

· 论 著 ·

儿童型脊髓性肌萎缩症的临床与病理研究

杨晓苏¹, 丁华新², 肖波¹, 张丽芳¹, 张宁¹, 杨欢¹, 梁静慧¹

(1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008; 2. 常德市第四人民医院内科, 湖南 常德)

[摘 要] 目的 总结 42 例儿童型(I~III 型)脊髓性肌萎缩症(SMA)的临床与病理特征,以探讨儿童型 SMA 临床与病理学特征及其意义。方法 收集 42 例做过肌活检的 SMA I~III 型病例,进行临床、肌肉病理学(常规组织学及组织化学方法)分析。结果 不同型 SMA 临床各有特点,主要是病情轻重和起病年龄有关。起病越早者,病情越重。肌活检显示 SMA I 型为大组分布的圆形萎缩肌纤维,而非角形纤维,呈不完全同型肌群化,常累及整个肌束;SMA II 型少见大组萎缩肌纤维,同型肌群化突出;SMA III 型病理变化多样,以同型肌群化为主。结论 临床表现结合肌电图、肌活检可协助诊断儿童型脊髓性肌萎缩症。

[关 键 词] 儿童型脊髓性肌萎缩症;临床;病理

[中图分类号] R746 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0453-03

Clinico-Pathologic Features of Childhood Spinal Muscular Atrophy

YANG Xiao-Su, DING Hua-Xin, XIAO Bo, et al.

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: **Objective** To study the clinico-pathologic features of childhood spinal muscular atrophy (SMA) and its significance. **Methods** The clinical and pathologic data of 42 patients with SMA I-III were studied retrospectively. Routine histological and histochemical methods were used in muscular biopsy. **Results** The severity of the illness was positively related to the age of onset: the earlier the onset, the more serious the illness. There were different pathologic changes among the different types of SMA. SMA I displayed large-group round atrophic fibers and showed an incomplete type grouping; usually both type 1 and type 2 fibers were involved. The large-group atrophic fibers were rarely found and the type grouping was obvious in SMA II. The pathologic changes of SMA III varied, and the type grouping was a major feature. **Conclusions** The diagnosis of SMA could be made by combining the clinical manifestation with electroencephalography and muscular biopsy.

Key words: Spinal muscular atrophy; Clinic; Pathology; Child

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是指一类由于脊髓前角细胞变性导致的肌无力和肌萎缩的遗传性疾病,多不侵犯上运动神经元,肌萎缩以肢体近端和躯干为主,按 1994 年神经病学世界联盟(WFN)神经肌肉病研究组制订的诊断及分类标准,其中 I~III 型称为儿童型^[1]。儿童型 SMA 是一种并非少见的遗传性疾病,有关该病的报道已逐渐增多,因此全面了解该病的特征对于提高诊断水平非常必要。我们收集了中南大学湘雅医院 1997 年 11 月至 2002 年 3 月经肌肉活检确诊的 I~III 型 SMA 42 例,现将其有关临床和肌肉病理改变

报告如下。

1 临床资料

本组 42 例儿童型 SMA 患者中男性 23 例,女性 19 例;就诊年龄最小 3 个月,最大 30 岁;所有患者均有不同程度的肌无力、肌张力均降低、腱反射减弱或消失,无 1 例有上运动神经元损害的体征,智力发育均正常。

SMA I 型 11 例,男 6 例,女 5 例。平均发病年龄 2.9 月(生后~6 月),平均就诊年龄 14 月(3 月~

[收稿日期] 2002-04-19; [修回日期] 2002-08-22
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 3017330)
[作者简介] 杨晓苏(1956-),女,硕士,副教授,副主任。

3岁),平均病程11.7月(2月~2.5年)。3例有家族史,均为同胞发病。2例四肢均匀肌萎缩,余9例未见明显肌肉萎缩。均无肌束震颤。血清肌酶谱检查,4例略高于正常。5例行肌电图(EMG)检查,示神经源性损害。

SMA II型9例,男5例,女4例。平均发病年龄13月(6~18月),平均就诊年龄5.1岁(2~9岁),平均病程4年(0.5~8年)。均无家族史。除3例外均有肌肉萎缩,1例伴舌肌萎缩,2例伴腓肠肌肥大,均无肌束震颤。6例做血清肌酶谱检查正常。7例行EMG检查,示神经源性损害。

