

下运动神经元综合征的诊疗思路

周如梦 卢祖能

【中图分类号】 R745.4⁺9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0279-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.036

下运动神经元综合征(lower motor neuron syndrome, LMNS)的典型表现为肌无力或萎缩、反射减弱而感觉不受累。成人 LMNS 发病机制涉及获得性和遗传性两个方面,前者主要包括免疫介导、变性、辐射、感染和其他(例如铅中毒、卟啉症等);后者包括遗传性远端运动神经病、进行性肌萎缩或纯下运动神经元性肌萎缩侧索硬化、肯尼迪病、迟发性近端脊肌萎缩症等。其中,免疫介导性 LMNS 对免疫疗法治疗有效,这对 LMNS 的鉴别诊断有重要临床意义。本研究旨在概述各类成人 LMNS 的临床特征,为临床医生提供诊疗思路。

从脊髓前角细胞和脑干运动神经核到远端运动神经轴突及其髓鞘,这一通路任何部位损伤均可引起 LMNS,典型表现为肌无力或萎缩、反射减弱而感觉不受累^[1];LMNS 不包括神经肌肉接头和肌肉疾病。根据发病机制 LMNS 可分为遗传性和获得性两大类^[2](表 1)。

表 1 成人 LMNS 主要疾病机制

获得性	
免疫	急性发病(GBS, AMAN);进行性或逐步性(MMN、运动为主的 CIDP);亚急性(副肿瘤性 LMNS)
变性	PMA 或 ALS 纯 LMN 亚型(包括连枷臂/腿变异型);②局灶性 LMNS 或良性 MMA——平山病、颈椎 MRI 显示蛇眼征的上肢局灶性 LMNS、下肢 MMA
辐射	主要是腰骶丛神经病
感染	脊髓灰质炎病毒、PPS; HIV、莱姆病、肠道、水痘带状疱疹病毒
其他	铅中毒、卟啉症、淀粉样变性
遗传性	
	dHMN、PMA 或纯 LMN 性 ALS、SBMA、迟发性 SMA-III/IV 型、Jokela 型 SMA(迟发性脊髓运动神经元病)

注:ALS 为肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis);AMAN 为急性运动轴突性神经病(acute motor axonal neuropathy);CIDP 为慢性炎症性脱髓鞘性多神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy);dHMN 为遗传性远端运动神经病(distal hereditary motor neuropathies);GBS 为吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome);LMN 为下运动神经元(lower motor neuron);MMA 为单肢肌萎缩(monomeic amyotrophy);MMN 为多灶运动神经病(multifocal motor neuropathy);PMA 为进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy);PPS 为脊髓灰质炎后综合征(postpolio syndrome);SBMA 为脊髓-延髓肌萎缩综合征(spinal and bulbar muscular atrophy);SMA 为脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[周如梦 卢祖能(通信作者)]

1 遗传性 LMNS

dHMN 是一组临床和遗传高度异质性的单基因病,典型临床表现为长度依赖性肢体无力和肌萎缩。dHMN 与运动型 Charcot-Marie-Tooth(CMT)存在多种共同致病基因,研究认为 dHMN 属于 CMT 的亚类^[3]。dHMN 最初累及足固有肌和小腿腓骨肌群,常导致足畸形;缓慢进展,逐渐累及手肌或近端肌肉,不伴感觉障碍。根据起病年龄、临床表现和遗传方式可分为多种亚型,其中 I-III 型表现为缓慢进展的肢体远端无力萎缩, I 型(青少年起病)、II 型(成年起病)为常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD), III 型为常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR),其他亚型包括 IV 型(伴膈肌麻痹)、V 型(上肢病变为主)、VI 型(脊肌萎缩伴呼吸窘迫)、VII 型(成人起病伴声带麻痹)、伴锥体束征的 dHMN、X-性连锁遗传的 dHMN 以及下肢为主的脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy with lower extremity dominance, SMA-LED)^[4]。遗传方式以 AD 为主,其他为 AR 和 X-性连锁遗传;仅 15% 患者可检测到确切的致病基因^[5]。二代测序(next-generation sequencing, NGS)发现目前约 30 种基因突变与 dHMN 发病有关,最常见的致病基因为 HSPB1、HSPB8 和 BSCL2。有些亚型存在大量基因型和表型重叠,基因检测在鉴别诊断上存在困难,例如某一基因型可能与 dHMN、青年起病的 ALS 和遗传性痉挛性截瘫表型均有关。

