

肌萎缩侧索硬化叠加帕金森综合征临床分析

蔡彤彤^{1,2}, 李彦¹, 冯淑君¹, 黄智恒¹, 王丽娟¹, 张玉虎¹

1. 广东省人民医院神经科, 广东省广州市 510080

2. 汕头市中心医院神经内科, 广东省汕头市 515031

摘要: 本文报道了广东省人民医院 2 例肌萎缩侧索硬化叠加帕金森综合征 (ALS-PS) 患者的诊断过程, 通过文献复习分析了肌萎缩侧索硬化叠加综合征 (ALS-Plus) 的临床特征、发病率、预后以及可能的发病机制。例 1 患者表现出运动迟缓和铅管样肌强直的帕金森综合征, 左旋多巴冲击试验阴性, 无嗅觉减退和痴呆, 我们诊断为未分化的 ALS-PS。例 2 患者不仅表现出运动迟缓和铅管样肌强直, 同时还有小脑、自主神经功能受累的表现, 可以归结到 MSA 的诊断, 故诊断为 ALS-MSA。ALS-Plus 约占所有 ALS 患者的 13.6%, 并且较单纯 ALS 患者有更短的生存时间。尽管相关研究尝试为 ALS-Plus 提供合理的解释, 但目前具体发病机制仍不完全清楚, 有待进一步的研究。ALS-Plus 在 ALS 中并不罕见, 但在临床上容易被忽略, 一方面因为 ALS-Plus 对其他系统特别是锥体外系的损伤常常被严重的肌萎缩、肌无力症状所掩盖; 另一方面在于神经科医生仍对其缺乏充分的认识。因此, 我们认为神经科医生应该加强对 ALS-Plus 的认识, 详细的病史和体格检查有助于避免误诊及漏诊。

关键词: 肌萎缩侧索硬化; 帕金森综合征; 肌萎缩侧索硬化叠加综合征

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.005

Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism: An analysis of two cases and literature review

CAI Tong-Tong, LI Yan, FENG Shu-Jun, HUANG Zhi-Heng, WANG Li-Juan, ZHANG Yu-Hu. Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; Department of Neurology, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031, China.

Corresponding author: Zhang Yu-Hu, Email: yhzhangsd@126.com

Abstract: This article reports the diagnostic process for two patients with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism (ALS-PS) in Guangdong Provincial People's Hospital, and analyzes the clinical features, incidence, prognosis, and possible pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis-plus syndrome (ALS-Plus) through literature review. Case 1 presented with parkinsonism of bradykinesia and lead-pipe rigidity, with a negative levodopa challenge test and without hyposmia and dementia; we considered this case as undifferentiated ALS-PS. Case 2 showed the clinical manifestations of bradykinesia and lead-pipe rigidity, as well as cerebellar and autonomic dysfunction, which could be attributed to a diagnosis of multiple system atrophy (MSA), and therefore, we considered this case as ALS-MSA. Among all patients with ALS, those with ALS-Plus accounted for approximately 13.6% and tended to have a shorter survival time than the patients with ALS alone. Related studies have tried to give a reasonable explanation for ALS-Plus, but the pathogenesis of this remains unclear, and further studies are needed for clarification. ALS-Plus is not rare in ALS, but it is easily neglected in clinical practice, as the damage to other systems, particularly the extrapyramidal system, in ALS-Plus is often covered by severe muscle atrophy and muscle weakness, and the neurologists still have no sufficient knowledge of ALS-Plus. Therefore, the awareness of this disease should be improved among neurologists, and detailed medical history and physical examination can help to avoid misdiagnosis and missed diagnosis.

