

· 临床经验交流 ·

神经性肌强直病因分析(附皮肤移植后获得性神经性肌强直 1 例报道)

安坤 李立 冯莉 肖波 周文斌

中南大学湘雅医院,湖南省长沙市 410008

神经性肌强直(neuromyotonia, NMT)是由多种原因引起的周围神经高兴奋性疾病,以肌肉蠕动、肌强直、多汗为特征。NMT 最先由 Isaacs^[1]于 1961 年报道,通过局部神经阻滞、硫喷妥钠全身麻醉、筒箭毒阻滞运动终板实验将其病变定位于周围神经。Mertens 等^[2]通过病理检查发现肌肉放松迟缓源于周围神经而非肌肉本身,因此称之为 NMT,以区别于先天性肌强直等肌源性疾病。NMT 临床少见,神经科医生易于误诊。本文报道 1 例获得性 NMT,并对 NMT 的常见病因及发病机制进行文献回顾分析,以提高神经科医生对该病的认识。

1 病例资料

患者,48 岁,女性,因“四肢肌肉跳动伴肢端麻木、多汗 1 月余”入院。患者 1 月前因左手皮肤烧伤后行自体皮肤移植,3 天后同时出现四肢肌肉跳动,并逐渐累及躯干肌。以双下肢腓肠肌蠕动明显,呈持续性,睡眠不消失,伴多汗,以上半身胸背部明显,同时出现手脚麻木,怕冷。无肌肉疼痛、运动障碍,无午后低热,自发病以来,患者精神差、纳差、乏力,睡眠可,大便不畅,小便可,体重减轻约 15 kg。

查体:生命体征稳定,患者发育正常,营养中等,颈部及腹股沟浅表淋巴结肿大,2~3 个,最大直径为 1 cm×0.5 cm,活动可,无压痛。双肺呼吸音清,心率:71 次/min,律齐,未闻及明显杂音,腹部未见阳性体征。

专科查体:神清,语利,颅神经检查无异常。四肢肌张力可,肌力 5 级,双侧上肢腱反射(++),双侧膝腱反射减弱,双下肢跟腱反射消失,病理征未引出。共济运动检查未见明显异常。深浅感觉未见明显异常,多汗以胸背部为主,划痕实验阴性。

诊疗经过:入院行肌电图检查示双上下肢肌可见肌颤搐电位,有神经肌强直电位发放。淋巴结及

肌肉活检:未见明显异常,见图 1。结合患者既往皮肤移植病史,诊断考虑为获得性神经性肌强直可能性大。予以卡马西平降低周围神经兴奋性,激素抑制免疫反应,营养神经等对症支持治疗,患者住院 16 d 后出院,继续口服卡马西平及强的松治疗,出院半年后随访,患者肌肉蠕动症状明显好转,患者生活基本不受影响,治疗后复查肌电图:神经性肌强直电位发放明显减少。

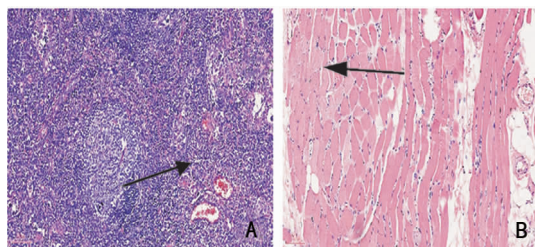


图 1 淋巴结和肌肉活检图。A:淋巴结未见明显异常;B:未见肌肉萎缩,形态正常。

2 讨论

神经性肌强直最常见的临床表现为肌肉蠕动、肌束震颤,高达 90% 的 NMT 患者均会出现肌肉蠕动或肌束震颤。这些症状广泛累及四肢及躯干肌肉,以下肢为重且在睡眠时不消失。此外,也可出现肌肉强直、痉挛和肌肉无力等表现。大约有 50% 的病人出现多汗、心动过速等自主神经受累症状。其典型肌电图表现为突出的、持续的运动单位放电,可以是二联、三联或多联的运动单位放电且放电频率波动较大,在接受单刺激或重复刺激后,约 40% 的患者会出现后放电现象,也可见到纤颤电位、束颤电位。此例患者在多次皮肤移植后出现四肢肌肉跳动,符合常见的 NMT 肌肉受累的症状,此外患者伴有多汗症状证明其自主神经受累。肌电图发现肌颤搐电位,并可见神经肌强直电位,

