



以后骨间神经损害为首发症状的遗传性压力易感性周围神经病 1 例报告

宫黎黎, 任红, 张帅, 王竹梅

摘要: **目的** 对 1 例以后骨间神经损害为首发症状的遗传性压力易感性周围神经病(HNPP)患者进行神经电生理检查和基因检测分析,旨在提高临床医师对此病的认识。**方法** 收集患者及家属临床资料进行分析,并复习相关文献对疾病进行简要总结。**结果** 患者为 15 岁男性,因右前臂无力、抬指不能 1 月余就诊。电生理检查结果示多发性周围神经损害。基因检测示 PMP22 基因外显子区域存在大片段杂合缺失变异。**结论** HNPP 具有临床异质性,轻微受压后即出现神经麻痹,神经电生理检查存在多发周围神经损害时,应考虑本病可能。早期诊断和对症治疗可改善患者的生存质量和预后。

关键词: 遗传性压力易感性周围神经病; 神经电生理; PMP22 基因; 轴索变性; 突变

中图分类号:R745

文献标识码:A

A case report of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies initiating as posterior interosseous nerve damage GONG Lili, REN Hong, ZHANG Shuai, et al. (The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract: **Objective** To describe the neuroelectrophysiological findings and genetic alteration of a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) who first presented with posterior interosseous nerve damage, and to improve clinicians' understanding of this disease. **Methods** We analyzed the clinical data of the patient and his families, and conducted a literature review on this disease. **Results** The 15-year-old male patient presented to the clinic complaining of weakness in the right forearm and inability to lift his fingers for more than one month. Electrophysiological examination demonstrated multiple peripheral nerve damage. Gene testing revealed large-fragment loss of heterozygosity in the exon region of the PMP22 gene. **Conclusion** HNPP is clinically heterogeneous, which should be considered when mild pressure can trigger nerve paralysis and electrophysiology indicates multiple peripheral nerve damage. Early diagnosis and symptomatic treatment can improve the quality of life and prognosis of the patients.

Key words: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; Nerve electrophysiology; The PMP22 gene; Degeneration of axons; Mutation

遗传性压力易感性周围神经病(hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)是一种少见的常染色体显性遗传性周围神经病,其临床特点为轻微受压后反复出现常见神经卡压部位的神经麻痹,神经电生理检查及基因检测可明确诊断。本文报道 1 例特殊的 HNPP,通过描述其临床特征、体格检查及辅助检查,结合相关文献回顾,旨在提高临床医师及肌电图诊断医师对此病的认识,减少误诊漏诊。

1 病例资料

患者,男,15 岁,因右前臂无力、抬指不能 1 月余,于 2022 年 10 月 30 日来我院门诊就诊。患者 1 月前做俯卧撑后出现右上肢无力,表现为抬指不能、抬腕力弱,无麻木、疼痛及感觉减退等症状。查体:身高 170 cm,体重 60 kg。心肺腹查体正常。右手手指伸肌力 0 级,指屈、腕伸及腕屈肌力 4 级,余神经系统查体未见异常。辅助检查示:血常规、甲状腺及肝肾功能、血生化、肿瘤及风湿免疫相关化验未见异常。脑脊液压力、常规、生化、免疫及抗神经节苷脂抗体正常。颅脑、颈椎及双上肢肌肉磁共振正常。电生理检查示多发性周围神经损害,累及感觉及运

动纤维,运动神经易卡压部位受累,脱髓鞘继发轴索损害,以后骨间神经损害为重(见表 1、表 2)。追溯患者家族史,患者父亲既往有右腕无力病史,现已好转。其父行电生理检查示多发性周围神经损害,感觉及运动纤维均受累,运动神经易卡压部位受累,以脱髓鞘为主(见表 1、表 2)。患者母亲无症状,电生理检查正常。遂进一步行基因检测示患者 PMP22 基因外显子区域存在大片段杂合缺失变异(见图 1)。明确诊断为 HNPP。患者父母拒绝行相关基因检测。给予营养神经、减轻水肿等治疗 1 个月,患者症状无明显缓解。2 个月后随访,患者右手手指伸肌力 2 级。

2 讨论

HNPP 是一种少见的常染色体显性遗传性脱髓鞘性神经病,患病率约为(8.4~16)/10 万人^[1]。多以家族聚集性为主,散发病例也有报道^[2,3]。该病的发病机制是 PMP22 基因的染色体 17p11.2 的片

收稿日期:2022-12-19;修订日期:2023-02-15

作者单位:(山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011)