SMA 主要表现为进行性近端肌无力,伴反射减弱或消失。根据发病年龄和临床病程分为 4 型^[6]: I、II 型在婴儿期发病,患儿不能行走; III 型患者能独立行走,多在 18 个月后发病; IV 多于成年起病,预后较好,可能会出现轻度呼吸功能不全,不影响正常寿命。绝大部分 SMA 发病与运动神经元生存(survival motor neuron, SMN)基因缺失和突变相关;位于 5q13 染色体上 SMN1 基因 7 号外显子缺失或突变,造成 SMN 蛋白合成减少,导致脊髓前角细胞变性。近期研究发现,4%~5% SMA 与 5q 染色体上的 SMN1 基因无关^[7];其中, Jokela 型 SMA 与 CHCHD10 基因突变相关^[8],患者多于 30~40 岁开始出现肌肉痉挛、纤颤,伴反射减弱或消失,肌无力和萎缩相对较轻,预后良好,正常生存周期。

SBMA 也称肯尼迪病,是最常见、成年起病的 SMA,为性连锁遗传,仅男性发病,女性为携带者。发病机制为 X 染色体雄激素受体基因 CAG 三核苷酸重复扩增,错误折叠的蛋白沉积于脑干和脊髓的下运动神经元,引起缓慢进展的肢体与延髓肌无力和萎缩^[9]。值得注意的是,SBMA 不仅仅累

及周围神经,还可导致内分泌系统、肌肉和中枢神经系统等多系统症状^[10]。内分泌功能紊乱表现为男性乳腺增生、睾丸萎缩和精子减少,中枢神经系统症状包括震颤和轻度认知障碍,肌肉损害可见肌酸激酶水平升高和肌酐水平降低。基因检测发现>39个GAG重复片段可确诊SBMA;研究发现血清学指标可反映SBMA疾病严重程度,其中患者肌酐水平下降程度与疾病严重程度密切相关^[11]。

2 免疫介导性 LMNS

免疫介导性 LMNS 免疫治疗有效,故与其他 LMNS 相鉴别具有重要临床意义。主要包括 GBS 的运动变异型即 AMAN 以及纯运动或运动为主 CIDP 和 MMN。在 GBS 无证据显示激素治疗有效;病情较重者大剂量免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)为一线治疗,一般不需重复使用。CIDP 的诊断较困难,为排他性,因为目前尚无可靠的生物标记物(包括特异性抗体)。激素为一线治疗,有条件者可重复使用 IVIg;大多数患者需使用免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、他克莫司)维持。

MMN 典型特征为慢性进展的不对称性肢体远端无力萎缩,无感觉障碍。MMN 主要累及上肢,以正中神经、尺神经最常受累;当以腕或指伸肌受累为首发症状时应首先考虑 MMN。疾病早期肢体力量下降明显,而肌肉萎缩通常较轻;晚期可见明显肌肉萎缩,有时反而表现为肌肉肥大^[2];肌束震颤、痛性痉挛等可见于半数以上患者^[12]。约 50% 患者脑脊液神经节苷脂 GM1 IgM 抗体滴度升高^[13]。MMN 的特征性电生理表现为局灶性运动传导阻滞,但有些病变位于神经近端,神经传导不能检测到传导阻滞;经颅磁刺激的三重刺激技术可用于检测近端传导阻滞^[14-15]。MMN 的治疗首选 IVIg,可多次反复使用,具体剂量也可个体化。大多数患者可考虑免疫抑制剂维持治疗;激素治疗无效,甚至使病情加重。但是,即使长期 IVIg 维持治疗,由于轴索持续变性,肌肉力量仍缓慢减退^[13]。对于上肢远端不对称性起病的成年患者,若电生理未显示传导阻滞,可考虑 IVIg 试验性治疗^[16]。此外,MMN 与以下运动神经元(lower motor neuron, LMN)症状为主的 ALS 临床表现相似,除了电生理检查可以协助鉴别诊断外,研究显示神经超声与神经核磁共振检查对两者鉴别具有重要意义。超声下可见 MMN 患者神经局灶性增粗、横截面积增大,而 ALS 患者神经横截面积缩小^[17];MMN 患者在神经核磁共振下表现为肌束水肿、增粗,而 ALS 以肌肉失神经改变和萎缩为主要表现^[18]。

3 退变性 LMNS

进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)是一组成年起病的散发性 LMNS,以进行性 LMN 受累、不伴上运动神经元(upper motor neuron, UMN)功能障碍为特征;主要表现为进行性肌无力或萎缩,预后相对良好,部分患者疾病晚期可有 UMN 受累征象^[19]。PMA 比其他类型运动神经元病的进展慢,且症状和体征不断演变,与其他 LMNS 鉴别存在困难。皮质过度兴奋是 ALS 患者 UMN 功

