

文章编号: 1003-2754(2003) 04-0342-03

家族性淀粉样多发性神经病 (3 个家族 13 例患者, 3 例病理证实并文献复习)

郑维红, 陈星宇, 毕敏, 童绥君

摘要: 目的 结合文献复习,探讨家族性淀粉样多发性神经病的发病机制和临床特征。方法 报道 3 个台湾籍家系共 13 例患者,对每个家系的先证者进行临床分析。结果 本组所有患者临床上均表现为植物神经症状,如排尿障碍、胃肠症状和阳痿等。体格检查提示为严重的感觉运动神经病、体位性低血压和消瘦。神经电生理检查提示周围神经和神经根轴索损害及脱髓鞘改变。病理学检查发现 3 例先证者均有刚果红染色阳性的淀粉样物沉积于神经束间质及神经内膜中。结论 对于进行性发展的伴突出植物神经症状的慢性周围神经病,若有多脏器功能受损及阳性家族史,应考虑本病,病理检查有重要意义。

关键词: 淀粉样神经病变; 腓肠神经活检

中图分类号: R 746 文献标识码: A

A study on 3 families with familial amyloid polyneuropathy in China ZHENG Wei-hong, CHEN Xing-yu, BI Min, et al. (Department of Neurology, Xiamen Zhongshan Hospital, The First Clinical College of Medical Center of Xiamen University, Xiamen 361004, China)

Abstract: **Objective** To explore the etiology and clinical features of familial amyloid polyneuropathy (FAP). **Methods** 13 cases with FAP in 3 families were reported, each family's proband patient was studied through clinical examination and sural nerve biopsy. **Results** Clinically all patients in these 3 FAP families showed symptoms of autonomic failure. Physical examination showed the patients had polyneuropathy, positive hypotension and emaciation. Electrophysiologic examination indicated axon degeneration and demyelination in peripheral nerve. Sural nerve biopsy showed Congo red staining material depositing in the interstitial and neurilemma. **Conclusion** A case with chronic progressive polyneuropathy and family history, manifesting autonomic failure symptoms and polyorganic dysfunction, should be considered as FAP. Pathologic examination is important.

Key words: Amyloid neuropathy; Sural nerve; Biopsy

自从家族性淀粉样多发性神经病(familial amyloid polyneuropathy, FAP)于 1952 年被 Andrade 首次报道以来^[1],至今已陆续在世界各地被发现。它曾经被认为是一种十分少见的病症,而今逐渐认识到是一个以常染色体显性遗传为特征,并具有广泛种族分布的家族性综合征。我院自 1990 年以来共发现 3 个家族,均经过腓肠神经活检,常规病理及电镜检查证实,现报告如下。

1 临床资料

1.1 本组 13 例患者分布在 3 个家族中,列家谱(1)、(2)、(3)。

1.2 临床特点 本组 3 个家族,共追溯到 37 名成员,其中 13 例患者,男性 11 例,女性 2 例。发病年龄在 31 岁~60 岁间,同代女性患者发病年龄较男性患者晚 10 岁左右。13 例中有 11 例首发症状为双下肢远端感觉障碍(麻木、刺痛感),随着疾病进展,感觉障碍向上发展,约 2~3 年后上肢也出现类

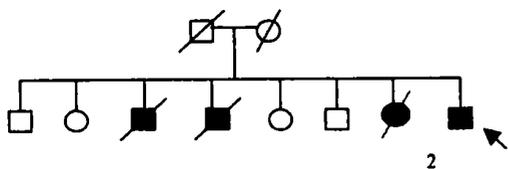
似症状。以后运动功能受累渐明显,四肢远端肌萎缩,行走困难。在出现周围神经损害的同时,均伴植物神经功能障碍,如胃肠功能紊乱,表现为腹泻或腹泻与便秘交替;括约肌功能受累,表现为尿频、尿急、尿潴留。在男性患者,阳痿是一个重要的症状,常常在早期出现。另外,常有头晕发作,尤以起立时明显,表现为直立性低血压;有 1 例汗腺分泌异常,表现出汗多;3 例双下肢远端浮肿,皮肤出现营养性溃疡,伤口不易愈合。5 例有眼部症状,表现为视物模糊,眼科检查示双侧玻璃体混浊;3 例有心功不全症状,表现走路后气喘。B 超示心脏呈对称性非梗阻性肥厚型心肌病,EKG 示心肌损害,胃肠钡透正常。3 个家族的先证者肝肾功检查,尿本周氏蛋白,甲功均

收稿日期: 2003-02-15; 修订日期: 2003-06-14

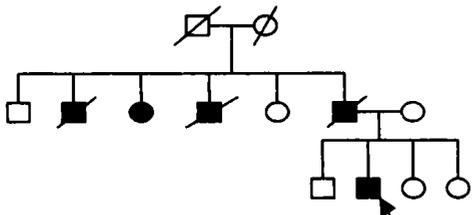
作者单位: (厦门大学医学院第一临床学院厦门中山医院神经内科,福建 厦门 361004)

