

肝豆状核变性并发腿痛趾动综合征 1 例及文献复习

杨任民, 杜益刚

(安徽中医学院神经病学研究所 230061)

关键词 腿痛趾动综合征; γ -氨基丁酸激动剂; 肝豆状核变性

摘要 **目的** 报告 1 例肝豆状核变性合并腿痛趾动综合征(PLMT)病例。**方法** 总结 1 例肝豆状核变性合并 PLMT 患者的临床资料, 结合文献对 PLMT 进行分析。**结果** 复习和综合了 21 篇文献报道的共计 72 例 PLMT 患者, 其中男性 34.7%、女性 65.3%, 平均年龄分别为 55、64 岁。最常见的、易被损害的病因是末梢神经病及神经根病。文献记载的治疗方法较多, 包括抗癫痫药、安定剂、镇痛药、抗抑郁药等, 均对少数病例试用有效。但以 γ -氨基丁酸类药物加巴喷丁及普瑞巴林对减轻疼痛和自主运动最为有效, 可能与中枢神经及周围神经的发病机制相关。**结论** 肝豆状核变性可并发 PLMT。

Hepatolenticular Degeneration with Painful Legs and Moving Toes: A Case Report and Literature Review YANG Ren-Min, DU Yi-Gang Institute of Neurology, Anhui College of Chinese Traditional Medicine, Hefei 230061, China

KEY WORDS painful legs and moving toes; GABA agonists; hepatolenticular degeneration(Wilson disease)

ABSTRACT **Aim** To report a case of hepatolenticular degeneration (HLD) with painful legs and moving toes (PLMT) along. **Methods** A case of HLD with PLMT along and discussion on its clinical management were reported. The literature on PLMT was reviewed. **Results** A total of 72 patients, 34.7% males and 65.3% females (median age of 55 and 64 years, respectively) reported in 21 PLMT articles were reviewed. The most common predisposing factors were neuropathy and radiculopathy. Numerous treatment including antiepileptics, benzodiazepines, analgesic and antidepressant agents have been tried with success to a few cases. GABA agonists such as gabapentin and pregabalin were the most effective in attenuating the pain and movements possibly via both central and peripheral mechanisms. **Conclusion** Though much progress of PLMT has been made in elucidating its etiology, the exact mechanism will remain a mystery.

腿痛趾动综合征(Painful legs and moving toes, PLMT)是由 Spillane 等^[1](1971)首先报道的一种罕见综合征, 临床以自发性烧灼样下肢疼痛, 同时出现大脚趾及其余 4 趾的不自主运动为特征。文献较多报道可由神经根、神

经丛、末梢神经以及脊髓、马尾等病变引起; 也有文献报道并发于糖尿病性神经损害、压榨性神经损害、外伤、感染(如单纯疱疹病毒), 以及多种药物诱发者。杨任民等^[2](1990)曾报道 2 例肝豆状核变性(hepatolenticular

[文章编号] 1008-0678(2013)01-051-05

[中图分类号] R742.4 R745

[文献标识码] A

[作者简介] 杨任民, 男(1930-), 教授, 博士生导师, 名誉所长, 主要从事肝豆状核变性、锥体外系疾病、脑血管病、癫痫、神经免疫性疾病等神经内科常见病及疑难杂症的研究。

[通讯作者] 杨任民, E-mail: yrm724120@sina.com

degeneration, HLD)患者并发 PLMT, 近年又发现 1 例 HLD 患者并发 PLMT, 结合文献复习报道如下。

临床资料

病史 住院号: 1203 ×××。男性, 年龄 23 岁。因先后发现“铜生化异常”、腹部胀大、言语不清、行走不稳 15 年, 于 2011 年 10 月第 5 次入住安徽中医学院神经病学研究所(我院)。