收稿日期:2013-04-03;修回日期:2013-06-01

作者简介:安坤,男,硕士,主要从事神经免疫的研究。

通讯作者:周文斌,男,博士,教授,主任医师,主要从事神经免疫的研究。Email:wenston@vip.sina.com。

与 NMT 肌电图表现相符,结合患者发病前有多次皮肤移植病史,考虑因皮肤移植导致了自身免疫的异常进而引起周围神经高兴奋性有关。

3 NMT 病因分析

NMT 发病机制尚不明确,根据其发病原因将其分为 3 大类即:获得性、特发性、遗传性。既往的研究^[5]发现大部分 NMT 为获得性,且以免疫相关性居多,少数为遗传性及特发性神经性肌强直。

3.1 获得性 NMT

3.1.1 免疫相关性 NMT 将 NMT 患者血清或提纯的 IgG 注入小鼠体内,可显著增强小鼠膈肌神经肌接头对筒箭毒的抵抗力^[3],而临床上通过血浆置换可显著减轻 NMT 患者的临床症状^[4],以上均提示抗原、抗体介导的免疫反应在 NMT 的发病中起重要作用。进一步研究发现,NMT 患者血清中存在一种或多种抗钾离子通道抗体^[5],而后者主要通过减少细胞膜上钾离子通道密度来发挥作用^[6]。Arimura 等^[7]指出,免疫相关性 NMT 是一种抗体介导的离子通道疾病,抗体所致的快速钾离子外向电流的减少导致了周围神经高兴奋性。因此,加强对 NMT 患者抗钾离子通道抗体的检测,对于明确诊断、指导治疗及判断预后具有重要意义。

免疫相关性 NMT 可同时合并有多种自身免疫性疾病。国内外临床研究发现系统性红斑狼疮^[8]、脱髓鞘疾病^[9]、甲状旁腺功能减退^[10]、慢性乙型肝炎^[11]、吉兰-巴雷综合征^[12]、桥本氏病^[13]、重症肌无力^[14]等疾病均可与 NMT 合并出现,推测可能与免疫反应激活共同的致病通路相关,某些免疫相关性 NMT 中发现抗钾离子通道抗体为阳性,提示这些病例存在自身免疫异常,产生自身抗体——抗钾离子通道抗体并最终导致周围神经高兴奋性。本文报道的病例可能与多次皮肤移植导致的自身免疫异常进而引起周围神经高兴奋性有关。

3.1.2 肿瘤与 NMT 多项研究证实 NMT 与肿瘤密切相关,临床报道有不同类型肿瘤导致 NMT 的发生。其中以胸腺瘤^[15]最为多见,其发病率达 16%;肺癌的发病率为 7%,且多为小细胞肺癌或腺癌^[16]。少见的有膀胱癌^[17]、肾癌^[18]等。但也有一些肿瘤是在 NMT 发生后数年后被发现^[19]。大多数专家更倾向于 NMT 是一种副肿瘤综合征,可能是肿瘤分泌的某些细胞因子导致了周围神经的兴奋性增高。

3.1.3 放射性损伤与 NMT 放射性损伤、肿瘤放射治疗后经常会引起放疗局部区域内一些神经或

组织的损伤。NMT 就是其中的一种,放疗后局限性 NMT 主要累及眼肌^[20]、咀嚼肌^[21]、胸锁乳突肌^[22]等肌肉。放疗后眼肌型 NMT,钾离子通道抗体检测为阴性,推测其机制可能为假突触传递即非收缩性运动神经元发出的冲动可以激活临近的神经元,从而向中枢和外周扩散^[23]。