能障碍的早期和特异性改变,与神经变性相关^[20],阈示踪经颅磁刺激(threshold tracking transcranial magnetic stimulation, TT-TMS)能从客观上评估 UMN 的功能完整性,为 ALS 患者的早期诊断和鉴别诊断提供依据^[21],具体表现为 ALS 患者短间隔皮质内抑制(short-interval intracortical inhibition, SICI)时间显著下降,皮质静息期(cortical silent period, CSP)时间减少、皮质内促进(increased intracortical facilitation, ICF)时间延长、动作诱发电位(motor-evoked potential, MEP)波幅增高。

连枷臂和连枷腿综合征为主要以 LUM 症状为主的 ALS。连枷臂多表现为对称性上肢无力,由近端肌群向远端肌群进展;连枷腿以双下肢非对称性远端肌为主的肌无力和萎缩为主要表现,很少累及上肢和延髓,疾病晚期可有 UMN 体征^[22]。两者发病均与大脑皮质过度兴奋有关,因此 TT-TMS 可用于鉴别连枷臂和其他上肢受累的 LMNS;TT-TMS 仅在连枷腿伴 UMN 受损时可提供皮质受损证据^[23]。

单肢肌萎缩(monomelic amyotrophy, MMA)为自限性病程,预后良好,多见于青少年,主要累及单侧上肢或下肢。上肢 MMA,又称平山病,最常累及前臂和手部肌肉;颈神经节段受累表现前臂肌萎缩、无力,而颈受累则肱桡肌功能完好,称为“斜肌萎缩”^[24]。与 ALS 患者不同,平山病患者呈“反向裂手”,即小指掌肌萎缩重于拇短展肌^[25];颈椎 MRI 显示低位颈髓萎缩、不对称性颈髓扁平 and 髓内高信号,颈前屈时可见背侧硬脊膜前移^[26]。下肢 MMA 主要表现为单侧下肢无力或萎缩,很少累及对侧肢体,以腿后群肌肉受累为主,CT 或 MRI 显示比目鱼肌和腓肠肌萎缩和高信号^[27-28]。肌肉萎缩程度与肢体无力或残疾不成正比;即使存在明显下肢肌肉萎缩,患者仍具有行走能力^[27]。

4 其他 LMNS

除上述遗传性、炎性和退变性 LMNS 外,还有一些其他原因所致的 LMNS,根据相关病史大多容易明确诊断。

PPS 是在脊髓灰质炎急性感染后的数年(至少 15 年)患者出现新发肢体无力或原先遗留的肢体无力加重,伴全身乏力、疼痛^[29-30]。PPS 的典型表现为疲劳、肌无力加重和疼痛,肌无力可能与失神经支配-神经再支配失衡有关,失神经支配的原因尚不清楚,可能与炎症反应相关^[30]。

铅中毒和卟啉症引起的运动神经病虽少见,但具有可行的治疗方案。铅中毒引起亚急性运动神经病,主要累及腕和指伸肌,在出现其他肌肉受累表现之前容易与 MMN 混淆^[31]。卟啉症是血色素合成障碍的遗传性代谢病,引起急性或亚急性运动神经病,以局灶无力起病,表现为足下垂或腕下垂。卟啉症与 AMAN 在症状、体征和脑脊液表现上类似,容易混淆^[32]。铅中毒和卟啉症还伴其他器官受累表现如消化道症状、认知障碍、血液学指标变化等。卟啉病家族史和铅职业暴露可提供诊断线索。铅中毒用螯合剂治疗,卟啉病用血红素治疗。

放射性腰骶丛神经病多于接受大剂量辐射(如放疗)数月或数年后起病,以不对称性近端或远端肢体无力为主要表现;副肿瘤综合征是由于癌症引起的非转移性周围神经损

害,病程呈进行性发展,免疫治疗效果差,通过对癌症的全面检查得以确诊和鉴别;HIV 感染可导致双上肢无力。

5 诊疗思路

全面的病史采集、详细体格检查和电生理检查是诊断 LMNS 的基石。此外,脑脊液、神经影像学、抗体和基因检测是常用的辅助手段,对于诊断和鉴别诊断有重要意义。临床上根据起病时肌肉无力和萎缩的分布以及是否伴有延髓受累可鉴别各类 LMNS(表 2、图 1)^[1]。电生理检测对于

