

青少年型异染性脑白质营养不良 1 例报道

许可 张丽 魏佳军 毛善平 张兆辉

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)02-0215-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.02.019

异染性脑白质营养不良 (Metachromatic leukodystrophy, MLD) 是一种罕见的因芳基硫酸酯酶 A (Arylsulfatase A, ARSA) 基因或鞘脂激活蛋白原 (Prosaposin, PSAP) 基因突变导致脑白质和周围神经脱髓鞘性病变的常染色体隐性遗传性溶酶体贮积病, 发病率为 0.4~1.6/10 万, 常表现为进行性运动、认知功能及精神障碍等。青少年型 MLD 早期可能以精神心理症状首诊, 影像学表现无特异性, 易被误诊。本研究将 1 例青少年型 MLD 报道如下。

1 病 例

患者, 男, 15 岁, 高中生。主因“情绪低落伴间断头昏、头痛 1 年余”入院。1 年多前患者无明显诱因出现情绪低落、少言、学习及生活兴趣下降, 伴间断头昏、头痛、入睡困难及早醒。门诊以“抑郁待查”收住院。既往无精神病及家族史。入院查体: T 36.6 °C, P 82 次/min, R 17 次/min, BP 132/80 mmHg, 神志清楚, 双侧瞳孔直径约 2.5 mm, 对光反射灵敏, 左眼外展受限 (图 1) 及水平向左眼震, 伸舌居中, 双侧鼻唇沟等称, 四肢肌力肌张力、跟腱反射、共济运动和感觉正常, 高弓足 (图 1) 及双下肢病理征阴性; 双手指过长 (图 1)。心肺肝肾查体无异常。心理及认知功能检查: 汉密尔顿抑郁量表评分 18 分 (提示肯定抑郁), 汉密尔顿焦虑量表评分 22 分 (提示明显焦虑), 简易智能状态量表测评 23 分 (注意力和计算力 2 分, 定向力 6 分), 蒙特利尔认知评估量表测评 22 分 (视空间与执行功能 2 分, 语言 2 分, 延迟记忆 4 分, 注意力 3 分)。入院血、大小便常规、肝肾功能及甲状腺功能五项正常, 血叶酸及 VitB₁、B₁₂ 水平正常。颅脑磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 可见胼胝体左侧压部点状病灶 (图 2); 扩散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWD) 示无弥散受限信号。肝肝胰脾双肾超声及主动脉 CT 血管成像 (CT angiography, CTA) 正常。

脑电图及四肢肌电图无异常。全外显子测序: ARSA 基因突变 c.434G>A (p.R145Q), 结合病史诊断为 MLD; 予营养脑细胞、改善脑微循环及请精神科会诊予抗抑郁及心理支持治疗后患者症状好转出院。

2 讨 论

MLD 是一种脑硫脂沉积病, 由 ARSA 或 PSAP 基因突

变而致相应 ARSA 蛋白或神经鞘脂激活蛋白 B 缺乏引起发病。其中, ARSA 是一种水解酶, 正常情况下催化水解脑硫脂的半乳糖 3-硫酸分解为脑苷脂和硫化物。ARSA 基因最常见 3 个突变位点为 c.465 + 1G>A, c.1283 C>T 和 c.542T>G。迄今报道 ARSA 基因突变有 263 种, 本例基因突变 c.434G>A (p.R145Q) 属于其中一种。ARSA 基因突变后脑硫脂不能被分解而沉积在溶酶体中, 破坏脑白质、周围神经的髓鞘形成细胞而出现脱髓鞘性病变。

根据发病年龄, MLD 分为晚婴型 (3 岁前发病)、青少年型 (16 岁前发病)、成人型 (16 岁后发病) 3 型。晚婴型占 50%~60%, 主要表现为发育迟缓、语言和智能及运动障碍、视力下降、斜视和抽搐等, 多 5 岁前死亡; 青少年型仅占 20%~30%, 早期多以精神行为异常、认知功能障碍为主要表现, 易被误诊为精神分裂症或早发性痴呆, 之后出现运动障碍及周围神经病表现; 成人型少见, 症状类似青少年型, 但相对较轻。本例 14 岁发病, 有明显抑郁伴焦虑及轻度认知功能障碍, 符合青少年型 MLD 的早期临床表现。

