

中国多灶性运动神经病诊治指南 2019



中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会周围神经病协作组 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组

通信作者:刘明生,中国医学科学院北京协和医院神经科 100730, Email: pumclms@163.com; 崔丽英,中国医学科学院北京协和医院神经科 100730, Email: pumchcuily@sina.com; 蒲传强,解放军总医院第一医学中心,北京 100853, Email: pucq30128@sina.cn

【摘要】 多灶性运动神经病是一种纯运动神经受累的多发单神经病,运动神经传导阻滞为其诊断要点。本指南综合神经肌肉疾病和电生理专家的意见,对多灶性运动神经病的临床、电生理、影像学、免疫标志物以及治疗进展进行介绍,供临床实践中参考。

【关键词】 多灶性运动神经病; 传导阻滞; 诊断; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.11.004

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multifocal motor neuropathy 2019

Chinese Society of Neurology, Peripheral Neuropathy Collaboration Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electromyography and Clinical Neurophysiology, Chinese Society of Neuromuscular Disease

Corresponding authors: Liu Mingsheng, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumclms@163.com; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com; Pu Chuanqiang, Department of Neurology, First Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: pucq30128@sina.cn

【Abstract】 Multifocal motor neuropathy is a multiple mononeuropathy characterized by asymmetric weakness of extremities with preserved sensation and conduction blocks selectively affecting the motor fibers. Based on the consensus of experts in neuromuscular and neurophysiological area, the guideline summarizes the clinical, neurophysiological, radiological, immunological features and treatment progress in multifocal motor neuropathy for clinical reference.

【Key words】 Multifocal motor neuropathy; Conduction block; Diagnosis; Treatment

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.11.004

多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN),是一种自身免疫相关的多发单神经病变,1988年由 Pestronk 等首先命名^[1],国内外均缺乏 MMN 准确的患病率数据,有报道估算为(0.3~3)/10万^[2]。该病确切发病机制尚不明确,可能与免疫机制导致周围神经朗飞结处神经兴奋传导受阻,而引起周围神经功能和结构异常有关。临床特征为隐袭起病,阶段性加重或逐渐进展,也可有长时间的稳定。早期上肢神经受累多见,表现为不对称性肢体远端为主的无力、萎缩,无客观感觉障碍。该病通常发展较慢,但随着病情的进展,最

终可导致肌肉无力萎缩而致残。

临床表现与诊断

一、临床特点

1. 任何年龄均可发病。
2. 隐袭起病,缓慢发展或阶段性进展,可有长时间的稳定期。
3. 临床表现:主要表现为多发性单神经病。(1)早期以单侧上肢某一根或多根神经受累多见,表现为相应神经支配区域的肌肉无力,远端为主,可伴

有痉挛或束颤。(2)无力分布不对称,表现为同一肢体不同神经受累程度不同,或双侧肢体的神经受累程度不同,或上下肢神经受累程度不同。甚至可见同一神经支配的不同肌肉无力程度不同。(3)随着病情发展,可以出现肌肉萎缩;病程较长者,可有多个肢体的多根神经受累,受累神经的不对称性可不明显,而呈现为类似多发性周围神经病的分布。(4)患者可有轻微感觉异常的主诉,但缺乏客观感觉受累的体征,病程后期部分患者也可出现部分感觉神经受累。(5)脑神经通常不受累。(6)在无力不明显的肢体,腱反射可以正常甚至活跃。(7)无上运动神经元受累体征。

