

• 临床研究 •

肌萎缩侧索硬化 99 例诊断过程分析

沈扬 刘小旋 周棉 樊东升 徐迎胜 张华刚 张俊 康德

[摘要] 目的 探讨影响肌萎缩侧索硬化(ALS)诊断过程及误诊的主要相关因素,从而寻找可能的解决办法。方法 回顾性分析 1999—2003 年我院收治的 99 例 ALS 患者,对其临床特点及诊断过程进行统计学分析。结果 患者平均确诊时间为(13.1 ± 7.5)个月,肌电图检查的时间与确诊时间正相关。患者来我院之前的误诊率为 58.6%,最常见的误诊疾病为颈椎病。40—59 岁年龄段患者的误诊率要高于其他年龄段,以上肢和球部症状起病患者的误诊率低于以下肢症状起病患者。早期行颈椎 MRI 检查的患者误诊率偏高。结论 导致 ALS 患者误诊的原因,主要是医生对此病认识不足,对影像和电生理检查结果的错误解释等。

[关键词] 肌萎缩侧索硬化(ALS);诊断;误诊

Diagnostic process in 99 cases with amyotrophic lateral sclerosis SHEN Yang, LIU Xiao-xuan, ZHOU Mian, et al. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

[Abstract] **Objective** To explore the factors that delayed the diagnostic process and resulted in misdiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), in order to look for solution. **Methods** The records of 99 cases with ALS from 1999 to 2003 in our hospital were reviewed retrospectively. Clinical characteristics and diagnostic process on the patients were statistically analyzed. **Results** The time needed to confirm diagnosis was (13.1 ± 7.5) months. There was a positive correlation between the time when EMG was performed and the time the diagnosis was made. 58.6% of patients were initially misdiagnosed in other hospitals. The most common misdiagnosis was cervical spondylosis. The misdiagnosis more likely occurred in the patients of 40—59 years old. The misdiagnosis rate in the patients with initial lower extremities symptoms was higher than that with initial bulbar and upper extremities symptoms. The misdiagnosis more likely occurred in patients with early cervical MRI. **Conclusion** The major causes of misdiagnosis are unfamiliarity of the physician with the disease, misleading findings or misinterpretation of neuro-radiological or neuro-physiological findings.

[Key words] amyotrophic lateral sclerosis; early diagnosis; misdiagnosis

中图分类号:R744.8 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)05-0299-03

[本文著录格式] 沈扬,刘小旋,周棉,等.肌萎缩侧索硬化 99 例诊断过程分析[J].中国康复理论与实践,2004,10(5):299—301.

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是成人运动神经元病中最常见的形式。它以进行性的上、下运动神经元损害为主,临床上表现为骨骼肌萎缩、无力,直至呼吸麻痹而导致死亡^[1]。由于 ALS 的病因并不完全清楚,治疗主要是干预病变的早期过程。只有早期用药,才有可能延缓疾病的进展^[2,3]。由于早期诊断的需要,许多国家和地区都开展了对于 ALS 患者就诊及诊断过程的研究。本文对来我院就诊的 99 例 ALS 患者资料进行了回顾性分析,以了解在我院就诊的 ALS 患者的一般特点,从首发症状到确诊所需时间以及影响正确诊断的相关因素。

1 材料和方法

本组患者 99 例,其中男性 69 例,女性 30 例,为 1999—2003 年在我院住院的 ALS 患者,均为肯定和拟诊 ALS,诊断标准参照 1994 年世界神经病学联盟颁布的 EI Escorial 诊断标准(1994)^[4]。所有资料来源于患者病历记载和患者随访调查表,患者在外院的就诊情况为患者和家属回忆口述。

运用 SPSS 统计软件包进行统计计算。数值用(\bar{x}

±s)表示,计量资料采用 t 检验或非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验,多组均数间比较采用方差检验。

2 结果

2.1 一般情况 发病年龄 27—74 岁,平均(49.8 ± 11.5)岁,男性为(50.2 ± 12.3)岁,女性为(48.9 ± 9.4)岁。发病年龄高峰为 40—49 岁,共 36 例(36.4%)。农民 13 例,工人 31 例,知识分子 48 例。来源于农村 12 例,小城镇 49 例,大城市 36 例。

2.2 首发症状 首发症状以肢体起病者最为常见,其中单侧上肢起病 51 例(51.5%),双侧上肢起病 11 例(11.1%);单侧下肢起病 21 例(21.2%),双侧下肢起病 3 例(3%);偏侧肢体起病 1 例(1%);球部症状起病 12 例(12.1%)。