3.1.4 非免疫相关的获得性 NMT 电击伤^[24]、侧索硬化^[25]、响尾蛇咬伤^[26]、某些药物如奥沙利铂^[27]、血管压迫^[28]等非免疫因素也参与 NMT 的发生。其机制尚需进一步研究。

3.2 特发性 NMT

Yuruten 等^[29]曾报道 1 例特发性 NMT 病例,此患者无神经压迫、受损,无放射治疗病史,影像学检查为阴性,无免疫反应相关的证据。此后也曾有类似的病例报道^[30]。这类神经性肌强直患者无获得性 NMT 的危险因素,其病因、发病机制均不明确,推测可能与神经的异常再生有关,尚需要进一步的研究证实^[30]。

3.3 遗传性 NMT

遗传性 NMT 非常少见,呈家族性分布^[31]。KCNA1 基因变异可导致 NMT、1 型发作性共济失调(EA1)^[32]。KCNQ2 基因 R207W/Q 突变导致 NMT 和良性新生儿惊厥^[33]。Falace 等^[34]并报道 1 例三代 12 人共 5 人患病的 NMT 家系,但其致病基因不详。伍文清等^[35]报道 1 例五代 53 人共 17 人发病的遗传性 NMT 家系,未发现致病基因。可见遗传性 NMT 致病基因复杂,遗传异质性强,尚需更大规模的病例和家系分析以寻找其致病遗传因素。

NMT 是一种周围神经高兴奋性疾病,其主要的致病机制为钾离子通道抗体致钾离子通道功能障碍。对于免疫相关性 NMT 需完善抗钾离子通道抗体的检测,以区别非免疫相关的 NMT,这对于指导治疗及判断预后具有重要意义。某些 NMT 可能是副肿瘤综合征的一种临床表现,在诊断神经性肌强直后,还需进一步完善胸部 CT 等检查以排除胸腺瘤、肺癌等肿瘤的可能。肌电图对于此病的临床诊断有重要意义,NMT 是一种少见的周围神经高兴奋性疾病,对患者生活影响较大,如不干预,患者预后较差,因此,我们需加强对神经性肌强直的认识。

参 考 文 献

- [1] Isaacs HA. Syndrome of continuous muscle-fibre activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1961, 24(4): 319-325.
- [2] Mertens HG, Zschocke S. Neuromyotonia. Klin Wochenschr,

