

湾学者统计过 1482 例 MG 患者,其中 5.7% 的 MG 患者合并有 Graves 病,1.1% 合并 HT^[5]。国内学者,也相继报道过 MG 合并 HT 的患者^[6]。但到目前为止,国内尚无 MG 合并 HT,同时又合并 ANCA 阳性和周围性面瘫的报道。该患者在治疗 MG 过程中,受凉后出现右侧周围性面瘫,溴吡斯的明治疗无效,激素治疗有效,周围性面瘫诊断明确。该患者同时存在 pANCA、MPO 阳性,这两种抗体同时阳性多见于显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)。MPA 虽常累及周围神经,出现肢体麻木、疼痛和无力,但该患者无其他多系统受累的证据,临床上尚不足以诊断为 MPA。MG、MPA 和 HT 的发病机制中又都有多种抗体参与,这些抗体可激活补体和免疫效应,而且由于免疫泛化的原因,可能存在着交叉免疫反应。我们认为该患者周围性面瘫是特发性,与 MG 无直接关系,但我们推测合并 ANCA 阳性的 MG 患者本身存在的免疫性小血管炎导致的面神经缺血损伤可能参与了周围性面瘫的发病。该患者因对溴吡斯的明反应良好,面瘫痊愈后,未继续应用激素,将来是否有可能发展为 MPA 仍需长期随访。

参 考 文 献

- [1] Wang JY, Pan J, Luo BY, et al. Temporal coincidence of myasthenia gravis and Guillain Barré syndrome associated with Hashimoto thyroiditis. *Neurol Sci*, 2011, 32(3): 515-517.
- [2] Ratanakorn D, Vejajiva A. Long-term follow-up of myasthenia gravis patients with hyperthyroidism. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(2): 93-98.
- [3] Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, et al. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur J Neurol*, 2007, 14(12): 1403-1404.
- [4] Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci*, 2004, 224(1-2): 43-47.
- [5] Chen YL, Yeh JH, Chiu HC. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127(3): 170-174.
- [6] 傅国萍,丁爱萍,都爱莲.重症肌无力合并桥本甲状腺炎六例临床分析. *中华神经科杂志*, 2007, 40: 516-517.

• 病例报道 •

4 例多巴反应性肌张力障碍及文献回顾

张锐利,王志东

遵化市人民医院神经内科 河北省遵化市 064200

多巴反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD)是一种很少见的儿童起病的锥体外系、遗传运动障碍性疾病,成年起病的较少。目前,国内报道逐渐增多,本文报道 3 例成年起病的 DRD 和 1 例儿童起病的 DRD,以期了解其临床特点。

1 临床资料

病例 1,男,48 岁,10 年前出现右下肢活动僵硬,可拖沓行走,无震颤,行头颅 MRI 检查未见异常,按脑梗死治疗无好转,症状逐渐波及右上肢,行走时右上肢不能摆动,8 年前出现脚趾跖屈,症

状时轻时重,试行美多巴治疗,服 3/4 片时症状明显好转,后坚持按早 3/4 片、中 1/2 片、晚 3/4 片服药,坚持服药 4 年后症状消失可维持时间约 2 h 左右,同时又出现左下肢活动稍不灵活,左上肢发硬,加用安坦 1 片,3 次/日,症状无明显缓解,加用司来吉兰治疗后症状减轻。既往史:曾患肺结核,嗜酒史 10 余年,已戒酒 10 年。家族史:父母健在,兄弟姐妹均健康,无家族性遗传病史。查体:血压 112/86 mmHg,行走右上肢不摆动,颅神经(-),四肢肌力 5 级,右上肢肌张力齿轮样增高,

收稿日期:2014-09-26;修回日期:2014-11-25

作者简介:张锐利(1980-),女,主治医师,硕士研究生,主要从事脑血管病研究。电子邮箱:876492654@qq.com。

右下肢铅管样增高,左侧肢体肌张力稍增高,双侧腱反射对称,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。血生化、脑电图、头颅 MRI 均正常。