病史简介 患者于 1998 年夏, 因其姐在我院确诊为 HLD 而行家系人员铜生化筛查时, 发现血清铜蓝蛋白减低, 经铜生化等全面检查, 被诊断为 HLD(症状前期), 予以二巯丙磺酸钠驱铜治疗 6 个疗程。并于 1999 年再次入院巩固治疗 5 个疗程, 出院后嘱服用青霉素每次 0.25 g, 每日 3 次; 葡萄糖酸锌每次 0.28 g, 每日 3 次维持治疗。但患者出院后服药不规则, 于 2006 年停用所有驱铜药物。迨至 2011 年春节前, 渐出现言语不清、动作笨拙、行走不稳及双手不自主抖动, 紧张时明显, 安静时减轻, 睡眠后消失。同时渐觉腹部胀大。

2011 年 4 月再次入院, 经铜生化检查异常、裂隙灯检查示角膜 K-F 环阳性, 再次明确诊断为肝豆状核变性(脑内脏型), 但患者仅接受二巯丙磺酸钠驱铜治疗 4 个疗程后坚持自动出院。

2011 年 5 月, 患者因言语不清进一步加重至不能讲话, 并出现进行性饮水呛咳、吞咽费力, 于同年 10 月第 4 次入院, 住院过程中出现双侧阵发性、不自主、快速有节律的、幅度较小的足趾屈曲伸展样动作, 频率约 100 次/分, 同时发生足背部烧灼样疼痛。拟诊为 HLD 并发 PLMT。

入院查体: 神清, 双眼球向各方向活动自如, 未引出眼震, 双眼角膜 K-F 环阳性。发音费力, 言语极度不清, 张口受限, 双侧软腭抬举差; 行走不稳, 右下肢僵直显著, 右上肢向背侧扭转, 四肢肌力 V 级, 右上肢肌张力呈中度铅管样增高, 左上下肢及右下肢肌张力呈高度铅管样增高。四肢腱反射(++), 左侧病理征(+), 双手细小姿位性震颤, 双手指鼻试验及快复轮替动作笨拙。双侧阵发性、不自主、较快速地、有节律的、幅度较小的足趾屈曲伸展样动作, 频率约 100 次/分, 同时伴有足背部持续性烧灼样疼痛, 以夜间为甚。

实验室辅助检查

肝功能: 总胆汁酸 $7.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 总胆红素 $21.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $7.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 间接胆红素 $14.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 丙氨酸转氨酶 $145 \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 $83 \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 白蛋白 $34.1 \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 球蛋白 $30.8 \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 胆碱酯酶

$3721 \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 尿素氮 $4.52 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 肌酐 $27.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 尿酸 $129 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

尿常规: 正常。

肝纤维化指标: 透明质酸 $113.12 \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 层黏蛋白 $132.62 \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, IV 型胶原 $141.64 \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

铜生化: Cu^{2+} $2.29 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, Sco 0.045 活力单位, 铜蓝蛋白 $75.7 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。治疗前 24 h 尿铜 $143.91 \mu\text{g}$ 。

腹部彩超: 肝豆肝硬化, 呈结节型, 胆囊炎, 脾肿大。

肌电图: 示右侧趾长伸肌、拇长伸肌、胫前肌、拇长屈肌、趾长屈肌及左侧拇长伸肌、拇长屈肌、趾长屈肌记录有成组 MUP 波。

治疗 对患者予以二巯丙磺酸钠 $0.75 \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 驱铜治疗 1 个月, 并同时服巴喷丁 0.3g (晚上), 渐加量至 0.3g (早上)和 0.6g (晚上), 治疗约 1 周后患者下肢疼痛及不自主运动明显改善。因脾功能亢进于 2012 年 3 月 1 日行脾切除术, 手术后四肢僵硬明显, 不能站立及行走, 言语困难及吞咽一度加重, 但未再有足趾不自主运动及下肢疼痛出现。

讨 论

PLMT 由 Spillane 等^[1](1971)首先报道以来, 以 Medline 及 PubMed 检索 1971 至 2011 年的相关文献 21 篇, 共报道总计 72 例(含本文 1 例)病例, 临床表现见表 1。

