

· 临床病理(例)讨论 ·

记忆力减退1年 加重伴视物异常3个月

范思远 倪俊 杨荫昌 牛婧雯 卢强 崔丽英

【关键词】 肾上腺脑白质营养不良; 认知障碍; 病例报告

【Key words】 Adrenoleukodystrophy; Cognition disorders; Case reports

Progressive memory loss for one year and visual changes for three months

FAN Si-yuan, NI Jun, YANG Yin-chang, NIU Jing-wen, LU Qiang, CUI Li-ying

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

病历摘要

患者 男性,49岁。主因记忆力减退1年,加重伴视物异常3个月,于2013年12月11日入院。患者1年前开始出现经常找不到常用物品,此后逐渐出现找不到常去地点,伴焦虑、注意力不集中、视物模糊、反应迟钝;约6个月前上述症状明显加重伴视野缩小、视物发白、视物变形和听力明显下降。当地医院腰椎穿刺脑脊液常规、生化均于正常值范围(具体不详);血清蛋白酶3特异性抗中性粒细胞胞质抗体(PR3-ANCA)395 RU/ml(<20 RU/ml),考虑为抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎,予糖皮质激素(具体剂量不详)冲击治疗,1周后改为泼尼松50 mg(1次/d)口服,连续治疗3周,症状无缓解,并开始出现不认识自己家和周围环境,遂至我院神经科就诊,以“认知功能减退”收入院。患者自发病以来,无幻觉、妄想、人格改变,无肢体麻木、肌无力、抽搐,无恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮肤色素沉着。

既往史、个人史及家族史 无特殊,育有一子,家族成员中无类似表现,无遗传性疾病病史。

入院后体格检查 头发稀疏,心肺腹部未见明显异常。高级智能检查:神志清楚、语言流畅,但不能准确报出年、月、日,不能读出手表所示时间,不知道自己3年前和3年后年龄,不能计算“11减3”,但能写出自己姓名。脑神经粗侧双眼视力和双侧听力下降,其余未见明显异常。运动系统检查:四肢肌力5级、肌张力正常;双侧膝腱反射对称亢进,其余腱反射对称活跃,双侧踝阵挛阳性,双侧Babinski征阳性;感觉系统检查:肢体轻触觉、针刺觉、音叉振动觉基本正常,

图形觉、实体觉减退;共济运动、步态基本正常。

诊断与治疗经过 入院后完善各项认知功能评价,简易智能状态检查量表(MMSE)15分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)9分。实验室检查:血尿便常规,肝肾功能试验和血清电解质均于正常值范围;感染四项(乙型肝炎病毒表面抗原、丙型肝炎病毒抗体、抗梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒)呈阴性反应,红细胞沉降率、超敏C-反应蛋白于正常值范围,免疫球蛋白、补体正常;血清抗中性粒细胞胞质抗体谱:PR3-ANCA为66 RU/ml,其余各项均正常;抗可提取性核抗原抗体谱和抗核抗体谱呈阴性。头部MRI显示双侧顶枕颞叶、胼胝体压部和锥体束走行区对称性异常信号(图1),符合肾上腺脑白质营养不良表现。遂完善相关检查:极长链脂肪酸C22:0为26.98 mg/L、C24:0为44.53 mg/L、C26:0为1.45 mg/L、C24:0/C22:0为1.65、C26:0/C22:0为0.05。基因检测:ABCD1基因第1号外显子呈小片段缺失(TACCTTCGTC AACAGTGC 432-449 del)致第145~150位氨基酸缺失(图2)。内分泌系统检查:血浆促肾上腺皮质激素(8:00 am)为125.20 pmol/L(0~10.10 pmol/L)、总皮质醇水平(8:00 am)421.70 nmol/L(110.60~616.40 nmol/L),24 h尿皮质醇123.90 nmol/24 h(33.90~285.70 nmol/24 h),性腺轴激素硫酸脱氢表雄酮1.80 μmol/L(1.20~8.60 μmol/L)、雌二醇12.50 pmol/L(73~175.80 pmol/L)、睾酮9.90 nmol/L(13.40~23.60 nmol/L)、卵泡刺激素5.60 IU/L(1.40~18.10 IU/L)、黄体生成素6.85 IU/L(1.50~9.30 IU/L)、孕酮0.73 nmol/L。临床考虑肾上腺脑白质营养不良。入院后未予特殊治疗。

