

神经内科疾病 救治学

(下) 徐 谦等◎主编

神经内科疾病救治学

(下)

徐 谦等◎主编

第十章

神经系统遗传性疾病

第一节 遗传性共济失调

遗传性共济失调 (hereditary ataxia, HA) 是指由遗传因素所致的以共济运动障碍、辨距不良为主要临床表现的一大类中枢神经系统变性疾病, 约占神经遗传病的 10% ~ 15%。虽然其临床症状复杂, 交错重叠, 具有高度的遗传异质性和分类困难, 但具有世代相传的遗传背景、共济失调的临床表现及脊髓、小脑、脑干损害为主的病理改变三大特征。除了脊髓、小脑和脑干及其传导纤维是主要病变部位外, 其他如脊神经、颅神经、交感神经、基底节、丘脑、丘脑下部、大脑皮质等均可受累。还可伴有其他系统异常, 如骨骼、眼、前庭、耳蜗、心脏、内分泌及皮肤病变等。发病年龄多在 20 ~ 40 岁, 但也有婴幼儿及老年发病者。遗传方式主要呈常染色体显性遗传, 也可呈常染色体隐性遗传、X 连锁遗传, 散发病例也不少见。主要临床表现有小脑性共济失调、辨距不良、构音障碍、眼球震颤、眼肌麻痹、锥体束征、锥体外系征等, 还可伴有非神经系统表现如骨骼畸形、突眼、内分泌失调、心肌肥厚及传导阻滞等。大部分遗传性共济失调的病因和发病机理尚未阐明, 酶缺乏、生化缺陷、三核苷酸动态突变、线粒体功能缺陷、DNA 修复功能缺陷等与发病有关。近来的研究证实多聚谷氨酰胺的毒性作用是引起这类遗传性神经变性病的共同机制。遗传性共济失调主要根据患者的临床特征、遗传方式和生化改变来分类。常染色体显性小脑共济失调 (autosomal dominant cerebellar ataxia ADCA) 是一大组遗传异质性疾病, 近年来大部分亚型的基因已被克隆和测序, 弄清了三核苷酸重复序列动态突变, 即致病基因内三核苷酸如 CAG 的拷贝数逐代增加的突变是致病原因, 其病理改变以小脑、脊髓和脑干变性为主, 故称为脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA), 根据其临床特点和基因定位可分为 SCA₁₋₂₁ 种亚型 (SCA₉、SCA₁₅、SCA₁₈ 和 SCA₂₀ 尚未定位)。

一、Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调 (Friedreich ataxia, FRDA) 也称少年脊髓型共济失调, 由 Friedreich (1863 年) 首先报道。少年期缓慢起病, 男女均受累, 症状进行性加重。主要临床特征为进行性姿势和步态共济失调、构音障碍、腱反射消失、深感觉丧失、Babinski 征阳性等神经系统症状和体征, 常伴有心脏损害、糖尿病、骨骼畸形等非神经系统表现。多数患者病后 15 年左右需用轮椅, 通常死于心力衰竭或糖尿病晚期并发症。病理改变主要在脊髓后索、侧索及心肌。

（一）流行病学

本病为最常见类型的常染色体隐性共济失调症，发病率为2~4/10万，在欧洲、中东、南亚和北美发病率较高。人群中携带者频率为1/60~1/100。撒哈拉以南的非洲（Sub-Saharan Africa）和美洲土著人群中未有该病的报道。国内郑兆龄于1957年首次报告1例，后来陆续有十余篇报道，多与典型的Friedreich共济失调有所不同，缺乏病理和基因学的证实。

（二）病因和发病机制

Friedreich共济失调是位于9号染色体长臂（9q13-21.1）的FRDA基因缺陷所致。Chamberlain（1988年）将FRDA基因定位在9q13-21.1，Campuzano（1996年）克隆了FRDA基因（X25）基因3'端部分序列，并发现在一个内含子序列上有GAA重复顺序异常扩增。Carvajal（1996年）克隆了整个FRDA基因（STM7基因）的全长cDNA，发现动态突变的GAA重复顺序位于18号内含子。正常人GAA重复42次以下，95%以上的患者重复66~1700次，扩增的GAA形成的异常螺旋结构可抑制基因转录。引起突变的原因尚不清楚，可能与基因内单个碱基的置换或丢失有关。FRDA基因组跨度为450kb，含有24个外显子，编码的蛋白产物主要分布于脊髓、心脏、小脑、骨骼肌及肝脏等细胞的线粒体的内膜。FRDA基因编码产物与人类胎盘4-磷脂酰肌醇蛋白激酶有较大的同源性，可调控4,5-二磷酸磷脂酰肌醇的合成，后者参与机体细胞之间多种信号传递，执行分泌调节、细胞分化、细胞繁殖等生理功能。当FRDA基因中的GAA重复次数超过66次时，影响了基因的转录而使其蛋白产物减少及在脊髓、小脑和心脏等部位的细胞分化、代谢障碍而发病。

（三）临床表现

临床特征为进行性姿势和步态共济失调、伴构音障碍、腱反射消失、深感觉丧失，其主要临床表现如下：

（1）通常8~15岁隐匿起病，偶见婴儿和50岁以后起病者。

（2）首发症状为双下肢共济失调，行走不稳、步态蹒跚、左右摇晃、易于跌倒；继而发展到双上肢共济失调，动作笨拙、辨距不良、取物不准和意向性震颤；常有言语不清或爆发性语言、心慌气短、心绞痛、心力衰竭、视听力减退、反应迟钝。

（3）查体可见水平眼震，垂直性和旋转性眼震较少，双下肢肌无力，肌张力低，跟膝胫试验和闭目难立征阳性，下肢音叉震动觉和关节位置觉减退是早期体征；后期可有Babinski征、肌萎缩，偶有括约肌功能障碍。约85%有心律紊乱、心脏杂音、下肢水肿，10%~20%伴有糖尿病，25%患者有视神经萎缩，75%有上胸段脊柱畸形，50%有弓形足、马蹄内翻足。

