

·病例报告·

A型肉毒毒素治疗耳聋肌张力障碍综合征1例报告

王 玮¹ 黄 真^{1,2}

耳聋肌张力障碍综合征(Mohr-Tranebjaerg syndrome, MTS)是一种罕见的X连锁隐性遗传病,最早由Mohr等^[1]于1960年进行描述。MTS以感觉神经性耳聋及肌张力障碍为主要临床特征,典型的发病过程表现为幼年时期进行性感神经性耳聋,通常在10岁前即出现严重听力障碍,随后其他的症状会逐渐显现出来,包括肌张力障碍、进行性视力丧失、痉挛、共济失调、激惹行为、痴呆等^[2]。MTS的发生是由于Xq22上TIMM8A基因发生单基因突变或邻近基因缺失所致,此基因的缺陷被认为可能造成线粒体内膜蛋白输入异常,从而导致线粒体功能障碍,使得神经细胞发生退行性改变,这种改变在此蛋白表达丰富的区域,如听神经、视神经、纹状体、基底核等表现尤为明显^[3-4]。此病较为罕见,目前尚无准确的发病率统计数据发布,截至2008年,在世界范围内约有67例确诊患有此病^[5],国内尚无基因确诊病例报道。本病尚无有效治疗方法,当前治疗均以对症支持治疗为主。本文所报告病例为国内经基因检测确诊为MTS的首例患者,前期诊断过程由我院神经内科完成,后续治疗转入康复医学科。该患者由于肌张力障碍,双手失去功能,本文就应用A型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)注射治疗其双手肌张力障碍进行总结。

1 病例资料

患者男性,15岁。2岁时出现听力下降,近乎丧失,10岁时出现写字变慢,握持功能障碍,双手姿势异常,呈屈曲状,伸指困难,自主活动时明显,睡眠时双手可放松。12岁时逐渐出现行走缓慢,姿势异常,双上肢僵硬,摆臂较少,行走耐力下降。曾接受美多巴、巴氯芬等药物治疗,效果不佳。家族中多位表兄存在听力下降,其中一位存在精神症状及可疑肌张力障碍,一位存在可疑智力障碍。2009—2010年该患者接受相关检查,结果如下:遗传代谢性疾病相关代谢物筛查未见异常;肌电图未见明显异常;头颅MRI提示轻度脑萎缩;肌肉活检提示正常肌肉组织;视觉诱发电位提示双侧P100潜伏期延长;听诱发电位提示右侧Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ波消失,Ⅰ、Ⅴ波潜伏期延长,左侧无波形出现;线粒体染色体位点未发现异

常。2011年4月患者接受基因检测,发现TIMM8A基因存在突变,成为国内首例经基因诊断确诊的耳聋肌张力障碍综合征患者。

因双手功能丧失,患者于2011年5月入住我科,希望通过A型肉毒毒素注射缓解双手肌张力障碍。入院查体:神志清楚,高级皮质功能及智力未见异常,构音不清,双耳重度听力障碍,通过佩戴助听器和观察口型,可进行简单交流。双手呈掌指关节屈曲、拇指屈曲内收状态,且自主活动时肌肉紧张程度愈加明显。左手拇指可轻微外展约2°,无自主伸拇动作;右手拇指无自主外展动作,仅拇指指间关节可伸展5°。双手掌指关节无自主伸指和分指动作。双手蚓状肌、骨间肌、拇内收肌、拇长屈肌张力高,改良Ashworth分级为Ⅱ—Ⅲ级。改良Tardieu量表评测,双侧掌指关节被动伸指角度:R₁ -90°、R₂ 0°;拇指外展角度:左侧R₁ 30°、R₂ 70°,拇内收肌存在轻度挛缩;右侧R₁ 30°、R₂ 90°;双侧拇指指间关节伸指角度:R₁ -90°、R₂ 0°。双手无抓握能力,功能基本丧失。Fugl-Meyer上肢运动功能评分50分(满分66分,均因手指功能障碍扣去16分)。行走时基底宽,躯干后倾并向左后方不自主扭转,双上肢僵硬,摆动少。Barthel指数评分65分,其中涉及手功能的项目(进食、个人卫生、洗澡、穿脱衣物)均未得分。

