

• 临床观察 •

中央轴空病患者畸形矫正术中的恶性高热风险

吴士文¹, 马维娅¹, 于生元², 沈定国²

[摘要] 目的 探讨中央轴空病患者骨、关节畸形的发生情况,以及在畸形矫正术中的恶性高热风险。方法 回顾分析 28 例中央轴空病患者临床及肌纤维钙离子致钙离子释放试验资料。结果 22 例出现明确的肢体肌无力,6 例无临床症状;21 例伴有骨和/或关节畸形,其中伴关节挛缩 11 例,关节脱位 9 例,脊椎侧凸 12 例,脊椎前弯 5 例,胸廓畸形 1 例。10 例患者有畸形矫正的手术史,6 例在手术麻醉中发生恶性高热或可疑恶性高热发作。8 例患者经钙离子致钙离子释放试验检查诊断为恶性高热易患者。结论 骨、关节畸形在中央轴空病中很常见,在畸形矫正术中有很高的恶性高热发病率。

[关键词] 中央轴空病;恶性高热;畸形矫正

Morbidity of Malignant Hyperthermia in Central Core Disease Patients Undergoing Orthopedics WU Shi-wen, MA Wei-ya, YU Sheng-yuan, et al. Department of Neurology, General Hospital of Chinese Armed Police Force, Beijing 100039, China

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of skeletal and/or articular malformations in central core disease (CCD) patients, and their risk of malignant hyperthermia (MH) in orthopedics. **Methods** 28 unrelated patients with central core disease collected in the past 23 years were analyzed retrospectively. **Results** 22 patients showed limb muscle weakness, while 6 patients didn't show any clinical symptom. Skeletal and/or articular malformations appeared in 21 patients, including joint contracture in 11, joint dislocation in 9, scoliosis in 12, lordosis in 5 and thoracic deformity in 1. 6 of the 10 patients could not endure orthopedic operation because of MH attack or dubitable MH attack. Calcium-induced calcium release (CICR) test performed on other 8 patients with MH family history or MH attack showed all those patients were MH susceptibilities. **Conclusion** Skeletal and/or articular malformations are common in CCD, as well as MH attack in orthopedics.

[Key words] central core disease; malignant hyperthermia; orthopedics

中图分类号:R746.9 文献标识码:B 文章编号:1006-9771(2006)05-0427-02

[本文著录格式] 吴士文,马维娅,于生元,等.中央轴空病患者畸形矫正术中的恶性高热风险[J].中国康复理论与实践,2006,12(5):427-428.

中央轴性肌病(central core disease, CCD)是最早被认识的一种先天性肌病,由 Shy 和 Magee 在 1956 年首先报道^[1],表现为缓慢进展或非进展性近端肢体无力,肌肉组织酶化学染色时出现特征性的轴空结构,诊断建立。CCD 与恶性高热(malignant hyperthermia, MH)为等位基因病,CCD 患者大多为 MH 的易患者。我们回顾性分析一组 CCD 患者的临床、病理及恶性高热检查资料,探讨 CCD 中合并骨关节畸形的发生情况,以及在其畸形矫正中发生恶性高热的风险。

1 资料与方法

1.1 临床资料 28 例非相关的 CCD 患者,3 例来自于解放军总医院,25 例来自于最新的一份经基因确诊的资料齐全的 CCD 研究^[2]。男 9 例,女 19 例,肌肉活检时的年龄为 2~63 岁,病理观察发现特征性的中央轴空结构,结合免疫组织化学染色及临床表现,排除其他肌肉疾病。其中 6 例患者无明显的肌肉无力症状,因被怀疑为恶性高热易患人群而行肌肉活检,肌肉病理特征性地出现中央轴空结构。

1.2 研究方法 回顾性地复习该 28 例 CCD 患者病史

资料。重点包括出生时的症状体征、发育史、既往的手术史、体格检查、恶性高热的体外筛查试验——钙离子致钙离子释放(calcium-induced calcium release, CICR)试验^[3-4]情况。