推荐意见:对于慢性或阶段性进展的不对称性肢体无力而无客观感觉障碍的多发单神经病,要考虑到 MMN 的可能性。

二、肌电图检测

1. 运动神经传导测定:可见运动神经部分传导阻滞,上肢神经受累多见;远端复合肌肉动作电位波幅可以正常或减低;跨越传导阻滞部位的运动传导速度可以减低。传导阻滞可见于多种疾病,其产生机制多样,如脱髓鞘缺血、压迫、药物等;在 MMN 中,传导阻滞的产生主要与钠离子通道被神经节苷脂(GM1)抗体封闭有关。有关传导阻滞的诊断标准在不同的研究中差别较大,近端与远端比较复合肌肉动作电位(CMAP)波幅下降幅度为 20%~60%不等^[3]。临床可采用欧洲周围神经病学会推荐的传导阻滞电生理诊断标准^[4]:(1)肯定的运动传导阻滞:常规神经节段测定时,近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 50\%$,负相波时限增宽 $\leq 30\%$ 。(2)可能的运动传导阻滞:在上肢常规神经节段测定时,近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 30\%$,负相波时限增宽 $\leq 30\%$;或近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 50\%$,负相波时限增宽 $> 30\%$ 。

2. 感觉神经传导测定:通常正常,包括跨运动传导阻滞部位的感觉传导也正常。

3. 针极肌电图:可见异常自发电位,运动单位电位时限增宽,波幅增高,募集减少;可存在同一肢体不同神经支配肌肉针电极检测正常与异常并存现象。

4. 注意事项:(1)判断运动神经传导阻滞时,所测定神经的远端 CMAP 负相波波幅应至少为正常下限的 20% 以上;或负相波波幅不低于 1 mV,否则判断传导阻滞应慎重。(2)当运动神经传导远端

CMAP 波幅与肌力不平行时,如无力明显而波幅较好,在除外中枢病变后,应注意有无近端运动神经部分传导阻滞;当常规节段测定未检测到传导阻滞时,应注意近端神经根或神经丛病变的可能,F 波或经颅磁刺激测定对协助判断有一定作用。(3)进行运动神经传导测定,判断传导阻滞时,应首先排除神经变异,当电生理结果和临床不一致时尤其需要注意。(4)有文献报道不伴传导阻滞的 MMN,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗效果和预后与有传导阻滞者相似,电生理未能发现传导阻滞,可能与传导阻滞位于刺激点的远端或近端,难以进行准确检测有关^[5-6]。(5)由于 MMN 为多灶性受累,增加测定神经数量,并进行多节段测定,有助于提高诊断的敏感度,必要时可进行微移技术(inching technique)测定。

推荐意见:(1)对疑诊 MMN 的患者应常规进行运动神经传导测定。(2)在非嵌压部位,检测到运动神经传导阻滞是诊断 MMN 的重要依据。(3)对多根神经由远端至近端分段测定,有助于提高 MMN 诊断的敏感度。

三、实验室检查

1. 脑脊液常规检测显示白细胞正常,蛋白可有升高或正常,一般不超过 1 g/L^[4]。

2. 血和脑脊液抗 GM1 抗体 IgM 阳性,可见于 30%~80% 的患者^[7-8]。因此 GM1 抗体阴性并不能排除 MMN。另外,GM1 抗体也可见于其他免疫相关的周围神经病,偶见于运动神经元病等其他疾病。

推荐意见:(1)疑似 MMN 的患者应做腰椎穿刺常规和生化检测;(2)应做脑脊液和血的抗 GM1 抗体检测,如 IgM 阳性,则支持 MMN。

四、影像学检查

1. 磁共振检查:在部分患者臂丛或腰骶丛神经磁共振平扫和增强检查发现增粗的神经,呈长 T₂ 信号或局限性增强,有助于证实更多的病灶。但当患者电生理检测已经达到诊断标准时,并不需要进行影像学检查来寻找更多的病变部位,影像学所见的神经增粗也并非 MMN 的特异性改变^[9-11]。

2. 高频神经超声检查:可见局灶性神经增粗的表现。神经超声除了可以对臂丛神经进行观察,还可以更加快捷地对周围神经干进行扫描,判断有无形态学异常,但由于技术条件限制,神经超声无法检测腰骶丛的病变^[12-13]。