考虑患者存在的主要功能问题为双手肌张力障碍,故于双手部分肌肉进行保妥适(BOTOX)注射治疗。患者家属诉既往进行手部静脉注射时局部疼痛刺激加重了双手屈曲程度,所以对本次注射甚为担心。考虑肌张力障碍的症状可因精神紧张、焦虑、疲劳、自主活动、外界刺激而加重,故选择在镇静下进行局部注射治疗。所用镇静药物为芬太尼及咪达唑仑,并于注射前1h在注射点局部涂抹利多卡因乳膏强化镇痛效果。使用的保妥适为每支100U的A型肉毒毒素冻干结晶针剂,共250U,用生理盐水配制成浓度为100U/ml的注射液。采用神经肌肉电刺激法确定靶肌肉。具体剂量为:左手拇长屈肌10U,拇内收肌分2点注射,共30U,第1、2、3、4蚓状肌各10U,第1、2、3骨间掌侧肌各10U;右手第1、2、3蚓状肌各20U,第4蚓状肌10U,余部位、剂量同左手。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.09.015

1 北京大学第一医院康复医学科,北京,100034; 2 通讯作者
作者简介:王玮,女,博士研究生,住院医师; 收稿日期:2012-02-23

注射后24h内即出现疗效,双手蚓状肌、骨间肌、拇内收肌、拇长屈肌张力降低,同时,行走时躯干后倾及扭转程度有所减轻,出现较自如摆臂动作。注射后第2天予患者双手佩戴支具,对蚓状肌、拇内收肌、拇长屈肌进行持续被动牵伸,以及针对性的手功能训练。

注射后第5天肌张力障碍明显改善。被动活动时双手蚓状肌、骨间肌、拇内收肌、拇长屈肌张力基本正常,双手拇指可被动外展90°。左手拇指可主动外展50°,主动伸指20°;右手拇指可主动外展70°,主动伸指50°。双手掌指关节可主动伸指40°,双手出现部分分指动作。双手均可在无帮助的情况下柱状抓握杯子,并进行转移、松开等。Fugl-Meyer上肢运动功能评分61分,其中在之前不能完成或只可部分完成的手指集团屈曲、钩状抓握、对捏、圆柱状抓握、球形抓握5个项目中得分较前增加。行走时躯干后倾及向左后方扭转的程度较前明显减轻,双手摆动较前自如。患者可用右手握住勺子进食,可独立进行穿脱无扣衣物、个人卫生、洗澡等日常生活活动,Barthel指数评分90分。

2 讨论

MTS作为一种基因突变性遗传性疾病,尚无根治方法,目前所有针对此病的治疗均为对症及支持治疗,本治疗旨在应用BTX-A治疗局部肌张力障碍,此项治疗虽不能影响疾病的病理进程,但可以使患者重新获得丧失的功能,从而提高生存质量。目前BTX-A在神经医学领域较多应用于改善局限性的肌张力障碍(睑肌痉挛、痉挛性斜颈等)、肌肉痉挛(如脑卒中或脑瘫后的肢体痉挛状态)等^[6-7]。本文所报道的病例取得了较好的临床效果,尤其是在定位技术、镇静技术的使用方面对指导今后的临床工作具有一定的借鉴意义。

2.1 电刺激引导下BTX-A注射

对于BTX-A治疗手部肌张力障碍,报道相对有限,原因之一在于手部肌肉较小,定位靶肌肉难度相对较高^[8]。电刺激定位方式不仅可以准确定位解剖关系复杂、体积较小的靶肌肉,而且操作简便,是近年来广受推崇的注射技术^[9]。Chin等^[10]在分析了266例使用BTX-A注射治疗脑瘫患儿肢体痉挛时的定位技术情况后,认为电刺激定位技术明显优于徒手定位技术。在本次治疗中,由于靶肌肉为手部小肌肉,我们采用肌电刺激诱发靶肌肉相关动作,然后进行定位注射,肌肉选择特异性高,干扰因素少,临床效果满意。

2.2 镇静技术

镇静技术不仅可以减轻注射过程中的不适,使患者在电刺激定位过程中保持在放松体位,以利于观察靶肌肉运动,而且可以减少其对注射治疗的焦虑恐惧情绪及不良记忆,提高患者的依从性及就医随访率^[11-13]。在过去的二十年中,镇静技术的发展使得越来越多的需进行有创检查或小手术操

作的儿童患者脱离传统的手术室内全麻,而选择诱导麻醉快、苏醒快、全身不良反应小、安全性较高、费用相对较低的镇静技术^[14]。

肌张力障碍的特征表现为自主运动、精神紧张、情绪激动或疼痛刺激时肌肉张力明显增高,为了观察到电刺激下手指的微小运动以便准确定位手部小肌肉,本例患儿采用了咪达唑仑、芬太尼静脉给药的镇静技术,联合局部涂抹利多卡因乳膏的方式(即抗焦虑药物+镇痛药物)。注射过程中双手完全放松,患儿对进针、电刺激、注射药物等操作无任何干扰性反应,过程顺利,注射完成最后一针时患者迅速清醒,很快活动如前,无任何不适主诉。