SMA III型22例,男12例,女10例。平均发病年龄10.6岁(2~16岁),平均就诊年龄15.4岁(5~30岁),平均病程5.1年(0.5~17年)。1例有家族史,为母亲及舅舅发病。均有肌肉萎缩,1例为远端肌萎缩,2例伴腓肠肌肥大,2例有肌震颤。12例做血清肌酶谱检查,8例略高于正常。19例做EMG检查,均为神经源性损害,3例伴肌源性损害。

以上患者中,以四肢受累者多见,I型81.8%(9/11),II型66.7%(6/9),III型68.2%(15/22)。受累肢体肌力减退以I型最明显,为0~III级,III级者仅27.3%(3/11);II型为II~IV级,其中III~IV级者占66.6%(6/9);III型为II~IV级,III~IV级者占77.3%(17/22)。

2 病检结果

所有病人都做了肌活检。标本行常规HE染色及组织化学染色,光镜观察。

光镜下,HE染色见肌萎缩纤维呈簇状分布,与正常肌纤维分界清楚。较重的病例主要为大群萎缩,即呈束性萎缩(32/42),少数为小群萎缩(8/42),大部分合并有结缔组织增生(40/42)。较轻的病例束性萎缩较少,多见肌束内角型萎缩纤维。少数患者(4/42)合并肌病改变,即肌纤维细胞坏死,肌膜核内移等,但程度均较轻。ATP酶染色见I,II型肌纤维均有受累,少数以I型纤维为主,部分有同型群化(25/42);2例见靶形纤维。糖元染色(PAS)、红油O染色(ORO)和特异性酯酶(NSE)、Gomori染色均未见特殊改变。见图1~3。

3 讨论

据1994年神经病学世界联盟神经肌肉病研究组制订的诊断及分类标准^[1],I型SMA亦称Werd-

nig-Hoffmann病。几乎所有病例均在生后6个月内发病。男女发病率相等。患儿吸吮及吞咽力弱,哭声低微,翻身及抬头困难。体查可见四肢肌萎缩,但常被皮下脂肪掩盖,偶有舌肌萎缩和束颤,10%合并关节畸形。本型预后差,大多于2岁内死亡。

II型SMA又称中间型SMA。生后6~18个月之间发病。婴儿早期生长正常,6个月后运动发育迟缓,下肢重于上肢。1/3以上患儿不能行走,1/3病例面肌受累,50%以上病例可见肌束震颤。本型具有相对良好的病程,特别是1岁后起病的患儿,个别可活到成年。

III型SMA亦称少年型SMA或Kugelberg-Welander病。发病于幼儿期至青春期(2~17岁),多数于5岁前起病。约1/4病例伴腓肠肌假性肥大,几乎均见于男性患者。可出现面肌、软腭肌无力,半数病人可见肌束震颤。部分患儿可有脊柱侧弯或弓形足等畸形。本型预后良好。

本组42例患者均符合上述特点。并且发病年龄越小,则受累肢体越多,肌力减退越明显,功能受累越重,并可有畸形。肌萎缩在I型相对不明显;其它型肌萎缩较明显,而肌无力常较I型患儿轻;I、II型患儿均未发现肌束震颤,III型患者有肌束震颤,但远未达半数,这与以往的文献报道有别。III型中尚有远端小肌肉受累,这在以往未见报道,值得注意。本组病例中未发现非对称性SMA。

文献报道I型SMA血清CPK均正常,II型偶见增高,III型可有不同程度增高,均不超过正常值的10倍^[2]。本组I型有4例略高于正常,II型均正常,III型9例高于正常,但均未超过正常值5倍。提示本病与肌纤维坏死变性疾病有别。

SMA患者的EMG主要呈神经源性损害,包括纤颤电位、束颤电位、巨大电位和复合运动单位动作电位波幅、时限增加及干扰相减少。在III型患者中偶尔神经源性和肌源性电位可混杂于同一肌肉。本组34例行EMG检查,均示神经源性损害;其中3例III型患者EMG呈广泛神经源性损害合并肌源性损害,但肌活检示神经源性损害,其肌坏死程度并不十分严重,支持EMG与病理特征可不一致,在诊断中应综合分析^[2]。

