

# 以癫痫发作为首发症状的晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病一例

肖静

【关键词】 癫痫； 神经元蜡样质脂褐质沉积病； 儿童； 病例报告

【Key words】 Epilepsy; Neuronal ceroid-lipofuscinoses; Child; Case reports

## Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with epilepsy as the first symptom: one case report

XIAO Jing

Department of Neurology, New Century International Children's Hospital, Beijing 100045, China

(Email: xiaojing20061968@126.com)

患儿 女性, 5 岁 3 个月, 因间断性无热抽搐发作 2 年, 肢体抖动、行走不稳 1.50 年, 于 2016 年 4 月 24 日入院。患儿 2 年前玩耍时左侧额部轻微碰撞墙角后哭闹, 继而出现双眼左侧斜视、呼之不应、四肢发软、口唇发绀, 2~3 min 后出现恶心、干呕, 持续约 10 min 后自行缓解, 缓解后哭闹入睡, 急诊至当地医院, 头部 CT 未见明显异常, 未予特殊处理。5 d 后再次发作 2 次, 症状同前, 发作间期精神佳, 无烦躁、头痛和发热, 饮食佳, 大小便正常, 遂至我院门诊就诊, 血液生化、血清乳酸、血氨、尿常规均于正常值范围; 心电图未见明显异常; 头部 MRI 显示, 额颞部蛛网膜下隙增宽(图 1); 视频脑电图(VEEG)监测可见背景活动减慢, 以睡眠期为主的类周期性爆发性高波幅不规则慢波, 其间混杂棘波, 尤以双侧颞前区、颞中区和枕区显著(图 2); Gesell 发展量表(GDS)之适应能力评分为 72 分, 大运动能力 80 分, 精细动作能力为 85 分, 言语功能为 76 分, 社会交往能力为 81 分; 社会生活力量表评分正常; 临床诊断为癫痫(部分性发作泛化), 予左乙拉西坦(开浦兰)28 mg/(kg·d)口服, 治疗 6 个月未再出现癫痫发作。1.50 年前反复出现癫痫发作, 表现为双眼右侧斜视, 伴间断性咳嗽, 继而出现双眼水平眼震、呕吐, 时可见肢体发硬, 持续约 1 min 后自行缓解, 发

作频率 1~4 次/周, 同时出现肢体抖动、行走不稳、反应迟钝、言语模糊, 伴饮水呛咳, 可疑暴发性言语, 晨轻暮重, 再次至我院门诊就诊, 复查视频脑电图提示清醒期背景活动减慢, 枕区优势节律消失, 可见清醒期和睡眠期双侧前头部局限性痫样放电, 睡眠期广泛性痫样放电, 临床不能排除肌阵挛发作, 予以左乙拉西坦 37 mg/(kg·d)联合丙戊酸钠(德巴金)24 mg/(kg·d)口服, 治疗 6 个月后饮水呛咳好转, 余病情进行性加重。2 个月前复查视频脑电图进一步恶化, 表现为背景活动减慢, 多灶性和广泛性棘波、棘慢复合波和慢波。1 个月前出现阵发性四肢发软, 站立不稳, 时有流涎, 时有突然直体摔倒, 遂增加氯硝西洋 0.20 mg/d 口服, 治疗 3 个月无明显抽搐发作, 但肢体抖动、行走不稳、言语模糊进行性加重, 门诊以“癫痫; 共济失调原因待查”收入院。患儿自发病以来, 精神尚可, 脾气逐渐烦躁, 睡眠尚佳, 饮食无异常, 大便干燥、小便正常, 体重增长缓慢。患儿头胎首产, 足月顺产, 无窒息史和产伤史, 围生期无特殊病史, 6 个月会独坐、1 岁 3 个月会独走和说话, 此后语言发育较同龄儿童缓慢, 运动欠协调, 3 岁上幼儿园, 爱哭闹、爱发脾气、不合群、生活自理能力较差、不能规避危险; 父母非近亲婚配, 身体健康, 家族中无类似疾病, 无家族遗传性疾病病史。入院后体格检查: 神志清楚, 构音不清, 精神尚可, 反应迟钝, 步态蹒跚, 阵发性站立不稳; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 未见眼震, 舌肌轻度萎缩、可疑舌震颤, 四肢肌