2.3 实验室检查 全部患者确诊时已行肌电图检查,均为神经原性受损,其中感觉、运动传导速度正常者 80 例,异常者 19 例。行肌电图检查的平均时间在首发症状后(10.4 ± 6.8)个月。

行颈椎 MRI 检查 83 例,其中正常 15 例,椎间盘突出、退变 60 例(无脊髓受压),椎管狭窄 8 例;胸椎 MRI 或 CT 检查 9 例,正常 7 例,椎间盘突出、椎管狭窄各 1 例;腰椎 MRI 或 CT 检查 15 例,正常 6 例,椎间盘突出 9 例。33 例患者行头颅 MRI 检查或 CT 检查,正常 20 例,脑白质脱髓鞘改变 3 例,腔隙性梗死 10 例。

基金项目:国家 863 基金资助项目(2001 AA217161)。

作者单位:100083 北京市,北京大学第三医院神经内科。作者简介:沈扬(1964-),女,北京市人,主任医师,副博士生导师,主要研究方向:神经系统变性疾病基因治疗,神经肌肉病、睡眠障碍的诊治。

行颈椎影像学检查的时间在首发症状后(7.0 ± 5.4)个月。

36 例患者行腰穿检查,结果均正常。4 例患者行神经肌肉活检,均为神经性肌萎缩,2 例伴有周围神经轻度轴索改变。

2.4 确诊时间的相关因素分析 99 例患者从发病到确诊所需时间 1—42 个月,平均(13.1 ± 7.5)个月。发病后 7—12 个月为确诊高峰,共 46 例(46.5%)。男性平均(12.9 ± 7.9)个月,女性平均(13.4 ± 6.7)个月,两者之间差异无显著性意义($P=0.70$)。20—29 岁、30—39 岁、40—49 岁、50—59 岁、60—69 岁、70—79 岁组患者的确诊时间各组间也没有显著性差异($P=0.77$)。

农村患者的平均确诊时间为(14.1 ± 5.5)个月,小城镇患者的平均确诊时间为(11.9 ± 7.1)个月,大城市患者的平均确诊时间为(13.9 ± 8.5)个月,虽然农村患者确诊时间要稍长一些,但三者之间无显著性差异($P=0.46$)。

农民患者平均确诊时间为(14.6 ± 5.5)个月,工人患者平均确诊时间为(12.3 ± 7.9)个月,知识分子患者平均确诊时间为(13.2 ± 7.8)个月,三者之间无显著性差异($P=0.35$)。以上肢症状起病的患者平均确诊时间为(12.6 ± 8.3)个月,以下肢症状起病的患者平均确诊时间为(14.2 ± 4.7)个月,以球部症状起病的患者平均确诊时间为(11.2 ± 7.5)个月,三者之间无显著性差异($P=0.11$)。

肌电图检查时间和确诊时间正相关($r=0.74$, $P<0.001$)。在将肌电图检查时间做控制变量后,用偏相关分析检验发现颈椎影像学检查时间也和确诊时间呈一定程度的正相关($r=0.25$, $P=0.82$)。

2.5 来我院就诊之前的误诊分析 本组病例来我院就诊之前总误诊率为 58.6%(58/99),误诊疾病为颈椎病、脑血管病、腰椎病、风湿性关节炎、腕管综合征、喉炎等,见表 1。

表 1 来我院就诊之前误诊情况

误诊疾病	例数(%)
颈椎病	26(44.8%)
脑梗死	15(25.7%)
腰椎病	5(8.8%)
风湿性关节炎	3(5.3%)
腕管综合征	2(3.5%)
喉炎	2(3.5%)
糖尿病周围神经病	1(1.8%)
多发性末梢神经炎	1(1.8%)
神经症	1(1.8%)
胸椎管狭窄	1(1.8%)
亚急性联合变性	1(1.8%)

男性误诊率为 58%(40/69),女性为 60%(18/30),两者之间的差异有无显著性意义($P=0.85$)。

各年龄段误诊率以 50—59 岁最高,为 75%(15/20);以下依次为 40—49 岁(66.7%,24/36)、70—79 岁(57%,4/7)、30—39 岁(41.2%,7/17)、60—69 岁(38%,6/16)、20—29 岁(33%,1/3)。综合而言,40—59 岁年龄段平均误诊率为 69.6%(39/56),其他年龄段平均误诊率为 44.1%(19/43),两者之间的差异有显著性意义($\chi^2=6.50$, $P=0.01$)。40—59 岁年龄段中主要误诊为颈、腰椎病,占 53.8%(21/39);其次为脑梗死,占 26.3%(10/39)。

农村患者平均误诊率为 66.7%(8/12),小城镇患者平均误诊率为 51%(25/49),大城市患者平均误诊率为 58.3%(21/36)。虽然农村患者误诊率偏高,但三者之间无显著性差异($P=0.83$)。

