

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.022

## 眼外肌瘫痪被误诊为重症肌无力的肌肉疾病 11 例临床及病理分析

马晓娟<sup>1</sup>, 肖 飞<sup>2△</sup>

(1. 重庆医科大学附属大学城医院消化神经中心 401331; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

**[摘要]** **目的** 分析因眼外肌瘫痪被误诊为重症肌无力的肌病患者临床和肌肉病理特点,为眼外肌麻痹的鉴别诊断开阔思路。**方法** 总结 2010 年 10 月至 2014 年 5 月就诊于重庆医科大学附属第一医院神经内科的 11 例肌病患者,临床均表现为眼睑下垂及复视,分析其临床、病理特点。**结果** 11 例患者均存在眼外肌麻痹表现,其中,眼咽型肌营养不良 3 例,眼咽型远端型肌病 2 例,慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)6 例。曾在外院诊断重症肌无力,给予溴吡斯的明和(或)强的松治疗无效。肌肉活检可见特征性病理改变。统计学分析发现眼咽型肌营养不良患者发病年龄较大( $P < 0.05$ ),肌酸激酶在眼咽型远端型肌病患者中较高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 对于眼外肌麻痹貌似重症肌无力的患者,需要鉴别某些特殊类型肌病,肌肉活检病理学检查可以提供重要帮助。

**[关键词]** 眼外肌瘫痪;慢性进行性眼外肌麻痹;眼咽型远端型肌病;眼咽型肌营养不良**[中图分类号]** R746.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1221-03

Clinical and pathological analysis of 11 cases of extraocular muscle paralysis was misdiagnosed as muscular disease myasthenia gravis

Ma Xiaojuan<sup>1</sup>, Xiao Fei<sup>2△</sup>

(1. Department of Gastroenterology and Neurology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyse the clinical and pathological characteristics of patients with myopathies that were misdiagnosed as myasthenia gravis because of external ophthalmoplegia, widen the thoughts for differential diagnosis of extraocular muscle paralysis. **Methods** The clinical and pathological features of 11 myopathy cases with ptosis and diplopia admitted to the neurology department of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between October 2010 and May 2014 were retrospectively reviewed and analyzed. **Results** Among the 11 patients, 6 male and 5 female, aged 16—66 years old. All had paralysis of extraocular muscle manifestations, including oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD) in 3 cases, oculopharyngeal distal myopathy in 2 cases, chronic progressive external ophthalmoplegia(CPEO) in 6 cases. Muscle biopsy showed the characteristic pathological changes. Statistical analysis showed that the age of onset in OPMD patients was older( $P < 0.05$ ), creatine kinase level in oculopharyngeal distal myopathy patients was higher, but the difference was not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Certain rare myopathy should be considered for patients with external ophthalmoplegia seemingly myasthenia gravis. Muscle biopsy can provide clue for differential diagnosis.

**[Key words]** external ophthalmoplegia; oculopharyngeal muscular dystrophy; oculopharyngeal distal myopathy; chronic progressive external ophthalmoplegia

眼外肌瘫痪所致的眼睑下垂和复视是重症肌无力的常见症状。重症肌无力患者常以眼外肌麻痹作为首发症状,因此,当临床中遇到复视、眼睑下垂患者时,在除外动眼神经麻痹后通常需要考虑重症肌无力的可能,疲劳试验及重复电刺激检查有助于诊断,但部分患者电生理检查可能无阳性结果<sup>[1]</sup>。另一方面,一些相对少见的肌肉疾病可以累及眼外肌从而易被误诊为重症肌无力。本文收集了 11 例因眼外肌瘫痪被误诊为重症肌无力的肌病患者,现分析其临床及肌肉病理特点,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 10 月至 2014 年 5 月就诊于重庆医科大学附属第一医院神经内科的 11 例肌病患者,其中,男 6 例,女 5 例,年龄 16~66 岁。临床均表现为隐匿起病的眼睑下垂及复视,症状逐渐进展,部分患者伴有咽喉肌、肢体肌肉无力、萎缩,在外院及重庆医科大学附属第一医院先后被诊断为重症肌无力。详细询问病史、家族史,进行体格检查。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清学、电生理及影像学检查** 所有患者均抽血行肌酸激酶(creatine kinase,CK)、血沉、癌谱、抗核抗体、甲状腺激素、胸部 CT、心电图、眼轮匝肌重复电刺激、肌电图、神经传导速度,部分患者行头颈部 CTA 检查除外颅内动脉瘤。