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.06.011

作者单位: 100045 北京新世纪儿童医院神经内科,

Email: xiaojing20061968@126.com

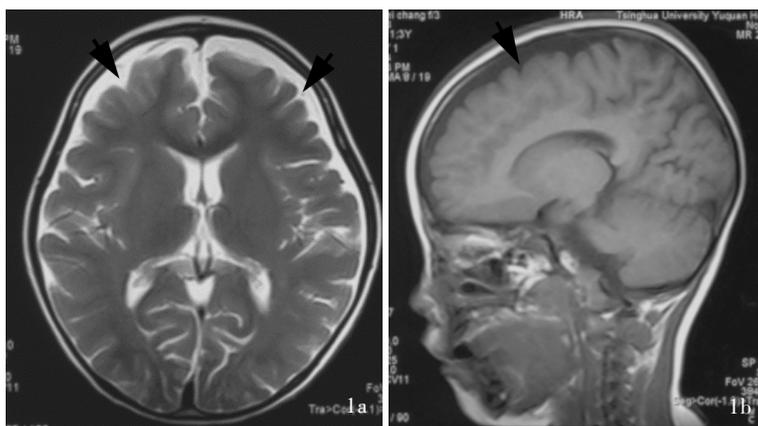


图1 发病5 d时头部MRI显示, 双侧额颞叶凸面和前纵裂蛛网膜下隙和邻近脑沟增宽(箭头所示) 1a 横断面T<sub>2</sub>WI 1b 矢状位T<sub>1</sub>WI

Figure 1 Brain MRI 5 d after onset showed widening of subarachnoid space of convex in bilateral frontotemporal lobes and anterior longitudinal fissure, and widening of adjacent sulci (arrows indicate). Axial T<sub>2</sub>WI (Panel 1a). Sagittal T<sub>1</sub>WI (Panel 1b).



图2 发病5 d时视频脑电图显示, 睡眠期双侧阵发性高波幅慢波、棘慢复合波和尖慢复合波

Figure 2 VEEG 5 d after onset showed bilateral paroxysmal high-amplitude slow waves, spike and slow wave complex, and sharp and slow wave complex at sleeping period.

力、肌张力大致正常, 双上肢可见静止性和运动性粗大震颤, 双侧指鼻试验欠稳准、辨距不良, 双侧跟腱反射正常、膝腱反射未引出, 双侧Babinski征阳性, 余项查体不配合。实验室检查: 血液生化、血浆同型半胱氨酸(Hcy)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)均于正常值范围, 血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)54.20 ng/ml (< 25 ng/ml); 腰椎穿刺脑脊液外观、常规、生化均于正常值范围; 血清和脑脊液叶酸于正常值范围, 血清和脑脊液TORCH[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)]IgM呈阴性。腹部和妇科B超未见明显异常。头部MRI显示, 全脑萎缩(图3)。眼底镜检查未见明显异常。视觉诱发电位(VEP)显示, 双眼视神经传导轻度延迟。血清酶学检测羧肽酶水平降低, 提示晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病。因家庭原因未行皮肤组

织活检术。采集患儿外周静脉血4 ml, 送检北京德易东方转化医学研究中心, 进行二代基因测序, 结果显示, *TPPI* 基因存在 IVS2+3G>C 杂合突变、IVS5+1G>T 杂合突变和 IVS5-72T>G 杂合突变; 明确诊断为晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病[非典型蜡样质脂褐质神经病元2型(CLN2)伴部分三肽基肽酶1(TPPI)缺乏症和可能的 *TPPI* 基因复合杂合子剪切突变], 调整抗癫痫药物剂量[左乙拉西坦 40 mg/(kg·d)、丙戊酸钠 28 mg/(kg·d)、氯硝西泮 0.30 mg/d]; 患儿父母未行基因检测。患儿共住院2 d, 出院后随访, 发病2年2个月时丧失言语功能和行走能力, 反应迟钝, 进食困难, 间断性癫痫发作; 发病3年3个月失访。