Spillane 等^[1]报道 6 例 PLMT 患者, 主诉为小腿及足部疼痛, 同时足尖乃至整个足部发生缓慢地、持续性屈曲与伸展、外旋与内旋组合的弯曲样十分痛苦的不自主运动。这 6 例患者均描述小腿、足部的疼痛为深部似猛揍样疼痛, 伴自发的、无目的的足尖、踝关节不自主运动。患者虽努力意志控制, 也仅能使不自主运动短暂停止数秒而已, 这种不自主运动虽各个患者或多或少略有不同, 且不自主运动常人难以模仿。通常疼痛与不自主运动在同一侧, 但也有个例在对侧。6 例患者中, 男 4 例、女 2 例; 年龄 51~68 岁。持续疼痛长达 3~9 年, 其中 3 例伴腰椎异常及疼痛, 4 例施行交感神经局部麻醉阻滞疼痛及不自主运动均消失。

Lance 等^[2](1973)以“dysaesthesia-dyskinesia”为标题报道 1 例 PLMT: 此病例服用左旋多巴(L-dopa)使 PLMT 恶化, 使用氯丙嗪 75mg 、7.5% 碳酸鞘内注射后症状改善 2 周, 但疗效并不持久。日本 Funakawa 等^[7]报道 1 例 62 岁女性, 出现双足底似“肿胀感”样不适, 在寒冷环境下尤其加重, 但无温觉、触觉减低, 症状不久自然缓解。3 年后, 在左小腿后面至跟腱出现持续性剧

表 1 PLMT 相关文献复习(1971 至 2011 年)

Tab 1 Painful legs and moving toes syndrome-review of literature(1971-2011)

作者 Author	性别(例) Sex(case)	年龄(岁) Age(year)	病例数 Number of case	临床表现 Clinical presentation
Spillane,et al ^[1] (1971)	M(4) F(2)	51,52,52,53 66,68	6	Burning/throbbing LE pain followed by writhing/clawing and flexion/extension movements of the toes
Dressler,et al ^[3] (1994)	M(4) F(16)	28,36,54,73 28-76	20	Pain in LE followed by involuntary flexion/extension and abduction/adduction of the toes
Shime,et al ^[4] (1998)	F(1)	63	1	Involuntary flexion/extension of the toes bilaterally and aching/crampy pain in both feet
Schott ^[5] (1981)	M(1) F(4)	66 56,57,69,77	5	Crushing pain in both feet followed by involuntary writhing and flexion/extension of the toes; burningpain in foot followed by writhing toe movements
Montagna,et al ^[6] (1983)	M(1) F(2)	57 74,76	3	Burning pain in one or both LE followed by involuntary flexion/extension, abduction/ abduction, and fanning /clawing of the toes
Funakawa,et al ^[7] (1987)	M(1)	52	1	Painful hand and moving fingers syndrome after trauma and amputation
Villarejo,et al ^[8] (2004)	M(1)	66	1	Paresthesias/burning pain in both feet followed by involuntary flexion/extension and abduction/adduction of the toes
Aizawa ^[9] (2007)	F(1)	73	1	Tingling pain in both feet followed by involuntary abduction/ abduction of the toes
Guimaraes,et al ^[10] (2007)	M(1)	60	1	Wringing-like pain in L foot and R leg followed by flexion/ extension and abduction/adduction of the toes
Eisa,et al ^[11] (2008)	M(1) F(1)	62 76	2	Burning pain in bilateral LE followed by semirhythmic flexion/ extension of the toes
Alvarez, et al ^[12] (2008)	M(6) F(8)	25-84 (mean 69)	14	Burning pain of LE followed by involuntary flexion/extension, abduction/adduction, fanning, or clawing of the toes
Tan,et al ^[13] (1996)	F(1)	57	1	Severe burning pain in both LE followed by involuntary flexion/extension and abduction of the toes
Liu,et al ^[14] (2011)	M(1)	61	1	Pain in LE followed by involuntary flexion/extension and abduction/adduction of the toes
Yoon ,et al ^[15] (2001)	F(1)	56	1	Burning pain in R foot with flexion and lateral deviation of the toes
Miyakawa,et al ^[16] (2010)	M(1) F(1)	36 26	2	Burning pain in R arm followed by involuntary flexion/ extension of R thumb; pain in L leg accompanied by flexion/ extension and abduction/adduction of toes
Schoene,et al ^[17] (1984)	M(2) F(4)	49,74 68,69,71,80	6	Burning/aching pain in LE followed by involuntare flexion/ extension and writhing of the toes
Sanders, et al ^[18] (1999)	F(1)	76	1	Deep/throbbing pain in L leg followed by involuntary flexion/ extension and abduction/adduction of Ltoes
Ikeda,et al ^[19] (2004)	F(1)	75	1	Involuntary flexion/extension of the toes bilaterally followed by pain in both legs
Kwon,et al ^[20] (2008)	F(1)	75	1	Painless wriggling movements of the toes in both feet
Yang,et al ^[2] (1990)	M(1) F(1)	13 17	2	Painful in one foot or both feet and extension of the toes
Yang,et al ^[本文] (2012)	M(1)	23	1	Painful in one foot or both feet and extension of the toes