通信作者:王竹梅, E-mail: wzmwl@163.com

表 1 患者及家属神经电生理(运动神经传导)检查结果

项目	刺激点	患 者		患者父亲	
		左	右	左	右
DML(ms)					
正中神经	腕	4.1 ↑	4.1 ↑	5.7 ↑	5.4 ↑
尺神经	腕	3.4 ↑	3.2 ↑	3.6 ↑	3.4 ↑
桡神经	前臂	未测	2.5	未测	未测
腓总神经	踝	5.5 ↑	7.7 ↑	4.8	5.2
胫神经	踝	5.9 ↑	7.1 ↑	5.2	未测
CMAP(mV)					
正中神经	腕	4.6 ↓	9.2	5.2	6.8
	肘	4.6 ↓	8.3	5.2	6.8
尺神经	腕	5.2	6.2	6.8	5.2
	肘下	5.2	6.2	6.8	5.2
	肘上	4.7	6.1	6.8	4.9
桡神经	前臂	未测	2.8 ↓	未测	未测
	桡神经沟处	未测	2.8 ↓	未测	未测
腓总神经	踝	4.9	4.7	7.0	6.7
	腓骨小头下	3.6	3.5	6.2	5.5
	腓骨小头上	3.6	1.3 ↓	6.2	5.1
胫神经	踝	4.7	2.8 ↓	4.6	未测
	腓窝	4.7	2.8 ↓	4.6	未测
MNCV(m/s)					
正中神经	肘-腕	53.4	52.0	46.9 ↓	51.2
尺神经	肘下-腕	59.7	51.8	57.9	59.5
	肘上-肘下	19.6 ↓	29.2 ↓	32.0 ↓	31.0 ↓
桡神经	桡神经沟-前臂	未测	43.3 ↓	未测	未测
腓总神经	腓骨小头下-踝	40.8	34.4 ↓	42.6	41.3
	腓骨小头上-下	34.1 ↓	31.7 ↓	37.3 ↓	40.7
胫神经	腓窝-踝	36.6 ↓	42.1	46.2	未测

DML:末端运动潜伏期;CMAP:复合肌肉动作电位;MNCV:运动神经传导速度。

表 2 患者及家属神经电生理(感觉神经传导)检查结果

项目	刺激点	患者		患者父亲	
		左	右	左	右
SNAP(μV)					
正中神经	指 I	8.5	8.3	3.0 ↓	2.4 ↓
尺神经	指 V	3.6 ↓	4.0 ↓	1.6 ↓	1.5 ↓
桡神经	拇指背侧	6.5	5.5	未测	未测
腓浅神经	小腿外侧	0.7 ↓	1.0 ↓	—	—
腓肠神经	外踝	1.5 ↓	2.9 ↓	1.2 ↓	1.1 ↓
SNCV(m/s)					
正中神经	腕部-指 I	37.8 ↓	36.6 ↓	27.3 ↓	30.4 ↓
尺神经	腕部-指 V	29.4 ↓	34.2 ↓	33.9 ↓	32.3 ↓
桡神经	前臂-拇指背侧	48.4	48.0	未测	未测
腓浅神经	小腿外侧-踝	32.4 ↓	33.6 ↓	—	—
腓肠神经	小腿后外侧-外踝	35.7 ↓	38.7 ↓	36.9 ↓	36.9 ↓

SNAP:感觉神经电位;SNCV:感觉神经传导速度;—:未引出波形。

段缺失或点突变^[4],致使 PMP22 在周围神经的有髓纤维表达减少^[5]。PMP22 在周围神经的髓鞘雪旺细胞中含量最丰富,HNPP 患者的 PMP22 异常表达导致周围神经局灶性的髓鞘增厚、节段性脱髓鞘及髓鞘再生^[6]。因 PMP22 在中枢神经系统表达相对较低,临床症状以周围神经损害为主。

HNPP 的首次发病年龄多为 20~30 岁。典型临床表现为轻微压迫后易卡压部位神经的反复短暂的无痛性麻痹,以腓总神经、尺神经、正中神经最常见,其次为臂丛神经、桡神经,颅神经少见^[7]。大多数患者可完全康复。非典型临床表现包括多灶性压迫性

神经病、腓骨肌萎缩症 (charcot-Marie-Tooth, CMT) 样、慢性获得性脱髓鞘性多发性神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) 样慢性进行性多发性神经病和肩腓综合征^[8~10]等。由于该病患者常表现为良性病程,甚至无临床症状,因此本病的发病率可能被低估。

