

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.011

论著·临床研究

儿童进行性肌营养不良的临床及病理特征

成胜权¹ 强欢¹ 曹玉红¹ 李擒龙² 陈彩平¹

(第四军医大学西京医院 1. 儿科; 2. 病理科, 陕西 西安 710032)

[摘要] **目的** 探讨进行性肌营养不良(PMD)患儿的临床及病理特征,为该病的早期诊断提供帮助。**方法** 对99例PMD住院患儿的临床表现、发病年龄、家族史、肌酶、肌电图及肌肉病理学特点进行全面性回顾分析。**结果** (1)99例患儿起病年龄6个月至14.5岁(4.7 ± 3.1)岁。11例有明确家族史(11%)。26例(26%)有误诊史。(2)所有患儿就诊时均有肌无力表现,66例肌肉萎缩和/或肥大(67%)。(3)所有患儿CK均明显升高,其中2岁~组51例,CK均值为 9965 ± 8876 U/L,7~15岁组48例,均值为 5110 ± 4498 U/L,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。(4)肌电图检查显示肌源性损害54例(82%);神经源性损害10例(15%)。(5)光镜显示同时存在肌纤维萎缩和肥大,可见透明变性、颗粒变性等。电镜显示肌纤维粗细不等,部分萎缩或肥大。肌细胞核内移,肌膜下肌丝轻度溶解消失,肌纤维内有肌溶灶散在,糖原颗粒及线粒体增加,肌浆网轻度增生并扩张,少数肌纤维坏死。**结论** 双下肢无力仍然是发现PMD和就诊的主要原因,CK是诊断PMD的主要实验室依据。PMD肌电图早期以肌源性损害为主,晚期可合并神经源性损害。PMD误诊率高。光镜和电镜病理学检查是PMD确诊的主要方法。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 649-652]

[关键词] 进行性肌营养不良; 临床表现; 误诊; 肌肉活检; 儿童

Clinical and pathological features in children with progressive muscular dystrophy

CHENG Sheng-Quan, QIANG Huan, CAO Yu-Hong, LI Qin-Long, CHEN Cai-Ping. Department of Pediatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Email: quanyi@fmmu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the clinical and pathological features of progressive muscular dystrophy (PMD) in children and to provide help for the early and accurate diagnosis of PMD. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 99 hospitalized children with PMD, including clinical manifestations, age of onset, family history, creatase, electromyogram (EMG) and pathological changes of muscles. **Results** Of the 99 children with PMD, the age of onset was 0.5-14.5 (4.7 ± 3.1) years. Eleven cases (11%) had a family history of PMD. Twenty-six (26%) were misdiagnosed as other diseases. All patients presented with muscle weakness when seeing the doctor, and 66 (67%) of them had muscle atrophy and/or hypertrophy. All patients had elevated creatine kinase (CK) levels. The 2-7-year-old group ($n=51$) had a mean CK level of 9965 ± 8876 U/L, and the 7-15-year-old group ($n=48$) had a mean CK level of 5110 ± 4498 U/L, with a significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The EMG examination performed on 66 patients showed that 54 cases (82%) had myogenic damage and 10 cases (15%) had neurogenic damage. Light microscopy revealed coexistence of atrophy and hypertrophy of muscle fibers, hyaline degeneration and granular degeneration. Electron microscopy showed that muscle fibers were different in thickness, some atrophic or hypertrophic; muscle cell nuclei moved inwardly, myofilaments dissolved and disappeared mildly under the sarcolemma, there were scattered melting lesions within muscle fibers, the numbers of glycogen granules and mitochondria increased, mild hyperplasia and expansion of sarcoplasmic reticulum were seen, and a small number of muscle fibers had necrosis. **Conclusions** Weakness of both lower extremities remains the main reason for PMD patients seeing the doctor. CK is the main laboratory indicator for diagnosis of PMD. PMD is mainly manifested as myogenic damage in the early stage and may be accompanied by neurogenic damage in the late stage, according to the EMG examination. With a high misdiagnosis rate, PMD may be misdiagnosed as many other diseases. Pathological examination under light microscope and electron microscope is the main means for confirming a PMD diagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 649-652]

Key words: Progressive muscular dystrophy; Clinical manifestation; Misdiagnosis, Muscle biopsy; Child