基金项目: 广东省自然科学基金重点项目 (2017B03031105); 广州市民生科技攻关计划项目 (201803010085); 广东省医学科研基金 (A2017317); 国家重点慢病专项项目 (2017YFC1310200); 国家自然科学基金 (81671275)

收稿日期: 2019-01-15; **修回日期:** 2019-05-08

作者简介: 蔡彤彤 (1989-), 男, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事帕金森病研究。

通信作者: 张玉虎 (1975-), 男, 科室副主任, 主任医师, 博士, 教授, 博/硕士生导师, 主要从事帕金森病研究。E-mail: yhzhangsd@126.com。

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; Parkinsonism; amyotrophic lateral sclerosis-plus syndrome

肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 传统上认为是选择性影响脊髓前角细胞、脑干运动神经核、皮质锥体细胞及锥体束的神经系统变性疾病^[1]。除上、下运动神经元外,若同时累及锥体外系、自主神经、小脑等其他系统,则被称为肌萎缩侧索硬化叠加综合征 (amyotrophic lateral sclerosis plus syndrome, ALS-Plus)^[2],但由于缺乏对 ALS-Plus 的认识,加之 ALS 本身肌萎缩、肌无力较严重,其他系统特别是锥体外系的损害较难发现,这导致 ALS-Plus 特别是肌萎缩侧索硬化叠加帕金森综合征 (amyotrophic lateral sclerosis plus parkinsonism, ALS-PS) 在临床上常常被忽略,现报道我院收治的两例 ALS-PS 患者,并通过文献检索和复习进行分析,以期在临床上更好地认识 ALS-Plus,避免误诊及漏诊。

1 病例资料

1.1 例 1 临床资料

患者,女,47 岁,因“进行性四肢乏力 10 月余”于 2018 年 3 月 22 日收治入院,入院 10 月余前开始逐渐出现四肢乏力,初始为左下肢,继而为双上肢,最后累及右下肢,进行性加重,出现持物及行走困难,伴有双侧大腿肌肉颤动、双手肌肉萎缩,体重下降 5 kg,无站立位头晕、夜间喘鸣,无尿频、尿急、排尿困难。

一般体查:体温 36.5℃,脉搏每分钟 75 次,呼吸每分钟 18 次,血压 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。

神经系统体查:意识清楚,面具脸,言语流利,双侧瞳孔及眼球各向活动未见异常,双侧鼻唇沟对称,悬雍垂居中,咽反射存在,舌肌轻度萎缩伴纤颤,伸舌居中,双侧冈上肌、冈下肌及双手大小鱼际肌、骨间肌萎缩,左侧明显,右侧肢体及左上肢肌力 4 级,左下肢肌力 4⁺ 级,四肢肌张力铅管样升高,四肢腱反射亢进,手指捏合、手掌运动、前臂回旋、脚趾和腿部运动缓慢,指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验准确,昂伯式征阴性,双侧深浅感觉正常,双侧霍夫曼征、罗索里莫征、巴彬斯基征、查多克征、奥本海姆征阳性,双侧踝阵挛、髌阵挛(-)。

辅助检查:简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评分 25 分 (小学文化),左旋多巴冲击试验阴性 (改善率 0%),嗅觉功能检测正

常。血尿便常规、血生化、凝血、甲状腺功能、心肌标志物、风湿免疫、肿瘤标志物及副肿瘤综合征相关抗体检测未见异常。头颅及颈椎 MR 未见明显异常。

神经电生理检查提示:左侧小指展肌、左侧拇短展肌、左右胫前肌、右侧第一骨间背侧肌、T10 脊旁肌见自发电位;左侧小指展肌、左侧示指伸肌、左侧部分三角肌及胸锁乳突肌、左右胫前肌、右侧第一骨间背侧肌运动单位时限延长;左侧小指展肌、右侧第一骨间肌背侧肌募集欠佳。

根据中华医学会神经病学分会 ALS 诊断标准^[1]临床确诊为 ALS。患者同时还有运动迟缓、四肢肌张力铅管样升高等表现,符合 PS 三个核心运动症状中的两项 (运动迟缓和肌强直),满足必备项运动迟缓,因此我们考虑患者同时合并有 PS。

