

先天性肌病伴 I 型肌纤维优势两例

罗梦川 李秋香 尹炜凡 段维维 毕方方 张宁 梁静慧 杨欢

(中南大学湘雅医院神经内科,湖南 长沙 410008)

[摘要] 非进行性先天性肌病是一组于出生或青少年时期发病的肌肉疾病。近年来新报告了多种非进行性先天性肌病,包括透明体肌病、肌质管肌病、I型纤维优势等,但作为独立的疾病尚缺乏足够的病例数量和恒定的临床病理联系。本文报道两例经骨骼肌活检证实为先天性肌病伴 I 型纤维优势。患儿分别为 4 岁半女孩和 11 岁男孩,均具有非进行性加重的肌无力症状、骨骼畸形等先天性肌病临床特点;体查发现患儿形体或脸型细长,漏斗胸或脊柱后突侧弯、高腭弓及翼状肩等骨骼畸形表现;二者的肌酸激酶皆正常,乳酸脱氢酶仅轻度增高;两例病例骨骼肌活检结果表现一致,除了 ATPase 染色显示 I 型肌纤维数量超过了肌纤维总数的 90%,并无其他特异性病理改变如中央轴空、肌管、中央核等特殊结构。 [中国当代儿科杂志,2011,13(6):499-502]

[关键词] 先天性肌病; I 型肌纤维优势; 肌肉活检; 儿童

[中图分类号] R746 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)06-0499-04

Congenital myopathy with type 1 fiber predominance in two children

LUO Meng-Chuan, LI Qiu-Xiang, YIN Wei-Fan, DUAN Wei-Wei, BI Fang-Fang, ZHANG Ning, LIANG Jing-Hui, YANG Huan. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Yang H, Email: yangh69@yahoo.com)

Abstract: Non-progressive congenital myopathy is a group of muscle diseases occurring at birth or during teenage years. A number of new reports of congenital myopathy, such as homogeneous bodies myopathy, muscle quality control myopathy and type 1 fiber predominance have recently been reported, but they lack of sufficient quantity and constant clinico-pathologic manifestations. This paper reports two cases of congenital myopathy with type 1 fiber predominance confirmed by muscle biopsy. The clinical manifestations of the two children (a 4.5-year-old girl and an 11-year-old boy) included non-progressive symptoms of muscle weakness, skeletal deformities and other clinical features of congenital myopathy. The physical examinations showed a long face or figure and funnel chest or kyphosis/scoliosis, high palatal arch and wing-like shoulder. Serum levels of creatine kinase were normal but slightly elevated serum lactate dehydrogenase levels were noted in the two children. The skeletal muscle biopsy by ATPase staining showed that type 1 fibers accounted for more than 90% of the total number of muscle fibers. No other abnormal pathological changes, such as central cores, muscle tube and central nuclei, were found in the two children. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (6):499-502]

Key words: Congenital myopathy; Type 1 fiber predominance; Muscle biopsy; Child

先天性肌病包括两大类,一类为进行性肌营养不良(PMD),是一组出生时或生后数月内出现的遗传性、原发性、进行性肌肉变性疾病。其临床特征主要为缓慢进行性加重的对称性肌肉无力和萎缩,无感觉障碍,腱反射减弱或消失,血清肌酸激酶(CK)明显升高,肌电图(EMG)呈肌源性损害,肌肉活检病理组织学提示肌营养不良改变,即进行性的肌纤维坏死、再生和脂肪结缔组织增生,可见小圆状发育不良的肌纤维,有正常的抗肌萎缩蛋白(dystrophin)

分布,无明显超微结构特殊变化^[1]。另一类为相对良性的非进行性先天性肌病,即狭义的“先天性肌病”,是一组发生于出生时或青少年的肌肉疾病,多为常染色体隐性或显性遗传,多数进展缓慢,表现为自幼即出现肌无力、肌张力低下,发育成长延迟。多数患儿身材消瘦,脸型较长。面肌、咽喉部肌肉、舌肌、颈肌和眼外肌亦受累,可有有关节挛缩、脊柱侧弯。肌电图显示正常或肌源性损害,需肌活检明确诊断。CK多正常或轻度升高,肌肉组织病理、组织化学或

