

慢性进行性眼外肌麻痹的临床和病理研究

李晓东, 马明明, 宋佳, 庞咪, 李刚, 张杰文

郑州大学人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003

摘要: **目的** 总结慢性进行性眼外肌麻痹 (CPEO) 的临床和病理特点。 **方法** 回顾分析 2015 年 10 月至 2017 年 7 月于我院确诊的 5 例 CPEO 患者的临床及骨骼肌病理特点。 **结果** 男性 2 例, 女性 3 例, 均为散发病例, 平均起病年龄 (27.8 ± 12.56) 岁 (15 ~ 51 岁)。4 例首发症状为眼睑下垂, 1 例为复视。5 例均有眼睑下垂及眼球活动障碍, 2 例伴复视, 1 例有轻度颈屈肌和四肢近端肌无力, 1 例 19 岁月经初潮且身体矮小。5 例新斯的明试验及血清乙酰胆碱受体抗体均阴性。仅 1 例肌酸激酶 (CK) 水平轻度升高 (251 U/L)。1 例心电图完全性右束支传导阻滞。5 例均行肌电图检查, 其中 2 例部分被检肌呈肌源性改变, 5 例重复神经电刺激均正常。5 例头颅 MRI 均正常。骨骼肌病理改变主要为异常增多的破碎红纤维 (RRF)、破碎蓝纤维 (RBF) 和细胞色素 C 氧化酶 (COX) 阴性肌纤维。 **结论** CPEO 患者主要临床特点为进行性眼睑下垂和眼球活动障碍, 少数患者可伴复视或轻微肢体近端肌无力、心脏传导阻滞和发育迟缓等。主要诊断措施为骨骼肌病理可见异常增多的 RRF 和 COX 阴性肌纤维。

关键词: 眼睑下垂; 眼外肌麻痹; 肌活检; 骨骼肌病理; 线粒体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.003

Clinicopathological features of chronic progressive external ophthalmoplegia

LI Xiao-Dong, MA Ming-Ming, SONG Jia, PANG Mi, LI Gang, ZHANG Jie-Wen. Department of Neurology, The People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: ZHANG Jie-Wen, E-mail: zhangjiwen9900@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological features of chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of five patients who were diagnosed with CPEO in our hospital from October 2015 to July 2017 to investigate the clinical features and pathological features of the skeletal muscle. **Results** There were two male and three female patients, which were all sporadic cases, with a mean age of onset of 27.8 ± 12.56 years (range 15 – 51 years). Four patients had an initial symptom of blepharoptosis and one had an initial symptom of diplopia. All of the five patients had blepharoptosis and ocular motility disorders, among whom two had diplopia, one had mild weakness of the cervical flexor and the proximal limb muscles, and one had menarche at the age of 19 years with short stature. All five patients had negative results of neostigmine test and serum acetylcholine receptor antibody test. Only one patient had a mildly elevated level of creatine kinase (251 U/L). One patient had complete right bundle branch block based on electrocardiographic findings. Electromyography was performed for all five patients, among whom two had myogenic changes in some of the muscles examined. All patients had normal repeated electrical nerve stimulation and head MRI findings. Major pathological changes of the skeletal muscle included abnormal increases in ragged red fibers (RRF), ragged blue fibers, and cytochrome C oxidase (COX)-negative muscle fibers. **Conclusions** Major clinical features of patients with CPEO include progressive blepharoptosis and ocular motility disorders, and some patients may have diplopia, mild weakness of the proximal limb muscles, heart block, and growth retardation. Skeletal muscular pathology is the main diagnostic measure and shows abnormal increases in RRF and COX-negative muscle fibers.

Key words: blepharoptosis; external ophthalmoplegia; muscle biopsy; skeletal muscular pathology; mitochondria

收稿日期: 2017-12-31; 修回日期: 2018-03-10

作者简介: 李晓东 (1991-), 男, 硕士, 主要从事周围神经及肌肉疾病的研究。

通信作者: 张杰文 (1965-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事老年痴呆、脑血管病和帕金森病的研究。Email: zhangjiwen9900@126.com。