## 讨 论

神经元蜡样质脂褐质沉积病(NCLs)是一组神

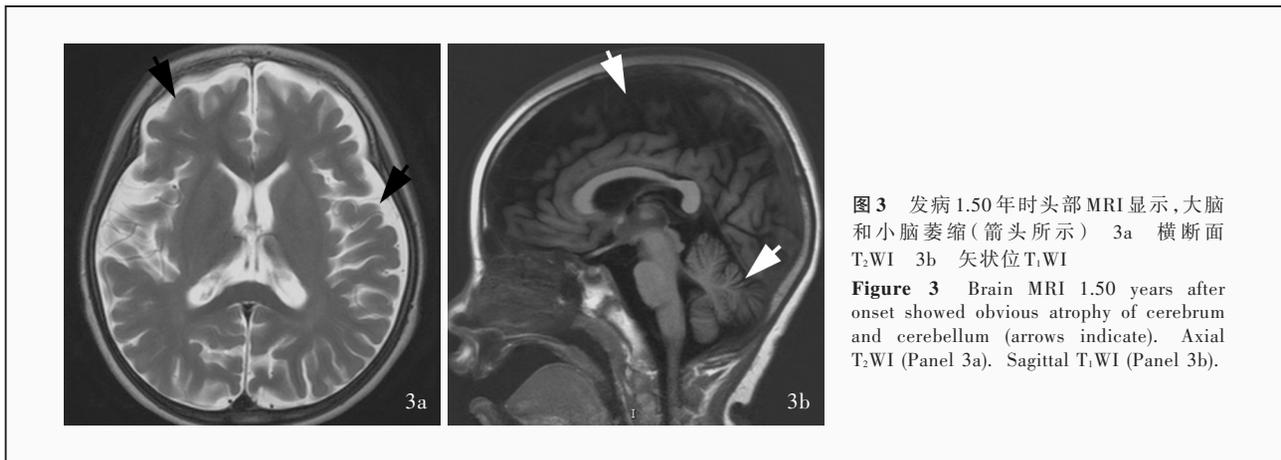


图3 发病1.50年时头部MRI显示,大脑和小脑萎缩(箭头所示) 3a 横断面T<sub>2</sub>WI 3b 矢状位T<sub>1</sub>WI

Figure 3 Brain MRI 1.50 years after onset showed obvious atrophy of cerebrum and cerebellum (arrows indicate). Axial T<sub>2</sub>WI (Panel 3a). Sagittal T<sub>1</sub>WI (Panel 3b).

神经元变性、溶酶体贮积的常染色体隐性遗传性疾病。Stengel于1826年对该病首次描述并提出“蜡样质脂褐质沉积病”的概念<sup>[1]</sup>。1963年,Zeman和Donahue<sup>[2]</sup>在家族性黑蒙性痴呆患者中首次发现脑组织沉积物具有自发性荧光反应,6年后Zeman和Dyken<sup>[3]</sup>将其命名为“神经元蜡样质脂褐质沉积病”。国外流行病学调查数据显示,发病率为0.50~8.00/10万<sup>[4]</sup>。神经元蜡样质脂褐质沉积病好发于儿童,亦见于少数成人,主要临床特征是进行性智力和运动功能下降、顽固性癫痫发作和进行性视力下降,除神经系统症状外,还广泛累及其他系统和组织。根据临床表现可以分为6种类型<sup>[5]</sup>:先天型神经元蜡样质脂褐质沉积病(CNCL)、婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病(INCL,亦称Santavuori-Haltia综合征)、晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病(LINCL,亦称Jansky-Bielschowsky病)、青少年型神经元蜡样质脂褐质沉积病(JNCL,亦称Batten病)、成人型神经元蜡样质脂褐质沉积病(ANCL,亦称Kuf病)和北方癫痫(NE,亦称进行性癫痫伴精神发育迟滞)。目前已报道多种其他临床变异型<sup>[6-8]</sup>,与所涉及的基因多态性和突变严重程度有关。现已明确至少13种神经元蜡样质脂褐质沉积病致病基因。经典晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病高峰发病年龄为2~4岁,通常以癫痫发作为首发症状并表现为多种发作类型,运动、言语和认知功能逐渐下降,伴痴呆、共济失调、锥体束和锥体外系症状,视力损害通常出现于4~6岁并迅速失明;视觉诱发电位早期增强,至疾病后期消失;视频脑电图于发作间期表现为阵发性弥漫性棘波、多棘波和多灶性棘波,闪光刺激后枕区可见高波幅棘波,疾病早期出现的特殊类周期性脑电图和睡眠期纺锤波