推荐意见:核磁共振和高频神经超声检测到周

围神经的形态改变,可作为电生理测定的补充,有可能提高 MMN 诊断的敏感度。但其诊断和鉴别诊断的价值仍有待评估。

五、诊断标准

1. 隐袭起病,缓慢或阶段性进展。

2. 临床至少有 2 根神经所支配肌肉无力的表现,早期上肢受累多见,表现为不对称性肢体无力,随病情发展可出现肌肉萎缩。无客观的感觉异常体征。

3. 运动神经传导测定,在非嵌压部位,至少 2 根神经或 1 根神经的 2 个节段出现运动神经部分传导阻滞,相应部位的感觉神经传导正常^[4,14]。

4. IVIG 治疗有效可支持诊断。

六、鉴别诊断

应注意与各种原因导致的多发单神经病进行鉴别,包括鉴别嵌压性周围神经病,结缔组织病相关多发单神经病,占位性病变如肿瘤、结节病所致周围神经病, Lewis-sumner 综合征,遗传压迫易感性周围神经病。在运动神经元病早期,以下运动神经元受累为主者,也是临床重点鉴别疾病之一。另外还需要与平山病、颈椎或腰椎神经根病等相鉴别^[15]。

治 疗

一、IVIG 治疗

1. 目前国际多项临床研究证实,IVIG 治疗可以改善患者临床无力和生活质量,有可能延缓周围神经轴索变性的发生^[16-18]。

IVIG 初始可给予 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,共 5 d,观察肢体无力变化,部分患者使用后 1 周内即可出现无力的改善,但疗效维持时间通常仅 1 个月左右,少数患者可长达数月。在初次使用有效后,可以根据具体情况,个体化间断使用不同剂量的 IVIG 维持治疗。

2. 人血免疫球蛋白皮下注射剂型:国外已经使用,并证实和静脉使用疗效相似^[19]。

二、免疫抑制剂

1. 免疫抑制剂治疗 MMN 的效果还需要进一步评估^[20]。对于 IVIG 效果不佳,或其他因素限制无法使用 IVIG,无禁忌证且耐受的患者,可试用环磷酰胺。环磷酰胺 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在部分患者中可能有效,或可用于减少 IVIG 的用量。但需密切注意其不良反应,权衡利弊。

2. 其他药物如干扰素 β -1a、硫唑嘌呤、环孢素,均有小样本和个案报道,针对个别患者有效^[21]。

三、糖皮质激素

糖皮质激素治疗有可能加重病情,不建议常规使用^[16]。

四、血浆置换

血浆置换在少数患者中有效,但也有可能加重病情,不建议常规使用^[22]。

推荐意见:(1)尽早应用 IVIG 治疗;(2)IVIG 治疗效果不佳或不能应用者,可个体化应用免疫抑制剂;(3)不推荐应用糖皮质激素治疗。

预 后

大部分 MMN 患者病情发展缓慢,通常 10 余年后仍能生活自理。但是,随着病情进展,通常会出现受累肢体的无力萎缩,而导致不同程度的残疾^[23]。

执笔 刘明生

专家委员会成员(以姓氏拼音排序)卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、笕宇威(首都医科大学宣武医院)、樊东升(北京大学第三医院)、丰宏林(哈尔滨医科大学附属第一医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、管宇宙(中国医学科学院北京协和医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、黄旭升(解放军总医院)、林洁(复旦大学附属华山医院)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢祖能(武汉大学人民医院)、潘华(首都医科大学附属北京天坛医院)、蒲传强(解放军总医院)、石强(解放军总医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王晓明(川北医学院附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于雪凡(吉林大学第一医院)、袁云(北京大学第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张通(中国康复研究中心)、张在强(首都医科大学附属北京天坛医院)、张哲成(天津市第三中心医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease[J]. Muscle Nerve, 1988, 11(2): 103-107.
- [2] Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment[J].

- Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 567-576. DOI: 10.2147/NDT.S39592.
- [3] Bromberg MB, Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy[J]. J Clin Neuromusc Dis, 2015, 16(3): 141-152. DOI: 10.1097/CND.0000000000000044.
 - [4] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies (EFNS)/Peripheral Nerve Society (PNS) guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the EFNS and the PNS-first revision[J]. J Peripher Nerv Syst, 2010, 15(4): 295-301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x.
 - [5] Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block, A single entity? [J]. Neurology, 2006, 67(4): 592-596.
 - [6] Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination[J]. Neurology, 2002, 58(4): 615-620.
 - [7] Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy[J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(5): 559-564. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000605.
 - [8] Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(7): 754-758. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305755.
 - [9] Staff PN, Amrami KK, Howe BM. Magnetic resonance imaging abnormalities of peripheral nerve and muscle are common in amyotrophic lateral sclerosis and share features with multifocal motor neuropathy[J]. Muscle Nerve, 2015, 52(1): 137-139. DOI: 10.1002/mus.24630.
 - [10] Haakma W, Jongbloed BA, Froeling M, et al. MRI shows thickening and altered diffusion in the median and ulnar nerves in multifocal motor neuropathy[J]. Eur Radiol, 2017, 27(5): 2216-2224. DOI: 10.1007/s00330-016-4575-0.
 - [11] Kronlage M, Knop KC, Schwarz D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis versus multifocal motor neuropathy: utility of MR neurography[J]. Radiology, 2019, 292(1): 149-156. DOI: 10.1148/radiol.2019182538.
 - [12] Breiner A, Ebadi H, Bril V, et al. Ultrasound in multifocal motor neuropathy: Clinical and electrophysiological correlations[J]. J Clin Neuromusc Dis, 2019, 20(4): 165-172. DOI: 10.1097/CND.0000000000000250.
 - [13] Kerasnoudis A, Pitarokoli K, Behrendt V, et al. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings[J]. J Peripher Nerv Syst, 2014, 19(2): 165-174. DOI: 10.1111/jns.12067.
 - [14] Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy[J]. Muscle Nerve, 2003, 27(1): 117-121.
 - [15] Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(6): 474-483. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313526.
 - [16] Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies [J]. Nat Rev Neurol, 2011, 8(1): 48-58. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.175.
 - [17] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: a multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial [J]. J Peripher Nerv Syst, 2018, 23(2): 115-119. DOI: 10.1111/jns.12268.
 - [18] Stangel M, Gold R, Pittrow D, et al. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(3): 165-179. DOI: 10.1177/1756285616629869.
 - [19] Rajabally YA. Subcutaneous immunoglobulin therapy for inflammatory neuropathy: current evidence base and future prospects[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(6): 631-637. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305644.
 - [20] Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy [J]. Ann Neurol, 1991, 30(3): 397-401.
 - [21] Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 3: CD003217. DOI: 10.1002/14651858.
 - [22] Lehmann HC, Hoffmann FR, Fussshoeller A, et al. The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy[J]. J Neurol Sci, 2008, 271(1-2): 34-39. DOI: 10.1016/j.jns.2008.02.022.
 - [23] Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, et al. A population-based and cross-sectional study of the long-term prognosis in multifocal motor neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(1): 64-71. DOI: 10.1111/jns.12311.

(收稿日期:2019-07-20)

(本文编辑:许倩)

·启事·

本刊关于来稿中增加英文信息的要求

为了争取本刊早日被 Medline 等国际数据库收录,提高本刊的国际影响力,中华神经科杂志编委会决定从 2018 年第 7 期开始,除了论著类文章需要作者提供结构式摘要外,其他各类学术类文章也需要作者提供简短的(不超过 200 字)提示性(非结构式)中、英文摘要和关键词,包括述评、专

论、病例报告、综述、学术讨论、学术争鸣等;中文标题和图题下方注明英文标题和图题;中文参考文献下方注明中文参考文献的英文。

希望得到广大作者的理解和支持。

中华神经科杂志编辑部