病例 2,男,42 岁,患者主因双下肢活动不灵活 3 年余入院,2010 年下半年自觉双下肢活动后不适,未诊治,病情缓慢进展,2011 年 2 月行走有前冲现象,跑步中拐弯笨拙,未给予特殊治疗。2012 年 6 月患者发现跑步时距离、速度较前有 50% 的下降,到多家医院看病无明确结果,现患者自觉言语较前笨拙,有口吃现象,且运动耐受性差,目前跑、跳均困难,遂到我院就诊,予口服美多芭 125 mg/d,2 次/d 治疗 1 周,自觉症状缓解 10%。既往史:平素体健。吸烟 30 余年,已戒 4 年,无饮酒史。家族史:父亲死于脑梗死,母亲健在,兄妹 5 人体健。查体:神志清楚,轻度构音障碍,余颅神经查体未见异常,四肢肌力 5 级,右上肢肌张力较左侧稍高,双侧腱反射亢进,指鼻、跟膝胫稳准,无痛觉及音叉震动觉障碍,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。肌电图右胫前肌多相波增高,感觉、运动传导速度正常。头颅 MRI 正常,颈椎 MRI 示 C4-5 和 C5-6 椎间盘膨出,后纵韧带增厚钙化。腰椎 CT 示 L4-5 和 L5-S1 椎间盘突出,血生化及脑电图正常。

病例 3,女性,31 岁,主因进行性肢体无力 7 年,加重 1 年入院,患者 7 年前孕 3 月时出现右下肢无力,不耐受疲劳,家人发现行走呈划圈样步态。3 年前出现左下肢无力,右足逐渐变形呈弓形足。1 年前双下肢无力加重,行走 50 米即感疲劳,步态缓慢异常,腰部前挺,晨轻暮重,渐自觉双手活动笨拙,以活动久后明显,右手持筷吃饭速度减慢。行走久后感腰部肌肉酸胀,久坐后易出现双下肢麻木。伴双下肢震颤,静止及活动时均可出现,以精神紧张时明显。曾在当地医院行肌酶化验、肌电图、颅脑 MRI、颈椎 MRI 均未见异常。腰椎 MRI 示 L5-S1 间盘突出、变性。血生化及脑电图正常,24 小时尿铜及铜蓝蛋白正常,未见 K-F 环。查体:神清,语利,高级智能正常;颅神经未见异常;行走步态异常,腰部前挺,类似“鸭步”。双上肢肌力 V 级,双下肢近端肌力 V-级,远端肌力 V 级,独自可蹲下站起,脚尖、脚跟均可行走。四肢肌张力正常。共济运动阴性;右下肢可见不自主抖动;深浅感觉无减退;双上肢腱反射较双下肢活跃;病理反射未引出。住院后给予美多芭 125 mg/d,3 次/d 口服,患者症状明显改善。

病例 4,女,14 岁,8 年前无明显诱因出现行走姿势异常,自觉左下肢僵硬,足背紧绷,右下肢足

内翻,晨轻暮重,运动耐受性差,曾就诊于当地医院,行双踝关节 X 线,骨盆 CT 未见异常,未行特殊治疗。近 1 年来,症状逐渐加重,行走不便,就诊我院。门诊查右踝关节 X 线检查示符合右踝足内翻改变。四肢肌电图未见异常。查体:意识、言语及高级智能正常;颅神经无异常;四肢肌力正常,双下肢肌张力增高,右足内翻畸形;深浅感觉正常;双上肢腱反射减低,左下肢腱反射减低,右下肢腱反射未引出;病理反射未引出。血生化及脑电图正常。24 小时尿铜及铜蓝蛋白正常,未见 K-F 环。头颅 MRI 未见异常。住院后给予加用安坦及氟哌啶醇无效,后改用小剂量美多芭效果明显。

2 临床资料分析

本组 3 例成人病例,2 男 1 女,起病年龄 24 ~ 39 岁,平均年龄 33.4 岁,病程较长,分别为 3、7、10 年,平均 6.7 年,1 例儿童病例,6 岁左右起病。4 例患者临床表现是缓慢起病,以下肢为首发症状,可对称或不对称,下肢无力、僵硬、步态异常,症状逐渐加重,波及上肢,可伴肢体震颤及言语笨拙,症状时有波动,休息后症状可减轻,患者高级智能检查正常,肌张力呈铅管样或齿轮样增高,深浅感觉正常,病理征阴性,未见 K-F 环,血生化、肌酶、铜蓝蛋白检查均正常,脑电图及影像学检查正常。4 例患者小剂量美多芭治疗症状均有改善,1 例患者早期服用安坦无效,1 例患者辅助司来吉兰治疗后症状减轻,2 例患者早期表现为“帕金森综合征”,1 例表现为步态异常。