临床讨论

神经内科主治医师 该例患者为中年男性,呈慢性病程。临床表现为记忆力减退、反应迟钝等认知功能减退,伴视物异常。既往无特殊,家族成员中无类似表现。体格检查:远、近记忆力减退,计算力、理解力下降;粗侧双眼视力差、双侧

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.018

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者:崔丽英(Email:pumchcuily@yahoo.com)

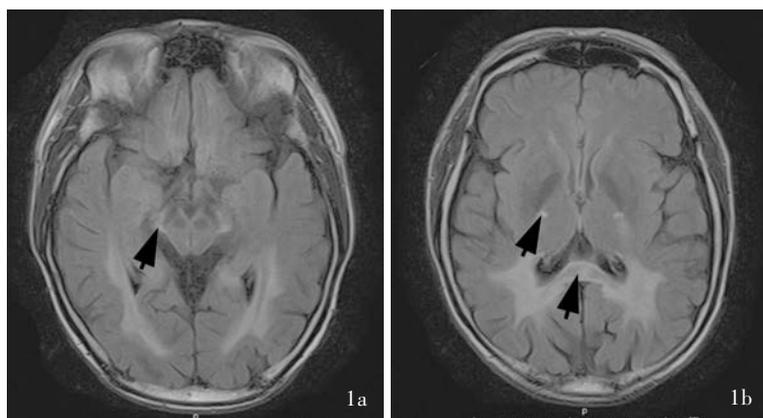
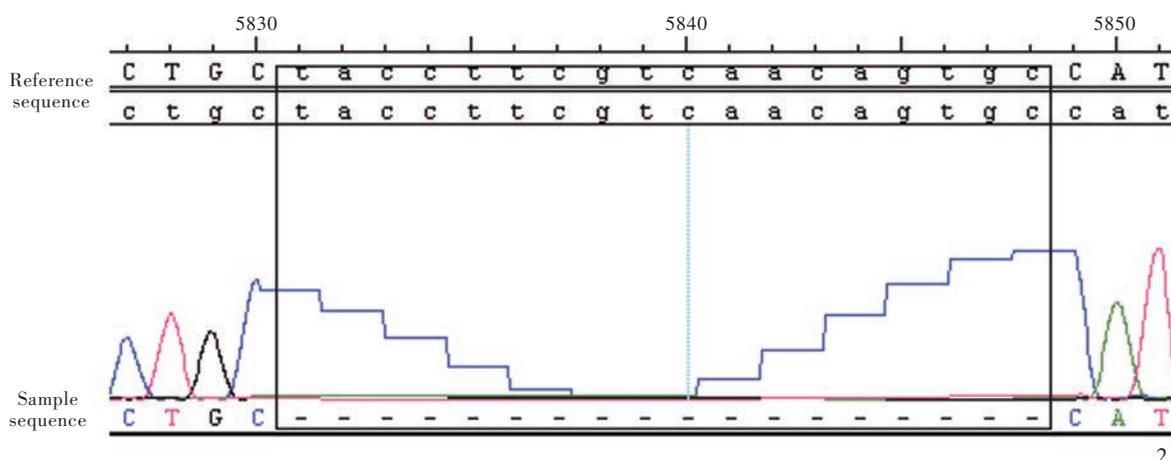


图 1 横断面 FLAIR 成像显示双侧顶枕颞叶、胼胝体压部和锥体束走行区对称性高信号(箭头所示) 1a 大脑脚层面 1b 基底节层面 图 2 基因学测序图谱可见缺失片段(黑框所示)

Figure 1 Axial FLAIR showed symmetrical high - intensity signals on bilateral parietal lobes, occipital lobes, temporal lobes, the splenium of the corpus callosum and pyramidal tract (arrows indicate). Cerebral peduncle layer (Panel 1a). Basal ganglia layer (Panel 1b).

