)
- Kelch 样蛋白 11 Kelch-like protein 11 (KLHL11)
- Toll 样受体 9 Toll-like receptor 9 (TLR9)
- 遗传性出血性毛细血管扩张症
hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)
- 遗传性运动感觉神经病
hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN)
- 吲哚胺-2,3-双加氧酶 indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO)
- 圆柱瘤蛋白 cylindromatosis (CYLD)
- 运动单位电位 motor unit potential (MUP)
- 运动神经传导速度 motor nerve conduction velocity (MNCV)
- 早期快速起效策略 early fast-acting treatment (EFT)
- 早期生长反应蛋白 1
early growth response protein 1 (EGR1)
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿症
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
- 整合素巨噬细胞-1 抗原 macrophage-1 antigen (Mac-1)
- 正交粒子阵列 orthogonal arrays of particles (OAP)
- α -中连蛋白 α -internexin (α IN)
- 中枢性睡眠呼吸暂停 central sleep apnea (CSA)
- 中性粒细胞百分比/白蛋白比值
neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR)
- 中性粒细胞胞外诱捕网
neutrophil extracellular traps (NETs)