肌肉活检对确诊SMA具有重要意义。其病理特征主要为神经源性萎缩,有失神经和神经再支配现象,但也可混杂少量肌源性的成分^[3]。各型SMA可有不同的病理特点。I型存在着大组分布的圆形萎缩肌纤维,而非角形纤维,常累及整个肌束,呈束性萎缩;亦可见肥大纤维散在分布于萎缩纤维中;两

型纤维均可受累,并呈不完全型肌群化。李洵桦等^[4]对 SMA 病理及其形态学定量研究后也认为,1 岁以内起病者病变肌细胞变圆,而 1 岁以后起病者大多呈现角形细胞;半数有明显同型肌群化现象。文献报道在婴儿期肌活检见失神经支配肌纤维呈圆形改变,而非成人的角形改变,提示肌肉病理改变在胎儿期就由于先天性的脊髓前角细胞功能障碍而发生^[5]。本组 11 例 I 型患儿肌活检均见大组分布的成束萎缩肌纤维及圆形肥大纤维,群萎缩,群组化,核成群;II 型的病理特征类似 I 型,但大组萎缩肌纤维不如 I 型多,仅呈束性萎缩(6/9),而同型肌群化现象则更为突出(7/9),一些年龄稍大,进入相对稳定期的患者,可合并肌损害表现(1/9)。李晓等^[6]报道 III 型 SMA 的肌肉病理可有多种表现,以同型肌群化为主要特征,或一些病例仅显示轻微变化,如小组同型肌群化,少量萎缩肌纤维等,其形态大致正常;严重病例以束性萎缩,同型群化为主,常合并肌源性损害^[7]。本组 22 例 III 型患者,15 例成束萎缩,7 例小群萎缩,2 例合并有肌病改变,同型群组化 18 例(18/22)。

SMA I 及 II 型虽然根据临床表现就可初步做出诊断,但有时因肌萎缩不明显或合并有假肥大,特别是男性患儿合并腓肠肌假肥大(本组 II 型 2 例),易误诊为肌营养不良,故早期诊断有时亦困难,而肌

电图和肌肉活检可为准确诊断提供可靠的证据,后者还可为基因诊断研究提供确诊病例,以便进行 SMA 家族成员风险 SMA 的产前诊断^[8]。

(图见彩色插页 III)

[参 考 文 献]

- [1] Rowland LP, Mcleod JG. Classification of neuromuscular disorders [J]. J Neurol Sci, 1994, 124 (suppl): 109 - 130.
- [2] 王柠,吴志英,慕容慎行. 脊髓性肌萎缩症 [J]. 临床神经病学杂志,1996,9(1): 60 - 63.
- [3] 肖波,谢光洁,肖岚,等. 慢性脊髓性肌萎缩症的临床和肌活检 [J]. 临床实用神经疾病杂志,1994,1(3): 130 - 132.
- [4] 李洵桦,田伟,马耘田,等. 近端型脊髓性肌萎缩症骨骼肌病理及其形态定量分析的研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志,2000,26(2): 105 - 106.
- [5] 陈碧芬. 骨骼肌疾病病理学 [M]. 福州:福建科学技术出版社,1993,120 - 131.
- [6] 李晓光,郭玉璞,刘天慈,等. 脊髓性肌萎缩症临床与肌肉病理学研究 [J]. 中华神经科杂志,2000,33(1): 32 - 35.
- [7] Zalneraitis EL, Halperin JJ, Grunnet ML, et al. Muscle biopsy and the clinical course of infantile spinal muscular atrophy [J]. J Child Neurol, 1991, 6(4): 324 - 328.
- [8] Daniels RJ, Thomas NH, Mackinnon RN, et al. Linkage analysis of spinal muscular atrophy [J]. Genomics, 1992, 12(2): 335 - 339.