消失是特征性表现<sup>[9]</sup>;MRI显示进行性大脑和小脑萎缩,至疾病晚期可见脑室周围白质长T<sub>2</sub>信号、基底节区和大脑皮质T<sub>2</sub>信号下降。影像学改变出现的时间和程度在神经元蜡样质脂褐质沉积病不同临床亚型存在明显差异,婴儿型和变异型晚期婴儿型可见丘脑和基底节区改变<sup>[10-11]</sup>。目前,神经元蜡样质脂褐质沉积病的诊断“金标准”仍是皮肤组织、肌肉组织、外周血淋巴细胞和脑组织活检术,皮肤组织和外周血淋巴细胞电子显微镜观察是最常用的明确诊断方法,可见特征性包涵体,包括脂褐素颗粒体、指纹体和曲线体,但是病理学检查不能完全明确临床分型。迄今已知的3种神经元蜡样质脂褐质沉积病溶酶体酶是棕榈酰蛋白硫酯酶1(PPT1)、三肽基肽酶1和组织蛋白酶D(CTSD),但是这3种酶的作用机制和途径及其与临床表型之间的关系尚未阐明<sup>[4,12]</sup>。因此,临床可以通过血清酶学检测辅助诊断,但具体临床分型需临床特征、病理学检查和基因检测的综合判定<sup>[13-14]</sup>。

随着基因检测技术的飞速发展,分子基因学检测在神经元蜡样质脂褐质沉积病的诊断和遗传咨询中发挥重要作用。然而,基因突变与临床表型之间并不存在关联性,例如,PPT1基因突变患者可以表现为4种临床表型——婴儿型、晚期婴儿型、青少年型和成人型神经元蜡样质脂褐质沉积病,而变异型晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病具有不同的基因型。目前已知有8种分子基因学检测应用于临床,分别为PPT1/CLN1、TPPI/CLN2、CLN3、CLN5、CLN6、MFS/CLN7、CLN8和CLN10/CTSD基因,且其定位的染色体均已明确。

该例患儿3岁3个月发病,首发症状是复杂部分性发作伴或不伴泛化,抗癫痫药物单药治疗发作

控制良好,6 个月后逐渐进展为行走不稳、持物手抖、言语模糊等小脑共济失调症状,同时伴言语和认知功能下降、锥体束征(病理征阳性);早期视频脑电图显示睡眠期类周期样尖波、棘波、尖棘慢复合波和弥漫性慢波,并可见枕区节律减慢至消失,以及多种形式的痫样放电;视觉诱发电位显示双眼视神经传导延迟;头部 MRI 显示进行性大脑和小脑萎缩,均符合神经元蜡样质脂褐质沉积病表现,进一步行基因检测显示 *TPPI* 基因突变,结合血清酶学检测羧基酯酶水平降低,明确诊断为晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病(非典型蜡样质脂褐质神经元病 2 型伴部分三肽基酯酶 1 缺乏症和可能的 *TPPI* 基因复合杂合子剪切突变)。随访过程中于发病 2 年 2 个月时丧失言语功能和行走能力,反应迟钝,进食困难,间断性癫痫发作,发病 3 年 3 个月后又失访。

诊断神经元蜡样质脂褐质沉积病应注意排除其他以运动和智力发育迟缓为特征的疾病,如线粒体脑肌病(ME)、异染性脑白质营养不良、脑苷脂沉积病、葡萄糖转运体缺陷综合征、脑叶酸缺乏症等,疾病早期还应排除抗癫痫药物导致的共济失调和反应迟钝。该例患儿血液和脑脊液检查以及影像学检查结果均已排除上述疾病。

