

• 论著 •

连枷臂综合征临床与病理分析

沈宏锐¹ 靳陶然² 胡静¹ 赵哲¹ 郝琪¹ 李娜¹

1. 河北医科大学第三医院神经肌肉病科/河北省骨科生物力学重点实验室 河北省石家庄市 050051

2. 河北医科大学第三医院干部病房 河北省石家庄市 050051

摘要:目的 研究连枷臂综合征(FAS)的临床和病理特点。方法 回顾性收集整理90例肌萎缩侧索硬化患者的临床资料,从中筛选出FAS患者,并总结分析其临床表现、实验室检查、电生理及活检骨骼肌病理特点。结果 90例肌萎缩侧索硬化患者中有8例为连枷臂综合征。连枷臂综合征患者主要临床特征为对称性双上肢肌无力和肌萎缩;血肌酸激酶正常或轻中度升高;肌电图显示脊髓4个节段中3个或以上支配区出现纤颤、正相波,动作单位电位增宽、增高。活检骨骼肌主要病理表现为小角化肌纤维、肌原纤维网紊乱、“靶纤维”。结论 连枷臂综合征是肌萎缩侧索硬化的临床变异型,电生理检查能发现亚临床脊髓受累,有助于连枷臂综合征的诊断和鉴别诊断。

关键词:运动神经元病;肌萎缩侧索硬化;连枷臂综合征

Clinical and pathological features of flail arm syndrome: an analysis of 8 cases

SHEN Hong-Rui, JIN Tao-Ran, HU Jing, ZHAO Zhe, BING Qi, LI Na. The Departments of Neuromuscular Disease, Key laboratory of orthopedic biomechanics of Hebei province, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: LI Na, E-mail: lina2891@hotmail.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and pathological features of flail arm syndrome (FAS). **Methods** The clinical data of 90 patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were collected, and cases of FAS were screened out. The clinical manifestations, laboratory examination results, electrophysiological results, and pathological characteristics (based on biopsy) of skeletal muscles were summarized and analyzed. **Results** Eight of ALS patients were diagnosed with FAS. The main symptoms of FAS were symmetric weakness and atrophy of bilateral upper extremities. Serum level of creatine kinase was normal or increased mildly or moderately. The electromyography showed that 3 or more innervated areas of the four segments of spinal cord had fibrillation and positive wave, with broadened and heightened motor unit action potential. The main pathological characteristics included small angular fibers, disorder of myofibrillar network, and target fibers. **Conclusions** FAS is a clinical variant of ALS. Electrophysiological examination can detect subclinical spinal cord involvement and helps the diagnosis and differential diagnosis of FAS.

Key words: motor neuron disease; amyotrophic lateral sclerosis; flail arm syndrome

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种由于大脑皮质、脑干、脊髓的运动神经元进行性变性,导致肌无力、肌萎缩、肌束震颤、延髓麻痹、呼吸无力及锥体束征阳性的神经系统变性疾病,症状进展加重,多于数年内死亡。近年研究发现部分ALS患者肌无力症状仅局限于双侧上肢,双下肢和球部受累较轻,进展缓慢,预后相对良好。这一组病例被称之为连枷臂综合征(flail arm syndrome, FAS)。本研究对90例ALS患者进行回顾性研究,从中筛选出FAS患者8例,对其临

床、病理特点进行分析,以提高对该病的认识。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我科2005年6月至2013年1月住院ALS患者90例。入选条件:发病年龄大于15岁;慢性进展病程;临床表现肢体无力、肌萎缩,无感觉、尿便障碍;肌电图均出现延髓、颈髓、胸髓、腰骶髓4个节段中3个或以上支配区纤颤、正相波或动作单位电位增宽、增高。排除脑血管病、其他脑与脊髓疾病、脊肌萎缩症、平山病、颈腰椎病、多灶

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20110412)

收稿日期:2013-12-10;修回日期:2014-02-08

作者简介:沈宏锐(1978-),男,硕士,主治医师。主要从事神经肌肉疾病方向的研究。

通讯作者:李娜(1954-),女,学士,教授,主任医师。主要从事神经肌肉疾病方向的研究。Email: lina2891@hotmail.com。

性运动神经病患者。全部患者均符合世界神经病学联盟 El Escorial 诊断标准^[1],其中 FAS 患者病程均在 2 年以上,进展缓慢,临床无双下肢和球部症状。

1.2 活检骨骼肌病理分析

1.2.1 骨骼肌组织标本获得 全部患者均在知情同意下行骨骼肌活检,根据临床症状和肌电图结果,选择具有典型下运动神经元受累的骨骼肌(多选择肱二头肌)作为活检部位,局部浸润麻醉下开放式骨骼肌活检。留取标本快速异戊烷/液氮冷冻用于组织化学、酶学染色。