慢性进行性眼外肌麻痹 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO) 是常见的线粒体疾病, 临床主要表现为慢性进行性加重的眼睑下垂和眼球活动障碍^[1], 部分患者伴有视网膜色素变性和心脏传导阻滞, 少数患者合并吞咽困难、听力下降和内分泌异常等临床表现^[2]。骨骼肌主要病理改变为异常增多的破碎红纤维 (ragged red fiber, RRF) 和细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX) 阴性肌纤维^[3]。本病基因突变多为线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的单一大片段缺失, 少数可有 mtDNA 或核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 的点突变^[4,5]。关于 CPEO 国内已有少量报道, 我们报

道 5 例在我科经肌活检病理检查确诊的 CPEO, 并对其临床和病理特点进行总结, 以提高临床医生对该病的认识。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2015 年 10 月至 2017 年 7 月就诊于河南省人民医院神经内科经骨骼肌病理检查确诊的 5 例 CPEO 患者。5 例患者中 2 例男性, 3 例女性, 均为散发病例, 例 3 曾被诊断为重症肌无力并予以“溴吡斯的明”、“强的松”以及胸腺切除治疗无效, 肌肉活检后确诊为 CPEO。5 例患者的临床表现见表 1。

表 1 5 例 CPEO 患者的临床表现

例序	性别	发病	活检	病程	首发	家族	遮盖	眼球运动	眼球	复视	肌力(级)		心脏传 导阻滞	CK(10 ~ 190U/L)	EMG	头颅 MRI
		年龄(岁)	年龄(岁)	(年)	症状	史	瞳孔	障碍	固定		近端	远端				
1	F	51	61	10	PS	-	+++	+	+	-	V	V	-	170	N	N
2	M	29	36	7	DI	-	++	+	-	+	V	V	+	251	MC	N
3	F	25	53	28	PS	-	++	+	-	-	V-	V	-	129	MC	N
4	F	19	36	17	PS	-	++	+	-	+	V	V	-	132	N	N
5	M	15	18	3	PS	-	+	+	-	-	V	V	-	101	N	N

注: M: 男性; F: 女性; PS: 上睑下垂; DI: 复视; 瞳孔遮盖: + = <1/3, ++ = 1/3 ~ 1/2, +++ = 1/2 ~ 2/3, ++++ = >2/3; N: 正常; MC: 肌源性损害。

1.2 骨骼肌病理检查

充分和患者及家属沟通且患者及家属签订知情同意后, 对 5 位患者均选取肱二头肌进行活检。标本经液氮低温冷冻处理后行冰冻切片。常规组织学及酶学染色包括苏木精 - 伊红 (hematoxylineosin, HE); 改良 Gomori 三色 (modified Gomori Trichrome, MGT); 油红“O”(Oil red O, ORO); 过碘酸 Schiff 反应 (periodic acid Schiff reaction, PAS); 琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH); 细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX); 还原型辅酶 I - 四氮唑还原酶 (NADH-tetrazolium reductase, NADH-TR); 腺苷三磷酸酶 (adenosine triphosphatase, ATPase) 等。免疫组织化学染色包括 Dystrophin-N; Dystrophin-C; Dystrophin-R; Dysferlin; Sarcoglycan-α; Sarcoglycan-β; Sarcoglycan-γ; Sarcoglycan-δ 等。

2 结果

2.1 临床特点

5 例患者中 2 例男性, 3 例女性, 平均起病年龄

(27.8 ± 12.56) 岁 (15 ~ 51 岁), 平均病程 (13 ± 8.79) 年 (3 ~ 28 年)。5 例患者中首发症状 4 例为眼睑下垂 (图 1 为例 3 眼部照片), 1 例为双眼同时发病, 其余 3 例均为先后发病, 1 例首发症状为长时间用眼后复视, 间隔 3 年后出现双眼睑下垂。5 例均有眼球活动障碍, 其中 2 例有复视症状, 1 例眼球固定, 1 例患者有轻度近端肌无力症状, 表现为颈屈肌、三角肌、肱三头肌和髂腰肌 V-级, 所有患者疲劳试验均阴性。1 例 19 岁月经初潮且身体矮小。5 例新斯的明试验均阴性。实验室检查 5 例乙酰胆碱受体抗体均阴性, 仅 1 例肌酸激酶 (CK) 水平轻度升高 (251 U/L)。1 例心电图完全性右束支传导阻滞。5 例均行心电图检查, 其中 2 例部分被检肌测量 MAUP 时限偏窄, 有轻度肌源性损害, 感觉及运动神经传导均未见异常, 5 例患者重复神经电刺激均正常。5 例头颅 MRI 均正常。