2.3 注射后治疗

对于肌张力障碍的治疗,BTX-A注射只是其中一环。Desloovere^[15]研究发现,注射后的治疗措施,如佩戴支具、物理治疗等,能显著影响脑瘫患儿注射治疗的结局。所以应及时开展个体化的综合性康复治疗,如功能性肌力训练、软组织牵伸、佩戴支具等,充分利用肌张力降低带来的康复机遇,使临床效果最大化^[16-18]。在该患者注射治疗完成后,我们对其进行了手功能的针对性训练,如柱状抓握、球状抓握、协调性训练等,并予佩戴手支具,对肌肉进行持续被动牵伸,临床效果显著。

2.4 BTX-A局部注射的全身效应

在此次治疗过程中尤其令人印象深刻的是,在双手肌张力障碍情况得到明显改善之后,患者行走的姿势也发生了明显的变化,躯干不自主扭转的现象得到了改善。有研究表明^[19-21],局部注射的BTX-A可通过运动神经逆向轴突运输或通过血源散播到达远隔部位,引起远隔部位肌张力降低,但我们在注射时都进行了注入药物前回抽以确认药物未进入血管,且单肢注射剂量控制在110—140U,所以并不认为这是由于药物远处播散所引起的效应,而倾向于局部肌张力缓解后的全身效应。据此,我们可以推测,当缓解严重部位的肌张力障碍后,从某种程度上减轻了对其他部位的影响,从而可部分减轻注射部位以外的肌张力障碍。在此基础上,若再加之对患者进行整体姿势训练,矫正异常姿态,纠正步态,并进行全身功能协调性训练,则会对改善整体姿势异常起到事半功倍的效果。

致谢:感谢美国纽约长老会医院哥伦比亚大学医学中心儿童物理医学与康复科主任Dr. Heakyung Kim对注射剂量的推荐。

参考文献

- [1] Mohr J, Mageroy K. Sex-linked deafness of a possibly new type[J]. Acta Genet Stat Med, 1960, 10:54—62.

- [2] Tranebjaerg L, Schwartz C, Eriksen H, et al. A new X linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures, and mental deficiency is linked to Xq22[J]. J Med Genet, 1995, 32(4):257—263.
- [3] Tranebjaerg L, Jensen PK, Van Ghelue M, et al. Neuronal cell death in the visual cortex is a prominent feature of the X-linked recessive mitochondrial deafness-dystonia syndrome caused by mutations in the TIMM8a gene[J]. Ophthalmic Genet, 2001, 22(4):207—223.
- [4] Bahmad F Jr, Merchant SN, Nadol JB Jr, et al. Otopathology in Mohr-Tranebjaerg syndrome[J]. Laryngoscope, 2007, 117(7): 1202—1208.
- [5] Tranebjærg L. Deafness-Dystonia-Optic Neuronopathy Syndrome (updated 3 April 2008). In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997—2008. Available from: <http://www.genetests.org>. (accessed 14.8.2008).
- [6] Brin MF. Development of future indications for BOTOX[J]. Toxicon, 2009, 54(5):668—674.
- [7] 李巍巍,杨坚,张颖,等.A型肉毒毒素在脑卒中后肌痉挛康复中的应用[J].中国康复,2011,26(1):62—64.
- [8] Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(Suppl 1):55—59.
- [9] Kinnett D. Botulinum toxin A injection in children: technique and dosing issues[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(10 Suppl):S59—64.
- [10] Chin TY, Nattrass GR, Selber P, et al. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation[J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(3):286—291.
- [11] Neuhäuser C, Wagner B, Heckmann M, et al. Analgesia and sedation for painful interventions in children and adolescents [J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(14):241—247.
- [12] Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(1):45—66.
- [13] Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb[J]. J Child Orthop, 2010, 4(3):183—195.
- [14] Kilbaugh TJ, Friess SH, Raghupathi R, et al. Sedation and analgesia in children with developmental disabilities and neurologic disorders[J]. Int J Pediatr, 2010,6:1—9.
- [15] Desloovere K. Efficacy of botulinum toxin A treatment in children with cerebral palsy is defined by crucial factors within the treatment strategy[J]. Gait Posture,2008,28:S1—S2.
- [16] Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49(1):56—61.
- [17] Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, et al. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(9):620—627.
- [18] 王志娇,肖农.A型肉毒毒素用于治疗痉挛型脑性瘫痪的临床研究[J].中国康复医学杂志,2011,26(4):313—318.
- [19] Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site [J]. J Neurol Sci, 1997, 152(2):132—135.
- [20] 肖哲曼,董红娟,初红,等.局部注射A型肉毒毒素后远隔部位F波的改变[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(3):172—175.
- [21] Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection[J]. Muscle Nerve, 1996, 19(4):488—496.