

误诊为肝炎的进行性肌营养不良25例原因分析

陈俊飞, 衣展华, 姚玉华, 林芬, 潘剑 (扬州大学医学院附属常熟市第二医院 感染科, 常熟市 215500)

摘要: 目的 分析进行性肌营养不良的临床特点, 探讨血清肌酸激酶、肌电图、肌肉病理及免疫组织化学检查对其诊断价值, 以提高诊断水平。方法 回顾性分析2006年01月至2011年12月误诊为肝炎的进行性肌营养不良的25例患儿的临床特征及肌酸激酶、肌电图、基因分析及病理等资料, 探讨误诊原因。结果 本组25例患儿因起病隐匿, 多为幼年起病, 早期常无典型肌病表现, 由于各种原因偶然发现ALT异常, 均误诊为“病毒性肝炎”而就诊于肝病科, 发病至确诊时间为1个月~3年。结论 遇到无明显诱因的持续肝功能异常且护肝疗效不佳的患儿, 应考虑进行性肌营养不良症(PMD), 及时进行肌酶、基因检测, 必要时行肌电图辅助检查, 以利于及早诊断, 避免误诊。

关键词: 儿童; 肌营养不良; 误诊

Analysis on 25 cases with progressive muscular dystrophy misdiagnosed as hepatitis

CHEN Jun-Fei, YI Zhan-Hua, YAO Yu-Hua, LIN Fen, PAN Jian (Department of Infectious Diseases, The Second Hospital of Changshu, Yangzhou University Medical School, Changshu 215500, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of progressive muscular dystrophy (PMD) and discuss the values of serum creatine kinase, electromyogram, muscular pathology and immunohistochemistry in diagnosis of PMD, in order to improve the diagnosis skill. **Methods** The clinical characteristics, serum creatine kinase electromyogram, genetic analysis and pathological data of 25 children confirmed as PMD were analyzed retrospectively, in order to explore the causes of misdiagnosis. **Results** All 25 children were all with occult onset mostly in their childhood, and without typical myopathy manifestations at early stage. Due to their abnormal ALT, patients were misdiagnosed as viral hepatitis and treated in liver department. The period from onset to diagnoses was one month to 3 years. **Conclusions** If we encounter pediatric patients without obvious incentive but with sustained abnormal liver function and poor efficacy in liver protection treatment, the possibility of PMD should be taken into account. Examinations such as CK, genetic detection or electromyogram may contribute to early diagnosis and avoiding misdiagnosis.

Key words: Child; Muscular dystrophy; Misdiagnosis

进行性肌营养不良症(progressive muscular dystrophy, PMD)是一组遗传性肌肉变性疾病, 多为儿童期发病, 男性多见, 主要临床特征为进行性肌肉无力和萎缩^[1], 目前可通过基因检测等方法得以确诊。该病起病常较隐匿, 临床症状、体征常被忽视或遗漏, 多数患儿常因发现转氨酶增高而最终就诊于肝病科, 故易导致误诊或延迟诊断。本研究通过对确诊的25例PMD患儿临床资料进行回顾性分析, 总结其特点, 探讨误诊原因, 以期提高疾病诊

断及时率和准确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2006年1月至2011年12月门诊及住院诊断为进行性肌营养不良症的患儿8例以及同期南京二院收治的因肝功能异常而疑诊为肝炎的住院患儿17例, 共25例, 包括男性24例, 女性1例, 年龄16个月~14岁, 平均年龄(5.8 ± 4.4)岁, 发病至确诊时间为1个月~3年。3例(3/25, 12%)有家族史。

1.2 方法 所有患儿进行肝功能及血清肌酸磷酸激酶

(CK)检查。酶联免疫吸附试验检测甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎血清标志物,HBV DNA、CMV RNA (PCR法)、抗-CMV-IgM (ELASA)检测;抗“O”、类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、肝病自身抗体、补体C₃检查。所有患儿检测铜蓝蛋白,裂隙灯下检查有无双眼角膜K-F环;行肝脏超声、心电图及肌钙蛋白检查。部分患儿曾至上级医院行遗传代谢性肝病筛查,有10例患儿行心电图检查并接受骨骼肌活检,所检测肌肉均为腓肠肌,进行常规组织学检查、NADH-TR组织化学分析。

2 结果

2.1 患儿临床表现 25例患儿中,首发症状为上楼困难、行走乏力者12例;易摔跤、步态不稳、初诊于骨科者5例;厌食、发育迟缓、初诊于内分泌科者2例;因并发“肺炎”收治于儿科,后发现ALT异常而疑诊“肝炎”转入肝病科者3例,无意间体检发现ALT异常者3例。