（4）通常起病15年后不能行走，多于40~50岁死于感染或心脏病。

（四）实验室检查及特殊检查

该病主要的实验室检查包括与心脏、肌肉病理改变和糖尿病诊断相关的项目。

（1）影像学检查：骨骼X片可见骨骼畸形；CT或MRI示脊髓变细、萎缩，小脑和脑干受累较少。

（2）心电图检查：常有T波倒置、心律紊乱及传导阻滞；超声心动图示心室肥大、梗阻；肌电图示感觉传导速度减慢；视诱发电位波幅下降。

(3) 血生化检查: 可见血糖升高或糖耐量异常; 血丙酮酸升高; 血丙酮酸脱氢酶活性降低。

(4) 脑脊液检查: 可见蛋白正常或轻度升高。

(5) 神经肌肉活检: 可见有神经纤维脱髓鞘及轴索断裂, 有神经源性肌萎缩等非特异性改变。

(6) 基因检查: 用长片段 PCR 扩增技术扩增含 GAA 重复顺序结构在内的 FRDA 基因 18 号内含子区域或 DNA 测序分析 FRDA 基因 18 号内含子, GAA 重复大于 66 次。

(五) 诊断和鉴别诊断

儿童或少年期起病, 逐渐从下肢向上肢发展, 出现进行性共济失调, 行走不稳、动作笨拙、构音障碍、眼震、下肢振动觉、位置觉消失、膝踝反射消失和 Babinski 征; MRI 显示脊髓萎缩, 通常可以诊断。如有心脏损害、脊柱侧凸、弓形足、糖尿病及 FRDA 基因 GAA 异常扩增可确诊。

该病需要和下列疾病相鉴别。

(1) 维生素 E 缺乏的共济失调 (ataxia with isolated vitamin E deficiency, AVED): 因有典型的共济失调症状 (也有称之为 Friedreich 综合征) 需与 Friedreich 共济失调鉴别。但该病为 2~25 岁起病, 除有共济失调的症状外, 头部震颤较明显, 血清维生素 E 缺乏, 用维生素 E 治疗效果较好。

(2) 棘状细胞病 (acanthocytosis): 又称无 β -脂蛋白血症, 因常染色体隐性遗传、共济失调的表现需与 Friedreich 共济失调鉴别。但该病以儿童或青年期起病的共济失调或舞蹈样不自主运动为特征, 伴周围神经、视网膜及肠道症状, 周围血中红细胞形态异常, 棘状细胞比例增多, β -脂蛋白缺失。治疗以控制长链脂肪酸和补充中链脂肪酸, 并辅以维生素 E、维生素 A 等有一定效果。

(3) 共济失调性毛细血管扩张症 (ataxia telangiectasia, AT): 又称 Louis-Bar 综合征, 因共济失调、构音障碍、膝反射减弱、病理征阳性需与 Friedreich 共济失调鉴别。但该病多在婴幼儿起病, 约 4~6 岁时结膜、眼睑、面颊相继出现毛细血管扩张可与之鉴别。

(4) 腓骨肌萎缩症: 可在少年期发病, 缓慢发生的双下肢无力、肌肉萎缩, 有弓形足需与不典型的 Friedreich 共济失调鉴别。但该病无明显的共济失调易与之鉴别。

(六) 治疗

目前尚无特效治疗, 轻症患者给予支持疗法, 进行功能锻炼, 重症者可手术矫正治疗马蹄内翻足、弓形足等畸形, 用胞二磷胆碱、毒扁豆碱可有一定的疗效。心功能不全和糖代谢障碍的对症治疗也很重要。

(七) 预后

总的来说本病预后不佳, 多数患者病后 15 年左右需用轮椅, 通常死于心衰 (90%) 或糖尿病 (10%) 等晚期并发症。死亡年龄在 21~69 岁, 平均 (37 ± 14) 岁。

二、脊髓小脑性共济失调

脊髓小脑性共济失调 (SCA) 是遗传性共济失调的主要类型, 包括 SCA_{1~21}。其共同特

征是中年发病、常染色体显性遗传和共济失调。多于青少年期和中年期发病,大多数呈常染色体显性遗传,极少数为常染色体隐性遗传或X连锁遗传。病理改变以小脑、脊髓和脑干变性为主,其机制与多聚谷氨酰胺选择性损害小脑、脊髓和脑干有关。近年来大部分SCA亚型有了明确的基因定位和克隆,有20余种基因型,以SCA₃/MJD最常见,约占50%。测序发现SCA多为基因内编码谷氨酰胺的CAG重复顺序扩增而致病。临床表现除小脑性共济失调外,可伴有眼球运动障碍、慢眼运动、视神经萎缩、视网膜色素变性、锥体束征、锥体外系征、肌萎缩、周围神经病和痴呆等。

(一) 流行病学

SCA患病率约为8/10万~12/10万。SCA各亚型在不同地区人群中的发病率不同,如SCA₃/MJD(Machado-Joseph disease)在世界各地几乎都有发现,是最常见类型的SCA,且SCA₃/MJD占遗传性共济失调的比例在许多地区也很高,如葡萄牙人的SCA₃占ADCA(autosomal dominant cerebellar ataxia,常染色体显性小脑性共济失调)的74%,我国人群占48.23%;而SCA₂占ADCA中的比率在印度、古巴、韩国人中很高;英国、德国人多见SCA₆;瑞典和芬兰人的SCA₇是最为常见的ADCA。

(二) 病因和发病机制

SCA是由相应的基因外显子CAG拷贝数异常扩增产生多聚谷氨酰胺所致(SCA₈除外)。每一SCA亚型的基因位于不同的染色体,有不同的基因结构和突变部位,例如,SCA₁基因位于染色体6q22-23,基因组跨度450kb,cDNA长11kb,含有9个外显子,编码816个氨基酸残基组成ataxia-1蛋白,该蛋白位于细胞核;CAG突变位于第8号外显子,其扩增的拷贝数为40~83,正常人为6~38。而SCA₃(也称MJD)基因位于染色体14q24.3-32,至少含有4个外显子,编码960个氨基酸残基组成ataxia-3蛋白,分布在细胞质中;CAG突变位于第4号外显子,扩增后的拷贝数介于61~89之间,正常人为12~41;SCA₃是我国最常见的SCA亚型。SCA₂、SCA₄₋₈和SCA₁₀均已基因定位和克隆。