正常。腰穿检查 3 例, 其中 1 例 CSF 正常, 2 例蛋白增高。有 2 个家族发病早, 30 ~ 40 岁起病, 10 年左右即进入终末期; 有一个家族 50 ~ 60 岁起病, 发展较慢。3 个家族后期均表现为极度消瘦, 失去生活能力, 多死于感染和恶液质。本组患者无颅神经受累、无小脑损害和锥体束征、无智力受损。

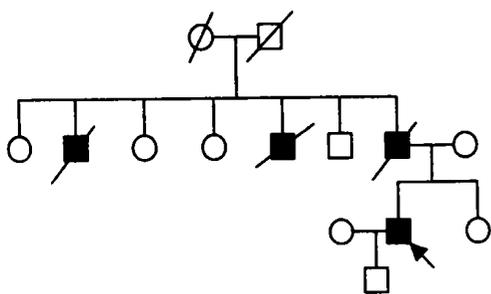
家系 1



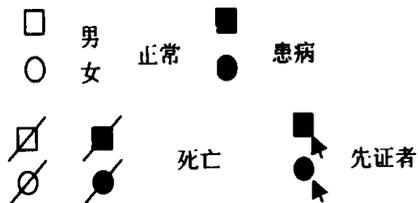
家系 2



家系 3



说明:



大部分呈脱髓鞘状态。电镜观察显示, 绝大多数有神经纤维髓鞘已完全脱落, 轴突呈不同程度水肿, 线粒体肿胀, 间质部分血管壁增厚, 在血管壁上、血管周围、神经纤维间或胶原纤维间见淀粉样细丝, 排列凌乱, 疏密不一。

1.4 神经电生理检查 3 个家族的先证者均行神经电生理检查。肌电图示: 胫前肌、腓肠肌、外展拇短肌呈神经源性损害。运动神经传导速度示: 上肢复合肌肉动作电位(CMAP)波幅明显减低, 左右上肢 MCV 减慢, 下肢 CMAP 未引出。感觉神经传导速度示: 上下肢感觉神经传导动作电位(SNAP)未引出; 左右正中神经 F 波未引出; 左右胫神经 H 反射未引出, 提示周围神经及神经根脱髓鞘和轴索损害。1 例视觉诱发电位检查示: 双眼 P₁₀₀ 潜伏期延长; 2 例脑干听觉诱发电位检查示: 听神经传导通路障碍; 3 例体感诱发电位检查示: 上肢 N₉ 未引出, N₁₃、N₂₀、潜伏期延长; 下肢 PF 未引出, P₄₀、P₆₀ 潜伏期延长, 提示周围神经损害。

2 讨论

FAP 在许多国家都有报道, 目前可根据地理分布的不同、基因异常的不同、淀粉样物性质的不同及临床表现的不同分为 4 个类型, 日本和葡萄牙的 FAP 家系属于同一 FAP 类型, 即 FAP 型, (也称日本、葡萄牙型)。该型是世界最常见的 FAP 类型, 主要表现为植物神经功能受损为主的多发性周围神经病。1978 年 Costa 等^[2]最早证实葡萄牙 FAP 患者的淀粉样沉积物与血清异常转甲状腺素蛋白(Transthyretin, TTR) 相关。以后的研究还证实, 这种异常 TTR 为 TTR 基因点突变所致, 表现为 TTR 被异常降解, 沉积而致病。型是载脂蛋白 A-1 (apoA1) 基因点突变所致, 上肢最先起病, 因淀粉样物质易于沉积在屈肌支持带而致腕管综合征, 病程可持续达 40 年。型也为 TTR 基因点突变所致, 但其突变位置及方式与型有所不同, 以淀粉样肾病导致进行性肾功衰竭为特征, 其神经症状与型相似, 但程度轻。型系 gelsolin(一种肌动蛋白结合蛋白) 基因点突变所致, 主要损害颅神经, 多以角膜营养不良为首发症状, 也有轻度脊神经病变。TTR、apoA1 和 gelsolin 这 3 种蛋白质在体内的异常沉积可以作为 FAP 不同类型的标记。

1.3 腓肠神经活检结果 3 个家族的先证者, 均行腓肠神经活检。腓肠神经切片, 在光镜下神经束间质及神经内膜中见多发散在 HE 染色下呈淡红色块样物质沉着, 经刚果红染色呈阳性反应, 证实为淀粉样物质, 经 VG 染色显示神经间胶原纤维较多, 神经纤维萎缩现象, 经 Masson 染色进一步证实神经纤维萎缩, 胶原纤维增生, 经髓鞘染色显示腓肠神经