注：文献总数=21；病例总计=72例，男26例(年龄中位数=55岁)，女46例(年龄中位数=64岁)，LE=腿部，L=左，R=右，M=男，F=女
 Notes: Total number of articles reviewed=21; Total number of case=72; Total number of cases:Male=26(Median age =55 years), Female=46(Median age=64 years); LE=leg/legs; L=left; R=Right; M=Male; F=Female

烈捆紧样疼痛及“虫爬感、紧缩感”等不适,安静时加重,下肢运动、步行时反而减轻;左足并有肿胀感和紧束样感与肌肉似跳跃样和牵拽样两种混合的异常感觉,与此同时,从左侧第2足趾开始,顺序累及第4、3乃至第2、1足趾,反复地、缓慢节律性扭动样的屈曲、伸展运动,平均每分钟20次,以及双侧大腿前面的肌群发生不能控制的蠕动样不自主运动;会话、心算、精神紧张可抑制,入睡后完全消失。肌电图检查示在不自主运动时促进H波出现;以血压计缚大腿并将收缩压升至170 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,足趾不自主运动明显衰减,肌肉牵拽感也消失,但仍残留疼痛;经胫神经注射0.5%利多卡因后,虽痛觉明显减轻,不自主运动却不消失。苯海索、阿托品、叶酸、卡马西平等药物对不自主运动及感觉异常均无影响。以1%利多卡因阻滞左侧交感神经干30 s后,左足趾不自主运动减少,当皮肤温度升高时不自主运动明显衰减。而当皮肤温度恢复后,不自主运动及感觉异常却不再出现。因此,推测本综合征可能是由于交感神经节律性刺激,引起 α 运动神经元的异常兴奋机制,影响交感神经对锥体外系存在的某种调节机制有关。

Verhagen等^[22]和Funakawa等^[7]分别报道臂丛神经放射治疗后引起上臂疼痛伴手指不自主运动及被压榨伤致左中指掌指关节切断后,发生幻肢痛伴左手手指不自主运动的个案,推测此2例患者的发病机制可能与PLMT相似,故命名为臂(手)痛指动综合征[Painful arms (hands) and moving fingers syndrome]。

尽管文献报道PLMT常并发于脊髓与马尾疾病、神经根病、周围神经病(例如乙醇中毒性多发性神经病、肥大性单发性神经炎、跗管综合征等^[11]),或周围神经外伤、带状疱疹脊髓炎、神经麻风、HIV感染、化疗后及HLD等^[13,16]。杨任民等^[2]于1990年报道的2例及本研究的1例并发于HLD,但3例病例仍属原因不明的“特发性”范畴。