SCA有共同的突变机制,即外显子中CAG拷贝数异常扩增,产生多聚谷氨酰胺链,获得新的毒性功能,共同的突变机制也造成SCA各亚型的临床表现雷同的原因。然而,SCA各亚型的临床表现仍有差异,如有的伴有眼肌麻痹,有的伴有视网膜色素变性,病理损害的部位和程度也有所不同,这提示除了多聚谷氨酰胺毒性作用之外,可能还有其他因素参与发病。SCA病理肉眼可见小脑半球和蚓部萎缩,小脑重量减轻;脑干萎缩变小,以脑桥及下橄榄核明显;脊髓的颈段和上胸段明显萎缩。镜下主要为小脑、脑桥、下橄榄核萎缩,细胞脱失伴胶质增生。小脑浦肯野细胞脱失,颗粒细胞数量明显减少,小脑上脚和齿状核细胞变性。基底核及脑神经运动核(Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅻ)细胞变性脱失;脊髓Clarke柱、脊髓前角细胞和后柱细胞均可受累;小脑白质及三对小脑脚纤维脱髓鞘,橄榄小脑束、桥小脑束、橄榄脊髓束、皮质脊髓束及脊髓小脑束纤维脱髓鞘或轴索变性。SCA共同的病理改变主要是小脑、脑干脊髓变性和萎缩,但各亚型也有其特点,如SCA₁主要是小脑、脑干的神经元丢失,脊髓小脑束和后索受损,很少累及黑质、基底节及脊髓前角细胞;SCA₂以下橄榄核、桥脑、小脑损害为重;SCA₃主要损害桥脑和脊髓小脑束;SCA₇的特征是视网膜神经细胞变性。

(三) 临床表现

SCA 是高度遗传异质性疾病, 各亚型的症状相似, 交替重叠, 其共同临床表现如下:

(1) 一般在 30~40 岁隐匿起病, 缓慢进展, 但也有儿童期及 70 岁起病者。

(2) 首发症状多为下肢共济失调, 走路摇晃、突然跌倒、发音困难; 继而出现双手笨拙、意向性震颤、眼震、眼慢扫视运动、痴呆和远端肌萎缩; 检查可见肌张力障碍、腱反射亢进、病理反射阳性、痉挛步态和震颤觉、本体感觉丧失。

(3) 均有遗传早现现象, 即在同一 SCA 家系中发病年龄逐代提前, 症状逐代加重, 是 SCA 非常突出的表现。一般起病后 10~20 年患者不能行走。

(4) 除了上述共同的症状和体征外, 各亚型也各具各自的特点而构成不同的疾病。如 SCA₁ 的眼肌麻痹, 尤其上视不能较突出; SCA₂ 的上肢腱反射减弱或消失, 眼慢扫视运动较明显; SCA₃ 的肌萎缩、肌阵挛、面肌及舌肌纤颤、眼睑退缩形成凸眼; SCA₄ 的音叉振动觉、关节位置觉消失、针刺觉减退、跟腱反射消失; SCA₅ 病情进展非常缓慢, 单纯的小脑共济失调的症状也较轻; SCA₆ 的早期大腿肌肉痉挛、下视眼球震颤、复视和位置性眩晕; SCA₇ 的特征性症状是视力减退或丧失, 视网膜色素变性, 心脏损害也较突出; SCA₈ 常婴幼儿期起病, 发音困难、行走不能、癫痫发作; SCA₉ 为共济失调伴癫痫发作; SCA₁₀ 的纯小脑征和癫痫发作; SCA₁₁ 病程缓和, 腱反射亢进; SCA₁₂ 早期有手臂震颤, 晚期有痴呆; SCA₁₃ 儿童期发病, 精神发育迟缓; SCA₁₄ 早期出现肌阵挛等。

(四) 实验室检查及特殊检查

肌电图, 体感、脑干、视诱发电位检查对 SCA 的损害部位及程度的确认非常重要, 有利于对疾病的早期诊断。

(1) 影像学检查: 对患者的头颅 MRI 检查可以有效发现 SCA 患者脑干与小脑的形态学改变, 显示小脑和脑干萎缩, 尤其是桥脑和小脑中脚萎缩, 各 SCA 亚型的 MRI 表现有所不同。

(2) 生理检查: 脑干诱发电位可异常, 肌电图示周围神经损害。

(3) 基因检查: 目前 SCA_{1-3, 6-8, 12, 17} DRPLA 基因已获鉴定, 可以通过 PCR 扩增判断 CAG 拷贝数目加以诊断, SCA_{4-5, 10-11, 13-16, 18-19, 21-22} 尚需通过紧密连锁的微卫星标记的单体型 (Haplotype) 分析并经连锁软件计算得出诊断。由于 SCA 的高度遗传异质性, 分子遗传学检查结果尚难有效预见起病时间、病情严重性及疾病发展进程等。

(4) 细胞病理检查: 不同亚型的表现不同, 例如 SCA₆ 表现为小脑皮质 Purkinje 细胞变性, 颗粒神经元、齿状核神经元中度脱失, 下橄榄核神经元轻、中度脱失。而 SCA₃ 的病理改变非常广泛, 通常以脊髓小脑束、齿状核、脑桥、前庭核、下丘脑及锥体外系结构包括黑质、红核、苍白球、路易体的变性为特征, 另外包括脑神经运动核、脊髓前角细胞、Clarke 柱和中间外侧柱在内的神经细胞脱失, 而小脑皮质、大脑皮质和下橄榄核正常。

(五) 诊断和鉴别诊断

根据典型的共性症状, 结合 MRI 检查发现小脑、脑干萎缩, 排除其他累及小脑和脑干的变性病即可确诊。虽然各亚型具有特征性症状, 但临床上仅根据症状体征确诊为某一亚型仍不准确 (SCA₇ 除外), 均应进行基因诊断, 用 PCR 方法可准确判断其亚型及 CAG 扩增次数。不典型病例需与多发性硬化、CJD 及感染引起的共济失调鉴别。