体格检查示19例患儿(67%)有程度不等四肢近端肌力下降伴有四肢近端肌萎缩,其中12例腱反射减弱,均无肌肉压痛,亦未引出病理征。19例中有5例为翼状肩,14例为腓肠肌假性肥大。25例患儿中,出现“Gowers现象”者8例^[2],1例患儿眼睑闭合无力。

2.2 实验室及器械检查 25例患儿血清酶学检查异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)(213 ± 106) U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)(224 ± 96) U/L,乳酸脱氢酶(LDH)(934 ± 372) U/L,肌酸磷酸激酶(CK)(3404 ± 1865) U/L、肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)基本正常,肌钙蛋白I均正常。

25例患儿行肝炎病毒标志物检测,结果示14例仅抗-HBs阳性,2例抗-HBs、抗-HBc阳性,抗-CMV-IgM、CMV-RNA均为阴性,甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒标志物及HBV DNA均为阴性;血清铜蓝蛋白、抗“O”、RF、ESR、CRP、肝病自身抗体、补体C₃均正常;心电图除2例有窦性心动过速伴心律不齐、轻度ST段改变外,其余均正常;肝脏超声检查无明显异常;裂隙灯下检查均未发现角膜K-F环;部分患儿行

遗传代谢性肝病筛查均无异常发现。

2.3 肌电图检查 25例患儿中,10例行肌电图检查示均为肌源性损害,静息时有典型的纤颤波和正相波,轻微收缩时波幅降低,多相波增多,而神经运动、感觉传导功能正常。上述10例中的1例除表现为肌源性损害外,同时伴有周围神经传导速度减慢,重度肌收缩时呈混合相或单纯相,提示伴有神经源性损害,见图1。

2.4 患儿肌肉组织检查 25例患儿中,10例肌肉组织学检查示程度不等的肌组织结构紊乱,肌纤维数量减少且粗细不等,可见纤维内横纹消失、空泡形成;肌膜核形态变异,成串排列成链状;部分肌纤维间质及脂肪及纤维组织增生。髂腰肌活体组织检查示大量分叶纤维表现^[3]。

2.5 基因诊断 25例患儿中,1例患儿在复旦大学神经病学研究所通过多重PCR检测Dystrophin基因有缺失突变;另1例患儿的母亲在中南大学湘雅医院通过基因检测诊断为Dystrophin基因突变。

3 讨论

PMD临床常分为假肥大型[Duchenne型(DMD)及Becker型(BMD)]、面肩肱型(FSHD)、肢带型、Emery-Dreifuss型,其他尚有眼咽肌型、远端型。PMD中假肥大型约占63.4%^[4],DMD型是PMD中最常见和最严重类型,DMD、BMD均属X性连锁隐性遗传,患者绝大多数为男性,在活产男婴的发病率约为30/100 000^[5]。目前PMD详细的发病机制尚不明确,随着分子生物学和遗传学的发展,已发现由于Dystrophin(抗肌萎缩蛋白)基因发生突变而成为DMD及BMD的致病基因,使其编码表达的肌细胞骨架蛋白Dystrophin缺乏或功能低下,最终导致肌细胞破坏、坏死及组织纤维化^[6]。

本研究25例患儿中,男性占96%,仅1例为女性患儿,患儿的发病时间一般较早,最早者为16个月,但由于其临床表现及实验室检查特异性较差,自发病至确诊时间较长,平均(2.2 ± 1.4)年。随着近年来临床医师对该病的认识不断加深,确诊所需时间明显缩短,大部分患儿多具备PMD典型体

EMG Findings Summary												
Muscle/Side	Ins. Act.	Fibs.	Pos. Wave	Fasc.	MYO Disch.	Normal MUP	Poly	Low Amp.	High Amp.	Dur.	Recruit	Int. Patt.