Alvarez等^[12]和Schoenen等^[17]根据肌电图所见将PLMT患者分为两组:第1组为单纯异常型,是由末梢神经病变引起的类似颤搐和肌束震颤样的自发性肌纤维发射群,考虑为单一神经纤维产生的异位冲动所致,此异常肌电图不能被神经阻滞消除。第2组称反复复杂型,表现为疼痛强度较弱,不自主运动的临床表现似异动症,并伴有反复复杂的不自主运动及相应的肌电图异常,推测为中枢神经系统病变所致,其对神经阻滞有效。此后,多数学者^[1,13]认为,第2组以异动症为核心,伴发的所谓疼痛可能为肌肉不自主运动障碍引起的深感觉不

适所致;而第1组可能继发于其他疾病,而非原发性PLMT。

Schott^[5]报道4例PLMT都为轻微外伤引起,认为是由于轻微外伤引起末梢神经的感觉、运动及自主神经纤维损伤,通过向心性反射,对下段脊髓内中间神经的刺激,引起后者可塑性的突触错误传导,而产生疼痛及不自主运动。

Dressler^[3]对20例PLMT患者分析发现,下肢疼痛多发生于不自主运动之前,而两者关系密切,当疼痛恶化时,不自主运动也加重,交感神经阻滞时疼痛与不自主运动两者同时被抑制,因此提出PLMT与灼性神经痛等所谓反射性交感神经营养不良的发病机制类似。Drummond等^[24]和Shime等^[4]同样分别应用交感神经干阻滞术治疗,使PLMT患者的疼痛和不自主运动消失,也支持交感神经活动参与PLMT的发病机制。但岩瀬敏等^[25]观察发现,交感神经阻滞不一定对所有PLMT患者有效,认为交感神经活动亢进并非PLMT的唯一发病机制。

杨任民等^[2]于1990年报道2例及本研究的1例HLD并发PLMT患者^[2],经神经科体检、肌电图等检查,均未发现脊髓神经根、神经丛、末梢神经受损的证据;均并发于HLD。HLD属常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,主要侵犯基底节与中脑、桥脑,故常有肌张力障碍、舞蹈症、手足徐动症等运动障碍。3例HLD患者除PLMT外同时均有四肢肌张力改变等运动障碍的临床表现,且其中1例仅经青霉胺与二巯丁二酸钠等药物驱铜治疗3个月后不自主运动症状消失。因此,推测杨任民等报道的3例PLMT系HLD与引起铜沉积于基底节区有关,应属第2组范畴。

文献报道^[1,5]的PLMT治疗方法多样,曾试用卡马西平、安定剂与抗抑郁剂均无效。Villarejo等^[8]使用与 γ -氨基丁酸(GABA)化学结构类似的抗癫痫药加巴喷丁300 mg·d⁻¹口服有效,本研究的1例PLMT口服加巴喷丁1周后疼痛与不自主运动也显著改善,证实加巴喷丁对PLMT治疗确实有效。末梢神经阻滞的疼痛缓解率约50%,且缓解时间大多较短暂;对病例的详细调查发现,有效与无效患者的发病机制可能不同^[1,13]。Ikuda等^[26]对3例PLMT患者以2%卡波卡因行硬膜外阻滞,结果1例完全缓解,1例持续静脉泵注时症状消失,但停药后又复发,另1例稍改善。