以下肢症状起病的患者误诊率最高,为 71%(17/24),以下依次为:以上肢症状起病患者(61.9%,39/63)、以球部症状起病患者(50%,6/12)。3 个组之间的差异有显著意义($\chi^2=6.91$, $P=0.05$)。以下肢症状起病的患者主要误诊为颈、腰椎病,以上肢症状起病者也主要误诊为颈椎病(52.6%),而以球部症状起病者主要误诊为脑梗死,其次是喉炎。

误诊病例中,确诊前未行肌电图检查者 77.6%(45/58),做过肌电图者 22.4%(13/58)。其中,误诊为颈椎病的患者中,确诊前未行过肌电图检查者 73.1%(19/26),做过肌电图检查者 26.9%(7/26);误诊为脑梗死的患者中,确诊前未行过肌电图检查者 86.7%(13/15),行过肌电图检查者 13.3%(2/15)。

误诊患者中曾行颈椎 MRI 检查的 48 例,平均时间为发病后(5.5 ± 3.2)个月,没有误诊的患者中曾行颈椎 MRI 检查的 34 例,平均时间为发病后(9.2 ± 7.1)个月,两者之间有非常显著性差异($t=3.05$, $P=0.004$)。

误诊患者中,合并颈椎病患者 6 例、胸椎病 1 例;14 例接受了脊椎手术治疗的误诊患者中,颈椎 11 例、胸椎 1 例、腰椎 1 例,有椎管狭窄及脊髓压迫者仅 3 例;15 例接受了颈椎牵引和理疗。误诊为脑梗死的患者中,53.3%(8/15)合并腔隙梗死,46.7%(7/15)头部影像学检查正常。

总之,我们的资料显示,40—59 岁年龄段患者的误诊率要高于其他年龄段,下肢起病患者的误诊率高于上肢和球部起病者,早期行颈椎 MRI 检查的患者误诊率偏高,而性别、患者来源地等对误诊率的影响不明显。

3 讨论

ALS 的年发病率约为每 10 万人口 1—3 人,患病率约为每 10 万人口 5—9 人^[1]。按照 McComas 的观点,当 ALS 患者表现出临床症状时,已经有 90%的神经元功能丧失,由其他神经元代偿^[5]。所以早期诊断对于患者来说,意味着能尽量争取时间挽救剩余的

神经元。晚期 ALS 患者诊断的准确性可以达到 95 % 以上,但是早期诊断却较困难。

本组患者发病年龄与国内文献报道相似^[6,7],从首发症状到确诊所需平均时间长于日本的报道(11.6 个月)^[8],短于欧美研究结果(14—17.8 个月)^[9,10]及国内段氏的报道(19.9 个月)^[11]。我们的研究发现,性别、不同年龄阶段、患者来源地、职业、首发症状对确诊时间无明显影响,与国外的研究结果相同^[8-10]。

由于缺乏特异性的生物学标记物,ALS 诊断主要依赖于临床检查和电生理检查,并结合影像学检查排除其他可能的疾病。电生理检查的结果与病变部位、时间、及所检查的肌肉有关,因而多部位、多次电生理检查,特别是胸锁乳突肌、脊旁肌肌电图等对 ALS 的早期诊断有重要价值^[12]。我们的研究结果显示,肌电图、颈椎 MRI 检查时间,特别是肌电图的检查与确诊时间呈正相关,进一步证实尽早完善相应的辅助检查对于诊断的重要性。

误诊是 ALS 诊断过程中并不少见的一个问题,国外报道,ALS 的误诊率在 27 %—45 % 之间,常见的误诊疾病有脊椎病、神经嵌压、周围神经病、卒中等^[13,14]。本组研究有类似的发现。

一些早期看似局灶性的症状,如单肢病变、气短、言语不清等,易被误诊为椎间盘突出症、神经丛病变、神经嵌压等局灶性病变、中风或者肺部疾患;若症状发展为弥漫性和多灶性,又易被误诊为多神经病、脊髓病变、药物引起的综合征、心理障碍(如抑郁)等。国外的研究发现,老年人的误诊率比年轻人偏高,可能因为老年人出现症状时医生很容易联想到其他疾病或者认为只是衰老的一个表现,而很少考虑到 ALS^[15]。本组结果显示,性别对误诊率的影响不大;40—59 岁年龄段的患者误诊率要高于其他年龄段;农村患者误诊率较城市患者偏高,但没有统计学差异;首发症状部位和误诊率也有关系,上肢和球部起病患者的误诊率要比下肢偏低,与国外的研究类似^[8,10]。可能是因为医生通常认为上肢和球部起病是 ALS 的典型表现,而忽视了下肢起病的患者。事实上,下肢起病的患者并不少见,可占 20 %—40 % 左右。