3 讨论

1976 年 Segawa 等^[1]详细描述了一种伴有明显昼夜变化的肌张力障碍,发现左旋多巴对其有明显疗效。1986 年 Nygaard 等^[2]总结一组以肌张力障碍和帕金森综合征为主要症状,对抗胆碱能制剂和左旋多巴有特效的患者,将该病命名为 DRD,并于 1993 年将其致病基因定在第 14 号染色体长臂(14q32.1)上的三磷酸鸟苷环化水解酶 I 基因(GCHI)突变有关。DRD 患者的显性遗传与多巴胺合成通路上的三磷酸鸟苷(GTP)环化水解酶 I 基因突变有关,导致 GTP 环化水解酶活性的部分降低,从而影响四氢生物蝶呤的合成,导致纹状体多巴胺合成减少,出现肌张力障碍、帕金森症状等表现^[3]。其隐性遗传可能与酪氨酸羟化酶(TH)基因突变有关,该基因的突变使得酪氨酸羟化酶活性降低,后者在酪氨酸转变成多巴胺过程中起作用,因而也使多巴胺的合成受影响。这一病变的临床表现主要是在 DRD 的基础上有更为明显的痉挛性运动障碍,可在运动诱发下出现僵直、张力增高表

现,一般临床症状较重,有高苯丙氨酸血症^[4]。病理上已证实 DRD 患者脑内多巴胺能神经元无变性,有的仅存在细胞内色素的减少,而且神经元内多巴胺含量无明显减少,也无胶质细胞增生及包涵体存在,这与帕金森病有本质区别。

DRD 临床表现多样且有波动及临床医师对 DRD 认识不足是造成误诊的主要原因^[5]。绝大多数是儿童期起病,多数 10 岁前患病。多为儿童起病,本文报告 1 例儿童,3 例成年,成年起病的并不多,一般 DRD 若不经治疗,症状可逐步发展,发病后 6 年可达高峰,很多病例早期确诊困难。本文 4 例起均是多年来未确诊,1 例按“帕金森病”进行治疗,误诊时间较长。本文 4 例起病中均以下肢僵硬或步态异常起病的,均有明显的症状波动性,晨轻暮重,睡眠或休息后症状缓解或减轻,这一点与帕金森病正好相反,帕金森病休息后症状更明显。此外,DRD 患者容易在紧张、劳累、情绪激动等情况下加重,而休息、静态下则减轻,女性患者月经前后或妊娠分娩后可使症状明显,病例 3 就是在怀孕期间发病,DRD 的临床特点尚有四肢腱反射活跃或亢进,无肌力、感觉、小脑、周围神经及自主神经受累表现。

DRD 患者头颅影像学检查均正常,而部分帕金森病患者随着发病时间延长可能会有影像学的改变,如中脑、纹状体的缩小,三脑室及侧脑室扩大等;而同样可引起步态异常的血管性帕金森综合征患者也多有影像学改变,多表现为基底节区和弥漫性皮质下白质病变^[6]。

国外文献推荐的左旋多巴的治疗剂量 20 mg/kg/d^[7]。而王钰等^[8]分析 32 例多巴反应性肌张力障碍患者应用小剂量(62.5~375 mg/d)长期服药的原则,在临床上取得很好的效果。本组 4 例患者小剂量美多巴治疗症状可有改善,1 例患

者早期服用安坦无效,1 例患者加用司来吉兰治疗后症状减轻,与国内相关文献报道一致。

只要对本病有了正确和全面的认识,并且掌握了与相关疾病(少年型帕金森病、遗传性痉挛性截瘫、肝豆状核变性、扭转痉挛及心因性疾病)的鉴别,就能对 DRD 做出早期诊断和早期治疗,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol*, 1976, 14: 215-233.
- [2] Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ, et al. The gene of dopa-responsive dystonia mapped to 14q. *Nature Genet*, 1993, 5: 386-391.
- [3] 李静,唐北沙,郭纪锋,等.多巴反应性肌张力障碍 GCH1 基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(3): 302-304.
- [4] Furukawa Y, Graf WD, Wong H. Dopa-responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase (TH) gene mutations. *Neurology*, 2001, 56(2): 260-263.
- [5] 袁学谦,杨杰,唐铁钰,等.多巴反应性肌张力障碍 15 例临床分析. *中华神经医学杂志*, 2005, 5(5): 491-492.
- [6] 张杰文,尚俊奎,陈帅,等.血管性帕金森综合征研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(5-6): 470-471.
- [7] Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, et al. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology*, 2000, 55: 1735-1737.
- [8] 王钰,陈蕾,张本恕,等.多巴反应性肌张力障碍 32 例临床分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(1): 40-41.