Figure 2 Gene sequencing showed the deletion of an 18 bp fragment (black rectangle indicates).



听力下降,其余脑神经无明显异常。四肢肌力 5 级、肌张力正常;双侧膝腱反射亢进、踝阵挛阳性、双下肢锥体束征阳性;轻触觉、针刺觉、音叉振动觉大致正常,图形觉、实体觉减退;共济运动、步态基本正常。头部 MRI 呈双侧顶枕颞叶、胼胝体压部和锥体束走行区对称性异常信号。血清极长链脂肪酸 C26 :0/C24 :0/C22 :0和 C26 :0/C22 :0 测值显著升高;基因检测提示 *ABCD1* 基因突变。定位诊断:(1)记忆力减退、反应迟钝、理解力下降等认知损害表现,结合 MRI 所显示的脑白质异常信号,定位于白质。(2)双下肢膝腱反射亢进、踝阵挛阳性、病理征阳性,结合 MRI 所显示的双侧锥体束走行区异常信号,定位于双侧锥体束。(3)视物异常、视力下降,结合 MRI 所显示的双侧枕叶白质广泛异常信号,定位于双侧视觉传导通路。定性诊断:该例患者临床主要表现为认知功能减退、双侧锥体束受累,MRI 显示双侧顶枕颞叶白质、胼胝体压部和锥体束走行区对称性长 T_2 信号,血清极长链脂肪酸 C26 :0/C24 :0/C22 :0和 C26 :0/C22 :0 测值显著升高;*ABCD1* 基因突变,诊断考虑 X-连锁肾上腺脑白质营养不良(成人脑型)。多次血清 PR3-ANCA 检测均呈阳性,需警惕合并系统性血管炎如肉芽肿性血管炎。

内分泌科医师 该例患者无恶心、呕吐、腹泻、皮肤色素沉着等肾上腺皮质功能减退表现;血浆促肾上腺皮质激素

(8:00 am) 125.20 pg/ml、总皮质醇(8:00 am)为 421.70 $\mu\text{g/dl}$ 、24 h 尿皮质醇 123.90 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 。考虑 Addison 病,但暂不考虑行糖皮质激素治疗,若出现手术、创伤等应激情况则需采取糖皮质激素治疗,随访注意观察食欲、体重、血压、电解质等项指标的变化。

风湿免疫科医师 一般认为,血清 PR3-ANCA 阳性患者诊断肉芽肿性血管炎的特异度可达 95%。但该例患者无呼吸道受累症状,无血管事件,无血尿,而且血清肌酐水平于正常值范围,红细胞沉降率、超敏 C-反应蛋白于正常水平,抗可提取性核抗原抗体谱、抗核抗体谱阴性,故考虑结缔组织病、血管炎证据不足。建议请眼科医师进行眼底检查,以排除眼底血管炎改变。

眼科医师 该例患者双眼前节未见明显异常,无眼底血管炎相关表现。

神经科教授 结合该例患者认知功能减退、视力和听力减退等症状,双侧锥体束征,MRI 显示双侧后部顶枕颞叶白质、胼胝体压部和锥体束走行区对称性长 T_2 信号,血清极长链脂肪酸水平显著升高,*ABCD1* 基因突变,合并 Addison 病,诊断主要考虑 X-连锁肾上腺脑白质营养不良(成人脑型)。对于已存在的认知功能减退,目前尚无特殊治疗。可向患者及其家属进行遗传咨询,该患者育有一子,由于 X-连锁肾上

腺脑白质营养不良是X-连锁隐性遗传性疾病,故患病男性不会将致病基因遗传给其子。

讨 论

X-连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)是临床常见的过氧化物酶体病,呈X-连锁隐性遗传。致病基因为*ABCD1*,该基因突变可导致过氧化物酶体 β 氧化障碍,使极长链脂肪酸在各种组织蓄积。以肾上腺皮质和神经系统受累常见,神经系统受累表现为炎性脱髓鞘病变(脑型)或累及脊髓传导束的慢性进行性轴索病变(肾上腺脊髓神经病型)^[1-2]。