[收稿日期] 2012-11-02; [修回日期] 2013-01-08

[基金项目] 陕西省社会发展攻关计划 (No. 2010K01-168)。

[作者简介] 成胜权, 男, 副教授, 副主任医师。

进行性肌营养不良 (progressive muscular dystrophy, PMD) 属于遗传性骨骼肌变性疾病, 是儿童神经肌肉疾病中最常见、最严重的一种, 抗肌萎缩蛋白 (dystrophin, Dys) 基因突变导致 dys 蛋白缺失是引起该病的主要原因。进行性加重的对称性肌无力、肌肉萎缩或假性肥大是 PMD 患儿的共同临床特征, 部分患儿存在认知功能障碍, 90% 患儿死于呼吸或心脏衰竭^[1-2]。儿童 PMD 较成人多见, 临床表现各异, 容易误诊为其它疾病, 因此对该病的早期诊断研究有一定临床意义^[3-5]。本文对 1999 年至 2012 年我院收治的 99 例 PMD 患儿的临床表现、发病年龄、家族史、肌酶、肌电图、误诊疾病及肌肉病理学特点等进行全面性回顾分析, 现将研究结果介绍如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入本研究的 99 例均为我院住院患儿。其中, 男性 87 例 (88%), 女性 12 例 (12%); 年龄 2~15 岁。66 例患儿行肌电图检查, 41 例行腓肠肌活检光镜及电子显微镜检查。

1.2 研究方法

1.2.1 PMD 诊断标准 参考诸福棠实用儿科学 (第 7 版)^[6]。所有患儿临床表现、实验室检查、体格检查及部分患儿辅助检查符合诊断。

1.2.2 骨骼肌活检 41 例患儿均经家长签署知情同意书, 局麻下行开放式腓肠肌活检, 标本分别经多聚甲醛或多聚甲醛-戊二醛固定液氮/异戊烷冷冻保存待检。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 计数资料以百分比 (%) 表示; 非正态分布计量资料用中位数 (四分位数间距) 表示, 组间比较采用非参数多组 Feuskal-Wallis *H* 检验分析; 正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

99 例患儿中, 就诊年龄 2~15 岁, 平均 8.4 ± 3.2 岁, 其中 <4 岁 7 例 (7%)、4 岁~44 例 (44%)、7~15 岁 48 例 (49%); 起病年龄 6 个月至 14.5 岁, 平均起病年龄 4.7 ± 3.1 岁, 其中 <4 岁 41 例 (41%)、

4 岁~41 例 (41%)、7~15 岁 17 例 (17%)。病程 3.7 ± 2.8 年。

99 例患儿中, 11 例 (11%) 家族中有 PMD 患者, 2 例 (2%) 家族中有轻度行动障碍 (行动不便) 患者, 1 例 (1%) 家族中有未确诊小儿麻痹症患者。

2.2 误诊情况

99 例患儿中, 26 例 (26%) 有误诊误治史, 其中被诊断为肝炎或肝损害, 并进行过相关治疗 15 例 (15%), 心肌炎或心肌损害 5 例 (5%), 脑瘫 4 例 (4%), 强直性脊柱炎 2 例 (2%)。被误诊误治的 26 名患儿中, 平均被误诊的时间为 8.4 ± 5.5 月, 其中 1 位患儿被误治肝损害时间长达 24 个月。

2.3 临床表现

99 例患儿首次就诊时均有肌无力表现。最早受累肌肉为双下肢者为 79 例 (80%), 双上肢者为 9 例 (9%), 四肢同时受累者为 7 例 (7%), 眼睑者为 3 例 (3%); 肢体左右对称受累者为 89 例 (90%), 左右不对称受累者为 10 例 (10%)。66 例出现不同程度的肌肉萎缩和/或肥大 (67%), 其中, 仅出现腓肠肌肥大者 42 例, 出现四肢近端肌肉萎缩并腓肠肌肥大者 12 例, 仅出现腓肠肌萎缩者 3 例, 仅出现四肢近端肌萎缩者 8 例, 仅出现四肢近端肌肉肥大者 1 例。Gower 征阳性者 64 例 (65%), 阴性者 16 例 (16%), 有 1 名 2 岁患儿不能配合 Gower 征检查, 另有 18 名 (18%) 患儿 Gower 征阴性。腱反射未见异常者 39 例 (39%), 余 60 例均出现了不同程度的腱反射异常 (61%), 其中以肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、腹壁反射、膝腱反射及跟腱反射减低者 46 例 (47%) 多见。智力明显低下者 9 例 (9%)。