[收稿日期]2011-01-14; [修回日期]2011-03-05

[作者简介]罗梦川,女,硕士研究生。

[通信作者]杨欢,副教授。

超微病理检查具有特征性改变。目前已发现40余种非进行性先天性肌病^[2-3],主要包括中央轴空病、多轴空病或微轴空病、杆状体肌病、肌管肌病/中央核肌病及先天性肌纤维类型不均衡。多数预后相对良好。I型纤维优势(type 1 fiber predominance, T1FP)是指骨骼肌免疫组化染色显示I型肌纤维数量占优势,即I型肌纤维数超过总纤维数量的55%以上^[4]。I型肌纤维优势的病理象可普遍见于其他类型的先天性肌病。有文献提出对于具有典型的先天性肌病临床表现的患者,骨骼肌病理检查不具备其他先天性肌病特征性改变时,可把光镜及电镜下只有I型纤维优势而没有其他结构异常的肌病作为一种单独的疾病^[5-6]。如果I型肌纤维超过99%,则称为伴有均一性I型肌纤维的先天性肌病^[7];而I型肌纤维比例大于55%,被称之为“先天性肌病伴I型纤维优势(CMT1P)^[8]”。本文报道2例经骨骼肌活检证实为CMT1P病例。

1 病例报告

例1,女,4岁6个月,因四肢乏力4年余就诊。患儿系第1胎,足月剖宫产,3个月时家长无意中发现其双下肢肌张力低下;4~5个月时竖头不稳;6~7个月独坐不稳;8个月时爬行双手不能撑起身体;1岁半仍不能独走,需扶墙,蹲下、立起均明显费力;2岁独走不稳,易摔跤,自行立起需扶助膝盖,不会跑和双脚跳;约4岁时稍能双脚跳几下,跑步时身体摇摆且速度慢。现能扶住膝盖爬至4楼。病程中无肌肉麻木疼痛及颤动。饮食、睡眠、二便均正常。既往史无特殊。无传染病接触史,按计划预防接种。家族中无类似患者;父母非近亲婚配。查体:体形瘦小,无特殊肌病面容,可见“漏斗胸”,无高颞弓、脊柱侧弯、关节挛缩、高弓足、翼状肩胛等骨骼畸形。心、肺、腹查体未见明显异常。神经系统检查:无力步态,四肢及腰带肌肌力4级,眼肌和颜面肌肌力5级;四肢肌张力正常,无明显肌萎缩,深浅感觉正常,共济运动检查正常。腱反射对称正常,无病理征。无语言障碍,精神、智力同正常同龄儿。血心肌酶:乳酸脱氢酶261.0 U/L,肌酸激酶(CK)113.0 U/L,肌红蛋白9.5 μg/L。肌电图示上下肢呈肌源性损害。

例2,男,11岁。因四肢无力11年就诊。患儿系第1胎,足月顺产,孕期胎动少,出生时有缺氧窒

息史。哭声低,吃奶力量差,人工喂养,自幼体弱易感冒。后发现其身体软,8~9个月才抬头,3岁左右仍不能翻身,可独坐时间明显比正常孩子晚,2~3岁时需扶助下行走,咳嗽咳痰力弱,4岁独走,一直不会跑,蹲下费力,需扶助膝盖。自7、8岁至今病情无明显变化。当地医院查肌电图为肌源性改变,血CK正常。病程中无肌肉麻木疼痛、吞咽困难、饮水呛咳等。精神、饮食、睡眠可,大小便正常。既往史无特殊。其弟有类似肌无力表现,父母非近亲婚配。查体:消瘦,体形及脸型细长,高颞弓、牙齿排列不齐,脊柱侧弯、双侧翼状肩胛,手指可过伸展,无关节挛缩、高足弓。心、肺、腹未见明显异常。神经系统检查:鸭步,四肢及腰带肌肌力4级,颜面肌鼓腮不能,颈肌肌力2级,眼肌和肩胛肌肌力5级,四肢肌张力降低,无明显肌萎缩,深浅感觉正常,共济运动检查正常。四肢腱反射减低,无病理征,Gowers征(+).无语言障碍,精神、智力同正常同龄儿。血心肌酶:乳酸脱氢酶270.0 U/L,CK 58.5 U/L。肌电图示上下肢呈肌源性损害。

2 临床思维

本文两病例的特点为出生即表现出肌无力、运动发育落后;随着年龄的增长病情未出现进行性加重;身形及脸型细长;1例患儿有漏斗胸、脊柱后突、高颞弓,脊柱侧弯及翼状肩等骨骼畸形;CK在正常范围内,乳酸脱氢酶仅轻度增高;肌电图呈肌源性损害,考虑符合先天性肌病的临床特点,遂进行下一步检查。

2.1 骨骼肌活检

两病例骨骼肌活检表现一致,光镜下苏木精-伊红(HE)染色(图1A)可见肌纤维大小不等,未见变性、坏死肌纤维及明显再生肌纤维,NADH脱氢酶和琥珀酸脱氢酶(SDH)染色可见肌原纤维网紊乱。腺苷三磷酸环化酶(ATPase)染色(图1B~C)可见I、II型肌纤维镶嵌排列,同视野下I型肌纤维数量超过肌纤维总数的90%。Gomori染色未见破碎红纤维(RRF)。NADH脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素C氧化酶、单磷酸腺苷脱氨酶和酸性磷酸酶染色均未见明显异常。电镜下肌细胞内线粒体结构可,未见杆状体,未见轴空病变区,肌间质及小血管未见明显异常。

