DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.07.037
第26卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 7
2004年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2004

文章编号:1000-5404(2004)07-0647-02

综述

遗传性压迫易感性神经病的研究进展

Advances in the studies of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies

崔 芳 综述,黄旭升 审校 (解放军总医院神经内科,北京 100853)

遗传性压迫易感性神经病(hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)是一种少见的常染色体显性遗传的周围神经病,又称腊肠样神经病、家族性复发性多神经病。临床表现为青少年起病,轻微牵拉、压迫后反复出现受累神经支配区域的麻木和肌无力。电生理学检查提示弥漫性神经传导速度减慢。周围神经病理特点为局灶性髓鞘增厚,形似腊肠样结构。现将此病的历史回顾、遗传因素、临床表现、神经病理、电生理学等方面特征综述如下。

1 历史回顾

HNPP是由de Jong于1947年首先报道的一种常染色体显性遗传性周围神经病。他报道了两个家系,但最终仅有一个家系被认为是HNPP,表现为一家族3代中有5个病人在轻微机械损伤、压迫后反复发生单神经病或多神经病,通常在数周至数月内自行完全或部分恢复。由此推断这种复发性神经病有遗传性,并猜测该病与血中维生素B浓度降低有相关性[1]。1972年Behse等在HNPP患者腓肠神经活检标本中见到腊肠体样结构,此结构形成是HNPP最特征性的病理改变,故此病又称腊肠样神经病。1993年Chance等发现HNPP家系多数是由于染色体17p11.2上长约1.5 Mb,含有人类周围神经髓鞘蛋白22(PMP-22)基因的大片段缺失所致。迄今国内仅有10例临床病例报道,其中有4例无阳性家族史,其它6例均有阳性家族史,但均未经基因检测证实[2~4]。国外报道的例数未有明确统计数据,但已有数百例。目前该病的患病率尚不明确,惟一的流行学调查研究表明在芬兰西部435 000人口中的患病率为16/10万,甚至可能会更高[5]。这是因为该病的临床表现多样化和许多患者症状轻微而未就诊所致。

2 遗传因素

HNPP是一种常染色体显性遗传病,家族史阳性率很高,男女发病均等,父源、母源传递者临床表现无明显差别。1993年Chance等发现3个HNPP家系的9个患者均有染色体17p11.2的含1.5 Mb片段的大片缺失,该区含有PMP-22基因,而多数腓骨肌萎缩征Ia型(CMT Ia)基因的重复突变片段正是该1.5 Mb片段,故认为HNPP与CMT Ia可能是一次不平等交换的两个产物,并认为约70%的HNPP病人都是因为染色体17p11.2的1.5 Mb片段缺失所致。1995年Gouider等对13个HNPP家系23个无症状成员,采用RM11GT微卫星DMA标记和VAW409R3a探针进行17p11.2上大片段缺失的检测,共确定无症状的HNPP患者8名。Nicholson等在一个HNPP家系中发现PMP-22基因第7密码子有两个碱基的缺失。2002年曾有报道一个HNPP家系其17p11.2上的含1.5 Mb的片段并无丢失,而是PMP-22基因的3′端有微小缺失[6]。这些HNPP家系并无17p11.2上1.5 Mb的大片段缺失,而是因为PMP-22基因的点突变致病。Mariman等证实有两个HNPP家系与17p11.2无连锁关系,提示本病可能存在遗传异质性。

3 临床表现

HNPP可在7~62岁发病,但多在10~30岁起病,平均22.5岁,男女无明显差异。临床表现为反复发作的急性单神经病或多神经病。多于轻微牵拉、压迫后出现受累神经支配区域的麻木和肌无力。症状多于数周或数月内自行恢复,少数可遗留部分神经功能缺损。以感觉运动性神经病最多见,纯感觉性或纯运动性神经病较少见,几乎均为无痛性。通常腓神经、正中神经、尺神经、桡神经、臂丛神经等容易受损。曾有报道一HNPP家系中有3名患者皆表现为反复发作性臂丛神经麻痹,且为惟一的症状,后经电生理检查和DNA分析证实为HNPP[7]。