1.2.2 组织化学、酶学染色病理分析 骨骼肌标本 7 μm 冰冻连续切片,苏木精-伊红(HE)、改良 Gomori 三色(MGT)、还原型辅酶 I 四氮唑还原酶(NADH-TR)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、单磷酸腺苷脱氢酶(AMP)、细胞色素 C 氧化酶(COX)、酸性磷酸酶(acid phosphatase)、腺苷三磷酸环化酶(ATPase; pH = 4.35, 4.65, 9.95)、高碘酸 Schiff 反应(PAS)、油红 O(ORO)染色,光镜下病理分析。病理现象由 2~3 名有经验的医生共同判定。

1.3 统计学处理

所有数据录入 SPSS 13.0 软件包。计量资料用均数 \pm 标准差表示,计数资料以百分率(%)表示,计量资料数据比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

90 例 ALS 中初诊确诊 ALS 78 例(其中 FAS 5 例),初诊时拟诊、可疑 ALS,经随访后确诊 12 例(其中 FAS 3 例)。分为经典 ALS 组(82 例)和 FAS 组(8 例)。经典 ALS 组中,男 55 例,女 27 例,男:女 = 2.04:1,发病年龄 15~74,平均(52.3 ± 9.6)岁;FAS 组中,男 7 例,女 1 例,男:女 = 7:1,发病年龄 44~62,平均(52.6 ± 7.7)岁。两组间比较,男女比例差异有统计学意义($P < 0.05$),发病年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者均以 50~60 岁为发病高峰,仅在经典 ALS 组中发现 1 例患者有家族史。

82 例经典 ALS 患者中 61 例伴肌束震颤,5 例有舌肌萎缩、纤颤,40 例有吞咽困难、饮水呛咳或言语不清,12 例呼吸受累。8 例 FAS 患者均表现为严重的双上肢肌无力、肌萎缩,7 例伴有肌束震颤。全部患者行血 CK 检测,其中经典 ALS 34 例正常,48 例轻-中度升高(142~1017 U/L)。FAS 中 5 例正常,3 例轻-中度升高(143~984 U/L)。

随访到经典 ALS 61 例,死亡 34 例(病程 10 月~6 年,平均 27.4 ± 18.6 月),其中 9 例以延髓受累起病;存活 27 例 ALS(随访时间 6 月~5 年)病情均有进展,21 例卧床。全部 FAS 患者均存活(随访时间 3~7 年),6 例无力症状局限于双上肢,2 例出现轻度下肢无力。

2.2 活检骨骼肌组织化学染色病理分析

FAS 和经典 ALS 病理表现类似:散在肌纤维变性、坏死,可见小角化肌纤维(图 1A)、可见中心核及核聚集。NADH-TR、SDH、COX 染色,可见肌纤维胞浆中酶活性局灶性减低、肌原纤维网紊乱,常见靶状纤维(图 1B)。ATPase 染色肌纤维类型优势、群化(图 1C)。酸性磷酸酶染色,萎缩肌纤维胞浆中酶活性升高(图 1D);糖原成分正常,脂滴成分正常或轻至中度增多。

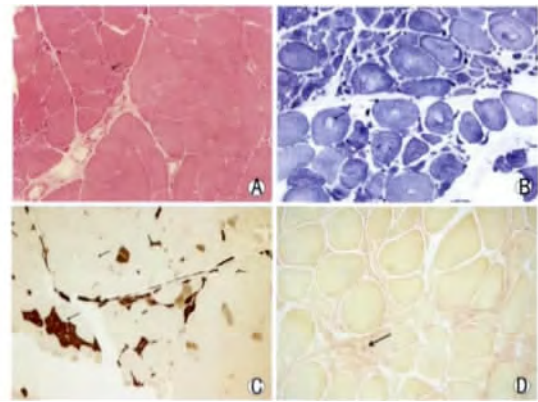


图 1 活检骨骼肌病理冰冻切片组织化学、酶学染色。A:小角化肌纤维(HE; $\times 250$)。B:肌纤维胞浆中酶活性局灶性减低,可见靶状纤维(NADH-TR; $\times 300$)。C:肌纤维类型优势、群化(ATPase (pH 4.63); $\times 200$)。D:萎缩肌纤维胞浆中酸性磷酸酶活性升高(acid phosphatase; $\times 300$)。

3 讨论

连枷臂综合征是 ALS 的一种临床变异型,由 Hu 等^[2]在 1998 年正式提出,约占全部 ALS 患者的 10%^[3],患者临床表现为上肢近端起病,对称性的上肢近端严重肌无力、肌萎缩,进展缓慢,渐累及上肢远端,呈肩部下沉,双上肢旋前的特殊姿势,下肢和球部肌肉不受累或受累轻微。由于经典 ALS 患者以上肢起病者多见(本研究中 51/82,62.2%),因此,诊断 FAS 的关键点在于临床症状局限于上肢的时间需要大于 2 年^[4]。本研究中 8 例 FAS 患者符合上述特征。其中 2 例患者在随访期出现轻度下肢无力,当时病程均 > 5 年,不影响 FAS 的诊断。

