

## • 论著 •

## 强直性肌营养不良临床特点分析

来小音<sup>1</sup>, 陈博<sup>1</sup>, 余姗姗<sup>1</sup>, 唐娜<sup>1</sup>, 徐莉<sup>1</sup>, 陈琛<sup>2</sup>, 汪道文<sup>2</sup>, 卜碧涛<sup>1</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经科, 湖北省武汉市 430030

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院基因诊断中心, 湖北省武汉市 430030

**摘要:** 目的 分析强直性肌营养不良(DM)的临床特点,以提高对DM疾病的认识及诊断水平。方法 对21例DM患者的临床资料进行回顾性总结与分析。结果 21例患者均为慢性起病,以双手无力,活动不灵活起病多见,其中5例有家族史,部分病例伴有心脏、眼部、内分泌及中枢神经系统等其他多系统损害。19例行肌电图检查提示肌源性损害,其中16例发现有肌强直电位。10例行肌活检,主要表现为部分肌纤维萎缩,变性、坏死肌纤维,核内移及肌浆块形成,部分萎缩纤维内可见无结构胞浆体。1例强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)基因CTG重复序列分析发现拷贝数超过正常范围。结论 DM是一种主要累及肌肉系统,以肌强直、肌无力和肌萎缩为主要临床表现并伴有多系统损害的疾病。综合评估多系统损害并结合肌肉的电生理学及病理学检查,有助于提高对DM的认识;在有条件的医疗机构可以开展DM基因诊断,对DM确诊很有意义。

**关键词:** 强直性肌营养不良; 肌强直; 肌电图; 肌活检; 强直性肌营养不良蛋白激酶

## Analysis of clinical features of myotonic dystrophy

LAI Xiao-Yin, CHEN Bo, YU Shan-Shan, TANG Na, XU Li, CHEN Chen, WANG Dao-Wen, BU Bi-Tao. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. Wuhan 430030, China

Corresponding author: BU Bi-Tao, E-mail: bubitao@tjh.tjmu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical features of myotonic dystrophy (DM) and to improve the understanding and diagnosis of DM. **Methods** The clinical data of 21 patients with DM were retrospectively summarized to analyze the clinical manifestations and the results of electromyography/electroneurography, pathological examination, laboratory testing, imaging examination, and genetic testing. **Results** All patients had insidious onset of disease, with hand weakness and stiffness as initial symptoms. Five cases had a family history. Damages of the heart, eyes, endocrine system, central nervous system, and other systems were found in some cases. Electromyography in 19 cases revealed myopathic changes in all of them and myotonic potentials in 16 of them. Muscle biopsy in 10 cases disclosed atrophy of some muscle fibers, degeneration and necrosis of muscle fibers, centrally placed nuclei and formation of sarcoplasmic mass, and accumulation of amorphous cytoplasmic bodies in some atrophic muscle fibers. One case had an increased copy number of CTG repeats in myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) gene. **Conclusions** The main clinical manifestations of DM include progressive myotonia, muscle weakness, and myotrophy, as well as multisystem damages. Comprehensive clinical evaluation combined with electromyography/electroneurography and pathological examination would be helpful for the understanding of DM. Genetic testing, which is valuable for the confirmed diagnosis of DM, can be performed if possible.

**Key words:** myotonic dystrophy; myotonia; electromyography; muscle biopsy; myotonic dystrophy protein kinase

强直性肌营养不良(myotonic dystrophy or dystrophia myotonia, DM),属氯离子通道病,呈常染色体显性遗传,临床以肌强直、肌萎缩和肌无力为主要

表现。不同患者的临床表现和严重程度差异较大,还可累及其他器官,如心脏、内分泌系统、眼睛、性腺和胃肠道等。本研究总结分析21例DM患者的

收稿日期:2013-11-18;修回日期:2014-03-17

作者简介:来小音(1982-),女,硕士研究生,主要从事神经肌肉疾病与神经免疫疾病的研究。

通讯作者:卜碧涛(1963-),男,主任医师,教授,博士学位,主要从事神经肌肉疾病与神经免疫疾病的研究。E-mail: bubitao@tjh.tjmu.edu.cn。