1.2 例 2 临床资料

患者,男,63 岁,因“左侧肢体震颤、行动迟缓、站立不稳 5 年”于 2011 年 11 月 1 号收治入院,5 年前患者开始出现左侧肢体静止性震颤、行精细动作时明显,并有运动迟缓、肢体僵硬,精细动作如扣扣子、写字、持筷不灵活,行走及站立不稳并多次摔倒致肩关节骨折,症状逐渐加重。患者自患病以来,无站立位头晕、夜间喘鸣,时有饮水呛咳,言语含糊、尿频、尿急、排尿困难、勃起功能障碍明显。

一般体查:体温 36.8℃,脉搏每分钟 85 次,呼吸每分钟 20 次,血压 115/65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。

神经系统体查:意识清楚,双侧瞳孔及各向运动未见异常,双侧鼻唇沟对称,右侧面部肌肉颤动,悬雍垂居中,咽反射存在,舌肌轻度萎缩及纤颤,伸舌居中,四肢肌肉萎缩,以大小鱼际、骨间肌明显,四肢及躯干肌肉可见肌束颤动,右侧肢体肌力 5⁺ 级,左侧肢体肌力 4 级,四肢肌张力铅管样增高,左侧肢体静止性震颤,左侧指鼻试验及跟膝胫试验欠准,左手轮替动作减慢、幅度减少,昂伯式征 (+) 并向左倾倒,四肢腱反射亢进,双侧踝阵挛、髌阵挛阳性,双侧罗索里莫征、巴彬斯基征、查多克征阳性。

辅助检查:中国修订韦氏成人智力量表:总智力比同年龄 91.9% 的人好。左旋多巴冲击试验阴性 (改善率 9%)。卧立位血压:平卧位基础血压

111/60 mmHg, 站立 1 min 血压 124/75 mmHg, 站立 3 min 血压 122/72 mmHg, 站立 5 min 血压 125/79 mmHg。血尿便常规、血生化、甲状腺功能、心肌标志物、风湿免疫及肿瘤标志物未见明显异常。泌尿系 B 超: 双肾、输尿管、膀胱、前列腺未见明显异常。膀胱残余尿量 100 ml, 尿动力检查: 最大尿流率 10.6 ml/s (正常值大于 15 ml/s)。头颅及颈椎 MR 未见明显异常。PET-CT 脑糖代谢显像: 脑形态、结构及脑功能代谢未见明显异常。

神经电生理检查提示: 左侧拇短外展肌出现较多纤颤电位及正锐波, 左右胫前肌、左侧小指外展肌、舌肌、T7 脊旁肌出现少量纤颤电位及正锐波; 左侧拇短外展肌、小指外展肌、肱二头肌、T7 脊旁肌、左右胸锁乳突肌、胫前肌运动单位时限延长、波幅增高, 募集电位呈单纯相。

由于患者存在左旋多巴反应不良的帕金森综合征及小脑功能障碍, 无其他原因可以解释的尿频、尿急、排尿困难及勃起功能障碍, 根据 Gilman 诊断标准^[3], 临床诊断为可能的多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA); 同时, 还有四肢肌肉萎缩、肌束颤动及舌肌萎缩等表现, 肌电图符合 ALS 诊断标准, 因此, 除诊断为 ALS-PS 外, 还可以将锥体外系、小脑、自主神经的症状一起归结到 MSA 的诊断。

2 结果和讨论

例 1 患者无静止性震颤, 行左旋多巴冲击试验没有应答, 嗅觉功能检测正常, 没有睡眠障碍、便秘、情绪改变等非运动症状, 不能满足帕金森病的临床诊断标准^[4], 该患者无法诊断为 Brait-Fahn-Schwartz 病^[5]。BFS 病即 ALS 叠加帕金森病, 具有典型帕金森综合征, 并且对左旋多巴具有良好的应答, 部分还具有阳性家族史^[6]。患者 MMSE 评分正常, 无认知功能减退主诉, 缺乏痴呆主客观依据, 可以排除肌萎缩侧索硬化 - 帕金森综合征 - 痴呆复合征 (amyotrophic lateral sclerosis parkinsonism dementia complex, ALS-PDC)^[7] 的诊断, 故患者最终被诊断为未分化的 ALS-PS, 即 PS 不能归结到具体的疾病诊断上去。例 2 患者除叠加有 PS 外, 同时有小脑、自主神经功能受累的表现, 可以归结到 MSA 的诊断上去, 故最终诊断考虑为 ALS-MSA。