HNPP患者脑神经受损少见。曾有报道HNPP患者的面神经受损导致面瘫、迷走及舌咽神经受损导致声带麻痹[8]。HNPP不仅有周围神经受损也可以有中枢神经系统受累的相关表现。有1名经电生理和基因检测确诊的51岁HNPP患者,自20岁以后反复发作性肢体麻木和力弱,体格检查有额叶、小脑、皮质脊髓束及认知功能受损的体征。头颅MRI显示有多个皮层下及脑室周围的脱髓鞘病灶[9]。

4 神经病理改变

HNPP具有较特征性的周围神经病理改变,即节段性脱髓鞘和局灶性髓鞘增厚,形似腊肠样结构。HE染色可见神经纤维增粗、肿胀。Flemming染色可见部分有髓纤维髓鞘明显增厚、肿胀,伴轻度髓鞘脱失,增粗的纤维呈洋葱球样改变,纵切面可见增粗的纤维呈腊肠样,间质无炎性细胞浸润及血管增生[4,5]。剥离单神经纤维纵切面观察,可见局灶性髓鞘增厚,形似腊肠样,位于郎飞结旁或结间,郎飞结长短不一,髓鞘厚薄不均。电镜可见髓鞘板层层数增多,板层间隙正常,无轴索变性,无髓纤维和许旺细胞无明显异常[4]。此外,还可见到髓鞘再生现象。

作者简介:崔 芳(1976-),女,辽宁省沈阳市人,硕士研究生,医师,主要从事周围神经病和肌病方面的研究。电话:(010)66931851

收稿日期:2003-12-24;修回日期:2004-02-06

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

5 辅助检查

5.1 肌电图

HNPP的电生理特点为弥漫性的神经传导速度(NCV)减慢,甚至在临床上没有症状的肢体也有NCV异常。Kumar等[10]对18名HNPP病人的肌电图进行了研究。其中包括77条运动神经:正中神经26条,尺神经27条,腓神经24条。结果表明:81%的正中神经,59%的尺神经,58%的腓神经远端运动潜伏期(DML)延迟;42%的正中神经,41%的尺神经,52%的腓神经运动神经传导速度(MCV)减慢;81%的正中神经于腕部,30%的尺神经于肘部,38%的腓神经于腓骨颈处均有局灶性的神经传导减慢。被研究的57条感觉神经:腓肠神经16条,正中神经21条,尺神经20条。结果表明:63%的腓肠神经,48%的正中神经,60%的尺神经感觉神经动作电位(SNAP)波幅降低;83%的腓肠神经,所有的正中神经和尺神经感觉神经传导速度(SCV)减慢;13%的腓肠神经,19%的正中神经,20%的尺神经缺乏反应。上述结果表明HNPP是一种弥散性脱髓鞘性的感觉运动神经病,在受嵌压的部位传导速度减慢。有人提出不论有无临床症状,如果患者肌电图发现有:①双侧正中神经DML延迟,MCV减慢不低于40 m/s;②腓神经DML延迟,或MCV减慢;③正中神经掌至腕SCV减慢,可以作为HNPP诊断的重要依据。如果双侧正中神经DML或腕部的SCV正常,可以排除本病的可能。

5.2 超声检查

可以直接检测出周围神经的增粗程度。2002年Beekman等[11]报道超声检查可显示周围神经增粗,甚至临床未受累的神经也可以增粗,直接反映出了周围神经增粗肿胀的病理生理的改变。

5.3 头颅MRI

通常认为无特异性改变。但有报道HNPP患者合并中枢神经系统脱髓鞘的病例,MRI显示在皮层下白质内多发异常信号[9]。说明PMP22在周围神经系统和中枢神经系统髓鞘构成中都起着重要作用,PMP-22表达的减少可能会导致中枢神经系统脱髓鞘改变。