Motor Nerve Conduction Study									
Site	Latency (ms)	Amplitude	Area	Segment	Distance (mm)	Interval (ms)	NCV (m/s)	NCV N.D.	
胫神经,									
1	2.2ms	9.240mV	33.65mVms			2.2ms			
2	8.3ms	9.210mV	28.45mVms	1 - 2	330mm	6.1ms	54.1m/s		
3	2.9ms	5.060mV	11.52mVms			2.9ms			
4	8.4ms	2.550mV	7.194mVms	3 - 4	330mm	5.5ms	60m/s		
腓总神经,									
1		10.34mV							
2	9.2ms	10.24mV	10.75mVms	1 - 2	360mm		0m/s		
3		8.030mV							
4	9.2ms	8.040mV	9.428mVms	3 - 4	330mm		0m/s		

Sensory Nerve Conduction Study									
Site	Latency (ms)	Amplitude	Area	Segment	Distance (mm)	Interval (ms)	NCV (m/s)	NCV N.D.	
腓肠神经,									
	2.13ms	3.200uV	11.05uVms		110mm	2.13ms	51.6m/s		
	2.16ms	9.000uV	28.95uVms		110mm	2.16ms	50.9m/s		

图 1 患儿肌电图/诱发电位报告

注：双下肢肌（股四头肌、胫前肌、腓肠肌）见少量正锐波，运动单位时限窄，波幅低，短棘多相波增多呈肌源性改变

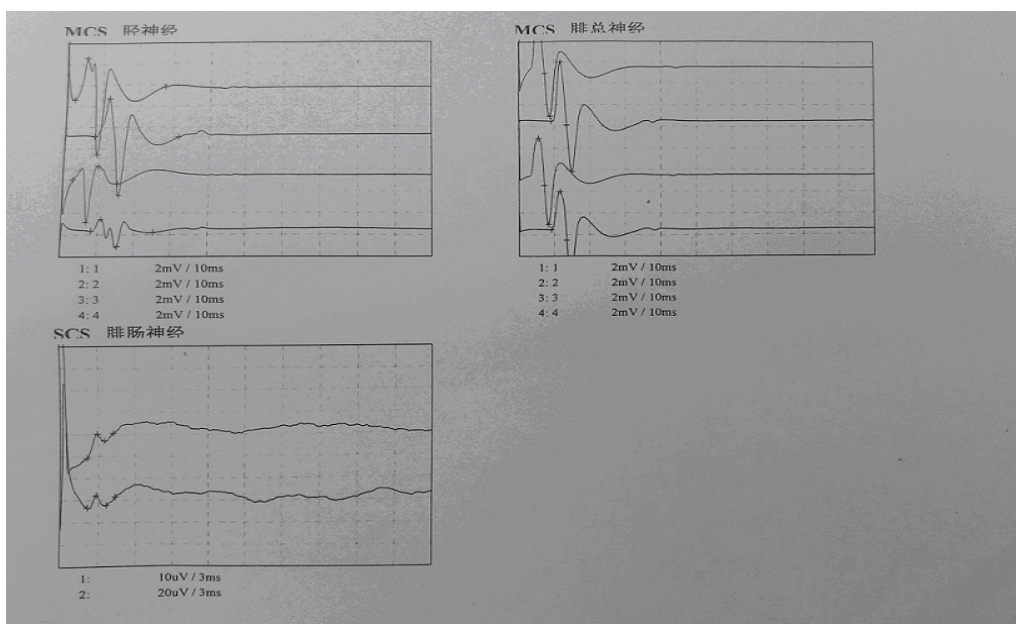


图 2 患儿各部位肌电图

注：双胫神经、腓总神经运动传导速度正常范围，双腓肠神经感觉传导正常范围

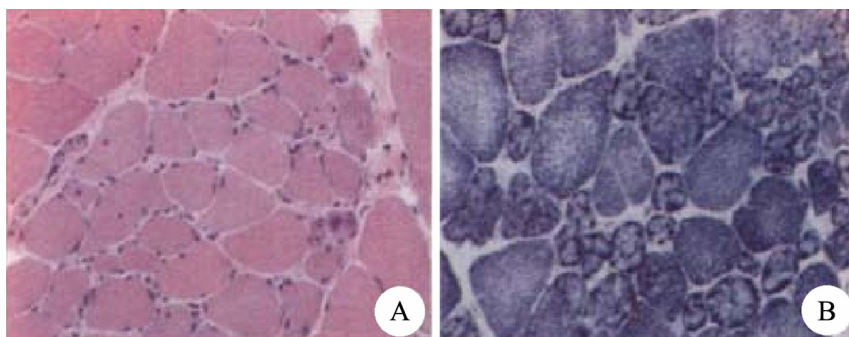


图 3 患儿肌组织

注：A：程度不等的肌组织结构紊乱，肌纤维数量减少（HE染色，200 ×）；B：可见大量分叶纤维（NADH-TR染色，200 ×）

征,尤其诊断为DMD型者具有典型症状、体征及生物化学改变。25例患儿中,腓肠肌假性肥大者14例,出现“Gowers现象”者8例。25例患儿血清酶学指标均异常^[7,8],尤其CK明显增高,且CK随病程进展和年龄增加而逐年下降^[9]。25例患儿中,10例患儿行心电图检查,结果均提示存在肌源性损害,且10例患儿中的1例伴有神经源性损害,但出现典型波型者仅占40%^[10]。25例患儿肌肉病理组织学均具备PMD特征性表现,且有6例通过免疫组织化学染色确诊为DMD,提示血清酶学检测、心电图等辅助检查手段在诊断PMD上具有一定的局限性,而肌肉组织活检为诊断PMD的可靠方法。