**1.2.2 肌肉病理学检查** 全部患者签署知情同意后行骨骼肌活检,取材部位选择肱二头肌,标本经过异戊烷液氮间接冷冻法处理,冰冻切片机切片,分别行苏木精-伊红(hematoxylin-hosin,HE)、改良 Gomori、还原型辅酶 I-四唑盐(nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase, NADH-TR)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase,SDH)、细胞色素 C 氧化酶(cytochrome c oxidase,COX)等染色。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。应用 Kruskal-Wallis 检验比较 3 组间发病年龄和 CK 水平,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特点** 患者均存在上睑下垂,无典型晨清暮重现象。

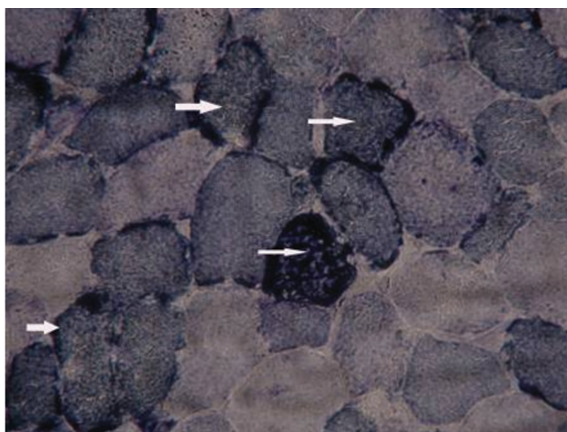
表 1 患者基本信息及临床特点

序号	年龄(岁) /性别	受累肌肉	病程 (年)	肌电图	CK (U/L)	诊断
1	62/男	眼外肌、咽喉肌	14.0	RNS(-),眼轮匝肌肌源性损害	162	OPMD
2	66/男	眼外肌、咽喉肌	16.0	RNS(-),眼轮匝肌肌源性损害	187	OPMD
3	58/女	眼外肌、咽喉肌	9.0	RNS(-),眼轮匝肌肌源性损害	206	OPMD
4	43/男	眼外肌	10.0	RNS(-)	140	CPEO
5	45/男	眼外肌	30.0	RNS(-)	117	CPEO
6	16/女	眼外肌	2.0	RNS(-)	212	CPEO
7	47/女	眼外肌	3.5	RNS(-)	133	CPEO
8	36/女	眼外肌	1.0	RNS(-)	154	CPEO
9	24/男	眼外肌	11.0	RNS(-)	176	CPEO
10	24/男	眼外肌、咽喉肌、肢体远端肌	4.0	RNS(-),腓肠肌肌源性损害	799	眼咽型远端型肌病
11	28/女	眼外肌、咽喉肌、肢体远端肌	8.0	RNS(-),腓肠肌、胫前肌肌源性损害	430	眼咽型远端型肌病

3 例眼咽型肌营养不良(OPMD)患者来自同一家族,表现为吐词不清、声音含糊,伴轻度吞咽困难与饮水呛咳。2 例眼咽型远端型肌病患者表现为眼睑下垂,眼球运动障碍及咽喉肌瘫痪外,还突出表现为主要累及肢体远端的肌肉无力和萎缩,下肢为甚,且肢体症状出现更早。6 例慢性进行性眼外肌麻痹(chronic progressive external ophthalmoplegia,CPEO)患者还表现为身材矮小。全部患者行眼轮匝肌重复电刺激(RNS)及新斯的明试验均为阴性,胸部 CT 未见胸腺瘤。所有患者血沉、抗核抗体、癌谱、甲状腺素均在正常参考范围内。1 例 CPEO 患者血乳酸轻度升高(2.1 mmol/L,参考值小于 1.9 mmol/L)。所有患者曾在外院诊断重症肌无力,给予溴吡斯的明和(或)强的松治疗无效。3 组患者发病年龄及 CK 情况见表 1~3。统计学分析发现眼咽型肌营养不良患者发病年龄较大( $\chi^2=6.0274, P<0.05$ ),肌酸激酶在眼咽型远端型肌病患者中较高,但差异无统计学意义( $\chi^2=5.6364, P>0.05$ )。

表 2 3 组患者年龄比较

组别	n	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	最小值	中位数	最大值
OPMD 组	3	49.00 $\pm$ 1.00	48.00	49.00	50.00
CPEO 组	6	28.58 $\pm$ 13.18	13.00	24.00	43.50
眼咽型远端型肌病组	2	20.00 $\pm$ 0.00	20.00	20.00	20.00