2.2 免疫组织化学染色

抗 Dystrophin-N、-C、-R 单克隆抗体、抗肌聚糖蛋白- α 、 β 、 γ 、 δ 单克隆抗体和抗 Dysferlin 单克隆

抗体免疫组织化学染色均未见异常。可排除进行性肌营养不良中的抗肌萎缩蛋白病,肌聚糖蛋白病和肢带型肌营养不良 2B 型。

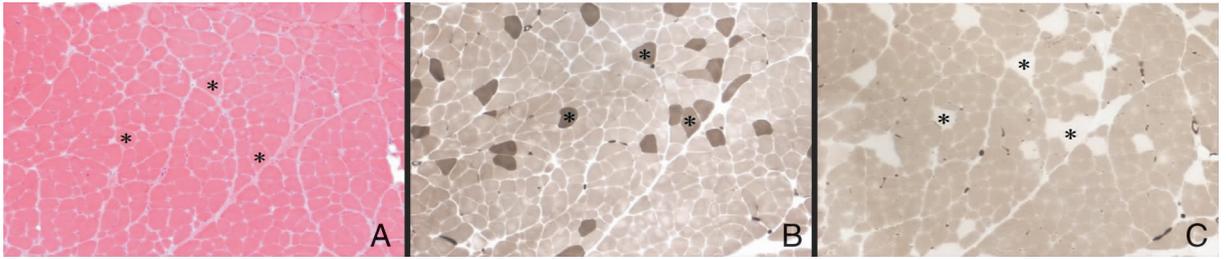


图1 例2 骨骼肌活检结果 A(HE染色, $\times 100$):可见肌纤维大小不等,未见明显变性、坏死和再生肌纤维;可见核内移。

B(ATPase染色, pH 4.2, $\times 100$):可见 I 型肌纤维占优势改变,且大部分较 II 型纤维直径偏小。C(ATPase染色, pH 10.6, $\times 100$):可见 I 型纤维优势。II 型纤维为 * 号标记。

3 诊断及鉴别诊断

CMT1P 的诊断要点^[9-10]如下:①出生即有肌张力低下及肌无力,肌无力个体差异很大,但无进行性加重;②智力发育正常;③出生后头 2 年症状缓慢加重,此后渐趋稳定,甚至略有好转;④血清 CK 正常或稍高;⑤肌电图检查正常或短时限多相电位,神经传导速度正常。⑥肌肉病理特点:两型肌纤维分布明显失调, I 型肌纤维数量占优势,比例从 55% 至 90% 不等,超微结构无特殊发现。

鉴别诊断方面:根据患儿的临床特点和各项检查,首先可以除外全身器质性肌病,如心肝肺肾功能异常及内分泌疾病所致的生长发育迟缓。结合患儿出生即全身肌无力,生长发育迟缓同时伴有骨骼畸形,肌电图示肌源性改变且有家族史,考虑存在进行性肌营养不良(PMD)、代谢性肌病或其他相对良性非进行性先天性肌病可能。PMD 根据遗传方式和临床特征可分为 Duchenne 型(DMD)、Becker 型(BMD)、肢带型(LGMD)、面肩肱型(FSHD)、先天性肌营养不良(CMD)等几大类,其中又以 DMD 多见,发病早,进展快,典型的临床表现为全身进行性加重的肌无力和萎缩、肌张力低下和骨关节挛缩或畸形,运动发育落后,仅少数患儿可独立行走,可有心肌和呼吸肌受累,精神发育迟滞,多有智能障碍。血清酶明显升高^[11]。肌肉病理切片中往往同时看到肌纤维坏死后再生、肌纤维的萎缩、代偿性肥大、

