

反复意识障碍伴抽搐发作 4 年余

李霓 林楠 卢强 黄颜 崔丽英

【关键词】 卵巢性脑白质营养不良; 病例报告

【Key words】 Ovariroleukodystrophy; Case reports

Recurrent loss of consciousness and convulsion for four years

LI Ni¹, LIN Nan¹, LU Qiang¹, HUANG Yan¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

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

This study was supported by the Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118).

病历摘要

患者 女性, 21 岁, 因反复意识障碍伴抽搐发作 4 年余, 于 2017 年 12 月 29 日入院。患者 4 年余前(2013 年 7 月)无明显诱因出现反复发作性意识障碍伴抽搐发作, 有时表现为右侧肢体僵直、阵挛, 头部和眼球右偏, 口吐白沫, 面色发白, 无大小便失禁、舌咬伤, 否认发作前先兆, 持续约 5 min 后自行缓解, 遗留意识模糊, 能听懂他人言语但不能说话, 约 30 min 后恢复正常, 不能回忆发作过程, 发作频率 1 次/月, 就诊于当地医院, 血清和尿液有机酸测定均呈阴性; 头部 CT 显示, 双侧额颞顶叶和脑室旁低密度影, 可疑髓鞘发育不良; 头部 MRI 检查显示, 双侧大脑半球白质长 T₁、长 T₂ 信号影, 深部神经核团短 T₁、短 T₂ 信号影, 考虑脑白质病变, 脑干轻度萎缩; 头部 MRA 无明显异常; 视觉诱发电位(VEP)无明显异常; 临床诊断为“脑白质病变, 可疑癫痫”, 未予特殊处理。为进一步诊断与治疗, 于 2013 年 9 月 6 日首次至我院就诊, 临床考虑遗传代谢性疾病可能性大, 予维生素 B₁ 10 mg/次、3 次/d, 复合维生素 B(包括维生素 B₁ 3 mg、维生素 B₂ 1.50 mg、维生素 B₆ 0.20 mg、烟酰胺 10 mg、泛酸钙 1 mg)1 片/次、3 次/d, 叶酸 5 mg/d, 甲钴胺(弥可保)0.50 mg/次、3 次/d 口服营养神经以及左乙拉西坦(开浦兰)500 mg/次、2 次/d 口服抗癫痫, 未

再出现癫痫发作, 患者及其家属拒绝进行进一步检查。此后 3 年(2016 年 10 月)无明显诱因出现发作性言语不能、恐惧感, 意识清晰, 持续 2~3 min 后好转, 发作频率 1 次/4~6 个月, 视频脑电图(VEEG)呈现以额叶为主的 δ 波, 遂将左乙拉西坦增量至 1000 mg/次、2 次/d, 症状较前好转。此后 1 年(2017 年 12 月 4 日)无明显诱因出现发热, 体温最高 37.7 ℃, 自觉视物模糊, 下楼梯不敢蹬地, 上厕所找不到马桶, 伴头痛, 当地医院考虑感染性疾病, 泌尿系统感染(具体不详), 予以抗感染治疗(具体方案不详), 治疗 15 d 后(12 月 18 日)体温恢复正常; 1 d 后(12 月 19 日)反复出现左侧肢体不自主抖动伴无力, 持续 1~2 min 后好转, 发作频率逐渐增加, 近 2 d 发作 10 余次/h, 无意识障碍、肢体抽搐、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫等。为求进一步诊断与治疗, 再次至我院就诊。患者自发病以来, 精神萎靡, 睡眠、饮食尚可, 大小便正常, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患者头胎首产, 足月顺产, 出生时足位、脐带绕颈, 可疑缺氧史, 生长发育里程碑较同龄人缓慢, 1 岁 6 个月时仍不能抬头、站立, 当地医院可疑急性播散性脑脊髓炎, 头部 CT 检查异常, 予激素等治疗(具体方案不详)后好转; 学习成绩和体育成绩较差; 原发性闭经, 目前正在进行雌激素和孕激素周期性替代治疗(具体剂量不详)。患者无一氧化碳中毒史, 无有机溶剂接触史和海洛因烫吸史。患者之父亲和姑姑均智力略低下, 未予特殊诊断与治疗。

入院后体格检查 生命体征平稳, 神志清楚, 语言流利; 粗测视力、视野正常, 脑神经检查未见明显异常, 左侧肢体肌力 5 级、右侧正常, 四肢肌张力均正常, 双侧指鼻试验、快复轮替动作稳准, 双侧跟-膝-胫试验欠稳准, 直线行走不能, 深浅感觉未见明显异常, 四肢腱反射对称活跃, 双侧 Babinski