X-连锁肾上腺脑白质营养不良临床表现复杂多样,主要包括脑型、肾上腺脊髓神经病型、Addison病型和无症状型。男性好发,女性携带者偶可受累。脑型X-连锁肾上腺脑白质营养不良主要表现为认知功能减退,发病年龄为4~8岁,成人亦可发病^[1-3]。

明确诊断X-连锁肾上腺脑白质营养不良以患者体内典型生化改变和基因异常为标准^[1]。(1)生化改变:极长链脂肪酸蓄积,特别是C26:0和C24:0增加。有研究显示,半合子突变患者极长链脂肪酸C26:0为 $(1.18 \pm 0.53) \mu\text{g/ml}$ 、C26:0/C22:0为 0.07 ± 0.04 、C24:0/C22:0为 1.49 ± 0.45 ;而正常成年男性C26:0为 $(0.29 \pm 0.29) \mu\text{g/ml}$ 、C26:0/C22:0为 0.01 ± 0.01 、C24:0/C22:0为 0.85 ± 0.17 ^[4]。该例患者C26:0为 1.45 mg/L 、C26:0/C22:0为 0.05 、C24:0/C22:0为 1.65 ,支持X-连锁肾上腺脑白质营养不良的诊断。(2)基因检测:呈现*ABCD1*基因突变。该例患者*ABCD1*基因第1号外显子小片段缺失(TACCTTCGTC AACAGTGC 432-449 del)致第145~150位氨基酸缺失。该突变尚未见诸报道,但既往研究显示,错义突变致第148位氨基酸变为致病突变^[5],故认为其第145~150位氨基酸缺失为致病突变,因此,X-连锁肾上腺脑白质营养不良(成人脑型)诊断明确。

X-连锁肾上腺脑白质营养不良特征性MRI表现为脑白质对称性长 T_1 、长 T_2 信号,可累及胼胝体和脑干;病变由后向前发展逐一累及枕顶颞额叶;增强后病灶周围区域强化,呈“蝴蝶”状^[1]。该例患者MRI显示大脑后部白质对称性长 T_1 、

长 T_2 信号,支持诊断。

X-连锁肾上腺脑白质营养不良的治疗以对症支持治疗为主,尚无特异性治疗方法。目前临床常用的对症治疗包括^[1,3,6]:(1)激素替代治疗。对于伴肾上腺皮质功能不全的X-连锁肾上腺脑白质营养不良患者均需行肾上腺皮质激素治疗,该例患者无肾上腺皮质功能不全表现,但储备功能不足,仅需在应激情况下补充糖皮质激素。(2)Lorenzo油饮食治疗。Lorenzo油是三油酸甘油酯和三芥酸甘油酯按4:1比例配制的混合物。口服Lorenzo油并配合适当低脂饮食,可使患者极长链脂肪酸在4周内降至正常水平。然而,众多临床研究显示,Lorenzo油不能改变已经出现症状的X-连锁肾上腺脑白质营养不良患者的症状与体征,特别是脑型患者的疾病进程。(3)造血干细胞(HSCs)移植治疗。造血干细胞移植是目前治疗早期儿童脑型X-连锁肾上腺脑白质营养不良最有效的方法,但对晚期成年患者无明显治疗作用。因此目前该例患者尚无特殊治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3:140-151.
- [2] Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*, 1997, 120(Pt 8):1485-1508.
- [3] Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7:51.
- [4] Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol*, 1999, 45:100-110.
- [5] Fuchs S, Sarde CO, Wedemann H, Schwinger E, Mandel JL, Gal A. Missense mutations are frequent in the gene for X-chromosomal adrenoleukodystrophy (ALD). *Hum Mol Genet*, 1994, 3:1903-1905.
- [6] Shimozawa N, Honda A, Kajiwara N, Kozawa S, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y. X-linked adrenoleukodystrophy: diagnostic and follow-up system in Japan. *J Hum Genet*, 2011, 56:106-109.

(收稿日期:2014-06-24)

欢迎订阅2014年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2014年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路122号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。