- 1965, 43(17): 917-925.
- [3] Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet*, 1991, 338(8759): 75-77.
- [4] Newsom-Davis J, Mills K. RImmunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain*, 1993, 116(Pt 2): 453-469.
- [5] Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol*, 1997, 41(2): 238-246.
- [6] Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve*, 2002, (Suppl 11): S55-S58.
- [7] Arimura K, Watanabe O. Immune-mediated neuromyotonia (Isaacs' syndrome)—clinical aspects and pathomechanism. *Brain Nerve*, 2010, 62(4): 401-410.
- [8] Taylor PW. Isaacs' syndrome (autoimmune neuromyotonia) in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2005, 32(4): 757-758.
- [9] Misra UK, Kalita J, Yadav RK, et al. Neuromyotonia with neuropathy and muscle hypertrophy: association or cause? *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2006, 46(1): 17-20.
- [10] Zambelis T, Licomanos D, Leonardos A, et al. Neuromyotonia in idiopathic hypoparathyroidism. *Neurol Sci*, 2009, 30(6): 495-497.
- [11] Basiri K, Fatehi F. Isaacs syndrome associated with chronic hepatitis B infection: a case report. *Neurol Neurochir Pol*, 2009, 43(4): 388-390.
- [12] Myers KA, Baker SK. Late-onset seropositive Isaacs' syndrome after Guillain-Barre syndrome. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(4): 288-290.
- [13] Iguchi M, Morimatsu A, Kondo T, et al. Case of Isaacs' syndrome associated with Hashimoto disease. *Rinsho Shinkeigaku*, 2007, 47(10): 662-664.
- [14] Van Parijs V, Van den Bergh PY, Vincent A. Neuromyotonia and myasthenia gravis without thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(3): 344-345.
- [15] Matsuda S, Takahashi N, Kuwabara S. A case of Isaacs' syndrome preceding the recurrence of malignant thymoma—generating site of ectopic activity and therapy. *Rinsho Shinkeigaku*, 1997, 37(10): 900-904.
- [16] 马维亚,徐波,夏春华. 获得性神经性肌强直的临床、电生理及其免疫学异常(附并发于肺癌且有肌无力综合征肌电图特征的神经性肌强直1例报告). *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1997, 4(2): 104-107.
- [17] Forte F, Pretegianni E, Battisti C, et al. Neuromyotonia as paraneoplastic manifestation of bladder carcinoma. *J Neurol Sci*, 2009, 280(1-2): 111-112.
- [18] Canovas D, Martinez JM, Viguera M, et al. Association of renal carcinoma with neuromyotonia and involvement of inferior motor neuron. *Neurologia*, 2007, 22(6): 399-400.
- [19] Rana SS, Ramanathan RS, Small G, et al. Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 13(4): 228-233.
- [20] van Waveren M, Herzau V, Besch D. Ocular neuromyotonia after radiation therapy. *Ophthalmologe*, 2009, 106(1): 47-51.
- [21] Hobson DE, Kerr P, Hobson S. Successful use of botulinum toxin for post-irradiation unilateral jaw neuromyotonia. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(8): 617-618.
- [22] Weiss N, Behin A, Psimaras D, et al. Postirradiation neuromyotonia of spinal accessory nerves. *Neurology*, 2011, 76(13): 1188-1189.
- [23] de Saint Sardos A, Vincent A, Aroichane M, et al. Ocular neuromyotonia in a 15-year-old girl after radiation therapy. *J AAPOS*, 2008, 12(6): 616-617.
- [24] 肖岚,朱丹彤,唐北沙. 高压氧并药物治疗电击伤所致神经性肌强直1例报告. *现代康复*, 2001, 5(9): 108-109.
- [25] Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 8): 1887-95.
- [26] Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(10): 2118-2127.
- [27] Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1767-1774.
- [28] Park HY, Hwang JM, Kim JS. Abducens neuromyotonia due to internal carotid artery aneurysm. *J Neurol Sci*, 2008, 270(1-2): 205-208.
- [29] Yuruten B, Ilhan S. Ocular neuromyotonia: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*, 2003, 105(2): 140-142.
- [30] Choi KD, Hwang JM, Park SH, et al. Primary aberrant regeneration and neuromyotonia of the third cranial nerve. *J Neuroophthalmol*, 2006, 26(4): 248-250.
- [31] Kinali M, Jungbluth H, Eunson LH, et al. Expanding the phenotype of potassium channelopathy: severe neuromyotonia and skeletal deformities without prominent Episodic Ataxia. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(10): 689-693.
- [32] Tomlinson SE, Tan SV, Kullmann DM, et al. Nerve excitability studies characterize Kv1.1 fast potassium channel dysfunction in patients with episodic ataxia type 1. *Brain*, 2010, 133(Pt 12): 3530-3540.
- [33] Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W, et al. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. *Neurology*, 2007, 69(22): 2045-2053.
- [34] Falace A, Striano P, Manganelli F, et al. Inherited neuromyotonia: a clinical and genetic study of a family. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(1): 23-27.
- [35] 伍文清,陈伟,李继梅,等. 中国遗传性神经性肌强直家系调查和遗传学特征分析. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(21): 1653-1654 + 1658.