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.013

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118)

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(李霓, 林楠, 卢强, 黄颜, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@sina.com)

征阳性,脑膜刺激征阴性。简易智能状态检查量表(MMSE)评分 25 分(定向力 8 分、记忆力 3 分、注意力和计算力 3 分、回忆 3 分、言语功能 8 分、视空间能力 0 分)。

辅助检查 实验室检查: 血尿便常规、血清脂质和肝肾功能试验、甲状腺功能试验、凝血功能、感染四项均于正常值范围; 血清卵泡刺激素(FSH)为 81.50 IU/L(卵泡期 5.10 ~ 7.00 IU/L, 排卵期 4.90 ~ 16.40 IU/L, 黄体期 2.50 ~ 5.10 IU/L, 绝经期 15.90 ~ 54.00 IU/L), 雌二醇(E₂)为 24.52 pmol/L(卵泡期 183 ~ 565.10 pmol/L, 排卵期 380.64 ~ 1683.60 pmol/L, 黄体期 287.31 ~ 618.54 pmol/L, 绝经期 0 ~ 201.67 pmol/L), 黄体生成素(LH)为 23.19 IU/L(卵泡期 4.46 ~ 6.10 IU/L, 排卵期为 8.80 ~ 49.70 IU/L, 黄体期 2.60 ~ 5.70 IU/L, 绝经期为 15.90 ~ 54.00 IU/L), 睾酮为 0.32 nmol/L(卵泡期 0.89 ~ 1.48 nmol/L, 排卵期为 1.26 ~ 1.91 nmol/L, 黄体期为 1.05 ~ 1.80 nmol/L, 绝经期为 0.21 ~ 0.91 nmol/L), 孕酮为 0.48 nmol/L(卵泡期为 1.11 ~ 2.54 nmol/L, 排卵期为 2.19 ~ 9.83 nmol/L, 黄体期 14.58 ~ 76.08 nmol/L, 绝经期 0 ~ 2.31 nmol/L, 妊娠期 > 63.40 nmol/L); 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)、血清氨、铜蓝蛋白(CP)、芳基硫酸酯酶 A、 α 和 β -半乳糖苷酶、半乳糖脑苷脂酶、氨基己糖苷酶 A 以及氨基己糖苷酶(A + B)均于正常值范围; 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)]、抗核抗体(ANA)谱 19 项均呈阴性; 染色体核型: 46, XX。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明, 压力 115 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 蛋白定量 490 mg/L(150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖 3.80 mmol/L(2.30 ~ 4.10 mmol/L)、氯化物 123 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L), 髓鞘碱性蛋白(MBP) 1.35 nmol/L(≤ 0.55 nmol/L), 脑脊液细胞学未见异常, 寡克隆区带(OB)阴性, TORCH 以及抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、接触蛋白相关蛋白 2(Caspr2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1 和 2 受体(AMPA1R 和 AMPA2R)、富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LG11)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)抗体均呈阴性。子宫和双附件超声显示, 子宫较小, 宫腔内少量积液。头部 MRI 检查显示, 双侧大脑半球对称, 双侧侧脑室旁和半卵圆区白质呈广泛性长 T₁、长 T₂ 信号影, 侧脑室后角旁白质液化, 胼胝体纤细(图 1); 磁共振波谱(MRS)无明显异常。神经电生理学检查: 视频脑电图(VEEG)呈现以额叶显著的高波幅 2 ~ 3 Hz δ 波和 δ 活动, 两侧交替不对称, 尤以左侧显著。基因检测: 患者存在白质消融性脑白质病相关基因 *EIF2B5* c.915G > A(p. Met305Ile) 和 c.1484A > G(p. Tyr495Cys) 杂合突变(图 2), 均为已报道的致病性突变^[1,2]。

诊断与治疗经过 根据临床病史、实验室检查、影像学检查和神经电生理学检查结果, 考虑脑白质病变(遗传代谢性疾病可能性大); 结合卵巢早衰表现提示卵巢性脑白质营养不良可能; 进一步行相关基因检测, 明确诊断为白质消融性白质脑病。遂继续予左乙拉西坦 1000 g/次、2 次/d 口服抗