（六）治疗

迄今尚无特效治疗，主要缓解症状的对症治疗如下：

（1）药物治疗：左旋多巴可缓解强直及其他帕金森症状，氯苯胺丁酸可减轻痉挛，金刚烷胺改善共济失调，毒扁豆碱或胞二磷胆碱可减轻走路摇晃、眼震等，共济失调伴肌阵挛首选氯硝西泮，可试用神经营养药如 ATP、辅酶 A、肌苷和 B 族维生素等。

（2）手术治疗：可行视丘损毁术。

（3）理疗、康复及功能锻炼也有益处。

（七）预后

因无有效的治疗方法，对症治疗不能改变病程的进展，故预后不良。遗传咨询和产前诊断可减少患儿的出生。

（徐 慧）

第二节 结节性硬化症

结节性硬化症又称 Bourneville 病，主要临床特征为面部皮脂腺瘤、癫痫发作和智能减退。患病率为 1/2 万 ~ 30 万，男：女约为 3 : 1。

一、病因和发病机制

遗传可能为主要病因，散发病例仅占少数。遗传方式以常染色体显性遗传为主。近年来分子生物学研究发现四个结节性硬化症候选基因，分别位于：9q34.1 ~ q34.2、11q14 ~ q23、12q22 ~ q24.1 及 16p13。本病发病机制不详，推测本病可能因基因突变导致基因产物 tuberlin 失活而引起神经外胚层、中胚层和内胚层畸形发育。遗传学多表现为常染色体显性遗传，少数呈散发。本病存在遗传异质性。

二、病理

结节直径超过 3cm 者可表现巨脑回畸形。①分布于大脑半球灰质和白质、额叶多见，脑室室管膜下的小结节可以阻塞侧脑室孔、第三脑室等引起脑积水。②皮肤：皮脂腺瘤，由扩张的血管和结缔组织过度增生组成，真皮中有聚集成群的上皮细胞，皮下组织内可见毛囊和汗腺异位。另一些皮肤改变是鳞鱼皮斑、甲下纤维瘤、叶状白斑。③眼底：视网膜晶状体瘤，为未分化的成胶质细胞过度增生。④骨骼：骨质硬化和囊性变，全身骨骼均可受累。⑤内脏肿瘤：在心脏、肾、甲状腺、胃肠道、肝等器官发现错构瘤。

三、临床表现

1. 皮肤损害 最具特征意义。约 88% 的患者具有面部皮脂腺瘤，呈蝶形分布于口鼻三角区，为对称、散在针头大小的粉红或淡棕色透亮的腊状丘疹，按之不褪，质地坚硬。多在 4 ~ 5 岁出现，随年龄增长而丘疹逐步增多，青春期后融合成片。

2. 神经系统损害

（1）癫痫：70% ~ 100% 的患者有癫痫发作，在皮肤损害和颅内钙化之前即可出现。智

能正常的 70% 有癫痫发作，而智能不正常者癫痫发作几乎达 100%。少数仅有癫痫而无其他临床表现。

(2) 智能减退：约占 55%，多数在 5 岁以前已有癫痫发作，仅少数无癫痫发作而有智能减退。常伴有行为异常、情绪不稳、易冲动，少数出现精神症状。

(3) 神经系统阳性体征：少数患者可有神经系统阳性体征，如肌张力减退或增高，肢体瘫痪，锥体外系症状及小脑性共济失调。

(4) 颅内压增高：极少数患者因室管膜下小结节阻塞脑脊液通路，或并发脑室内星形细胞瘤而阻塞室间孔等引起颅内压增高。

3. 眼部症状 约半数左右患者伴发视网膜晶体瘤。通常位于眼球后极，呈黄色或灰黄色面略带闪光，大小约为视盘的 $1/2 \sim 2$ 倍，少数可突然失明。

4. 骨骼病变 主要是骨质硬化及囊性变，少数合并脊柱裂、多趾畸形和髓关节先天性脱臼。

5. 内脏损害 以肾肿瘤最常见，其次为心脏横纹肌瘤。另外，其他脏器均有损害。

四、电生理和影像学检查

1. 影像学检查 头颅平片可见脑内结节性钙化和因巨脑回畸形而导致的巨脑回压迹，头颅 CT 检查能发现较小结节，并显示其部位和大小以及脑室的改变。

2. 脑电图检查 有婴儿痉挛发作者可见高幅失节律脑电图，合并其他类型发作者也有相应的放电。

五、诊断

1992 年 Roach 等提出了结节性硬化的诊断标准：

1. 主要特征 ①面部血管纤维瘤。②多发性指（趾）甲下纤维瘤。③大脑皮质结节（组织学证实）。④室管膜下结节或巨细胞形星形细胞瘤。⑤突入脑室内的多发性室管膜下钙化结节（影像学证实）。⑥多发性视网膜星形细胞瘤。

2. 次要特征 ①一级亲属受累。②心脏横纹肌瘤（组织学或影像学证实）。③其他视网膜错构瘤或脱色斑。④脑内结节（影像学证实）。⑤非钙化性室管膜下结节（影像学证实）。⑥鲨皮斑。⑦前额斑。⑧肺淋巴血管平滑肌瘤（组织学证实）。⑨肾血管平滑肌脂肪瘤（影像学或组织学证实）。⑩多囊肾（组织学证实）。

3. 辅助特征 ①色素减退斑。②皮肤叶状白斑。③多囊肾（影像学证实）。④乳牙或恒牙散在釉质斑。⑤直肠多发性错构瘤性息肉（组织学证实）。⑥多发性骨囊肿（影像学证实）。⑦肺淋巴血管平滑肌瘤（影像学证实）。⑧大脑白质异位症（影像学证实）。⑨牙龈纤维瘤。⑩其他器官的错构瘤（组织学证实）。⑪婴儿痉挛症。