临床资料,以探讨其临床特点,提高对该疾病的认识水平。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集2008年1月至2013年7月在华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊与住院确诊的DM患者资料,共21例,其中男性14例,女性7例,起病年龄为10~46岁,平均为 $30.12 \pm 11.21$ 岁,起病年龄小于20岁者4例,20~40岁者11例,大于40岁者6例。就诊时病程从3个月~20年不等。1例患者祖父母为近亲结婚。家族中有类似表现者5例,其中4例为患者哥哥或弟弟,1例为患者的外甥女有类似表现。

### 1.2 方法

回顾性分析21例患者的临床资料,包括临床表现、神经电生理学、病理学,实验室检查及影像学检查等。其中神经电生理检查在我院神经科肌电图室完成;肌肉活检采用液氮速冻,冰冻切片后

行酶学染色,由我院神经科肌病病理室完成;基因检测采用聚合酶链反应(PCR)方法对DMPK基因CTG重复序列进行扩增测序,由我院基因诊断中心完成。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

本组患者均为慢性起病,其中首发症状以双手无力、僵硬、活动不灵活为主者10例,以四肢无力为主者6例,以起步及变换姿势困难为主者3例,以心慌不适就诊者2例。肌强直以双手大鱼际肌叩击性肌球最明显者18例,肌无力以四肢远端,尤其双上肢远端为主。肌萎缩12例,以四肢远端为主,伴明显“斧状脸”及“鹤颈”者2例。吞咽困难、饮水呛咳者3例,言语不清或声嘶者8例,用力后口张不大者2例,呼吸困难者1例。脱发3例,3例行眼部检查,确诊白内障2例,子宫肌瘤2例,胆囊结石2例,肝炎2例,糖尿病1例,性功能障碍1例,便秘1例,情感控制力差1例,类风湿关节炎1例。见表1。

表1 本组患者基本临床特征

编号	性别	发病年龄(岁)	首发症状	受累肌肉	肌强直	心脏受累	其它症状	CK(U/L)	EMG	家族史	CTG测序
1	男	10	四肢躯干活动时僵硬	四肢	双手	无	无	354	肌源性损害	兄有类似病史	-----
2	男	21	双手无力	双上肢	双手	无	类风湿关节炎	437	肌源性损害,强直电位	无	-----
3	女	46	起步姿势变慢	四肢	双手	I度房室传导阻滞	子宫肌瘤,白内障,肝炎	196	肌源性损害,强直电位	无	-----
4	男	35	双上肢无力,握力差	四肢	双手	窦性心律不齐	无	477	肌源性损害,强直电位	外甥女类似病史	-----
5	男	23	双手不灵活,讲话鼻音	四肢,头面部	双手	I度房室传导阻滞	无	130	肌源性损害	无	-----
6	男	36	双手不灵活,遇冷加重	四肢,头面部	双手,咀嚼肌	无	肝炎	376	肌源性损害,强直电位	祖父为近亲结婚	$n=13$
7	女	26	四肢远端无力,双手放松困难	四肢,头面部	双手	肌酸激酶MB同工酶轻度升高	胆结石	108	肌源性损害,强直电位	无	$n=5$
8	女	41	双手无力僵硬,舌不灵活	双上肢,头面部	双手	无	子宫肌瘤	151	肌源性损害,强直电位	无	$n=12$
9	男	26	四肢僵硬,变化体位困难	四肢,头面部	双手	I度房室传导阻滞	中枢系统脱髓鞘	831	肌源性损害,强直电位	弟有类似病史	-----
10	男	14	四肢无力	四肢	双手	I度房室传导阻滞,多源性早搏	无	358	肌源性损害,强直电位	无	-----
11	男	42	时有心前区不适	四肢,心肌	双手	无	无	140	未查	无	-----
12	男	44	双手无力	双上肢	双手	无	脱发	336	肌源性损害,强直电位	无	-----
13	女	30	四肢无力,呼吸困难	四肢,呼吸肌	双手	完全性左束支传导阻滞,心肌钙蛋白升高	无	161	肌源性损害,强直电位	无	$n=5$
14	男	15	四肢无力,上楼困难	四肢	双手	无	无	153	肌源性损害,强直电位	无	$n=5$