HNPP 常见的辅助检查方法包括基因检测、神经活检、神经电生理检查、神经超声及神经磁共振 MRI 等,不同检查方法在诊断该病中发挥不同作用。

神经电生理检查对描述 HNPP 神经受累的模式具有重要诊断价值。研究表明,即使在无症状的患者中也存在广泛的神经传导改变^[11]。患者电生理检查多呈感觉和运动传导异常,感觉障碍通常更明显。神经传导异常多见于狭窄的解剖部位。如尺神经在肘部,腓总神经在腓骨小头处或正中神经在腕管,表现为神经传导减慢和(或)神经干压迫部位的传导阻滞。2000 年, Dubourg 等^[12]提出了 HNPP 的电生理诊断标准:双正中神经 DML 延长,双正中神经(掌-腕) SNCV 减慢;至少一侧腓总神经 DML 延长或 MNCV 减慢。鉴于 HNPP 临床异质性大、相当一部分患者无家族史、或是首次发作就诊,神经电生理检查作为一种快速、准确的检查方法^[13],能发现广泛的亚临床神经损害,对明确该病的诊断极为关键。

研究证实超过一半的遗传性周围神经病患者与 PMP22 基因突变有关^[14],主要包含 3 种致病突变类型,即 PMP22 重复突变引起的 CMT, PMP22 缺失突变引起的 HNPP,以及 PMP22 点突变引起的 CMT1E 等^[4]。多数 HNPP 患者为 PMP22 基因的染色体 17p11.2 上的 1.5Mb 片段缺失引起。随着基因分析技术水平的不断提高,现已成为 HNPP 诊断的金标准。当临床遇见神经反复卡压,或家族中有类似病史者,应注意将 HNPP 纳入考虑诊断范围,可行基因检测明确诊断。

HNPP 患者神经活检具有特征性的病理损害,即周围神经髓鞘内存在绒毛状或“腊肠”状结构^[8,15]。因神经活检具有一定的创伤性,自从基因诊断出现以来,神经活检已经失去了作为 HNPP 诊断工具的重要性。在临床诊断中,当患者临床症状、电生理检查及家族史足够明显,而 PMP22 基因检测阴性时才考虑神经活检。

近些年来,超声被证实在周围神经疾病的诊断中可作为电生理的有益补充^[16]。神经的高分辨率超声成像可以评估其形态,显著提高诊断准确性并促进治疗决策。HNPP 患者通常在超声检查中表现为神经横截面积(CSA)多灶性增加,尤其是在常见的卡压部位^[17,18]。研究显示肘部的尺神经 CSA 高于腕部的 CSA^[19],腕部正中神经的 CSA 大于肘部^[20]。神经 MRI 结合电生理检查和超声检查也有

助于诊断 HNPP。肌肉及神经 MRI 在 HNPP 的诊断中应用较少,表现为尺神经和腓总神经单个神经束的不对称肿胀和高信号,以及神经口径的增加^[21]。

HNPP 临床表现多样,应注意与以下疾病相鉴别:(1)CMT:临床主要表现为四肢远端肌肉的无力和萎缩,肢体远端的深感觉障碍,呈典型的“鹤腿”,高足弓改变,基因检测常为 PMP22 基因重复突变。电生理检查示以脱髓鞘损害为主,运动及感觉传导速度呈对称性、均匀一致减慢,低于正常值下限的 85%,在同一神经的不同节段,甚至在不同肢体的神经中,速度几乎相等^[22],无运动神经的传导阻滞或动作电位波幅离散。(2)CIDP:多数表现为亚急性或慢性起病的运动、感觉功能受损,临床主要表现为四肢进行性无力,临床无力症状重,肌肉萎缩轻。对丙种球蛋白、糖皮质激素或血浆置换治疗有效。神经电生理可表现为至少 2 条运动神经存在脱髓鞘病变的证据,另外至少有 2 条感觉神经存在传导异常^[23]。(3)系统性血管炎性周围神经病:多数亚急性起病,表现为非对称性的多发性单神经炎,本病疼痛明显,治疗主要采用免疫抑制剂。神经电生理检查示多灶性、非对称性的运动、感觉神经损害,以轴索病变为主^[24]。

值得关注的是,本例患者电生理检查存在脱髓鞘继发轴索损害改变。继发性轴索损害电生理的依据是:左正中神经、右桡神经及右胫神经 CMAP 降低,右示指伸肌、右指总伸肌及右尺侧腕伸肌见大量正锐波及纤颤电位。相关机制可能是轴突神经丝的组织和功能受髓鞘形成的影响。神经丝在有髓节间高度磷酸化,通过静电排斥增加神经丝间距,减少神经丝运输,导致神经丝积累和轴突口径增加^[25]。神经丝堆积导致的轴突运输障碍是导致轴突变性的主要原因^[26]。

目前 HNPP 尚无特效治疗方法,主要对症支持治疗,如营养神经、小剂量激素治疗、改善微循环、针灸理疗可能会缓解部分症状。因 HNPP 主要为 PMP22 基因缺失致病,故基因编辑治疗等方法在减轻症状及治愈该病方面具有较大前景^[27]。HNPP 在急性期不主张康复治疗及神经减压术,以免造成不必要的神经损害。