本组家系(1)和家系(2)的 9 例患者均在 30 ~ 40 岁起病, 其先证者均有突出的进行性发展的多发性周围神经病和植物神经功能衰竭表现; 伴玻璃体混浊和心功不全症状; CSF 蛋白增高; 腓肠神经活检异常; 电生理检查示周围神经和神经根脱髓鞘、轴索损

害,故诊断为 FAP 型。家系(3)起病年龄晚,4例患者均在 50~60 岁起病,先证者的儿子已 40 岁,目前尚无临床症状,此家系从临床上难以确切归类,只有通过免疫病理和分子生物学研究才能确定。本组 3 个家系为常染色体显性遗传,符合 FAP 遗传方式,3 个家系的祖籍均为台湾籍,其血缘关系是否与荷、日侵台期间混有葡人血统,尚待查考。

本病隐袭起病,早期诊断困难,部分患者症状出现前可有神经电生理及病理改变^[3,4]。对临床有慢性周围神经病变及脏器功能受损,且具有家族史的患者应考虑本病。组织病理检查有重要意义。如果患者的腹部脂肪、胃肠道和神经的活检显示有淀粉样沉积,并且特异的被抗 TTR 抗血清所染色,就要考虑为与 TTR 相关的 FAP^[5]。

本病需与以下诸病鉴别:(1)遗传性感觉性神经病,感觉症状突出,运动和植物神经受累较轻,常伴耳聋,视神经萎缩,一般健康状况好。(2)腓骨肌萎缩症,主要侵犯下肢运动,感觉和植物神经损害少见。(3)POEMS 综合征,除多发性周围神经病外,表现为脏器肿大、内分泌改变、M 蛋白血症和皮肤损害。(4)CIDP,无明显植物神经损害表现,电生理检查示脱髓鞘改变,神经活检有助于鉴别。(5)糖尿病性多发性神经病,有些糖尿病患者植物神经症状突出,累及括约肌功能、性功能、胃肠及循环功能,酷似 FAP 型,但无家族史,血糖及糖耐量异常可资鉴别,对可疑病例应作病理检查。

本病无特效疗法,迄今尚无特异性消退淀粉样物质沉积灶的方法。目前主要以对症支持疗法为主,临床试用的药物及肝移植主要是针对 TTR 基因突变造成的本病。秋水仙素在阻止淀粉样蛋白的合成和促排方面可能有一定的作用。双氯芬酸和氟比洛芬能抑制转甲蛋白的裂解,稳定四聚体,防止转甲蛋白淀粉样纤维在体内型成和沉积。肝移植在国外是从 1990 年开始运用于临床的,用于治疗由 TTR 变异导致的 FAP,对轻症患者可能使其神经症状停止发展,但对于有植物神经功能严重障碍及多脏器功能损害的患者,手术效果较差^[6]。

[参考文献]

- [1] Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy, familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerve[J]. Brain, 1952, 75: 408-427.
- [2] Costa PP, Figueira A. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1978, 75: 4499-4503.
- [3] 刘培霞. 家族性淀粉样多发性神经病[J]. 中华神经精神科杂志, 1989, 22: 304-305.
- [4] Carvalho J. Peripheral nerve fiber changes in asymptomatic children of patients with familial amyloid polyneuropathy[J]. Brain, 1976, 99: 1-3.
- [5] Nakazato M. Protein and DNA sequencing analysis of transthyretin in familial amyloidotic polyneuropathy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1995, 35(12): 1436-1437.
- [6] David A, Didier S, Catherine GG, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation[J]. Brain, 2000, 123: 1495-1496.

全国癫痫与神经系统常见疾病诊治新进展学术研讨会征文通知

《临床神经病学杂志》编委会拟定于 2004 年 5 月在六朝古都南京举办“全国癫痫与神经系统常见疾病诊治新进展”学术研讨会。会议期间将邀请全国著名神经病学专家进行专题讲座。现将会议征文及有关事项通知如下。

1 征文通知:凡 2004 年 3 月以前未在国内杂志上公开发表的有关癫痫与神经系统常见病的发病机制、病因、临床特征、病理、影像学、电生理研究等诊断新技术,及各种神经系统疾病治疗的基础与临床研究新进展、经验总结、教训等方面的论文均可参会。

2 征文要求:请将论文全文(文中注明责任作者的姓名、通信地址、邮编及联系电话)及 800 字左右的摘要(按目的、方法、结果、结论格式书写)各 1 份以及该论文全文的软盘(word 格式)一并寄到南京市广州路 264 号(邮编 210029)《临床神经病学杂志》编辑部刁青收。信封左下角务必注明“会议征文”字样。

3 征文截止日期:2004 年 3 月 1 日。

4 参加本次会议交流的优秀论文将在《临床神经病学杂志》正刊上发表。同时参会者可获得国家级 I 类继续教育学分。

5 会议期间欢迎厂家、公司参展。有意者来信索取通知。联系电话:(025)3700011-6108 蔡兴秋。