依据 EI Escorial 修订的 ALS 诊断标准, 除上、下运动神经元外, 若同时累及锥体外系、自主神经、小脑等其他系统, 则被称为 ALS-Plus。McCluskey

等^[8]分析宾夕法尼亚大学综合临床数据库的 ALS 患者发现, ALS-Plus 占有所有患者的 13.6%, 其中眼球运动异常占 84%, 锥体外系统异常占 22.7%, 自主神经功能障碍占 4.53%, 小脑障碍占 1.13%。笔者统计了 2008 年 11 月 ~ 2018 年 12 月于广东省人民医院住院的所有 ALS 患者, 仅有 2 例患者被诊断为 ALS-Plus, 这与宾夕法尼亚数据库的分析结果相去甚远, 推测是因为缺乏对 ALS-Plus 的认识, 加之 ALS 本身肌萎缩、肌无力症状严重, 其他系统特别是锥体外系的受损常常被忽略, 导致 AL 临床上的高漏诊率, 虽然上述两个病例都有叠加 PS, 但例 2 同时累及小脑系统及自主神经更为罕见。

数据库分析还提示, ALS-Plus 患者致病性基因突变的概率单纯 ALS 患者的两倍, 这显著地缩短了 ALS-Plus 患者的存活时间, 分析结果与 C9orf72 基因扩增导致 ALS 患者更低生存率的研究结果^[9]相吻合。ALS-Plus 患者的预后较单纯 ALS 患者的预后更差, 可能源于更多的致病性基因突变。

那么, ALS-Plus 的发病机制是什么? 在额颞叶痴呆和家族性 ALS 发现共有的 TDP-43 基因^[10]启发了人们对 ALS-Plus 的后续认知。Brettschneider 等^[11]通过 TDP-43 泛素包涵体将 ALS 划分为 4 个阶段, 第一阶段累及运动皮质、脑干运动神经核 V、VII、X、XII 以及脊髓 α -运动神经元; 第二阶段累及前额新皮质 (额中回)、脑干网状系统、小脑前核和红核; 第三阶段扩展至前额叶、中央后回和纹状体; 第四阶段则侵犯到颞叶前内侧, 包括海马。Verde 等^[12]也认为 ALS 实际上一种多系统受累的神经退行性疾病, 其病理模型始源于初级运动皮质并通过神经轴突逐渐扩散至下运动神经元及皮质下结构。阶段及病理模型假说试图为 ALS-Plus 提供了病理学证据, 当 ALS 发展至第三阶段累及锥体外系时, 便可出现 PS, 但例 2 患者的发病顺序并不完全遵循阶段假说。单就 ALS-PS 而言, 神经递质研究似乎更具说服力, Vermeiren 等^[13]认为, ALS-PS 源于中缝核损伤导致 5-HT 减少。一方面引起谷氨酸释放的抑制性控制丧失, 大量谷氨酸释放, 从而导致运动神经元损伤; 另一方面因为 5-HT 减少造成基底节 - 皮质 - 丘脑环路失调, 从而引起 PS, 这在一定程度上解释了 ALS-PS 的发病机制, 有望以此为 ALS-PS 治疗提供新的靶点。