癫痫治疗, 并逐步增加奥卡西平(曲莱)0.30 g/次、2 次/d; 维生素 B₁ 10 mg/次、3 次/d, 复合维生素 B 1 片/次、3 次/d, 叶酸 5 mg/d, 甲钴胺(弥可保)0.50 mg/次、3 次/d 口服营养神经; 雌二醇/雌二醇地屈孕酮(芬吗通, 含雌二醇 1 mg 和地屈孕酮 10 mg)1 片/次、1 次/d 口服激素替代治疗。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为青年女性, 临床特点: (1) 癫痫发作, 表现为全面性强直-阵挛发作(GTCS), 近期反复发作, 左侧肢体不自主抖动。(2) 自幼生长发育迟缓, 学习成绩和体育成绩较差。(3) 原发性闭经, 第二性征至今未出现。体格检查: 直线行走不能, 双侧跟-膝-胫试验欠稳, 双侧 Babinski 征阳性。定位诊断: (1) 反复左侧肢体不自主抖动, 持续时间较短, 症状刻板, 重复发作, 考虑部分性癫痫可能, 结合早期全面性强直-阵挛发作, 考虑癫痫, 定位于大脑皮质。(2) 直线行走不能, 双侧跟-膝-胫试验欠稳, 定位于小脑及其联系纤维。(3) 双侧 Babinski 征阳性, 定位于双侧锥体束。定性诊断: 青年女性, 慢性病程, 以发作性症状为主要表现, 伴学习成绩和体育成绩较差, 生长发育迟缓, 原发性闭经; 头部 MRI 显示广泛性脑白质病变, 尤以侧脑室周围白质严重, 胼胝体纤细, U 型纤维受累较轻, 综合考虑脑白质病变, 遗传代谢性疾病可能性大。首先考虑遗传性脑白质营养不良, 但相关血清酶学检查未见明显异常, 不符合异染性脑白质营养不良、球形细胞脑白质营养不良的诊断。肾上腺脑白质营养不良相对常见, 呈 X 连锁隐性遗传, 男性患者多见、女性携带者较少发病, 通常无家族史, 无肾上腺功能障碍表现, 故不支持诊断。该例患者合并原发性闭经、卵巢早衰, 故考虑卵巢性脑白质营养不良, 临床表现为癫痫发作, 具有特征性 MRI 改变, 弥漫性脑白质病变, 可见白质信号消融, 早期残留线状白质, 结合临床和影像学表现, 应高度考虑该病, 待进一步完善基因检测以明确诊断。鉴别诊断方面: (1) 获得性脑白质病变, 患者无一氧化碳中毒史, 无有机溶剂接触史和海洛因烫吸史, 且胼胝体变纤细提示慢性病程, 故不考虑该病。(2) 多发性硬化(MS), 患者无复发-缓解病程, 影像学未见典型多发性硬化样病灶, 脑脊液寡克隆区带正常, 故不支持诊断。

神经科教授 青年女性, 临床表现为反复癫痫发作伴生长发育迟缓、原发性闭经。头部 MRI 显示大脑半球广泛性脑白质病变。综合临床表现、实验室和影像学检查结果, 考虑遗传性脑白质营养不良; 结合原发性闭经, 卵巢早衰, 头部 MRI 显示脑白质病变内液化样表现, 考虑卵巢性脑白质营养不良, 进一步行基因检测明确诊断。卵巢性脑白质营养不良呈常染色体隐性遗传, 临床以共济失调和痉挛性截瘫常见, 癫痫发作亦可见。该例患者第二性征未发育, 子宫较小, 血清黄体生成素和卵泡刺激素水平升高, 应注意与 Turner 综合征相鉴别, 但其染色体核型为 46, XX, 故不支持诊断。该例患者存在锥体束受累, 胼胝体纤细, 可见 *SPG11* 基因突变致痉挛性截瘫合并胼胝体病变, 常伴肌力和肌张力改变, 但患