2.4 生化指标

所有患儿血、尿、大便常规, 肾功能, 电解质, 血沉, 免疫球蛋白系列等均正常。乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸磷酸激酶 (CK)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、羟丁酸脱氢酶 (HBDH)、肌酸激酶心肌同工酶 (CK-MB) 均有不同程度升高。见表 1。其中, CK 在所有患儿中均明显升高, 2 岁~儿童 51 例, CK 均值 9965 ± 8876 U/L, 7~15 岁儿童 48 例, 均值 5110 ± 4498 U/L, 小年龄儿童 CK 值较年长儿童高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.5 肌电图及肌肉活检的病理特点

66 例患儿行肌电图检查, 表现为肌源性损害者 54 例 (82%); 神经源性损害者 10 例 (15%), 该 10 例患儿病程均较长 (7.1 ± 2.8 年), 明显高于肌源性损害的 54 例患儿病程, 差异有统计学意

表 1 99 例 PMD 患儿肌酶谱检测结果 (IU/L)

项目	正常范围值	例数	最低值	最高值	中位数 (四分位数间距)
LDH	104~245	99	220	2286	759(976.4)
CK	24~195	99	127	45800	6320(23481)
ALT	5~40	99	24	942	184(259.6)
AST	8~40	99	4	937	122.5(107.8)
HBDH	95~200	61	496	12938	498.5(2248.3)
CK-Mb	0~24	69	26	4226	190(1105.4)

义 ($F=14.27, P<0.01$)。肌电图检查未见异常者 2 例 (3%)，该 2 名患儿均为 5 岁，病程分别为 2 年和 3 年。

本研究 41 例患儿行腓肠肌活检，病理结果均符合 PMD。光镜下主要表现为粗细不等的肌纤维，萎缩和肥大的肌纤维同时存在，有较多肌巨细胞和链状核细胞，可见透明变性、颗粒变性、轻度核内移，肌膜下肌丝溶解消失，肌纤维内有肌溶解灶散在，糖原颗粒及脂滴稍多，间质轻度水肿，胶原纤维轻度增生，部分毛细血管内皮细胞基底膜增厚，纤维脂肪组织明显增生，见图 1。

电镜下表现为肌纤维粗细不等，部分萎缩，有些肥大。肌细胞核内移，肌膜下肌丝轻度溶解消失，肌浆网轻度增生并扩张，少数肌纤维坏死。可见卫星细胞，及新生的肌细胞。间质胶原纤维及脂肪细胞增生，部分毛细血管内皮细胞肿胀，基底膜增厚，血管周围有少量淋巴细胞及巨噬细胞浸润。可见 Z 带之间的距离变狭，Z 带模糊不清，可见排列紊乱的肌丝及其他细胞器在肌浆内聚集。见图 2。

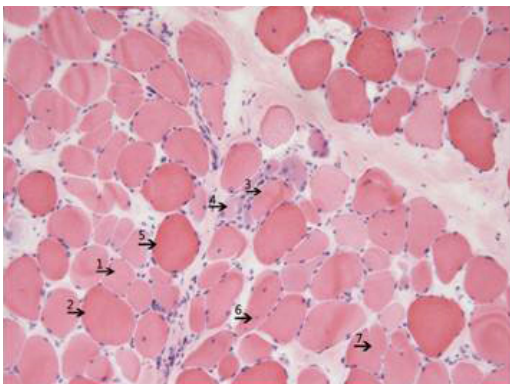


图 1 骨骼肌活检组织化学染色结果 (苏木精-伊红染色 ×200) 光镜下结果: 肌纤维大小不一, 纤细 (1) 和肥大 (2) 的肌纤维相间排列, 可见肌纤维坏死 (3) 和再生 (4), 可见散在嗜酸性肥大肌纤维 (5), 缺乏炎症细胞浸润, 可见核中央化 (6), 肌纤维内结构缺失, 可见纤维裂隙 (7)。