根据上述特征，将结节性硬化症分为：①肯定的结节性硬化症：具备 1 条主要特征，或 2 条次要特征，或 1 条次要特征和 2 条辅助特征。②可能的结节性硬化症：具备 1 条次要特征和 1 条辅助特征，或 3 条辅助特征。③可疑结节性硬化症：具备 1 条次要特征，或 2 条辅助特征。皮肤和眼底表现典型时可不需组织学证实。

六、治疗

1. 控制癫痫发作 给予抗癫痫治疗，对婴儿痉挛症可给予 ACTH，或泼尼松、硝基安定及妥泰治疗。对药物治疗无效的可采取手术治疗。
2. 手术治疗 适于局灶性巨大脑回或阻塞脑室系统的皮质或脑室结节。
3. 面部整容 面部皮脂腺瘤可采用液氮冷冻或移动式接触冷冻法，分期分区治疗，也可采用电灼方法。

(徐 慧)

第三节 神经纤维瘤病

多发性神经纤维瘤病为源于神经嵴细胞异常导致的多系统损害的常染色体显性遗传病，目前根据临床表现、分子生物学特点分为 I 型神经纤维瘤病 (NFI) 和 II 型神经纤维瘤病 (NF II) 即双侧听神经瘤。

一、I 型神经纤维瘤病

NFI 的主要临床特点为皮肤牛奶咖啡斑和多发神经纤维瘤。约 50% ~ 70% 有家族遗传史，30% ~ 50% 为散发病例，国外患病率为 1/3 500。

1. 病因和发病机制 NF I 为常染色体显性遗传病，其发病机制尚未完全清楚，在一些病例中，由于 NF I 基因突变导致基因产物失活或水平降低，将导致细胞生长的失控。

2. 临床表现

(1) 皮肤色素沉着：为最早期的临床表现，往往在出生时即已存在，因其颜色而被称为牛奶咖啡斑。通常好发于躯干，随年龄增长有增多、扩大的趋势。需强调有 6 个以上牛奶咖啡斑，且青春期前直径超过 5mm、青春期后 15mm 以上方可诊断本病。此外，腋窝、腹股沟雀斑也是本病皮肤表现的特征之一。

(2) 多发性神经纤维瘤：于儿童后期出现，其数量的增加也受青春期和妊娠的影响。皮肤纤维瘤和纤维软瘤主要分布于躯干、面部，也可累及四肢。脑神经纤维瘤以听神经瘤最常见，其次累及三叉神经、舌咽神经、迷走神经、副神经以及舌下神经，部分累及脊髓和周围神经干。

(3) 眼部损害：裂隙灯下见虹膜上粟粒状、棕黄色圆形小结节，此为 Lisch 结节，又称虹膜错构瘤，为本病的特征表现之一。由于婴儿期已出现，故可作为早期诊断指标之一，眼底可见灰白色肿瘤。

(4) 骨骼改变：是本病又一特征，包括先天发育异常和肿瘤直接压迫两类。先天发育异常包括脊柱畸形、颅骨畸形、长骨畸形；肿瘤直接压迫可导致肿瘤附近骨骼改变，如内听道扩大等。

(5) 内脏症状：由生长于胸腔、腹腔或盆腔内的神经纤维瘤所引起。

(6) 其他：少数人合并先天性心脏病、腓骨肌萎缩症、肌营养不良症、癫痫、毛细血管扩张症等。

3. 病理改变 主要病理特征为分布于脊神经、脑神经、皮肤或皮下神经的多发性神经

纤维瘤, 以及因表皮基底细胞层内黑色素沉积而致皮肤色素斑。神经纤维瘤由梭形细胞排列组成, 细胞核似栅栏状, 肿瘤大小不一, 与神经鞘膜紧密连接, 附有中胚层的神经束膜和外膜的细胞。皮肤或皮下神经纤维瘤大多数位于真皮和浸入皮下组织。皮肤色素斑由表皮基底细胞层内黑色素沉积而成。

4. 电生理和影像学检查 X线平片有助于发现各种骨骼畸形; 椎管造影、CT、MRI 有助于发现中枢神经系统肿瘤。约 85% 的患者头颅 CT 扫描正常, 而 MRI 可见长 T_1 、长 T_2 信号, 多分布于大脑白质, 性质不清, 暂时称为不明原因的发光物质, 有人认为此改变可作为 NFI 的诊断指标之一。

5. 诊断 1987 年美国国立卫生研究院指定了诊断标准共七条, 凡符合两条或两条以上者可诊断本病。

1. 六个或六个以上牛奶咖啡斑, 其中青春期前最大直径 5mm 以上, 青春期后 15mm 以上
2. 两个或两个以上任一种类型神经纤维瘤或一个丛状神经纤维瘤
3. 腋窝及腹股沟区雀斑
4. 视神经胶质瘤
5. 两个或更多的 Lisch 结节
6. 明显的骨损害
7. 一级亲属中有确诊的 NFI 患者

6. 遗传学研究 NF I 基因位于染色体 17q11.2, 基因组 DNA 为 350kb, 转录形成包含 60 个外显子的 13kb mRNA, 其中 8 457bp 的读码框架负责编码由 2 818 个氨基酸组成的神经纤维蛋白, 分子量约为 327kDa。

NF I 基因新突变率高达 1 110 000, 约是大多数单基因病的 100 倍, 目前有 194 种突变, 其中置换占 34%, 小插入占 11%, 缺失占 14%, 还有一些为碱基置换、重复、易位等。NF I 基因突变位点并非随机分布, 其序列结构影响突变的发生。

目前尚无有效的治疗措施能阻止或逆转 NF I 的病程, 因此防治关注的焦点集中在基因诊断和基因治疗上。随着突变检测技术的完善, 多种分子生物学技术的应用可提高 NF I 产前诊断和症状前诊断。

7. 防治 皮肤色素斑、皮肤及皮下肿瘤无特殊治疗, 当肿瘤生长迅速且有剧痛时应切除以防止恶变。对丛状神经纤维瘤和中枢型神经纤维瘤, 应尽早施行手术。癫痫发作者应予抗癫痫治疗。