续表 1

编号	性别	发病年龄 (岁)	首发症状	受累肌肉	肌强直	心脏受累	其它症状	CK (U/L)	EMG	家族史	CTG 测序
15	女	45	四肢无力	四肢	不明显	无	无	115	肌源性损害, 强直电位	无	-----
16	男	26	四肢无力, 言语不清	四肢, 咽喉肌	双手	无	无	358	肌源性损害	无	n = 5
17	男	16	四肢无力, 双手萎缩	四肢	双手	无	胆石症	123	未查	弟有类似病史	n > 100
18	女	42	四肢无力, 动作慢	四肢, 头面部, 冈上下肌	不明显	无	胆石症	284	肌源性损害, 强直电位	兄有类似病史	n = 14
19	男	28	四肢无力, 心慌	四肢, 颈面部, 心肌	双手, 咀嚼肌	完全性右束支传导阻滞, 肌酸激酶 MB 同工酶轻度升高	便秘, 脱发	141	肌源性损害, 强直电位	无	n = 13
20	男	27	四肢无力, 手指不灵活	四肢, 头面部	双手	无	转氨酶轻度升高	559	肌源性损害, 强直电位	无	n = 11
21	女	40	四肢无力, 上楼困难	四肢	不明显	无	无	177	肌源性损害, 强直电位	无	-----

## 2.2 实验室检查

21 例患者 7 例心电图异常, 其中 4 例为 I 度房室传导阻滞, 1 例为完全性右束支传导阻滞, 1 例为完全性左束支传导阻滞, 1 例为窦性心律不齐; 心肌损害标志物检查 2 例为肌酸激酶 MB 同工酶轻度升高, 1 例为心肌钙蛋白轻度升高。21 例患者中磷酸肌酸激酶 (CK) 轻度升高者 11 例, 最高值为 831 U/L, 乳酸脱氢酶轻度升高者 7 例, 最高值为 321 U/L; 血生化检查 1 例谷丙转氨酶及谷草转

氨酶轻度升高; 11 例患者检查风湿及免疫全套, 其中 1 例类风湿因子 (RF) 升高 (109 IU/ml) 并抗环瓜氨酸肽抗体强阳性。

## 2.3 影像学检查

DM 患者很少行常规头部影像学检查, 本组仅 1 例患者行头部 MRI 检查示额、颞、顶、枕部皮质下及半卵圆中心可见多发异常信号, 呈 T<sub>1</sub> 低信号, T<sub>2</sub> 高信号, 考虑脱髓鞘可能性大 (见图 1), 行腰椎穿刺脑脊液检查未见异常。



图 1 MRI 脑白质多发性脱髓鞘改变 (男, 26 岁, 表现为四肢无力、轻度萎缩及肌强直。认知功能正常, 未发现锥体束症, 无血管疾病的证据)。A: T<sub>1</sub> 加权像; B: T<sub>2</sub> 加权像; C: Flair 像。

## 2.4 神经电生理学检查

19 例患者行肌肉电图检查, 均提示肌源性损害, 其中 16 例有肌强直电位, 主要出现在拇短展肌及胫前肌, 10 例出现在股四头肌及三角肌。神经电图: 19 例患者感觉神经传导速度均正常, 1 例患者腓肠神经运动神经传导速度减慢, 同时肌肉电图伴有强直电位 (见表 1)。

## 2.5 病理学检查

10 例患者行骨骼肌活检, 活检部位: 9 例取肱二头肌, 1 例取腓肠肌。其病理改变为肌纤维大小不等, 部分萎缩呈角形纤维, 核内移、核聚集; 4 例可见部分肌纤维肥大, 2 例可见分裂肌纤维, 其中 1 例分裂纤维内可见胞浆体, 2 例可见肌纤维坏死、变性、再生, 1 例可见肌浆块; 2 例呈 II 型纤维