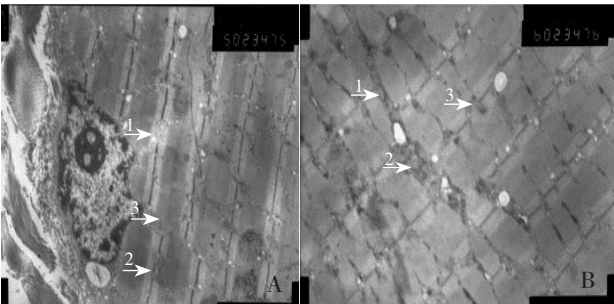


图 2 骨骼肌活检电子显微镜结果 电镜下表现: 肌膜下肌丝溶解 (1); 线粒体增多, 大小不一 (2); Z 带局部模糊不清, 带间距变窄 (3)。

3 讨论

PMD 根据遗传方式不同, 分为三大类: X 连锁隐性 PMD (Duchenne 型肌营养不良, DMD)、常染色体遗传性 PMD、先天性肌营养不良。DMD 是儿童时期最常见的 PMD, 在新生儿中, 男婴发病率约为 1/ 3500^[1,6-7]。DMD 是由于 Xp21 上编码 Dys 蛋白的基因突变所致^[6]。一般男性发病, 女性携带突变基因, 本研究中男性患儿占到 88%。而实际上仅 2/3 PMD 患儿的病变基因来自母亲, 另 1/3 PMD 患儿是自身 Dys 基因的突变, 故并非所有患儿均有家族史^[5-7], 本组中有阳性家族史患儿仅 11 例 (11%), 考虑与现在大部分孩子均为独生子女, 而且以前医疗水平落后, 无法去追查患儿父辈和祖辈的患病情况有关。

本研究显示 PMD 患儿的平均发病年龄为 4.7 ± 3.1 岁, 文献报道 PMD 患者通常生后早期就出现运动发育落后, 3 岁之前开始隐匿起病, 5 岁左右出现进行性加重的下、肢肌无力和萎缩^[3-8]。

本研究 99 例 PMD 患儿中有 26 例发生误诊误治, 容易误诊的疾病主要为肝炎、心肌炎、脑病。造成 PMD 误诊误治的原因主要有: (1) 早期临床症状不典型: 患儿年龄越小, 临床症状越不典型, 3 岁以前患儿正处于学步易摔阶段, 很容易掩盖肌无力的症状, 还有些患儿出生时有过抢救史, 所

以要多注意与脑部疾病和其他先天性疾病的鉴别,本研究中有 4 例患儿曾被误诊为脑瘫。(2) 片面根据检验结果作出诊断:在没有进行仔细全面的问诊和查体之前,仅凭转氨酶增高而诊断为病毒性肝炎或肝损害,本研究 26 例误诊误治史的患儿中以肝病或肝损害治疗的占到所有误诊误治患儿中的 58%。另一个容易被误诊误治的疾病是心肌炎或心肌损害,而且几率在不断升高。临床上,引起儿童转氨酶或 CK 增高的疾病有多种,如呼吸系统感染、重症感染、传染性单核细胞增多症、中毒、肝胆系统疾病、肿瘤、结缔组织疾病、代谢性疾病和遗传性疾病等,因此必须结合临床表现和患儿的具体情况仔细分析。(3) 知识经验不足:对 PMD 的临床警惕性不高,特别是年轻医生及基层医院医生,需要加强继续教育学习,碰到肌无力的患儿能想到该病,进行心电图检查或肌肉活检。

肌酶学在 PMD 早期和进展期均明显增高,尤以 CK 最敏感^[4,6,8-9]。本研究 99 例 PMD 患儿,CK 值中位数为 6320 U/L,高出正常范围值的上限 30 倍,小年龄儿童 CK 值明显高于年长儿童。骨骼肌细胞含有丰富的 CK,肌纤维坏死时大量的 CK 被释放入血液,使得血清 CK 值显著升高^[9]。研究表明 PMD 患者在发病时血清 CK 值多已接近升至峰值,随病程进展和肌纤维坏死,剩余肌纤维数目减少,肌纤维坏死率逐渐降低,患者血清 CK 值也逐年降低^[10]。血清 CK 值随病程进展和年龄增加而逐年下降,这种变化规律可能有助于预测肌纤维坏死速率、病程进展速度及评估治疗效果^[11]。