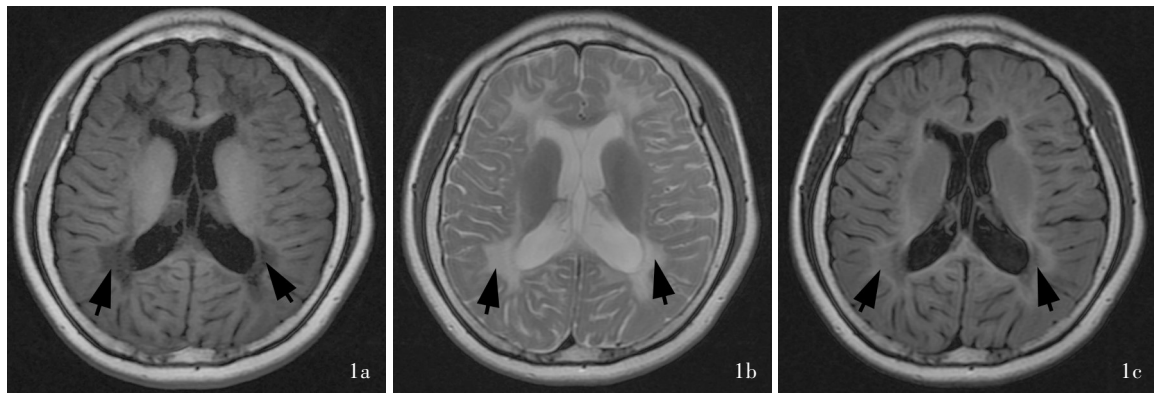


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T₁WI显示,双侧大脑白质对称性低信号,双侧侧脑室后角可见白质液化(脑脊液样信号),液化白质中残留线状正常白质(箭头所示) 1b 横断面T₂WI显示,双侧大脑白质对称性高信号,双侧侧脑室后角可见白质液化(脑脊液样信号),液化白质中残留线状正常白质(箭头所示) 1c 横断面FLAIR成像显示,双侧大脑白质对称性高信号,双侧侧脑室后角可见白质液化(脑脊液样信号),液化白质中残留线状正常白质(箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings Axial T₁WI showed symmetrical low-intensity signal of bilateral cerebral white matter. While matter liquefaction in the posterior horn of bilateral lateral ventricles (CSF-like signal) could be seen. Stripe-like normal white matter was residual within liquefied white matter (arrows indicate, Panel 1a). Axial T₂WI (Panel 1b) and FLAIR (Panel 1c) showed symmetrical high-intensity signal of bilateral cerebral white matter. While matter liquefaction in the posterior horn of bilateral lateral ventricles (CSF-like signal) could be seen. Stripe-like normal white matter was residual within liquefied white matter (arrows indicate).

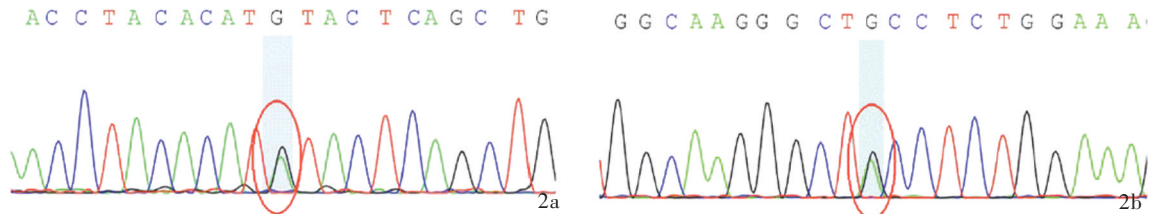


图2 基因检测所见 2a 患者存在 *EIF2B5* 基因外显子7 c.915G>A(p.Met305Ile)杂合突变(红色圆圈所示) 2b 患者存在 *EIF2B5* 基因外显子10 c.1484A>G(p.Tyr495Cys)杂合突变(红色圆圈所示)

Figure 2 Gene sequencing results *EIF2B5* gene exon 7 showed c.915G>A (p.Met305Ile) heterozygous mutation (red circle indicates, Panel 2a). *EIF2B5* gene exon 10 showed c.1484A>G (p.Tyr495Cys) heterozygous mutation (red circle indicates, Panel 2b).

者病程4年余,锥体束征不突出,故不支持诊断。脆性X染色体综合征(FXS)多发生于男性,女性主要表现为卵巢早衰、共济失调、震颤,呈X连锁隐性遗传,该例患者无明确家族史,故不考虑。

讨 论

白质消融性白质脑病(VWM)是常染色体隐性遗传性白质脑病,是儿童期常见的遗传性白质脑病之一,伴卵巢早衰者亦称为卵巢性脑白质营养不良(OLD),临床罕见。与典型白质消融性白质脑病相比,卵巢性脑白质营养不良发病年龄较晚、疾病进展相对缓慢、伴较长的无症状稳定期、存在较明显的临床异质性^[3]。

最早于1962年由Eicke^[4]报告1例36岁女性患者,表现为共济失调和闭经,尸检显示双侧脑白质广泛性弥漫性损害,当时描述为“非典型弥漫性硬化症”。1993年,Hanefeld等^[5]首次以“弥漫性白质脑病(diffuse white matter disease)”命名3例儿童病例,临床主要表现为共济失调、痉挛,头部