占优势,1例II型纤维群组化,1例I型纤维占优势同时II型纤维少而肥大;10例间质均见结缔组织及脂肪组织增生(见图2)。

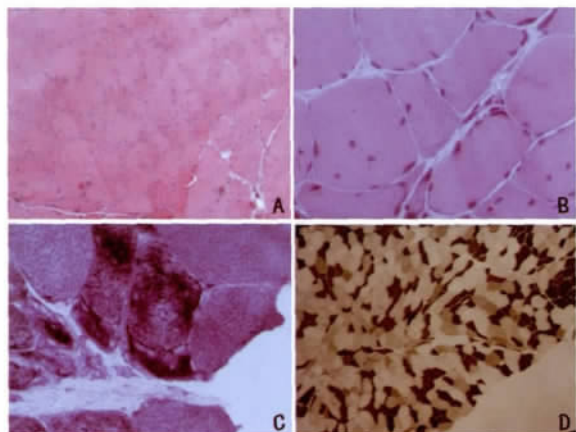


图2 肌肉活检改变。A: HE(20×),肌纤维大小不等,可见部分肌纤维萎缩呈角形,个别肌纤维肥大。部分纤维核明显增多,核内移。B: HE(40×),示萎缩的分裂肌纤维,存在无结构的胞浆体。C: NADH(40×),NADH染色能更好地显示萎缩肌纤维的胞浆体。D: 酸性ATPase(20×),显示萎缩肌纤维以I型肌纤维为主,II型肌纤维数量占优势,无明显群组化(男,表现为双上肢无力强直及轻度萎缩。肱二头肌活检)。

## 2.6 基因检测

20例患者中10例行CTG重复序列检测,其中1例(编号17)CTG重复次数 $n > 100$ 超过正常重复范围(正常 $n = 5 \sim 37$ ),为DM1型;9例患者CTG重复次数均在正常范围(见表1)。

## 3 讨论

DM是一种多系统受累的肌病。强直性肌营养不良1型(DM1)也被称为Steinert病,由强直性肌营养不良蛋白(DMPK)的DNA序列中一个短的重复序列(CTG)异常扩增引起。强直性肌营养不良2型(DM2)由ZNF9(锌指蛋白9)基因的CCTG序列扩增引起。目前认为该病为这两种异常扩增序列的转录产物mRNA在肌组织中高表达,使跨膜 $Cl^-$ 通道水平减少引起肌强直<sup>[1]</sup>。本组10例患者行CTG重复序列检测1例呈异常扩增,为DM1型,因基因排查时未行CCTG序列检测,余9例是否为DM2型尚需进一步检测确定。本组1例CTG重复序列扩增者与9例CTG重复序列检测正常者比

较,CTG重复序列异常患者起病较早,上肢远端肌肉受累更明显,而其余9例患者头颈部肌肉、呼吸肌及肢体近端肌肉受累较多见。这种临床表现上的差异是否由于不同疾病分型所致(如DM1与DM2),亦或存在尚未被认识的分型尚待研究。

DM患者起病隐袭,进展缓慢,多成年起病。本组21例患者发病年龄10~46岁,多为成人型,起病年龄以20~40岁组居多。

该组患者21例,有家族类似病例者5例,其余为散发病例,可见阳性家族史虽然十分重要,但是在本病的诊断中并非必要条件,这与国内以往报道一致<sup>[2]</sup>。