二、II 型神经纤维瘤病

美国 NIH 在制定多发性神经纤维瘤病的诊断标准时指出: 若患者有双侧听神经瘤时应诊断为 II 型神经纤维瘤病 (NF II), 约占听神经瘤的 1% ~ 2%。

1. 病因和发病机制 NF II 属常染色体显性遗传, 约一半以上的患者为新突变的。NF II 基因位于 22q11.2, 1993 年该基因被克隆, 基因产物被命名为 Merlin 或雪旺细胞素。NF II 基因起肿瘤抑制作用, 肿瘤发生机制符合“双重打击效应”模型, 即肿瘤抑制基因要经过两次突变才能导致肿瘤产生。

2. 临床表现 有作者根据起病年龄、临床表现和预后将 NF II 分为两型: ①Wishart 型,

早期发病（20岁），症状重且伴有脊髓肿瘤。②Gardner型，晚期发病（>20岁），症状轻且局限于颅内。

-
1. 前庭及耳蜗神经损害症状，表现为眩晕、耳鸣、耳聋
 2. 枕额部头痛伴枕大孔区不适
 3. 临近部位脑神经受损症状，如面部疼痛、面部感觉减退、周围性轻面瘫等
 4. 小脑性共济失调
 5. 颅内压增高症状，如持续头痛、恶心、呕吐、视盘水肿等
 6. 晚期症状有吞咽困难、饮水呛咳等
 7. 其他：部分患者可有皮肤、皮下组织、周围神经及脊髓的多发性神经纤维瘤，皮肤牛奶咖啡斑和先天性骨骼畸形等
-

3. 电生理及影像学检查 脑干听觉诱发电位异常，头颅内听道平片示双侧内听道破坏，头颅CT及MRI示双侧听神经瘤。

4. 诊断 由影像学确诊的双侧听神经瘤或一级亲属患NFⅡ或一侧听神经瘤，或伴以下肿瘤中两种：神经纤维瘤病、脑（脊）膜瘤、胶质瘤、神经鞘瘤，或是青少年后囊下晶体浑浊，可诊断本病。

5. 治疗 手术治疗效果差，容易复发，因此原则上不主张手术。较小的肿瘤可采用放疗法，当肿瘤较大威胁患者生命时，应考虑手术，可先切除其中较大的肿瘤，而保留较小的一侧；也可两侧同时手术，选择较易切除的一侧争取全切除，保留面神经。如能做到这点，对侧肿瘤也争取全切除。

（徐 慧）

第四节 小脑视网膜血管瘤病

小脑视网膜血管瘤病又称 von Hippel - Lindau 病，呈常染色体显性遗传。

一、临床表现

常在成人起病，以进行性小脑共济失调、头痛、眩晕起病，可以有颅内压增高，可伴有视网膜血管瘤。血管造影时可发现小脑成血管细胞瘤，视网膜血管成像也可发现视网膜血管瘤。颅内血管瘤常有囊性和实质性两类。有时血管性肿瘤可累及脑干，出现相应的症状和体征。

也有以蛛网膜下腔出血或小脑血肿的急性血管性起病形式表现。在全脑血管造影后发现小脑成血管细胞瘤。本病无皮肤症状，许多患者伴红细胞增多症，可能是由于肿瘤产生红细胞生成素所致。

极少数患者有脊髓的成血管细胞瘤。也有胰、肾、肝、肾上腺的成血管细胞瘤和囊肿、嗜铬细胞瘤等合并发生。

二、诊断

发生于成人的小脑肿瘤或血管性起病的后颅凹内的血肿应考虑本病。有家族史者易于诊

断。脑部血管的 DSA 检查对诊断有帮助，术后病理检查可以确诊。

三、治疗

在通过各种辅助检查后，可考虑进行手术治疗，应将小脑的血管瘤全部切除，早期诊断并经手术治疗的患者预后较好。

(徐 慧)

第十一章

重症肌无力与骨骼肌肉疾病

第一节 重症肌无力

重症肌无力 (myasthenia gravis) 是乙酰胆碱受体抗体 (AchR - Ab) 介导的、细胞免疫依赖及补体参与的神经 - 肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 传递障碍的自身免疫性疾病。也就是说重症肌无力是在某些具有遗传素质的个体中, 产生抗乙酰胆碱受体抗体为代表的自身循环抗体, 以神经肌肉接头处为靶点, 在补体参与下破坏突触后膜烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor), 造成突触间隙和突触前膜的形态和生理功能异常, 神经肌肉接头传递障碍, 导致临床上随意肌病态的易疲劳和无力, 休息或用抗胆碱酯酶抑制药后可缓解的特征表现。

英国医生 Willis 1672 年描述一例肢体和延髓肌极度无力患者, 可能是最早的 MG 记述。约 200 年后, 法国医生 Herard 首次描述该病肌无力的典型波动性。Goldflam 1893 年首次对本病提出完整说明, 并确定延髓麻痹特点, 也称为 Erb - Goldflam 综合征。Jolly 1895 年首次使用重症肌无力 (myasthenia gravis) 概念, 还用假性麻痹 (pseudoparalytica) 概念说明尸检缺乏结构性改变; 最早证明可通过重复刺激运动神经使“疲劳”肌肉不断应答电流刺激, 可复制肌无力, 建议用毒扁豆碱 (physostigmine) 治疗本病未被重视, 直至 Reman 1932 年及 Walker 1934 年证实此药治疗价值。

Laquer 和 Weigert 1901 年首次注意到 MG 与胸腺瘤关系, Castleman 及 Norris 1949 年首先对胸腺病变进行了详尽描述。

Buzzard 1905 年发表 MG 临床病理分析, 指出胸腺异常和肌肉淋巴细胞浸润 (淋巴溢, lymphorrhage), 还指出 MG 与甲亢 (Graves 病) 及肾上腺机能减退症 (Addison 病) 有密切关系, 现已证明它们存在共同自身免疫基础。

1960 年 Simpson 及 Nastuk 等各自独立地从理论上阐明 MG 的自身免疫机制。1973 年后 MG 自身免疫机制通过 Patrick、Lindstrom、Fambrough、Lennon 及 Engel 等一系列研究者杰出工作得到确立。