目前, ALS-Plus 发病机制尚未完全明确, ALS-Plus 比单纯 ALS 患者的预后更差, ALS-Plus 在 ALS

中并不罕见,但较少见诸报道,这可能与我国缺乏对 ALS-Plus 的认识有关。传统上将 ALS 定位为一种选择性累及上下运动神经元的神经退行性疾病,但最新的研究认为 ALS 存在多系统受累,ALS 特别是 ALS-Plus 的临床表型具有很大的异质性^[14]。目前,国际上已提出 ALS-Plus 的诊断标准,然而搜索

万方医学数据库,国内仅有 6 例疑似 ALS-PS 的报道(表 1),并且没有明确提出 ALS-Plus 的概念。因此,本文通过两例 ALS-PS 的诊治过程,强调了在临床工作中加强对 ALS-Plus 的认识,规范疾病的诊断,将有助于避免误诊及漏诊,同时为以后 ALS-Plus 的系统研究提供便利。

表 1 目前国内已报道可能为 ALS-PS 的文獻

年份	诊断名称	年龄(岁)/性别	家族史	首发症状	是否为帕金森病	美多巴疗效
2000 ^[15]	肌萎缩侧索硬化症合并帕金森病	60/男	无	双下肢僵硬、行走困难	未明确	未提及
2000 ^[16]	肌萎缩侧索硬化症合并帕金森病	56/女	未提及	左下肢麻木、无力、萎缩	未明确	未提及
2015 ^[17]	肌萎缩侧索硬化症合并帕金森病	67/男	未提及	左侧肢体运动迟缓	否	有效
2016 ^[18]	肌萎缩侧索硬化合并帕金森病	59/男	无	双手抖动	是	有效
2018 ^[19]	多系统萎缩合并肌萎缩侧索硬化	58/女	无	走路不稳	否	有效
2018 ^[19]	多系统萎缩合并肌萎缩侧索硬化	71/男	无	运动迟缓	否	有效

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 531-533.
- [2] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(5): 293-299.
- [3] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Neurology, 2008, 71(9): 670-676.
- [4] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [5] Brait K, Fahn S, Schwarz GA. Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease[J]. Neurology, 1973, 23(9): 990-1002.
- [6] Belin J, Gordon PH, Guennoc AM, et al. Brait-Fahn-Schwarz disease: the missing link between ALS and Parkinson's disease[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2015, 16(1-2): 135-136.
- [7] Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): an update[J]. Mov Disord, 2005, 20(Suppl 12): S108-S113.
- [8] McCluskey L, Vandriel S, Elman L, et al. ALS-Plus syndrome: non-pyramidal features in a large ALS cohort[J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1-2): 118-124.
- [9] Miltenberger-Miltenyi G, Conceicao VA, Gromicho M, et al. C9orf72 expansion is associated with accelerated decline of respiratory function and decreased survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(1): 118-120.
- [10] 王建宇,沈宏锐. 肌萎缩侧索硬化的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(2): 172-175.
- [11] Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Ann Neurol, 2013, 74(1): 20-38.
- [12] Verde F, Del KT, Braak H, et al. The multisystem degeneration amyotrophic lateral sclerosis - neuropathological staging and clinical translation[J]. Arch Ital Biol, 2017, 155(4): 118-130.
- [13] Vermeiren Y, Janssens J, Van Dam D, et al. Serotonergic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease: Similar Mechanisms, Dissimilar Outcomes[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 185.
- [14] Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(11): 661-670.
- [15] 石力. 帕金森-肌萎缩侧索硬化复合征随访 5 年[J]. 脑与神经疾病杂志, 2000, 8(2): 124.
- [16] 张巍,梁战华,雷征霖. 肌萎缩侧索硬化症合并帕金森病 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2000, 13(3): 164.
- [17] 胡雅娉,郭宇,胡艺洁,等. 帕金森综合征合并肌萎缩侧索硬化症一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(10): 838-840.
- [18] 刘向一,郑梅,张英爽,等. Brait-Fahn-Schwartz 病一例[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(6): 484-485.
- [19] 袁晓利,田玉玲. 多系统萎缩合并运动神经元病 2 例并文献复习[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(1): 72-76.