图 1 例 3 患者眼部照片

2.2 骨骼肌病理改变

5 例患者骨骼肌病理改变为肌纤维轻度大小不一,未见明显结缔组织增生,未见明显坏死、再生及炎细胞浸润。MGT 染色显示散在分布的破碎红纤维(RRF),SDH 染色显示散在分布的破碎蓝纤

维(RBF),细胞色素 C 氧化酶(COX)染色显示部分酶活性缺失肌纤维不着色(图 2A、图 2B、图 2C 和图 2D)。5 例患者平均 RRF 比例 7.6%,平均 RBF 比例 9.6%,平均 COX 阴性肌纤维比例 12.6%;RRF、RBF 及 COX 阴性肌纤维比例与性别未见明显相关性;除例 5 外,其余 4 例病人中病程较长者 RRF、RBF 及 COX 阴性肌纤维出现比例相对较高(表 2)。免疫组组化学(Dystrophin-N、Dystrophin-C、Dystrophin-R、Dysferlin、Sarcoglycan- α 、Sarcoglycan- β 、Sarcoglycan- γ 和 Sarcoglycan- δ)染色均未见异常。

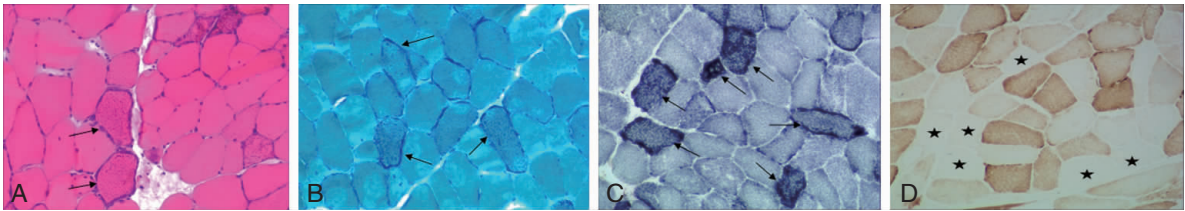


图 2 例 5 患者骨骼肌 HE、MGT、SDH 和 COX 染色($\times 100$)。

注:A:HE 染色见肌纤维轻度大小不一,肌纤维嗜碱性颗粒样改变(黑色箭头);B:MGT 染色见 RRF(黑色箭头);C:SDH 染色 RBF(黑色箭头);D:COX 染色见酶活性缺失肌纤维不着色(星号)。

表 2 5 例 CPEO 患者病理 RRF、RBF、COX 阴性肌纤维的比例			
例序	RRF 比例	RBF 比例	COX 阴性肌纤维比例
1	6%	7%	10%
2	5%	7%	7%
3	8%	10%	15%
4	7%	8%	15%
5	12%	16%	16%

3 讨论

CPEO 是一组以慢性进行性眼睑下垂和眼外肌麻痹为主要表现的线粒体疾病,与线粒体脑肌病如线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(myoclonus epilepsy with regged-red fibers, MERRF)、Leigh 综合征(Leigh's syndrome, LS)的鉴别诊断要点为不伴有脑病症状以及头颅影像学的改变^[6, 7]。该病各个年龄段都有发病,但以儿童及青少年多见,双眼先后或同时发病,多条眼外肌麻痹,病情进展缓慢,眼外肌逐渐纤维化改变,疾病晚期可有眼球固定^[8]。本组患者起病年龄 15~51 岁,平均 27.8 岁,仅 1 例 50 岁以后发病,其余 4 例均 30 岁