肌纤维的分裂及间质脂肪和结缔组织增生的现象,多数预后差。这些特点与本例不符。代谢性肌病是由于细胞内 ATP 合成及能量转运的生化通路异常而产生的一组疾病,主要与糖原、脂质或线粒体代谢异常有关^[12]。临床主要表现为骨骼肌功能障碍,如四肢近端肌运动不耐受、休息后可缓解,肌肉痉挛性疼痛、酸痛,临床可伴或不伴其他脏器功能障碍。血清 CK 可轻或中度增高,血乳酸绝对值增高,肌电图多为肌源性改变,可合并神经源性损害。肌活检肌纤维大小不等,萎缩的多为 I 型纤维,肌纤维内存在大量脂肪滴或者肌细胞内糖原沉积或者染色可见破碎红纤维,电镜下可见超微结构改变。这些表现与本例不符。其他相对良性非进行性先天性肌病,如中央轴空病、中央核性肌病、杆状体肌病等,也可有与患儿类似的先天性肌病临床表现,但肌肉组织病理、组织化学或超微病理检查可发现诸如轴空、中央核、杆状体、管状积聚物等具有特征性的改变^[9]。因此根据患儿的特征性表现如肌无力症状随着年龄的增长病情保持稳定或逐渐好转、脸型细长、高腭弓、脊柱侧弯可提示先天性肌病,骨骼肌活检行免疫组化酶学染色,除了 ATPase 染色显示 I 型肌纤维数量超过了肌纤维总数的 90% (I 型肌纤维优势),并无其他特异性病理改变如中央轴空、肌管、中央核等特殊结构,故诊断为 CMT1P。

4 治疗

先天性肌病为遗传性肌病,目前尚无有效的根

治方法,多采取对症及支持疗法,以延缓进展,如增加营养,适当锻炼。物理疗法和矫形治疗可预防及改善脊柱畸形和关节挛缩,对维持活动功能很重要。

[参 考 文 献]

[1] 李大年,郑国玲. 进行性肌营养不良症的骨骼肌病理[J]. 临床神经病学杂志,2005, 18(4): 310-312.
[2] Bodensteiner JB. Congenital myopathies[J]. Muscle Nerve, 1994, 17(2):131-144.
[3] Goebel HH. Congenital myopathies[J]. Semin Pediatr Neurol, 1996, 3(2): 152-161.
[4] Brooke MH, Engel WK. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 4. Children's biopsies[J]. Neurology, 1969, 19(6): 591-605.
[5] Brook MH. Congenital (more or less) muscle disease [M]// Brooke MH. A clinician's view of neuromuscular disease. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986: 340-380.

[6] Dubowitz V. Congenital myopathies[M]// The Floppy Infant. 2nd ed. London: WILLIAM Heinemann Medical, 1980: 33-71.
[7] Sakamoto HM, Yoshioka M, Tsuji M, Kuroki S, Higuchi Y, Nonaka I. A case of congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fibers[J]. Brain Dev, 2006, 28(3): 202-205.
[8] Clarke NF, Kidson W, Quijano-Roy S, Estournet B, Ferreiro A, Guicheney P, et al. SEPNI: associated with congenital fiber-type disproportion and insulin resistance[J]. Ann Neurol, 2006, 59(3): 546-552.
[9] 沈宏锐,胡静. 先天性肌病的病理研究进展[J]. 临床荟萃, 2010, 25(3): 260-262.
[10] Kyriakides T, Silberstein JM, Jongpipitvanich S, Silberstein EP, Walsh PJ, Gubbay SS, et al. The clinical significance of type 1 fiber predominance[J]. Muscle Nerve, 1993, 16(4): 418-423.
[11] 丁金勇,吕军,刘舰. 进行性肌营养不良症误诊分析[J]. 临床误诊误治,2007, 20(7): 76-77.
[12] 焉传祝,王书运,刘淑萍,李大年,吴金玲. 代谢性肌病的超微病理诊断[J]. 电子显微学报,1999,18(3):326-331.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

国家级儿童保健继续医学教育高级学习班通知

2011年第11期卫生部国家级儿童保健继续医学教育高级研修学习班将由重庆医科大学主办。授予学员国家级继教I类学10分。

一、讲授内容

特别邀请上海复旦大学儿科医院徐秀教授、上海儿童医学中心李斐博士副教授、上海复旦大学儿科医院《循证儿科杂志》编辑部张崇凡主任、重庆医科大学儿童医院杨锡强教授、北京和睦家医院 Carlynn Y. Sze 营养师、重庆医科大学儿童医院熊丰教授授课。教学内容包括国内外儿童生长营养指南介绍、儿童体格生长评价与应用、儿童营养研究进展(肠道发育、进食技能发育、益生菌、贫血研究进展、...)、发育行为儿科学的发展、行为发育学的神经学基础、临床营养师在临床疾病中作用、临床科研文章的撰写、以及学科建设与发展等最新知识。

二、报名时间:2011年5月1日~7月2日

三、学习时间:2011年7月3日~6日

四、报名费:600元(住宿、资料回地位报销)

五、联系人:重庆医科大学儿童医院儿保科 胡燕 蒋志阳 刘晓 邮编:400014

电话:023-63622764 Email: jiang_1100@yahoo.com.cn; caretoo@163.com

重庆医科大学儿童医院 儿保科