MRI显示双侧弥漫性对称性白质异常信号。1994年,Schiffmann等^[6]报告4例女童病例,基于共同的临床和影像学表现,遂以“儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘化不良(CACH)”命名,但仍以“白质消融性白质脑病”的命名更普遍。1997年,van der Knaap等^[7]首次以“白质消融性白质脑病”命名该病。同年,Schiffmann等^[8]报告4例均表现为白质脑病伴卵巢早衰的成年女性病例,神经系统症状和头部MRI表现均与此前报道的白质消融性白质脑病和儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘化不良病例相同,其中1例脑组织活检证实白质髓鞘形成减少,遂命名为“卵巢性脑白质营养不良”,并认为是白质消融性白质脑病的一种亚型。迄今国内外报道的卵巢性脑白质营养不良仍很少,经基因检测明确诊断者不足20例^[9],国内仅1例^[10]。

白质消融性白质脑病是首个已知的由真核细胞蛋白质翻译起始密码子突变导致的疾病。2001年确定其致病基因为*EIF2B*基因,尤以*EIF2B5*和*EIF2B2*基因突变多见^[11];亦有研究显示,*EIF2B1*~*5*基因突变均可致病^[12]。2003年,

Fogli 等^[13]对 8 例染色体核型正常的卵巢性脑白质营养不良患者进行基因检测,其中 7 例均存在 *EIF2B* 基因突变,分别为 *EIF2B2*、*EIF2B4* 和 *EIF2B5* 基因,提示卵巢性脑白质营养不良与白质消融性白质脑病相关。*EIF2B1~5* 基因分别编码真核翻译起始因子 2B(eIF2B)的 5 个亚基($\alpha \sim \epsilon$)。EIF2B 蛋白可以将另一种蛋白质合成起始因子 eIF2,由失活的鸟苷二磷酸(GDP)结合态活化为 eIF2-鸟苷三磷酸(GTP)复合物,从而启动信使 RNA(mRNA)的翻译,调节蛋白质合成,这一作用在细胞应激状态下尤为重要^[11],可以解释该病存在诱发或加重因素的原因。2017 年,Raini 等^[14]的动物实验提示,*EIF2B* 基因突变干扰线粒体氧化磷酸化过程,可能是白质消融性白质脑病的发病机制,该实验结果显示,*EIF2B* 基因突变模型小鼠星形胶质细胞线粒体表型异常最为显著,且少胶质细胞分化成熟和髓鞘形成过程高度依赖 ATP,可以解释 *EIF2B* 基因突变是主要影响脑白质的原因。此外,亦有研究显示,*EIF2B* 基因突变干扰内质网代谢和蛋白运输功能,某些星形胶质细胞分化相关蛋白调节异常,且代谢过程中产生氧自由基,从而影响星形胶质细胞的功能^[15]。而 *EIF2B* 基因突变与卵巢早衰的相关性目前尚未明确。

白质消融性白质脑病临床表现多样,典型神经系统表现为进展性共济失调和痉挛性截瘫,存在诱发或加重因素如颅脑创伤(TBI)、感染、发热等,也是该病的重要特点^[3]。此外,其他神经系统表现如癫痫发作、精神症状、认知功能障碍、偏头痛、视神经萎缩等也较常见。卵巢性脑白质营养不良患者常合并月经异常或原发性闭经,提示卵巢早衰。神经系统症状的出现年龄与卵巢早衰的严重程度具有相关性。通常,大多数患者首先表现出神经系统症状,但也有少数患者以卵巢早衰表现为首发症状^[16],而雌激素替代治疗可能诱发或加重神经系统症状^[9]。

白质消融性白质脑病具有特征性影像学改变,对疾病诊断和进展评价具有重要价值。MRI 表现为双侧大脑白质广泛性弥漫性对称性受累,脑白质呈液化样改变,早期液化白质中可见残留线状白质,晚期完全转变为脑脊液样信号^[17]。

目前尚无明确的卵巢性脑白质营养不良诊断标准,须通过典型临床表现和影像学特征筛选出适宜患者进行基因检测。尽管尚无有效治疗方法,但早期明确诊断有利于开展产前遗传咨询,减轻家庭和社会负担,同时可以早期干预和对症治疗、避免应激因素以延缓疾病进展、改善预后。相信随着 *EIF2B* 基因和发病机制研究的深入,相关治疗药物和方法也可能逐步发现^[18-19]。