DM患者的临床表现主要为肌强直、肌无力、肌萎缩。本组21例患者中19例起病均为肢体不灵活或无力,另外2例经体格检查发现双手大鱼际肌叩击性肌球。肌强直是本病主要特征,多为肢体远端受累,疾病进展过程中逐渐累及头面部及近端肌肉,出现吞咽困难、饮水呛咳、构音障碍、用力后张口困难等。肌无力及肌萎缩以肢体远端多见,其次为颈面部及四肢近端肌肉。病程长者肌肉萎缩明显,可呈肌病面容,典型者呈“斧状脸”;胸锁乳突肌萎缩时可呈“鹅颈”。DM患者可有轻度CK升高<sup>[3]</sup>,本组病例CK轻度升高者10例,LDH轻度升高者7例;EMG是临床诊断DM的重要辅助检查手段,但在Young等<sup>[4]</sup>的研究中发现确诊的DM患者有近三分之一的病例未发现强直电位。本组患者19例行肌电图检查仅3例未提示强直电位,分析可能是由于部分早期病人肌强直症状较轻,强直电位少而不易发现。对于DM是否累及周围神经一直没有定论,有研究认为DM三核苷酸的重复扩增突变,不但弥散性侵犯肌纤维,也会侵犯神经纤维和轴突<sup>[5]</sup>。本组1例患者检出腓肠神经运动神经传导速度减慢。

骨骼肌以外的多系统受累是DM的重要临床表现。DM患者可出现各种心律失常甚至心脏病<sup>[6]</sup>,患者可因完全性房室传导阻滞而导致猝死<sup>[7]</sup>。本组病例心电图异常主要以传导阻滞为主。因此对于DM患者要常规行心电图检查,必要时行动态心电图及心脏超声检查并密切随访。白内障也是本病常见临床症状之一,本组患者眼部视力减退者少见,可能与未常规行裂隙灯检查有关。内分泌改变以性腺发育不良多见<sup>[8]</sup>,但本组患者性腺、内分泌系统受累少见。中枢神经系统受累可出现

颅内脱髓鞘病变,严重者表现智能减退,嗜睡等<sup>[9]</sup>。本组 1 例患者有脱髓鞘病变,但未出现明显智能障碍。另外本组中发现合并肝胆系统疾病及类风湿疾病者,尚需进一步分析其与 DM 的关系。

DM 的诊断尚需与其他类型伴有肌强直症状的疾病相鉴别。①先天性肌强直:主要表现为出生后既有肌肉强直和肥大,而无肌萎缩和内分泌改变。②先天性副肌强直:主要表现为出生即存在肌强直症状。③高钾型或正钾型周期性麻痹:发作时伴有血钾水平及心电图 T 波的改变。④神经性肌强直(Isaac's syndrome):主要临床特点为持续性肌肉抽动,可伴出汗,EMG 提示神经源性损害。其中①、②和③这三种疾病均可行基因诊断。

综上所述,DM 在中国有家族遗传背景的病例并不多。对于 DM 的诊断,主要是依据肌强直及肌萎缩的临床特点,同时结合肌电图检查、肌肉活检检查、家族史及多系统(主要为心脏、眼部及内分泌系统)受累的症状和体征。本病的基因诊断三核苷酸重复序列检测实施并不困难,在有条件的医院可以开展。对于疑似病例,全面评估病情进展,及早确诊及处理多系统受累改善患者预后有重要临床意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 赵晓萍. 强直性肌营养不良发病机制研究进展. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2004, 31(2): 134-137.
- [2] 李懋, 黄旭升, 王占军, 等. 强直性肌营养不良 1 型患者临床特点分析. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(1): 37-40.
- [3] Romeo V. Myotonic dystrophy Type 1 or Steinert's disease. Adv Exp Med Biol, 2012, 724: 239-257.
- [4] Nathan P, Young DO, Daube MD, et al. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. Muscle Nerve, 2010, 41: 758-762.
- [5] 竺宇威, 李彦, 徐敏, 等. 伴有周围神经损害的强直性肌营养不良. 卒中与神经疾病, 2006, 06: 345-347; 350.
- [6] Heckert KD, Skerker RS. Atypical Presentation of Myotonic Dystrophy Type 1. PM&R, 2011, 3(4): 396-399.
- [7] Mendell JR, Garcha TS, Kissel JT. The immunopathogenic role of complement in human muscle disease. Curr Opin Neurol, 1996, 9(3): 226-234.
- [8] Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. J Neurol, 2012, 259(5): 912-920.
- [9] Ravikanth J, Sureka J, Munawwar A, et al. Magnetic resonance imaging findings in adult-form myotonic dystrophy type 1. Singapore Med J, 2012, 53(7): e150-e152.