心电图检查可帮助鉴别肌源性损害和神经源性损害,对肌营养不良的诊断具有重要意义。本组结果表明,大部分(82%) PMD 患儿心电图为肌源性损害,但有 15% 患儿尚伴有神经源性损害,与文献报道一致^[12]。同时发现,心电图为肌源性损害者病程相对较短,平均病程,而伴神经源性损害的患儿病程较长,符合本病发展规律:初期为肌肉损害,中期肌肉损害后出现再生,晚期肌纤维严重损害,甚至完全纤维化时,可继发神经退行性变,刺激神经则不能诱发运动单位的肌纤维收缩^[13]。因此,对年龄较大的 PMD 患儿应注意心电图表现,当心电图呈神经原性损害时,不能否认 PMD 的诊断。

肌肉活检是 PMD 确诊的重要方法。本研究肌肉病理改变与其他肌萎缩主要区别在于:肌纤维坏死、再生明显,肌纤维直径不等,可见萎缩、

发育不良的肌纤维,部分肌纤维呈代偿性肥大,肌细胞间质内大量脂肪和结缔组织增生。而神经源性肌萎缩细胞间质内可有结缔组织轻度增生,但其主要特点为肌纤维直径变异加大,小角状萎缩的肌纤维成簇状或网状分布。

随着分子生物学技术的快速发展,有关 PMD 基因的分子病理学和分子遗传学基础研究取得了重大突破,特别是 PMD 的基因诊断和 Dys 检测技术的建立,为 PMD 的诊断提供了准确而简便的检测手段。另有研究, PMD 患儿骨骼肌高频超声检查可以发现股直肌及腓肠肌回声增强,肌肉纤维排列紊乱的改变,可以成为 PMD 的非创性辅助诊断方法^[14]。因此建议,对于怀疑 PMD,但肌电图有神经源性损害和(或)病理学有炎性细胞浸润者,应进行 PMD 基因和(或)Dys 检测,以明确诊断。

[参 考 文 献]

- [1] Biggar WD. Duchenne muscular dystrophy[J]. *Pediatr Rev*, 2006, 27(3): 83-88.
- [2] D Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders[J]. *Muscle Nerve*, 2006, 34(1): 16-33.
- [3] 李秋香,杨欢,张宁,肖波,毕方方,李静. 杜兴型肌营养不良 50 例临床及病理分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(10): 746-750.
- [4] 宋惠霄,张葆青,刁娟娟. 早期诊断进行性肌营养不良 1 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(7): 1649-1650.
- [5] 蔡方成,钟敏. 小儿常见周围神经病与肌病的诊断[J]. *临床儿科杂志*, 2005, 23(5): 261-264.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(下册)[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 2357-2361.
- [7] 麻宏伟. Duchenne 型肌营养不良症的诊断与治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22(7): 552-554.
- [8] 孙顺昌,彭运生,贺敬波. 假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶变化规律[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, (10): 35-37.
- [9] Nakae Y, Stoward PJ, Kashiyama T, Shono M, Akaqi A, Matsuzaki T, et al. Early onset of lipofuscin accumulation in dystrophindeficient skeletal muscles of DMD patients and mdx mice[J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(5): 489-499.
- [10] Schwartz M, Duno M. Multiplex ligation dependent probe amplification is superior for detecting deletions/duplications in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Clin Genet*, 2005, 67(2): 189-191.
- [11] 刘敏,石靖. 进行性肌营养不良患儿的临床及心电图分析[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2008, 17(12): 340-342.
- [12] 曹玉红,张光运,张国成,徐燕. Duchenne 型进行性肌营养不良 40 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 22(2): 96-98.
- [13] 刘芳,宋建敏. 进行性肌营养不良的神经电生理检测[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(12): 1233-1234.
- [14] 施燕蓉,刘晓青,戴红,陆殿元,倪俊毅,李西华. 高频超声检查在小儿杜氏型肌营养不良中的辅助诊断价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(7): 533-535.

(本文编辑: 王庆红)