Patrick 和 Lindstrom 1973 年用电鳗电器官提取纯化 AchR 作为抗原, 与 Freund 完全佐剂免疫家兔成功制成 MG 动物模型实验性自身免疫性重症肌无力 (EAMG), 为 MG 免疫学说提供有力证据。EAMG 模型 Lewis 大鼠血清可测到 AchR - Ab, 并证明该抗体结合部位就在突触后膜 AchR, 免疫荧光法检测发现 AchR 数目大量减少。

许贤豪教授总结 MG 的特点有: 临床上在活动后加重, 休息后减轻, 晨轻暮重的选择性

骨骼肌无力；电生理上是低频重复电刺激波幅递减，微小终板电位降低；单纤维肌电图上颤抖（jitter）增宽；药理学上是胆碱酯酶抑制剂治疗有效，对箭毒类药物的过渡敏感性；免疫学上是血清 Ach - ab 增高；免疫病理上是神经肌接头（NMJ）处突触后膜的皱褶减少、变平坦和突触后膜上 AchR 减少。

一、流行病学

世界各地均有发生。重症肌无力的发病率为 30 ~ 40/10 万，患病率约 50/10 万，估计我国有 60 万 MG 患者，南方发病率较高。胸腺在其发病中起一定作用。

任何年龄组均可发病，常见于 20 ~ 40 岁，两个发病高峰，40 岁前女性患病率为男性的 2 ~ 3 倍；60 ~ 70 岁，多为男性合并胸腺瘤，总的男性与女性比为 4 : 6。胸腺瘤多见于 50 ~ 60 岁中老年患者；10 岁以前发病者仅占 10%，家族性病例少见。

二、病因和发病机制

神经肌肉接头由突触前膜、突触间隙和突触后膜组成，在突触后膜存在乙酰胆碱受体（muscle nicotinic acetylcholine receptor, AchR）、胆碱酯酶和骨骼肌特异性的酪氨酸激酶受体（muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK），后者对 AchR 在突触后膜具有聚集的作用，此外突触前膜也存在少量的 AchR。MG 和自身免疫相关，80% 的患者存在乙酰胆碱受体抗体，该抗体和补体结合破坏突触乙酰胆碱受体，造成突触后膜结构破坏，使终板信息传递障碍。最近发现 20% 的 MG 患者出现 AchR 抗体阴性，这些患者出现骨骼肌特异性的 MuSK 抗体阳性，导致 AchR 脱落出现症状，乙酰胆碱受体抗体的产生可能和胸腺的微环境有关，但 MuSK 抗体产生的原因不明确。病毒感染和遗传因素在发病中具有一定促发作用。在严重的 MG 以及合并胸腺瘤的患者出现抗肌浆网的雷阿诺碱受体抗体（ryanodine receptor antibodies, RyR - Ab），在胸腺瘤患者常出现抗 titin 抗体（Antititin antibodies）。在少数患者可能存在抗胆碱酯酶抗体和抗突触前膜 AchR 抗体。

虽然其确切发病机制不完全清楚，但肯定的是重症肌无力是一种以神经肌肉接头处为靶点的自身免疫性疾病。证据是：①85% ~ 90% MG 患者血清可检出 AchR - Ab，正常人群及其他肌无力患者（-），具有诊断意义。②MG 患者血清 AchR - Ab 水平与肌无力程度相关，血浆交换后 AchR - Ab 水平降低，病情随之好转，1 周后随 AchR - Ab 水平回升，病情又复恶化。③AchR - Ab 可通过血 - 胎盘屏障由母体传给胎儿，新生儿 MG 出生时血清 AchR - Ab 水平高，病情重，若能存活血清 AchR - Ab 水平逐渐下降，病情渐趋好转。④将 MG 患者血浆、血清、引流液及 IgG 或 AchR - Ab 注入小鼠，可被动转移 MG 使小鼠发病，若把发病小鼠血清被动转移给健康小鼠，同样可引起 EAMG。⑤NMJ 在体标本试验显示，将鼠正常腓深神经 - 伸趾长肌标本放在 MG 患者血清或血清提取物中孵育，用低频重复电刺激神经，肌肉复合动作电位及微小终板电位波幅明显降低，用正常血清清洗后检测，电位波幅完全恢复。⑥AchR - Ab 主要针对 AchR 的 α - 亚单位细胞外区 N 端 61 ~ 76 是主要免疫源区（main immunogenic region, MIR）。自身免疫的启动及胸腺在 MG 中的作用机制目前有 3 个学说。

（1）分子模拟假说：由于先天遗传性因素决定某些个体胸腺易被某些病毒所感染，被感染的胸腺上皮细胞变成上皮样（肌样）细胞，其表面出现新的抗原决定簇。机体对此新抗原决定簇发动免疫攻击，而该抗原决定簇的分子结构与神经肌肉接头处突触后膜 AchR 相

似，于是启动对 AchR 自身免疫应答。约 90% MG 患者有胸腺病变，胸腺增生和肿瘤分别占 75% 和 15% ~ 30%。

(2) 病毒感染：单纯疱疹病毒糖蛋白 D 与 α -亚单位 160 ~ 170 氨基酸相同，逆转录病毒多聚酶序列和 α -亚单位 MIR 67 ~ 76 部分序列相似。

(3) 胸腺阴性选择过程被破坏和“自身模拟”假说：例如胸腺瘤上存在一种 15.3 万蛋白，它既不与 α -Butx 结合，也不表达主要免疫区 (MIR)，但与 AchR 有部分交叉反应。这也许是一种自身免疫原。

病理上约 70% 成人型 MG 患者胸腺不退化，重量较正常人重，腺体淋巴细胞增殖；约 15% MG 患者有淋巴上皮细胞型胸腺瘤，淋巴细胞为 T 型淋巴细胞。NMJ 病理改变可见突触后膜皱褶丧失或减少，突触间隙加宽，AchR 密度减少。免疫化学法证实，残余突触皱褶中有抗体和免疫复合物存在。