6 诊断与鉴别诊断

HNPP的诊断要点:①反复发作性单神经或多神经麻痹;②电生理有弥漫性神经传导异常;③阳性家族史;④周围神经病理有腊肠样结构形成;⑤基因诊断:基因检测有17p11.2上大片段缺失。目前实时定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction)检测法是一种快速、敏感而特异的方法,可以检测出PMP22基因的丢失或重复,用于诊断HNPP及CMT Ia。

应注意与以下疾病鉴别:①遗传性神经痛性肌萎缩:也是常染色体显性遗传性周围神经病,多于10~20岁起病,主要表现为发作性的痛性臂丛神经麻痹,肌萎缩较HNPP明显,肌电图检查受累肌肉有失神经表现,但远端MCV基本正常,无弥漫性神经传导速度异常。分子遗传学研究表明该病定位于17q25。②嵌压性神经病:与HNPP的单次发作较难鉴别,但HNPP有家族史,且有弥漫性神经传导速度异常[12]。③炎症性脱髓鞘性多发性神经病:是一种自身免疫性疾病,可分为急性和慢性两种。对于临床症状不典型且反复发作者,或家族中有类似病史者,应高度怀疑HNPP的可能[13]。

7 治疗及研究展望

目前本病的治疗主要是营养神经对症治疗,只能改善临床症状,无特效的治疗手段。故关键在于预防,避免重体力劳动和外伤等诱因,减少神经麻痹的发作。大部分患者预后良好。随着分子生物学技术的不断进步,HNPP基因研究的不断深入,将会使临床医师通过简单的基因学测试来对HNPP做出准确诊断,同时也为遗传咨询与预后评价提供确切的依据。如能症状前诊断,避免发作的诱因,对患者的预后具有重要意义。

关键词:遗传性压迫易感性神经病;周围神经病;遗传性疾病

中图法分类号:R741 文献标识码:A

参考文献:

[1] Koehler P J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. Neurology, 2003, 60(7): 1211—1213.

[2] 陈 嵘,梁秀龄,连雪军. 遗传性压迫易感性神经病[J]. 临床神经病学杂志, 1997, 10(6): 336—338.

[3] 陈 琳,郭玉璞,黄一宁,等. 腊肠体样周围神经病的临床与病理[J]. 中华神经科杂志, 1997, 30(3): 142—146.

[4] 詹淑琴,李存江,王向波,等. 遗传性压迫易感性神经病(4例临床与病理)[J]. 中华神经精神疾病杂志, 1999, 25(2): 76—78.

[5] Meretoja P, Silander K, Kalimo H, *et al*. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to preesure palsies in southwestern Finland[J]. Neuromusc Discord, 1997, 7(8): 529—532.

[6] Van-de-Wetering R A, Gabreels-Festen A A, Timmerman V. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with a small deletion interrupting the PMP22 gene[J]. Neuromusc Disord, 2002, 12(7-8): 651—655.

[7] Orstavik K, Skard H M, Young P, *et al*. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. Muscle Nerve, 2001, 24(8): 1093—1096.

[8] Ohkoshi N, Kohno Y, Hayashi A, *et al*. Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. Neurology, 2001, 56(10): 1415.

[9] Dackovic J, Rakocevic-Stojanovic V, Pavlovic S, *et al*. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with central nervous system myelin lesions[J]. Eur J Neurol, 2001, 8(6): 689—692.

[10] Kumar N, Cole J, Parry G J. Variability of presentation in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy results in underrecognition[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 883: 344—350.

[11] Beekman R, Visser L H. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. J Clin Ultrasound, 2002, 30(7): 433—436.

[12] 陈 嵘. 遗传性压迫易感性神经病[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 1997, 24(4): 169—172.

[13] Isabelle Kom-Lubetzki, Zohar Argov, Amnick R R, *et al*. Family with inflammatory demyelinating polyneuropathy and the HNPP 17p12 deletion[J]. Am J Med Gene, 2002, 113(3): 275—278.

(编辑 张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net