一般认为,PLMT是一较少见、新的综合征,迄今尚缺乏系统的研究和长期随访资料,尽管文献尚未发现其影响生命预后,但已了解,PLMT综合征可能影响患

者的生活质量^[21]。PLMT 的预后不一,可能与不同病因和不同的发病机制,以及采用的不同治疗方法等多种因素有关。

参考文献

- [1] Spillane JD, Nathan PW, Kelly RE, et al. Painful legs and moving toes[J]. *Brain*,1971,94:541-556
- [2] 杨任民,江停战.肝豆状核变性并发下肢痛-趾动综合征 2 例报告[J].*临床神经病学杂志*,1990,2:96-97
- [3] Dressler D, Thompson PD, Gledhill RF, et al. The syndrome of painful legs and moving toes[J]. *Mov Disord*,1994,9:13-21
- [4] Shime N, Sugimoto E. Lumbar sympathetic ganglion block in a patient with painful legs and moving toes syndrome[J]. *Anesth Analg*,1998,86:1056-1057
- [5] Schott GD. "Painful legs and moving toes": the role of trauma[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1981,44:344-346
- [6] Montagna P, Cirignotta F, Sacquegna T, et al. "Painful legs and moving toes" associated with polyneuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1983,46:399-403
- [7] Funakawa I, Mano Y, Takayanagi T. Painful hand and moving fingers. A case report[J]. *J Neurol*,1987,234:342-343
- [8] Villarejo A, Porta-Etessam J, Camacho A, et al. Gabapentin for painful legs and moving toes syndrome[J]. *Eur Neurol*,2004,51:180-181
- [9] Aizawa H. Gabapentin for painful legs and moving toes syndrome [J]. *Intern Med*,2007,46:1937-1937
- [10] Guimaraes J, Santos L, Bugalho P. Painful legs and moving toes syndrome associated with Hashimoto's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2007,14:343-345
- [11] Eisa M, Singer C, Sengun C, et al. Treatment of painful limbs/ moving extremities with botulinum toxin type A injections[J]. *Eur Neurol*,2008,60:104-106
- [12] Alvarez MV, Driver-Dunckley EE, Caviness JN, et al. Case series of painful legs and moving toes: clinical and electrophysiologic observations[J]. *Mov Disord*,2008,23:2062-2066
- [13] Tan AK, Tan CB. The Syndrome of painful legs and moving toes a case report[J]. *Singapore Med J*,1996,37:446-447
- [14] Liu R, Moizuddin M, Hung S. Painful legs and moving toes Case report and Review of literature[J]. *BJMP*,2011,4:a431
- [15] Yoon J, Crabtree C, Botek G. Syndrome of painful legs and moving toes: a case study[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*,2001,91:361-364
- [16] Miyakawa T, Yoshimoto M, Takebayashi, et al. Case Reports: Painful limbs/moving extremities: report of two cases[J]. *Clin Orthop Relat Res*,2010,468:3419-3425
- [17] Schoenen J, Gonce M, Delwaide PJ. Painful legs and moving toes: a syndrome with different physiopathologic mechanisms[J]. *Neurology*,1984,34:1108-1112
- [18] Sanders P, Waddy HM, Thompson PD. An 'annoying' foot: unilateral painful legs and moving toes syndrome[J]. *Pain*,1999, 82,103-104
- [19] Ikeda K, Deguchi K, Touge T, et al. Painful legs and moving toes syndrome associated with herpes zoster myelitis[J]. *J Neurol Sci*, 2004,219:147-150
- [20] Kwon SJ, Kim JM, Jeon BS. A case report of painless moving toes syndrome[J]. *J Clin Neurol*,2008,4:33-35
- [21] Lance JW, Andrews C. Dysaesthesia-dyskinesia: a syndrome of painful legs and moving toes[J]. *Proc Aust Assoc Neurol*,1973,9:87-90
- [22] Verhagen WI, Horstink MW, Notermans SL. Painful arm and moving fingers[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1985,48:384-385
- [23] Pla ME, Dillingham TR, Spellman NT, et al. Painful legs and moving toes associates with tarsal tunnel syndrome and accessory soleus muscle[J]. *Mov Disord*,1996,11:82-86
- [24] Drummond PD, Finch PM. Sympathetic nervous system involvement in the syndrome of painful legs and moving toes[J]. *Clin J Pain*, 2004,20:370-374
- [25] 岩瀬敏,佐橋功. Painful legs and moving toes[J].*神経内科*,2007, 66:137-144
- [26] Ikeda K, Deguchi K, Touge T, et al. Painful legs and moving toes syndrome with herpes zoster myelitis[J]. *J Neurol Sci*,2004,219: 147-150

(2012-09-04 收稿 2012-10-04 修回)