由于临床表现的异质性,HNPP 常常会被漏诊或误诊。因此,当患者临床表现为轻微受压后即出现神经麻痹时,应常规行神经电生理检查,并扩大电生理的检查范围,即除了检查临床受累的神 经外,还应行双正中神经、腓总神经运动和感觉传导检查。当存在亚临床神经病变时,应高度怀疑 HNPP,同时追溯患者家族史,并对患者家属进行神经电生理的筛查,必要时行相关基因检测以提高疾病诊断率。此外,早期诊断及对症支持治疗可以避免神经损害进一步加重,改善患者的生活质量及预后。

伦理学声明:本研究患者及家属均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:宫黎黎、张帅负责设计论文框架、起草论文、论文修改;任红负责数据整理、绘制图表;王竹梅负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Lau K, David WS, Sadjadi R. Clinical reasoning: A 15-year-old boy with bilateral wrist pain in the setting of weight loss[J]. *Neurology*, 2019, 92(10):486-492.
- [2] Minori K, Satoshi K, Yui K, et al. Muscle training-induced bilateral brachial plexopathy in an adolescent with sporadic hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(2):e01231.
- [3] 马明明, 付俊, 李书剑, 等. 遗传性压力易感性周围神经病散发病例临床及电生理分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(19):2104-2113.
- [4] 朱啸巍, 詹飞霞, 张超, 等. PMP22 基因相关性周围神经病遗传学和临床特点分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(5):609-616.
- [5] 张蓓, 魏森, 张锐, 等. 累及中枢神经系统的遗传性压力易感性周围神经病 1 例报道[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 6(20):132.
- [6] Li J, Parker B, Martyn C, et al. The PMP22 gene and its related diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(2):673-698.
- [7] Al-Ghamdi F, Vytopil M, Ghosh PS. Clinical Reasoning: A teenager with left arm weakness[J]. *Neurology*, 2018, 90(10):e907-e910.
- [8] Attarian S, Fatehi F, Rajabally YA, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *J Neurol*, 2020, 267(8):2198-2206.
- [9] Pabón Meneses RM, Azcona Ganuza G, Urriza Mena J. García de Gurtubay I Clinical and neurophysiological findings in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and chromosome 17p11.2 deletion[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37(4):243-249.
- [10] 林智, 李建萍. 呈吉兰-巴雷综合征样表现的遗传性压力易感性周围神经病一例[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(1):64-67.
- [11] Harada Y, Puwanant A, Herrmann DN. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; diverse phenotypes in childhood[J]. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 2016, 18(2):79-83.
- [12] Dubourg O, Mouton P, Brice A, et al. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(3):206-208.
- [13] 党静霞, 刘洁, 王谨, 等. 遗传性压力易感性周围神经病的神经电生理诊断[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(7):730-733.
- [14] 李蕾, 徐文杰, 聂清, 等. 遗传性压力易感性周围神经病 3 例报告及文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(10):921-923.
- [15] 姜方超, 马静, 李丹, 等. 遗传性压力易感性周围神经病一家系报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(12):1132-1134.
- [16] Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2015, 86(10):1066-1074.
- [17] Bayrak AO, Bayrak IK, Battaloglu E, et al. Ultrasonographic findings in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(2):106-111.
- [18] Ginanneschi F, Filippou G, Giannini F, et al. Sonographic and electrodagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2012, 17(4):391-398.
- [19] Padua L, Coraci D, Lucchetta M, et al. Different nerve ultrasound patterns in charcot-marie-tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(1):E18-E23.
- [20] Lucchetta M, Dalla Torre C, Granata G, et al. Sonographic features in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(6):920-921.
- [21] Yurrebaso I, Casado OL, Barcena J, et al. Clinical, electrophysiological and magnetic resonance findings in a family with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by a novel PMP22 mutation[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(1):56-62.
- [22] Uncini A, Di Guglielmo G, Di Muzio A, et al. Differential electrophysiological features of neuropathies associated with 17p11.2 deletion and duplication[J]. *Muscle Nerve*, 1995, 18(6):628-635.
- [23] 刘明生, 崔丽英. 欧洲神经病学学会/周围神经协会 2021 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病指南的变化[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3):181-186.
- [24] 张英爽, 孙阿萍, 张斌, 等. 血管炎性周围神经病 15 例临床电生理及病理特点[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(5):384-389.
- [25] Pan S, Chan JR. Regulation and dysregulation of axon infrastructure by myelinating glia[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(12):3903-3916.
- [26] Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, et al. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744(1):135595.
- [27] 刘雪梅, 魏晓晶, 苗晶, 等. 遗传性压力易感性周围神经病研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(4):380-382.

引证本文:宫黎黎, 任红, 张帅, 等. 以后骨间神经损害为首发症状的遗传性压力易感性周围神经病 1 例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(7):655-658.