MLD 骨骼发育异常不多见, 主要表现为脊柱侧弯、马蹄足、获得性髌关节发育不良等, 本例出现类似马凡综合征的一些骨骼异常表现如过长指及高弓足, 但心血管系统检查无异常。幼儿急性发作性麻痹性斜视被认为是晚婴型 MLD 潜在的早期征兆, 但本例青少年型 MLD 一侧眼外展神经麻痹少见。

MLD 脑 MRI 常表现为双侧半球白质弥漫性对称性病变, T₁ FLAIR 呈低信号, T₂ FLAIR 高信号; 疾病早期有时可见额顶枕叶白质、胼胝体不典型病灶, 易被忽视, 而疾病晚期可见皮层下白质病变扩展, 累及 U 纤维和进行性脑萎缩。青少年型 MLD MRI 表现较多变。本例 MRI 脑白质未见典型“虎斑征”、“豹皮征”等表现, 而 T₁ 及 T₂ FLAIR 像仅见胼胝体压部点状病灶, 考虑其可能为青少年型 MLD 的早期脱髓鞘性改变。

临床上非典型表现的青少年型 MLD 的诊断有一定难度。本例抑郁、焦虑并伴有轻度认知障碍表现, 出现少见的高弓足、过长指这些骨骼发育异常及非典型颅脑 MRI 影像学改变, 最终结合基因测序结果及病情以确诊。在诊断中应与单纯抑郁症、精神分裂症等鉴别, 以免误诊。

目前 MLD 尚无成熟的根治方法。造血干细胞移植、酶替代疗法、免疫调节治疗尚不足以阻止神经系统病变的恶化, 而基因治疗的潜力还需进一步发掘。本例主要根据其临床表现给予对症支持治疗, 目前患者在随访中。