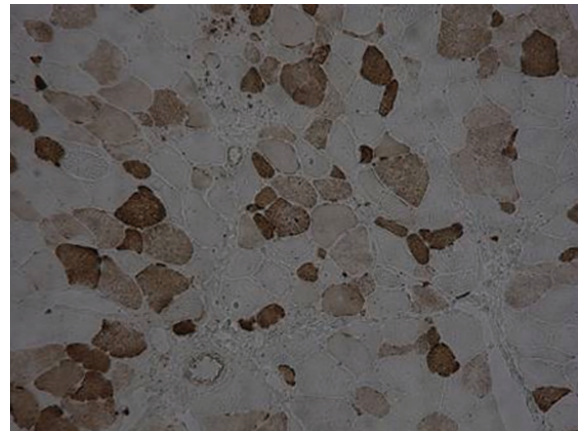


箭头所示:5 号 CPEO 患者肱二头肌肌肉组织中 RRF。

图 1 肌肉 SDH 染色(×200)

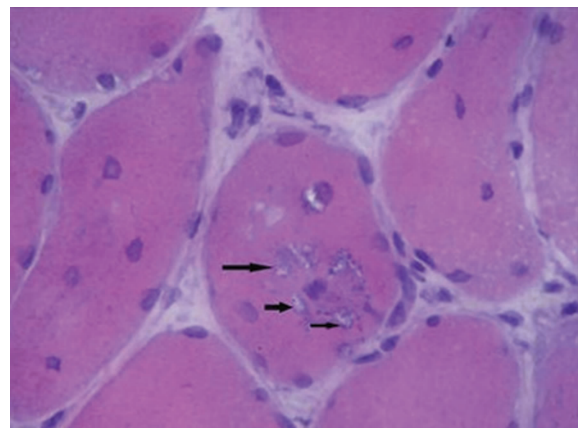
表 3 3 组患者 CK 检测结果比较

组别	n	CK( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	最小值	中位数	最大值
OPMD 组	3	185.00 $\pm$ 22.06	162.00	187.00	206.00
CPEO 组	6	155.33 $\pm$ 34.18	117.00	147.00	211.00
眼咽型远端型肌病组	2	614.50 $\pm$ 260.92	430.00	614.50	799.00



7 号 CPEO 患者:肱二头肌肌肉组织中许多肌纤维 COX 活性减低,着色浅淡。

图 2 肌肉 COX 染色(×100)



11 号眼咽型远端型肌病患者:肱二头肌肌肉组织中可见肌纤维核内移,箭头所示为镶边空泡。

图 3 肌肉 HE 染色(×400)

**2.2 肌肉病理** 在 6 例 CPEO 患者肌肉组织表现为肌纤维大小不等, 结缔组织轻度增生, 均发现不同数量破碎红纤维 (ragged-red fiber, RRF), 在 SDH 酶染色中显示更加明显(图 1), 在 COX 染色中可见部分肌纤维酶活性明显减低(图 2)。眼咽型肌营养不良和眼咽型远端型肌病肌肉活检显示肌纤维大小不等, 可见少量肌纤维坏死, 中心核纤维增加, 结缔组织增生, 在部分肌纤维中可见到特征性的镶边空泡(图 3), 未见 RRF。

### 3 讨论

眼外肌麻痹是重症肌无力患者的常见症状, 多数全身型重症肌无力患者也是首先表现为眼外肌麻痹, 而后逐步发展到其他部位肌肉<sup>[1]</sup>。重症肌无力所致眼肌瘫痪需要与各种原因导致的动眼神经损伤相鉴别, 常见的如颅内动脉瘤、海绵窦及眶尖眶内病变等。重症肌无力症状具有晨轻暮重和易疲劳性的特点, 新斯的明试验及眼轮匝肌重复电刺激阳性可协助诊断, 但部分重症肌无力患者以上检查阴性<sup>[2-5]</sup>。当考虑重症肌无力诊断, 但新斯的明试验和(或)眼轮匝肌重复电刺激阴性, 抑或是采用溴吡斯的明和(或)强的松治疗疗效欠佳, 在除外各种原因引起动眼神经损伤后, 需要考虑特殊类型的肌肉疾病。眼睑下垂是眼外肌瘫痪的常见表现之一, 可以引起眼睑下垂的肌病除了本文报道的包括 CPEO、OPMD、眼咽型远端肌病, 还包括强直性肌营养不良、部分类型先天性肌病及先天性肌营养不良等<sup>[6-7]</sup>, 但后几种通常程度较轻。