误诊的主要原因为:①缺乏对该病的充分认识;②病史采集不详、体格检查不仔细,尤其往往缺乏对家族史的调查分析;③不典型病例:部分患儿年龄小尚不会走路,部分患儿临床表现尚未显现,另有部分患儿查体欠合作,故均不能观察到典型体征;④临床工作中,CK检查相对比较少,同时因临床医师思路比较狭窄,当出现ALT升高异常者,常考虑是肝损害所致,而忽略其他原因引起的ALT升高;⑤肝病科医师仅以病毒性肝炎进行治疗,且对效果差的患儿未能随访。

转氨酶异常并非肝细胞损伤的特异性指标,许多疾病如肿瘤、结缔组织病、感染中毒以及遗传性疾病包括PMD等均可出现转氨酶的持续升高。本研究的25例PMD患儿中,虽然ALT、AST有明显升高,却无其他肝脏疾病的诊断依据,因此,在日常工作中应加强对该疾病的了解,需更加仔细询问病史,如存在家族史、运动障碍、腓肠肌肥大等临床表现应考虑到PMD,及时进行血清酶学乃至基因检测等进一步检查,以减少漏诊和误诊^[11]。目前主张通过家族史、临床表现、肌酶及基因检测而诊断PMD,而心电图对定性诊断不具有决定性意义且对患儿造成

痛苦,不建议对儿童行心电图检查,同时一般不推荐首选肌肉组织活检,基因检测无法确认或特殊患者除外。PMD尚无特效药物和根治方法,但通过药物控制、康复锻炼、营养支持以及心理治疗,可一定程度延长患者生存期,提高生活质量。希望随着现代医学的发展,通过干细胞移植、基因移植^[12-14]可推动PMD治疗的进展。

参考文献

- [1] Constantin B, Sebillé S, Cognard C. New insights in the regulation of calcium transfers by muscle dytrophin-based cytoskeleton: implications in DMD[J]. *J Muscle Res cell Motil*,2006,27:375-386.
- [2] 王慕逊. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2000:412-414.
- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社,2002:2357-2361.
- [4] 梁秀龄. 神经系统遗传性疾病[M]. 北京: 人民军医出版社,2001:159.
- [5] del Gaudio D, Yang Y, Boggs BA, et al. Molecular diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy:enhanced detection of dystrophin gene rearrangements by oligonucleotide array-comparative genomic hybridization[J]. *Hum Mutat*,2008,29:1100-1107.
- [6] Grady RM, Zhou H, Cunningham M, et al. Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse:genetic evidence for roles of the dystrophin glycoprotein complex[J]. *Neuron*,2000,25:279-293.
- [7] 曹兴国, 蔡莉进, 李丽, 等. 进行性肌营养不良误诊断为病毒性肝炎的分析[J]. *临床和实验医学杂志*,2006,5:473-474.
- [8] 陈志刚, 唐锡尔. 进行性肌营养不良误诊为病毒性肝炎[J]. *现代实用医学*,2008,8:615,617.
- [9] Pearce JM. Early observations on duchenne-meryon muscular dystrophy[J]. *Eur Neurol*,2005,54:46-48.
- [10] 吕鹤, 袁云. 肌萎缩诊断和鉴别诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2009,29:97-100.
- [11] 吉英杰, 何卫平. 转氨酶升高的进行性肌营养不良61例[J]. *肝脏*, 2012,17:301-303.
- [12] 郑瑞琴, 张铭. 基因移植与进行性肌营养不良[J]. *中国优生与遗传杂志*,1998,64:124-126.
- [13] 张萌, 吴惠茜, 文剑明. 抗肌萎缩蛋白免疫组化在青少年肌肉疾病中的诊断价值[J]. *中国神经精神疾病杂志*,2008,34:274-277.
- [14] 游雪云, 吴敏, 胡川, 等. Duchenne肌营养不良的基因治疗研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*,2008,16:1-2.

收稿日期: 2013-01-25