LMNS 的诊断必不可少,需从 3 个方面重点评估:①受累模式即对称性或长度依赖;②是否存在局灶运动传导阻滞或脱髓鞘特征;③是否存在亚临床感觉异常。此外,影像学、基因和抗体检测等是临床评估的重要延伸,NGS 可应用于遗传性 LMNS 的诊断,TT-TMS 对于连枷臂、连枷腿综合征与其他退变性 LMNS 鉴别诊断具有重要意义。LMNS 中 GM1 抗体阳性和存在传导阻滞者比例很低,但 70% 以上对 IVIg 治疗有效。因此,建议对于仅有 LMN 表现、不满足诊断标准,还是应经验性地予以 IVIg,以确定治疗的反应。

表 2 几种主要 LMNS 的临床特征

	起病时肌无力的情况			延髓受累	疾病进展	辅助检查
	对称性	近端/远端	上肢/下肢			
运动神经元病变						
SMA	对称	近端>远端	下肢>上肢	有	缓慢进展	SMN1 基因 7 号外显子纯合缺失
SBMA	对称或不对称	近端>远端	下肢>上肢	有	缓慢进展	CAG 片段重复扩增
连枷臂	对称	近端>远端	上肢	疾病晚期可有	平均生存期约 5 年	TT-TMS 提示皮质受损
连枷腿	不对称	远端>近端	下肢		平均生存期约 6 年	
MMA	不对称	远端>近端	上肢>下肢	无	隐匿起病,缓慢进展,最终达到平台期	颈椎 MRI 示低位颈髓萎缩、不对称性颈髓扁平 and 髓内高信号
脊髓灰质炎	不对称	近端>远端	下肢>上肢	5%~35%有	急性病程	取脑脊液行 PCR
PPS	不对称	近端或远端	上肢或下肢	可有	缓慢进展,常见肌痛和疲劳	针肌电图提示慢性失神经和神经再支配共存
周围神经病变						
dHMN	对称	远端	下肢>上肢; V 型以上肢为主	Ⅶ型可有	缓慢进展	HSPB1、HSP88、BSCL2 基因突变
GBS	对称	远端>近端	上肢 = 下肢	可有	急性病程	在 AMAN, GM1、GD1a IgG 阳性
MMN	不对称	远端>近端	上肢	无	缓慢进展	GM1 IgM 抗体阳性
CIDP	对称或不对称	远端 = 近端	上肢 = 下肢	无	缓解-复发型	GM1 IgM 抗体常阴性