本组患者中, CPEO 及眼咽型远端型肌病发病年龄较 OPMD 轻, 比较血 CK, 眼咽型远端肌病患者最高, 结合受累肌肉的分布是否累及咽喉肌和肢体远端肌肉, 对三者间的鉴别具有一定意义。但是, 三者间 CK 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

CPEO 多是由于线粒体 DNA 缺失所致<sup>[8]</sup>。CPEO 患者可在任何年龄发病, 多在成年之前, 临床表现为眼睑下垂、眼球活动障碍, 还可合并线粒体病的其他表现, 如身材矮小、共济失调等<sup>[9-10]</sup>。CK 正常或者轻度增高。如果 CPEO 患者合并心脏传导阻滞和视网膜色素变性, 则成为 Kearns-Sayre 综合征<sup>[11]</sup>。本组 6 例 CPEO 患者心电图未见异常。CPEO 临床病程相对良性, 进展缓慢, 可以合并近端肢体轻度无力。肌肉活检主要表现为数量多少不一的 RRF, COX 染色部分肌纤维活性减低或者缺失。本文的缺陷之一在于未对 CPEO 患者行线粒体基因检测。OPMD 为一类少见的常染色体显性或隐性遗传病, 部分患者散发。OPMD 是一种迟发型疾病, 通常 40~60 岁才发病, 发病机制是位于染色体 14q11.1 上 PABPN1 基因第 1 个外显子上 GCG 三核苷酸重复扩增所致, 正常情况下 GCG 重复数为 6, OPMD 时存在 8~13 次重复<sup>[12]</sup>。眼睑下垂为 OPMD 主要表现, 通常早期出现, 进行性发展, 随后出现发鼻音、吞咽困难等咽喉肌受累表现, 肌肉病理可见镶边空泡, CK 通常正常或者轻度升高<sup>[13-14]</sup>。眼咽型远端型肌病通常成人晚期发病(40~50 岁), 遗传方式包括常染色体显性或隐性。目前, 致病基因尚未被克隆<sup>[15]</sup>。除了眼外肌及咽喉肌麻痹外, 眼咽型远端型肌病还主要表现为远端肢体无力和萎缩, 下肢胫骨前肌最常受累, 且肢体无力症状早于眼外肌, CK 通常轻度升高, 肌肉病理亦可见镶边空泡。本组患者中的 OPMD 和眼咽

型远端型肌病肌肉中均见到特征性的镶边空泡。然而, 本组眼咽型远端型肌病患者中, 2 例均在 20 岁左右发病, 较文献报道的通常发病年龄轻。

### 参考文献

- [1] Angelini C. Diagnosis and management of autoimmune myasthenia gravis[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31(1): 1-14.
- [2] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(5): 475-490.
- [3] 刘银红, 蒋景文, 王湘. 重症肌无力的重复电刺激研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25(6): 327-329.
- [4] 魏慧星, 吴钢, 杨锦珊. 32 例不典型重症肌无力的临床表现与电生理变化分析[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(12): 2437-2441.
- [5] 陈名峰, 周瑞玲, 李永坤, 等. 重症肌无力 105 例的电生理分析[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40(6): 602-604.
- [6] Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know? [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2013, 24(5): 463-477.
- [7] Thiriez C, Vignal C, Papeix C, et al. Ophthalmoplegia as the presenting muscle-related manifestation of myotonic dystrophy[J]. Rev Neurol (Paris), 2010, 166(5): 538-541.
- [8] Finsterer J, Ahting U. Mitochondrial depletion syndromes in children and adults[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(5): 635-644.
- [9] Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110(1/2): 35-41.
- [10] Copeland WC. Defects in mitochondrial DNA replication and human disease[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2012, 47(1): 64-74.
- [11] Puri A, Pradhan A, Chaudhary G, et al. Symptomatic complete heart block leading to a diagnosis of Kearns-Sayre syndrome[J]. Indian Heart J, 2012, 64(5): 515-517.
- [12] Banerjee A, Apponi LH, Pavlath GK, et al. PABPN1: molecular function and muscle disease[J]. FEBS J, 2013, 280(17): 4230-4250.
- [13] Rüegg S, Lehky Hagen M, Hohl U, et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy-an under-diagnosed disorder? [J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135(39): 574-586.
- [14] Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a polyalanine myopathy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(1): 76-82.
- [15] Durmus H, Laval SH, Deymeer F, et al. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients[J]. Neurology, 2011, 76(3): 227-235.