前发病。5 例患者中 2 例为双眼同时起病,3 例为先后发病,1 例患者出现眼球固定,与文献报道基本相符。CPEO 患者因双侧基本对称的眼外肌麻痹,且病情进展缓慢,各眼外肌多出现均衡代偿,大多数患者可无复视症状^[8],本组研究中 5 例患者仅 2 例在长时间用眼后出现复视症状。Kearns-Sayre 综合征(Kearns-Sayre syndrome, KSS)为 CPEO 的严重类型,其诊断标准为 20 岁以前发病,有 CPEO 的典型临床表现伴发视网膜色素变性,以及完全性心脏传导阻滞、脑脊液蛋白 ≥ 1 g/L 和共济失调三项中至少 1 项^[8],本组研究中 5 例患者目前均不符合 KSS 的诊断标准,但例 4 和例 5 发病年龄小于 20 岁,例 2 合并心脏传导阻滞,对这 3 例患者仍应做进一步随访。除眼外肌外,CPEO 还可累及骨骼肌、咽喉肌、视网膜、耳蜗、心脏、神经系统、呼吸肌以及内分泌等多个系统^[2, 9]。本组患者中 1 例出现颈屈肌及四肢近端轻微肌无力症状,1 例 19 岁月经初潮且身体矮小,1 例合并心脏传导阻滞。有研究者称 CPEO 患者可出现弥漫性脑白质病^[10],本组所有患者头颅 MRI 均未见明显脑部白质病变。

1996 年 Walker 等^[11]提出的的线粒体脑肌病的

主要诊断标准中指出骨骼肌病理检查显示 RRF > 2%、小于 50 岁者 COX 阴性肌纤维 > 2%，大于 50 岁者 COX 阴性肌纤维 > 5%，我们的研究中所有病例均出现比例明显 > 2% 的 RRF 和显著增多的 COX 阴性肌纤维，结合临床特征，所有患者均可明确诊断为 CPEO。国内吴金铃等^[12]曾报道一组 CPEO 患者中病程较长者 RRF 相对增多，我们的研究中有 1 例患者病程仅 3 年，但 RRF、RBF 及 COX 阴性肌纤维比例相对较高，其余 4 例病人基本符合病程越长者 RRF、RBF 及 COX 阴性肌纤维出现比例相对越高，我们没有发现 RRF、RBF 及 COX 阴性肌纤维出现比例与患者性别存在明显的相关性，这可能与本研究病例数较少有关，因此，对于其相关性还有待大样本病例的研究来进一步证实。

CPEO 多为散发病例，也有母系遗传、常染色体显性或隐性遗传的报道^[8]，本组 5 例患者均为散发病例。散发 CPEO 多为 mtDNA 单一大片段缺失，母系遗传者多存在 mtDNA 点突变，如 A3243G 点突变，常染色体遗传者多为 nDNA 缺陷继发 mtDNA 的多基因缺失。常见的突变核基因包括腺苷酸转运蛋白 1 (ANT1)、线粒体 DNA 聚合酶 (POLG)、线粒体 DNA 解旋酶 (Twinkle) 和核苷酸还原酶 M2B 亚基 (RRM2B) 等^[13]。有文献报道 CPEO 患者中，60% 以上存在 mtDNA 单一大片段缺失^[14]。国外文献报道，不同 CPEO 患者其 mtDNA 缺失片段的大小、位置和占正常 mtDNA 的比例都不相同，其与症状、疾病严重程度以及生化改变之间的相关性仍有待确定^[15]。国内一项研究显示，mtDNA 缺失片段的长度以及 tRNA 缺失的数量与临床表型无显著相关性^[16]。但是 López-Gallardo 等^[17]一项关于 CPEO 和 KSS 的荟萃分析显示，两组患者 mtDNA 缺失的位置及缺失比例存在差异性，这些研究表明多种因素决定了 mtDNA 大片段缺失的表型。我们的研究不足之处在于未进行 mtDNA 及 nDNA 的检测。

CPEO 患者眼睑下垂和眼外肌麻痹的鉴别诊断包括临床、病理和遗传学的鉴别，鉴别诊断谱系包括眼肌型重症肌无力、甲状腺功能异常眼肌麻痹、糖尿病眼肌麻痹、眼咽型肌营养不良 (oculopharyngeal muscular dystrophy, OPMD)、眼咽型远端肌病 (oculopharyngodistal myopath, OPDM)、先天性肌病和强直性肌营养不良 (dystrophy myotonic, DM) 等^[18, 19]，以及其他各种原因引起的动眼神经麻痹如 Miller-Fisher 综合征 (MFS)、痛性眼肌麻痹和颅