(本文编辑:俞燕)

消息 ·

《儿童睡眠与睡眠障碍》一书出版

由上海第二医科大学附属新华医院沈晓明教授主编的《儿童睡眠与睡眠障碍》一书最近由人民卫生出版社出版。全书共分十四章,合计 20 万字。该书是我国第一部有关儿童睡眠医学方面的著作,从基础和临床两个方面阐述了儿童睡眠生理和儿童睡眠障碍的发病情况、分类、临床表现、诊断和治疗,兼顾理论和实用性,重点介绍国外在儿童睡眠障碍诊治方面的先进技术和经验,是临床儿科医生、儿童保健医生和医学专业的研究生及医学生的一本很好的参考书。本书为 32 开本,共 295 页,定价每本 20 元(含邮费),欢迎订购。

地址:上海市控江路 1665 号,上海市儿科医学研究所环境医学研究室,邮编:200092

电话:(021)65028710 传真:(021)65797107 Email:sleepingbook@hotmail.com 联系人:张燕萍

幼年大鼠反复热性惊厥脑损伤的研究 (正文见第439页)



图1 正常对照组海马区TUNEL染色照片, 可以见到TUNEL染色阳性细胞 ($\times 250$)

Figure 1 Photographs of TUNEL-stained sections in hippocampus (normal control group).

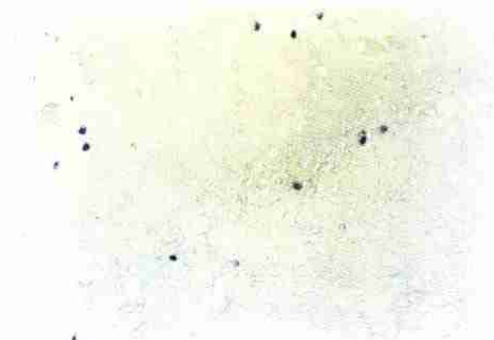


图2 热性惊厥组海马区TUNEL染色照片, 见较多TUNEL染色阳性细胞 ($\times 250$)

Figure 2 Photographs of TUNEL-stained sections in hippocampus (febrile seizure group).

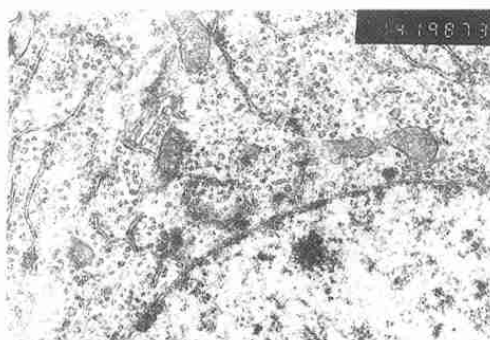


图3 正常对照组海马神经元超微结构, 线粒体大小正常, 横行嵴规则 ($\times 14\ 000$)

Figure 3 Ultrastructure of hippocampal neurons (normal control group).



图4 热性惊厥组海马神经元超微结构: 线粒体明显肿胀, 横行嵴断裂, 溶解伴空泡形成 ($\times 14\ 000$)

Figure 4 Ultrastructure of hippocampal neurons (febrile seizure group).

儿童型脊髓性肌萎缩症的临床与病理研究 (正文见第453页)

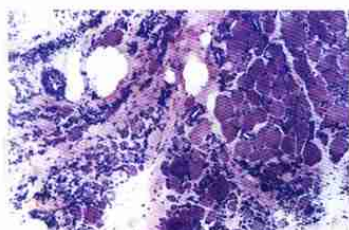


图1 SMA I型: 大组分布束性肌萎缩伴肌细胞呈圆形改变 (HE染色, 光镜, $\times 200$)

Figure 1 SMA I displayed large-group atrophic fibers with round changes (HE, $\times 200$)

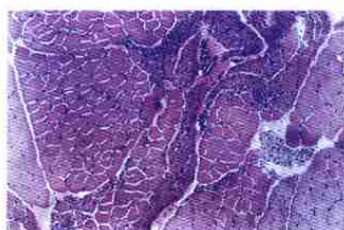


图2 SMA II型: 肌纤维呈束性萎缩 (HE染色, 光镜, $\times 200$)

Figure 2 The fibers showed cluster atrophy (HE, $\times 200$)

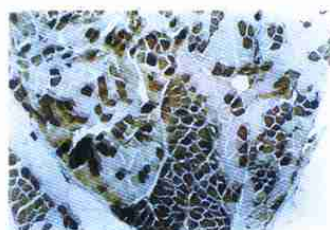


图3 SMA III型: 肌细胞呈同型群组化现象, I型和II型纤维集簇化, I型纤维呈深染, II型纤维呈浅染色 [ATP酶染色 (pH 4.3), 光镜, $\times 100$]

Figure 3 The type grouping were apparent in SMA III, Type I fiber displayed dark stain and Type 2 with light stain (ATPase at pH 4.3 $\times 100$)