本组结果还显示,早期行颈椎 MRI 检查的患者误诊率反而偏高。这可能是因为对于检查结果的错误解释导致。Chiò 在对欧美 6 国 201 例患者进行误诊分析后认为,对于检查结果,尤其是影像学结果的错误解释是导致误诊的重要原因之一^[9]。老年患者通常都具有一些颈椎退行性改变的表现,部分医生因经验不足,会认为患者的临床表现可以由此解释,从而忽视了其他疾病的可能性。

由此可见,误诊主要原因是由于医生对 ALS 临床表现、电生理检查的特点不熟悉所造成的,在诊断过程中未能及时考虑到此病,进行相关的检查;患者临床表

现不典型,伴有其他的疾病,也可造成诊断困难;此外,医生对影像和电生理检查结果的错误解释,以及电生理检查不够全面等,也是造成误诊的原因之一。

误诊不仅延误了诊断,错过了早期治疗的时机,而且还会导致一些不必要的错误治疗,如手术、不适当的牵引或理疗、错误的药物治疗等。本组患者中误诊为颈椎病患者 42.3 % (11/26) 接受了手术治疗,不仅付出了昂贵的医疗费用,且术后病情还进一步恶化。误诊患者能够入选新药临床试验的机会也少于其他的患者,因为他们已经不是疾病的早期,不再符合入选的标准。同时,漫长的等待过程对于患者及其家人都是巨大的心理压力。误诊对于个人还有家庭的未来计划也有不良的影响,对于患者寻求医疗帮助的信心也是一个打击,在未来的治疗中,他们可能相对于其他患者更不易合作^[15,16]。

总之,进一步提高临床医生对 ALS 的认识水平,熟悉其临床特点及诊治原则、早期完善肌电图检查、对辅助检查特别是肌电图和影像学检查结果给予正确的解释;同时,加强对公众进行 ALS 相关知识的教育,认识到早期就诊的重要性,对于缩短确诊时间、降低误诊率、以达到 ALS 的早期正确诊断将具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Brown Jr RH, Meininger V, Swash M. Amyotrophic Lateral Sclerosis [M]. London: Martin Dunitz Ltd, 2000. 3 - 58.
- [2] Ross MA, Miller RG, Berchert L, et al. Toward earlier diagnosis of a myotrophic lateral sclerosis[J]. Neurol, 1998, 50:768 - 772.
- [3] Swash M. Early diagnosis of ALS/ MND[J]. J Neurol Sci, 1998, 160 (suppl 1): S33 - S36.
- [4] Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease and El Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Collaborators. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Sci, 1994, 124 (suppl): 96 - 107.
- [5] McComas AJ, Sica REP, Campbell AJ, et al. Functional compensation in partially denervated muscles[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1971, 34:453 - 460.
- [6] 王有彬,郭玉璞. 肌萎缩侧索硬化症 167 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 1991, 30(6): 360 - 361.
- [7] 姚晓黎,张成. 肌萎缩侧索硬化症的诊断及病因分析(附 238 例病例报告)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(3): 218 - 220.
- [8] Iwasaki Y. The diagnostic pathway in amyotrophic lateral sclerosis[J]. ALS and Other Motor Neuron Disorders, 2001, 2:123 - 126.
- [9] Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol, 1999, 246 (Suppl 3): 1 - 5.
- [10] Dengler R. Current treatment pathways in ALS: a European perspective[J]. Neurol, 1999, 53 (Suppl 5): S4 - S10.
- [11] 段枫,蒲传强. 肌萎缩侧索硬化 105 例临床分析[J]. 军医进修学院学报, 2002, 23(1): 11 - 13.
- [12] 康德,樊东升. 胸锁乳突肌肌电图在鉴别肌萎缩侧索硬化与颈椎病性脊髓病的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1994, 20(1): 5 - 7.
- [13] Eisen A. Therapeutic opportunities in a myotrophic lateral sclerosis[J]. The Neurologist, 1996, 2: 85 - 95.
- [14] Belsh JM, Schiffman PL. Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Arch Intern Med, 1990, 2301 - 2305.
- [15] Belsh JM, Shiffman PL. The ALS patient's perspective on misdiagnosis and its repercussions[J]. J Neurol Sci, 1996, 139 (suppl): 110 - 116.
- [16] Rudnicki SA. Factors influencing a patient's decision regarding riluzole: an early experience[J]. J Neurol Sci, 1997, 152 (suppl): S80 - S81.

(收稿日期:2004-02-12)