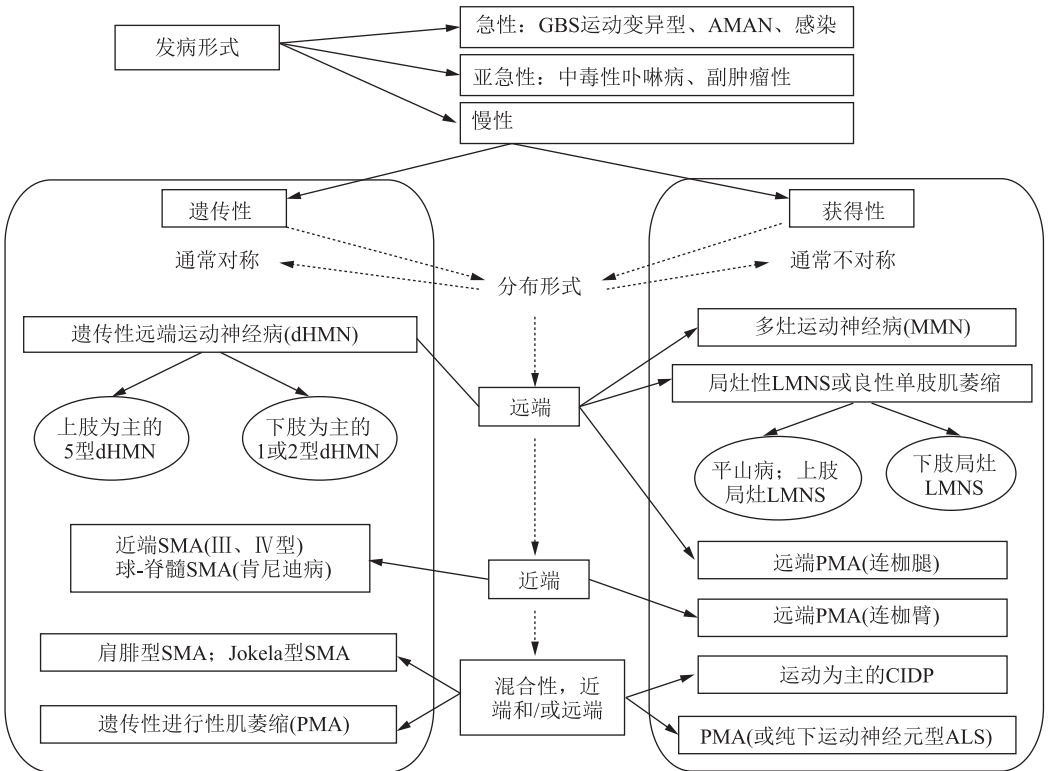


图 1 LMNS 诊疗思路

LMNS 是一类临床表现各异、预后不一的临床疾病综合征,但免疫性 LMNS 具有有效的治疗方案,早期诊断和治疗对患者的预后有着重要意义。临床医生应该了解和掌握各类成人 LMNS 的临床特征,结合电生理检查、影像学技术及基因技术等,提高对 LMNS 的诊断和鉴别能力。

参 考 文 献

- [1] Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6): 474-483.
- [2] Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(5): 320-325.
- [3] Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies[J]. *Neurology*, 2017, 88(13): 1226-1234.
- [4] Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, et al. The distal hereditary motor neuropathies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(1): 6-14.
- [5] Dierick I, Baets J, Irobi J, et al. Relative contribution of mutations in genes for autosomal dominant distal hereditary motor neuropathies: a genotype-phenotype correlation study [J]. *Brain*, 2008, 131(5): 1217-1227.
- [6] Prior TW, Nagan N. Spinal muscular atrophy: overview of molecular diagnostic approaches[J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2016, 88; Unit 9. 27.
- [7] Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies[J]. *Brain*, 2014, 137(11): 2879-2896.
- [8] Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, et al. Late onset spinal motor neuronopathy is caused by mutation in CHCHD10[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1): 163-172.
- [9] Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families[J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(6): 391-397.
- [10] Querin G, Bertolin C, Da Re E, et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(8): 810-816.
- [11] Lombardi V, Querin G, Ziff OJ, et al. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Neurology*, 2019, 92(11): e1205-e1211.
- [12] Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, et al. Immune-mediated neuropathies[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 31.
- [13] Vlam L, Van Der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(1): 48-58.
- [14] Attarian S, Azulay JP, Verschueren A, et al. Magnetic stimulation using a triple-stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block[J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(6): 710-714.
- [15] Deroide N, Uzenot D, Verschueren A, et al. Triple-stimulation technique in multifocal neuropathy with conduction block[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35(5): 632-636.
- [16] Simon NG, Ayer G, Lomen-Hoerth C. Is IVIg therapy warranted in progressive lower motor neuron syndromes without conduction block? [J]. *Neurology*, 2013, 81(24): 2116-2120.
- [17] Loewenbrueck KF, Liesenberg J, Ditttrich MA, et al. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND) [J]. *J Neurol*, 2016, 263(1): 35-44.
- [18] Kronlage M, Knop KC, Schwarz D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis versus multifocal motor neuropathy: utility of Mr neurography[J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 149-156.
- [19] Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS[J]. *Neurology*, 2009, 73(20): 1686-1692.
- [20] Vucic S, Rutkove SB. Neurophysiological biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(5): 640-647.
- [21] Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 478-484.
- [22] Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants[J]. *Neurology*, 2009, 72(12): 1087-1094.
- [23] Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al. Cortical contributions to the flail leg syndrome: Pathophysiological insights[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17(5/6): 389-396.
- [24] Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, et al. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50(3): 285-290.
- [25] Singh RJ, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, et al. Reverse split hand syndrome: Dissociated intrinsic hand muscle atrophy pattern in Hirayama disease/brachial monomelic amyotrophy [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2017, 18(1/2): 10-16.
- [26] Raval M, Kumari R, Dung AA, et al. MRI findings in Hirayama disease[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2010, 20(4): 245-249.
- [27] Di Muzio A, Delli Pizzi C, Lugaesi A, et al. Benign monomelic amyotrophy of lower limb: a rare entity with a characteristic muscular CT[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 126(2): 153-161.
- [28] Hamano T, Mutoh T, Hirayama M, et al. MRI findings of benign monomelic amyotrophy of lower limb[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 165(2): 184-187.
- [29] Howard RS. Poliomyelitis and the postpolio syndrome [J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1314-1318.
- [30] Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of postpolio syndrome[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6): 634-642.
- [31] Thomson RM, Gj P. Neuropathies associated with excessive exposure to Lead[J]. *Muscle Nerve*, 2006, 33(6): 732-741.
- [32] Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30(4): 410-422.