FAS 与经典 ALS 的主要区别在于症状局限、进展缓慢。在本研究的随访过程中,经典 ALS 的死亡率高达 55.7% (34/61),存活的 27 例患者均症状加重明显,其中 21 例行走困难 (77.8%)。而 FAS 患者均存活。提示 FAS 预后较佳。ALS 发病高峰为 50~60 岁^[3],本研究中,FAS 组与经典 ALS 组的发病年龄均符合上述发病特点,二者无明显差异。FAS 组的男女性别比 (7:1) 明显高于经典 ALS 组 (2.04:1),提示 FAS 患者以男性为主^[4,6]。一般认为,性别比例的差异可能与遗传因素有关。在目前已知与 ALS 发病相关的 13 种相关基因中,尚未发现造成这种差异的基因突变^[7]。值得注意的是,仅有 45% 的家族性 ALS 和 5% 的散发性 ALS 发现基因变异,在我们的相关研究中,曾对包括 14 例确诊患者 (FAS 患者 5 例) 在内的 35 例 ALS 患者的 SOD1、TARDBP、FUS 基因进行检测,均未发现有意义的突变。说明基因突变在该病中的意义有待进一步深入研究。90 例 ALS 患者中仅 1 例经典 ALS 有明确家族史,说明 FAS 同样以散发病例为主。

本研究表明,FAS 和经典 ALS 的血肌酸激酶同样表现为正常或轻到中度升高^[8],与骨骼肌活检所见散在变性、坏死肌纤维相符,也可能与肌力不足导致活动后肌肉过劳有关。肌电图是 ALS 诊断、鉴别诊断和观察病情进展的重要手段,可以发现亚临床病变。当结果不能满足确诊条件时,需定期复查。本研究中两组 90 例患者全部出现延髓、颈髓、胸髓、腰骶髓 4 个节段中 3 个或以上支配区纤颤、正相波或动作单位电位增宽、增高。说明尽管临床表现存在差异,但作为 ALS 的变异型,FAS 同样需要满足 ALS 的诊断标准。

FAS 和经典 ALS 的诊断主要依靠临床表现、电生理和基因筛查,活检骨骼肌病理分析可以作为诊断和鉴别诊断的重要辅助手段。本研究中,我们发现,FAS 和经典 ALS 的骨骼肌病理表现无明显差异,二者均主要呈现小角化肌纤维、核聚集、肌纤维类型优势、群化等典型的神经源性肌病特点^[9],这些病理现象与脊髓前角细胞变性、丢失,导致靶器官肌肉失神经支配相关。FAS 的肥大肌纤维较经典 ALS 为著,可能与其病程较长有关,但不能作为区分二者的依据。此外,二者的共同病理表现还包括靶状纤维和萎缩肌纤维内酸性磷酸酶活性升高,分别提示线粒体相关酶活性异常和胞浆内溶酶体酶活性升高^[10,11],可能是导致 ALS 患者肌细胞萎

缩的重要机制。这些相似的病理改变支持 FAS 作为 ALS 变异型的观点。

FAS 的临床表现较经典 ALS 更为隐匿和局限,临床容易漏诊、误诊。由于其具有相对良性的病程,相应的治疗如力如太和抗氧化自由基药物可能具有更好的疗效^[12],因此,为了更好地缓解患者压力、提高生活质量和改善预后,临床医师应提高该病的认识,力求做到早期诊断、治疗。

参 考 文 献

- [1] Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci*, 1998, 160 (Suppl 1): S25-S29.
- [2] Hu MT, Ellis CM. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65 (6): 950-951.
- [3] Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology*, 1996, 15 (6): 301-312.
- [4] Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, 2009, 72 (12): 1087-1094.
- [5] Logrosino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81 (4): 385-390.
- [6] Testa D, Lovati R, Ferrarini M, et al. Survival of 793 patients with myotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004, 5 (4): 208-212.
- [7] EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2012, 19 (3): 360-375.
- [8] Sussmuth SD, Tumani H, Ecker D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci Lett*, 2003, 353 (1): 57-60.
- [9] Tews DS, Goebel HH. Apoptosis-related proteins in skeletal muscle fibers of spinal muscular atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56 (2): 150-156.
- [10] Crugnola V, Lamperti C, Lucchini V, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in muscle from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2010, 67 (7): 849-854.
- [11] Meola G, Bugiardini E, Cardani R. Muscle biopsy. *J Neurol*, 2012, 259 (4): 601-610.
- [12] Valentino P, Conforti FJJ, Pinjlano D. et al. Brachial amyotrophic diplegia associated with novel SOD1 mutation (L106P). *Neurology*, 2005, 64 (8): 1477-1478.