目前,神经元蜡样质脂褐质沉积病的治疗方法主要包括酶替代疗法、基因治疗、神经干细胞移植、免疫治疗及其他治疗(抗氧化治疗和调脂治疗),但均未获得满意疗效<sup>[15-19]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Stengel C. Account of a singular illness among four siblings in the vicinity of Roraas[M]//Armstrong D, Koppang N, Rider JA. Ceroid - lipofuscinosis (Batten disease). Amsterdam: Elsevier Biomedical, 1982: 17-19.
- [2] Zeman W, Donahue S. Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy[J]. Acta Neuropathol, 1963, 3:144-149.
- [3] Zeman W, Dyken P. Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): relationship to amaurotic family idiocy[J]? Pediatrics, 1969, 44:570-583.
- [4] Cotman SL, Karaa A, Staropoli JF, Sims KB. Neuronal ceroid lipofuscinosis: impact of recent genetic advances and expansion of the clinicopathologic spectrum [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13:366-377.
- [5] Vanier MT, Caillaud C, Levade T. Disorders of sphingolipid synthesis, sphingolipidoses, Niemann-Pick disease type C and neuronal ceroid lipofuscinoses[M]//Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Heidelberg: Springer, 2016: 568-571.
- [6] Yu F, Liu XM, Chen YH, Zhang SQ, Wang K. A novel *CLN2*/*TPPI* mutation in a patient with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. Neurol Sci, 2015, 36:1917-1919.
- [7] Meyer S, Yilmaz U, Kim YJ, Steinfeld R, Solomayer GM, Jaschowitz BO, Tzschach A, Gortner L, Igel J, Schofer O. Congenital *CLN* disease in two siblings [J]. Wien Med Wochenschr, 2015, 165:210-213.
- [8] Bouhouche A, Regragui W, Fahime EE, Bouslam N, Ahmini RT, Melloul M, Benomar A, Yahyaoui M. *CLN6* p.I154del mutation causing late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in a large consanguineous Moroccan family [J]. Indian J Pediatr, 2013, 80:694-696.
- [9] Binelli S, Canafoglia L, Panzica F, Pozzi A, Franceschetti S. Electroencephalographic features in a series of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses [J]. Neurol Sci, 2000, 21(3 Suppl):83-87.
- [10] Bravo AP, Forkert ND, Schulz A, Löbel U, Fiehler J, Ding X, Sedlacik J, Rosenkranz M, Goebell E. Quantitative t2 measurements in juvenile and late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. Clin Neuroradiol, 2013, 23:189-196.
- [11] Ren AJ, Huang MH, Guo Y, Lin W. Manifestations of MR imaging and proton MR spectroscopy of neuronal ceroid lipofuscinosis in children[J]. Fang She Xue Shi Jian, 2010, 25: 14-18.[任爱军, 黄敏华, 郭勇, 林伟. 儿童神经元蜡样质脂褐素沉积病的 MRI 及 MRS 表现[J]. 放射学实践, 2010, 25:14-18.]
- [12] Siintola E, Partanen S, Strömme P, Haapanen A, Haltia M, Maehlen J, Lehesjoki AE, Tynnelä J. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis [J]. Brain, 2006, 129(Pt 6):1438-1445.
- [13] Bi HY, Yao S, Luan XH, Zhang W, Zhao YM, Yuan Y. Clinical and genetic studies of late - infantile neuronal ceroid lipofuscinosis [J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2010, 17:345-348.[毕鸿燕, 姚生, 栾兴华, 张巍, 赵亚明, 袁云. 晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐素沉积病患者临床特点和基因改变[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17:345-348.]
- [14] Yuan Y. Genetic and clinical features of neuronal ceroid lipofuscinosis and diagnostic strategies [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2008, 8:105-108.[袁云. 神经元蜡样质脂褐素沉积病的遗传学和临床表现规律以及诊断策略[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:105-108.]
- [15] Hollak CE, Wiburg FA. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges [J]. J Inher Metab Dis, 2014, 37:587-598.
- [16] Geraets RD, Kon SY, Hastings ML, Kielian T, Pearce DA, Weimer JM. Moving towards effective therapeutic strategies for neuronal ceroid lipofuscinosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11:40-53.
- [17] Sima N, Li R, Huang W, Xu M, Beers J, Zou JZ, Titus S, Ottinger A, Zheng W. Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for infantile (*CLN1*/*PP1*) and late infantile (*CLN2*/*TPPI*) neuronal ceroid lipofuscinoses [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13:54-68.
- [18] Kim K, Kleinman HK, Lee HJ, Pahan K. Safety and potential efficacy of gemfibrozil as a supportive treatment for children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis and other lipid storage disorders [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12:113-122.
- [19] Kumar A, Narayanan K, Chaudhary RK, Mishra S, Kumar S, Vinoth KJ, Padmanabhan P, Gulyás B. Current perspective of stem cell therapy in neurodegenerative and metabolic diseases [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54:7276-7296.

(收稿日期:2018-04-26)