2 结果

2.1 临床特征 22 例(79%)有明确的肢体肌肉无力,起病年龄在婴幼儿期或儿童期;18 例(64%)存在运动发育迟滞;6 例(21%)CCD 无明确的肢体肌无力,无任何临床症状。在有肢体无力的 22 例中,15 例为近端肢体受累,6 例为远近端同时受累及,1 例仅有远端肢体累及。

21 例(75%)伴有骨和/或关节畸形,其中伴关节挛缩 11 例(均为先天性,以腕关节及踝关节为主,部份患者表现为多关节挛缩),关节脱位 9 例(均为先天性,1 例为膝关节,其余均为髋关节),脊椎侧凸 12 例(8 例先天性,4 例为后天出现),脊椎前弯 5 例(3 例后天出现,2 例为先天性)及胸廓畸形 1 例。

2.2 恶性高热的发生及体外筛查试验 10 例患者有手术史,包括 8 例骨关节畸形矫正术,2 例隐睾复位术。其中 6 例在使用吸入性麻醉剂或去极化肌松剂后迅速发生高热、血清肌酸磷酸激酶(CK)升高,而被确定或怀疑为 MH,立即停止使用麻醉剂,终止手术,部分患者给予丹曲林(可特异性抑制钙离子从肌质网中

作者单位:1. 武警总医院神经内科,北京市 100039;2. 解放军总医院神经内科,北京市 100853。作者简介:吴士文(1970-),男,江苏淮阴市人,硕士,主治医师,主要研究方向:神经肌肉疾病。

释放,为恶性高热的特效治疗药)。另 8 例患者因怀疑为 MH 易患者或因有 MH 家族史而行 CICR 筛查试验,8 例均表现有钙离子释放亢进而诊断为 MH 易患者。

3 讨论

既往认为,CCD 的发病率很低,临床上特征性地表现为婴儿期起病、肌张力低下、非进展的或缓慢进展的肌无力、运动发育迟滞,可伴骨、关节畸形。然而目前发现,CCD 临床表现型变异很大,可表现为从无任何的临床症状,到始终不能独立行走的一系列症状,这预示着实际发病率可能要比预计的高很多^[2,5-6]。此组资料中,21% 的 CCD 无任何临床症状,因怀疑为恶性高热易患人群而行肌肉活检,病理确诊为 CCD。然而对于这一组无任何肌无力临床表现,肌肉病理示中央轴空结构的人群是否应该诊断为 CCD,目前仍存在不同的观点。2001 年第 89 次欧洲神经肌肉病协作组会议建议,对于无任何症状,虽然肌肉病理上示典型的中央轴空结构的恶性高热易患人群,不诊断为 CCD^[7]。但这一观点没有被广泛接受。反对的学者认为,CCD 为病理诊断,即使这部分患者没有临床症状,肌肉病理上存在典型的中央轴空结构,且排除其他的肌肉疾病,应该诊断为 CCD。另外,这部分患者合并有后天出现的脊柱畸形,可能存在单纯的轴性肌受累,而并非肌无力。这提示整形科医生警惕,无肌肉无力单纯的骨关节畸形者,同样存在为 CCD 的可能。

CCD 与 MH 为等位基因病,RyR1 为其共同的致病基因^[8-10],CCD 合并恶性高热发生率很高,近 28%~65% 的 CCD 患者可能为恶性高热易患人群^[11-12]。MH 是一种药源性的常染色体显性遗传疾病,表现为暴露于吸入性麻醉药或去极化肌松剂后,突然暴发持续的肌肉收缩、高热、代谢性/呼吸性酸中毒、心律失常等,不及时处理直接危及生命。即使及时使用特效的抢救药物丹曲林,死亡率也在 10% 左右。所以,在临床上最好的预防方法就是对 CCD、MH 易患者的手术麻醉应给予高度警觉,避免使用可能诱发 MH 发作的麻醉剂。本组有手术的 CCD 患者,60% 发生了 MH 或可疑的 MH。虽然所有病例均抢救成功,这可能与病例选择有关,本研究组病例均来自于肌肉病研究中心,而忽略了那些无肌无力病史,手术中突发恶性高热死亡者的 CCD。