三、临床表现

(一) 一般表现

重症肌无力可发病于任何年龄，多数患者的发病在 15 ~ 35 岁。一般女性多于男性，女和男之比为 3 : 2，男性发病年龄较晚，在 60 ~ 70 岁达到发病高峰。在青春期和 40 岁以后则男女发病率相等。在 40 ~ 49 岁发病的全身型重症肌无力多伴胸腺瘤。

(二) 首发症状

起病隐袭，侵犯特定随意肌，如脑干运动神经核支配肌（眼肌、咀嚼肌、面肌、吞咽肌和发音肌），以及肩胛带肌、躯干肌、呼吸肌等，表现波动性肌无力或病态疲劳。50% ~ 65% 患者首先眼外肌受累。最早出现症状为眼睑下垂（25%）、复视（25%）。也有以延髓部肌肉无力为首发，表情呆板、面颊无力（3%）；构音困难、进食易呛（1%）。也可以肢体症状首发，下肢无力，包括下肢酸软、上楼费力等（13%）；上肢上举和梳头无力（3%）。

(三) 病程

典型病程是起病第 1 年首先影响眼肌，1 年内陆续影响其余部分的肌肉，不同肌群交替出现症状或从一处扩展到另一处。四肢近端肌疲劳重于远端，多数患者双侧同时受累。有 20% ~ 25% 病程中自发缓解。近年来由于治疗方法和呼吸器械的改进，重症肌无力死亡率约 4%。老年患者常表现为眼睑下垂、吞咽、咀嚼和讲话困难，肌无力持续存在，常合并胸腺瘤，预后较差。

(四) 体格检查

主要是眼球活动障碍、眼睑下垂和复视。也可有咽肌或全身肌无力。疲劳试验阳性。腱反射一般存在或较活跃，肌肉萎缩仅出现在晚期，无感觉障碍和肌肉压痛，无病理反射。

(五) 加重或危象诱发因素

感染、高热、精神创伤、过度疲劳等可为诱因。一些药物使症状突然恶化，这些药物包括：抗生素如四环素、氨基糖甙类抗生素和大剂量青霉素；抗心律失常药物如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、普萘洛尔、苯妥英钠；抗疟疾药如奎宁、风湿和感冒药物；精神药物；抗痉挛药

物；激素类如 ACTH、皮质激素、催产素、口服避孕药和甲状腺激素； α 和 β 干扰素、青霉素；肌松药和麻醉药物。应避免使用。

20% 的患者在怀孕期间发病。30% 的患者在怀孕期间症状消失，45% 的患者症状恶化。分娩后 70% 症状加重。

（六）重症肌无力危象

指重症肌无力患者急骤发生呼吸肌无力、不能维持换气功能，重症肌无力危象是神经科急诊。由于咽喉肌和呼吸肌无力，患者不能吞咽和咯痰，呼吸极为困难，常端坐呼吸，呼吸次数增多，呼吸动度变小，可见三凹征。按危象不同的发生机制可分为 3 种。

1. 肌无力危象（Myasthenic crisis）发生于没有用过或仅用小剂量抗胆碱酯酶剂的全身型的重症患者，由于病情加重，抗胆碱酯酶药物不足而造成。最常见，90% 以上危象均为此型。多有诱发因素，常见的诱发因素有全身感染、分娩、药物应用不当（庆大霉素、链霉素等抗生素，安定、吗啡等镇静呼吸抑制剂）等。注射新斯的明或依酚氯铵可缓解症状。

2. 胆碱能危象（Cholinergic crisis）抗胆碱酯酶药物过量造成。见于长期服用较大剂量的抗胆碱酯酶剂的患者，常有短时间内应用过量的抗胆碱酯酶药物史。有乙胆碱能性不良反应的表现如出汗、肉跳（肌束颤动）、瞳孔缩小、流涎、腹痛或腹泻等。注射新斯的明症状加重，用阿托品后症状可好转。发生率为 1.1% ~ 6%。近年临床上十分罕见。

3. 反拗性危象（Brittle crisis）抗胆碱酯酶剂量未变，但突然对抗胆碱酯酶药物失效。原因不明，少数在感染、电解质紊乱、胸腺手术后等发生。无胆碱能不良反应出现。依酚氯铵、新斯的明或阿托品注射后均无变化。

3 种危象可用依酚氯铵试验鉴别，用药后肌无力危象可改善，胆碱能危象加重，反拗危象无反应。

（七）重症肌无力伴发疾病

1. 胸腺瘤 80% 的患者有胸腺异常，10% ~ 40% 的患者有胸腺瘤。胸腺增生多见于青年女性，胸腺髓质区有淋巴结型 T 细胞浸润和生发中心，有产生 AchR 抗体的 B 细胞和 AchR 特异性 T 细胞，肌样细胞合并指状树突细胞增多，并指状树突细胞与 T 细胞密切接触。胸腺增生。

多见于 40 ~ 60 岁，20 岁以下患者伴发少见。一般说伴有胸腺瘤的临床症状严重。胸腺瘤在病理上可分为上皮细胞型、淋巴细胞型和混合型。也可从另一角度分非浸润型（Masao-ka 分期 I、II 期）和浸润型（Masaoka 分期 III、IV 期）两大类。以非浸润型占多数，非浸润型的胸腺瘤本身常无临床症状，大多是在给 MG 患者做纵隔 CT 检查时发现。

（1）WHO 胸腺瘤分类临床意义

- 1) A 型和 AB 型浸润性较小。
- 2) B 型浸润性较 A 型和 AB 型浸润性强，预后差。
- 3) C 型浸润性最强，预后更差。
- 4) B₂ 型胸腺瘤最易伴发 MG (95.8%)，B 型胸腺瘤较 A 型和 AB 型胸腺瘤更易伴发 MG。

（2）WHO 胸腺瘤分型与生存分析：5 年和 10 年总生存率分别为 75.6% 和 36.4%。其中 5 年生存率：A 和 AB 型 91.7%，B 型胸腺瘤 73.1%（B₁ 型 84.6%，B₂ 型 62.5%，B₃ 型