总之, 青少年型 MLD 发病率低, 临床表现多样, 特别是

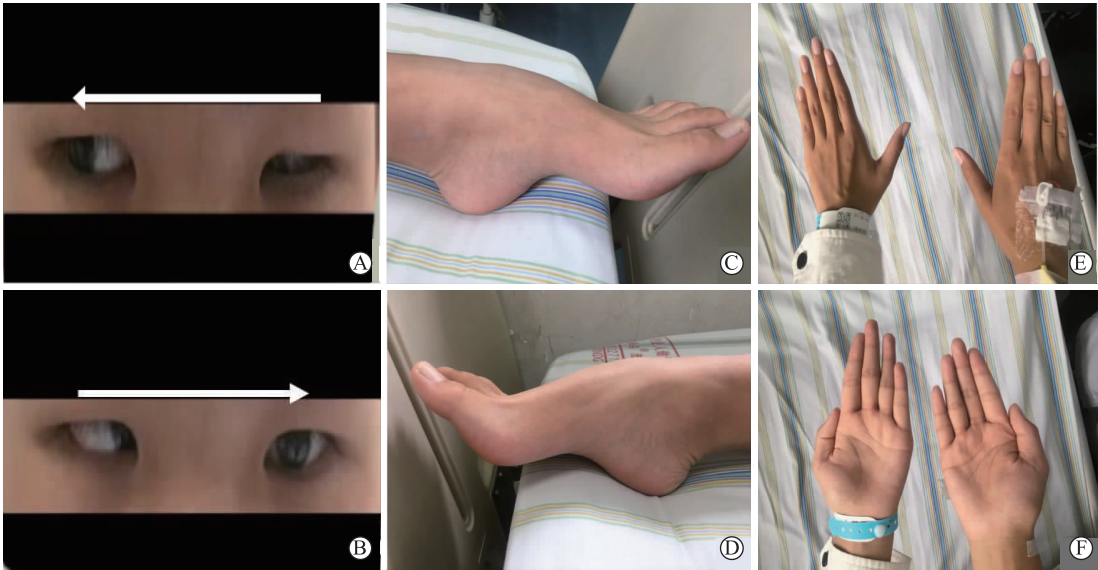


图1 患者入院体征 A 为双眼水平向右运动(箭头指向)正常,B 为双眼水平向左运动(箭头指向)时左眼外展受限;C,D 为高弓足;E,F 为过长指

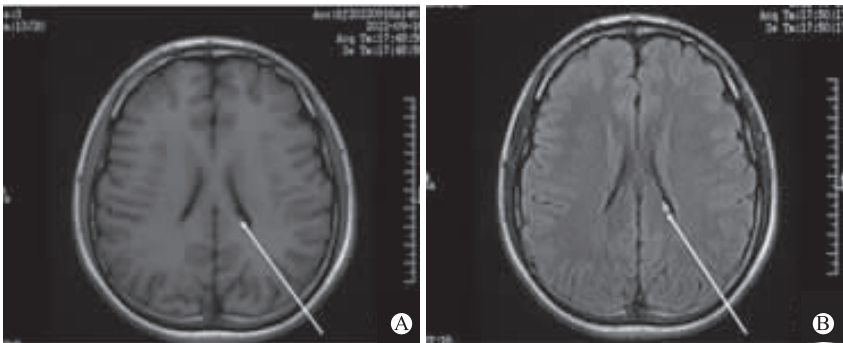


图2 头 MRI 表现 A 为 T₁液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)像;B 为 T₂ FLAIR 像,箭头所指为病灶

早期在以精神心理障碍症状为首诊、影像学不典型的情况下临床可结合基因测序技术以明确诊断,治疗上有待于基因治

疗技术突破性进展。本例报道为临床诊疗提供参考。

(2023-09-06 收稿)

(上接第 214 页)

RPLS 的特征;然而,它是一种独特的变异,主要表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、意识改变、高血压性视网膜病变;当并发脑积水后临床症状更易混淆。本病例不仅表现为孤立小脑受累 RPLS 影像学表现,而且小脑组织肿胀压迫第四脑室引发急性脑积水,脑积水向下压迫引发继发性小脑扁桃体下疝畸形,疝入枕骨大孔的小脑扁桃体会导致第四脑室脑脊液流出道受阻,引起脑脊液循环不畅通,脑室压力搏动性增高,进一步加重脑积水,二者互为因果,互相加重。因此,当患者有局限于小脑的 MRI 血管源性水肿的神经症状和体征时临床医生应怀疑这种变异。

RPLS 的预后也取决于患者的基础疾病,虽然大部分临床表现可逆,但也只是倾向于有短暂神经症状和轻度脑水肿的患者。对于有严重并发症的患者,神经系统后遗症可能

会持续存在。最严重并发症是急性颅内出血、后颅窝水肿导致梗阻性脑积水或脑干压迫。Karia 等人最近的一项研究显示,135 例患者的磁共振成像严重程度与临床结局相关,故磁共振成像对于疾病的预后有一定的参考意义。本研究认为早期识别 RPLS 患者的小脑病变,并及时干预治疗,可以避免外科侵入性操作。

孤立性小脑受累 RPLS 临床较为罕见,有其特殊影像学特征,引起临床症状相对较轻,尤其是合并脑积水后就更容易被漏误诊。提高对该型的认识,对疑似患者需详细询问病史并进行细致的体格检查,使用 MRI[包括 DWI 和磁敏感加权成像(susceptibility weighting imaging,SWI)]进行快速鉴别诊断是有帮助的,早期干预能有效避免病情发展带来严重的并发症,亦可避免患者病情恶化带来不可逆的神经功能预后不良。

(2023-09-09 收稿)