研究发现,骨关节畸形是 CCD 最常见的体征之一,75% CCD 伴有骨和/或关节畸形。最常见的畸形依次为:脊椎侧凸、关节挛缩、关节脱位、脊椎前弯及胸廓畸形。部分病例可无明确的肌肉无力,仅以骨关节畸形为唯一的临床体征。Quinlivan 报道了 4 个家系 11 例患者,所有的先证者均由儿童整形科发现,后转

诊到肌病科^[5]。由于大多先天性肌肉疾病无特效的治疗手段,骨关节畸形矫术在肌肉病治疗中占有重要的地位,其不仅可以在一定程度上有助于恢复患者肢体功能,脊柱畸形矫正还有助于改善呼吸功能,从而改善生活质量,延长生存时间。然而,在为儿童行畸形矫正手术麻醉时一定要考虑到存在触发恶性高热危象的可能。

总之,CCD 的临床表现变异很大,部份患者可以仅以骨、关节畸形作为唯一的临床表现;在为 CCD 患者行畸形矫正手术时存在很高的发生恶性高热的风险。

[参考文献]

- [1] Shy GM, Magee KR. A new congenital non progressive myopathy [J]. Brain, 1956, 79: 610 - 621.
- [2] Wu S, Carlos AIM, Christine M, et al. Central core disease is due to RyR1 mutations in more than 90 % of patients [J]. Brain, 2006, in press.
- [3] Endo M, Yagi S, Ishizuka T, et al. Changes in the Ca²⁺-induced Ca release mechanism in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from a patient with malignant hyperthermia [J]. Biomed Res, 1983, 4: 83 - 92.
- [4] Ibarra MCA, Ichihara Y, Hikita M, et al. Effect of bupivacaine enantiomers on Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle [J]. Eur J Pharmacol, 2005, 512: 77 - 83.
- [5] Quinlivan RM, Muller CR, Davis M, et al. Central core disease: clinical, pathological, and genetic features [J]. Arch Dis Child, 2003, 88: 1051 - 1055.
- [6] Lyfenko AD, Goonasekera SA, Dirksen RT. Dynamic alterations in myoplasmic Ca²⁺ in malignant hyperthermia and central core disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322: 1256 - 1266.
- [7] Cauwer HD, Heytens L, Martin JJ. Workshop report of the 89th ENMC International Workshop: Central Core Disease [J]. Neuromuscul Disord, 2002, 12: 588 - 595.
- [8] Wu S, Ibarra MCA, Murayama K, et al. Screening the entire ryanodine receptor 1 gene in 28 Japanese central core disease patients and 12 multiminicore disease patients: almost all central core disease patients are due to ryanodine receptor 1 gene mutation [J]. Neuromuscul Disord, 2005, 15: 679.
- [9] Romero NB, Monnier N, Viollet L, et al. Dominant and recessive central core disease associated with RYR1 mutations and fetal akinesia [J]. Brain, 2003, 126: 2341 - 2349.
- [10] Ibarra MCA, Murayama K, Wu S, et al. Malignant hyperthermia in Japan: genetic screening of the entire coding region in the type 1 ryanodine receptor gene [J]. Neuromuscul Disord, 2005, 15(9 - 10): 716.
- [11] Shepherd S, Ellis F, Halsall J, et al. RYR1 mutations in UK central core disease patients: more than just the C-terminal transmembrane region of the RYR1 gene [J]. J Med Genet, 2004, 41: e33.
- [12] Engel AG. Myology [M]. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill, 2004: 1475 - 1480.

(收稿日期:2006-01-23 修回日期:2006-03-01)