内动脉瘤等。临床鉴别诊断主要关注病程、伴随症状、相关实验室检查的阳性结果，从而完成获得性疾病与遗传性疾病的鉴别。骨骼肌病理对上述相关遗传性肌病具有非常重要的鉴别诊断意义，CPEO 特征性病理改变为异常增多的 RRF，而 OPMD 和 OPDM 特征性病理改变为肌纤维内出现镶边空泡 (rimmed vacuoles, RV)，先天性肌病多具有胞浆内异常结构 (中心核和中央轴空等)，通过病理特点结合临床表型，检测相关致病基因，从而准确地诊断疾病。眼肌型重症肌无力与 CPEO 的临床表现极为相似，有时两者鉴别较为困难，并且部分临床大夫对 CPEO 认识不足容易造成误诊。本组患者在入我院行骨骼肌病理确诊前都曾按“眼肌型重症肌无力”给予“溴吡斯的明”治疗无效，其中 1 例患者因症状复杂曾被误诊为“重症肌无力”长达 28 年，给予“溴吡斯的明”、“强的松”治疗甚至至胸腺切除后仍效果欠佳。所以临床上对无明确症状波动、进展缓慢和治疗效果差的“眼肌型重症肌无力”，特别是不伴有复视且合并心脏传导阻滞、发育迟缓、视网膜色素病变和内分泌改变等多系统病变者，应做骨骼肌病理检查来排除 CPEO 的可能。

参 考 文 献

- [1] Murdock J, Thyparampil PJ, Yen MT. Late-Onset Development of Eyelid Ptosis in Chronic Progressive External Ophthalmoplegia: A 30-Year Follow-up [J]. *Neuroophthalmology*, 2016, 40(1): 44-46.
- [2] Di DS. Multisystem manifestations of mitochondrial disorders [J]. *J Neurol*, 2009, 256(5): 693-710.
- [3] Cruz S, Taipa R, Nogueira C, et al. Clinical, biochemical, molecular and histological features of 65 Portuguese patients with mitochondrial disorders [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(5): 868-872.
- [4] Bacalhau M, Simões M, Rocha MC, et al. Disclosing the functional changes of two genetic alterations in a patient with Chronic Progressive External Ophthalmoplegia: Report of the novel mtDNA m.7486G > A variant [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017. [Epub ahead of print]
- [5] Grady JP, Georgia C, Thiloka R, et al. Disease progression in patients with single, large-scale mitochondrial DNA deletions [J]. *Brain*, 2014, 137(pt2): 323-334.
- [6] 戴为正, 傅懋林, 叶迎安, 等. 线粒体脑肌病一家系二例报道 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(4): 343-344.
- [7] Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, et al. Leigh Syndrome;

- Neuropathology and Pathogenesis [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2015, 74 (6) : 482-492.
- [8] Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease [J]. Survey Ophthalmol, 2010, 55 (4) : 299-334.
- [9] Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects [J]. Circulation, 1995, 91 (4) : 955-961.
- [10] Franco E, Bautista J, Luque R, et al. Mitochondrial encephalomyopathy of late presentation with progressive ophthalmoplegia, tremor and diffuse leukoencephalopathy [J]. Neurologia, 1999, 14 (9) : 463-466.
- [11] Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory Chain Encephalomyopathies: A Diagnostic Classification [J]. Eur Neurol, 1996, 36 (5) : 260-267.
- [12] 吴金玲, 焉传祝, 王勤周, 等. 慢性进行性眼外肌麻痹 22 例的临床和病理特点 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38 (12) : 737-740.
- [13] Schaefer J, Leupold D, Clodius S, et al. Clinical and genetic characteristics of chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) [J]. J Neuro Sci, 2013, 333 (26) : e430-e430.
- [14] Spagnolo M, Tomelleri G, Vattemi G, et al. A new mutation in the mitochondrial tRNA (Ala) gene in a patient with ophthalmoplegia and dysphagia [J]. Neuromusc Disord, 2001, 11 (5) : 481-484.
- [15] Moraes CT, Dimauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome [J]. N Engl J Med, 1989, 320 (20) : 1293-1299.
- [16] 刘祺, 刘靖, 冷颖琳, 等. 线粒体 DNA 单一大片段缺失患者 61 例临床表型和基因型分析 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (5) : 382-389.
- [17] López-Gallardo E, Montoya J, Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion [J]. Mitochondrion, 2009, 9 (5) : 314-317.
- [18] Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2013, 24 (5) : 463-477.
- [19] Thiriez C, Vignal C, Papeix C, et al. Ophthalmoplegia as the presenting muscle-related manifestation of myotonic dystrophy [J]. Rev Neurol, 2010, 166 (5) : 538-541.