参 考 文 献

- [1] Zhang H, Dai L, Chen N, Zang L, Leng X, Du L, Wang J, Jiang Y, Zhang F, Wu X, Wu Y. Fifteen novel EIF2B1-5 mutations identified in Chinese children with leukoencephalopathy with vanishing white matter and a long term follow-up [J]. *PLoS One*, 2015, 10:E0118001.
- [2] van der Knaap MS, van Berkel CG, Herms J, van Coster R, Baethmann M, Naidu S, Boltshauser E, Willemsen MA, Plecko B, Hoffmann GF, Proud CG, Scheper GC, Pronk JC. eIF2B-related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs[J]. *Am J Hum Genet*, 2003 73:1199-1207.
- [3] Herrera-García JD, Guillen-Martínez V, Creus-Fernández C, Mínguez-Castellanos A, Carnero Pardo C. Epilepsy and ovarian failure: two cases of adolescent-onset ovarioleukodystrophy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 165:94-95.
- [4] Eicke WJ. Polycystische umwandlung des marklagers mit progredientem verlauf: atypische diffuse sklerose [J]? *Arch Psychiat Nervenkr*, 1962, 203:599-602.
- [5] Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Neuropediatrics*, 1993, 24:244-248.
- [6] Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, Alger JR, Parker CC, Hauer PE, Kaneski CR. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination[J]. *Ann Neurol*, 1994, 35:331-340.
- [7] van der Knaap MS, Barth PG, Gabreëls FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, Rottevel JJ, Valk J. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter [J]. *Neurology*, 1997, 48:845-855.
- [8] Schiffmann R, Tedeschi G, Kinkel RP, Trapp BD, Frank JA, Kaneski CR, Brady RO, Barton NW, Nelson L, Yanovski JA. Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41:654-661.
- [9] Ibitoye RT, Renowden SA, Faulkner HJ, Scolding NJ, Rice CM. Ovarioleukodystrophy due to EIF2B5 mutations [J]. *Pract Neurol*, 2016, 16:496-499.
- [10] Zhang DP, Ma QK, Zhang SL, Li JZ. Ovarioleukodystrophy in Chinese Han: a case report [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 162:22-24.
- [11] Leegwater PA, Vermeulen G, Könst AA, Naidu S, Mulders J, Visser A, Kersbergen P, Mobach D, Fonds D, van Berkel CG, Lemmers RJ, Frants RR, Oudejans CB, Schutgens RB, Pronk JC, van der Knaap MS. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter[J]. *Nat Genet*, 2001, 29:383-388.
- [12] Pronk JC, van Kollenburg B, Scheper GC, van der Knaap MS. Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics [J]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2006, 12:123-128.
- [13] Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, Zeesman S, Kaneski CR, Schiffmann R, Boespflug-Tanguy O. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72:1544-1550.
- [14] Raini G, Sharet R, Herrero M, Atzmon A, Shenoy A, Geiger T, Elroy-Stein O. Mutant eIF2B leads to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in vanishing white matter disease [J]. *J Neurochem*, 2017, 141:694-707.
- [15] Dooves S, Bugiani M, Postma NL, Polder E, Land N, Horan ST, van Deijk AL, van de Kreeke A, Jacobs G, Vuong C, Klooster J, Kamermans M, Wortel J, Loos M, Wisse LE, Scheper GC, Abbink TE, Heine VM, van der Knaap MS. Astrocytes are central in the pathomechanisms of vanishing white matter [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126:1512-1524.
- [16] Imam I, Brown J, Lee P, Thomas PK, Manji H. Ovarioleukodystrophy: report of a case with the c.338G>A (p. Arg113His) mutation on exon 3 and the c.896G>A (p. Arg299His) mutation on exon 7 of the EIF2B5 gene [J]. *BMJ Case Rep*, 2011:bcr1120103552.

- [17] Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69:987-996.
- [18] Dooves S, Bugiani M, Wisse LE, Abbink TE, van der Knaap MS, Heine VM. Bergmann glia translocation: a new disease marker for vanishing white matter identifies therapeutic effects of Guanabenz treatment[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44:391-403.
- [19] Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of vanishing white matter disease eIF2B mutant complexes[J]. *Elife*, 2018, 7:E32733.

(收稿日期:2018-06-19)

5th European Stroke Organization Conference

Time: May 22–24, 2019

Venue: Milan, Italy

Website: eso-conference.org/2019

The 5th European Stroke Organization Conference (ESOC) will take place in Milan, Italy, on May 22–24, 2019. ESOC 2019 will build on the enormous success of the last four European Stroke Organization (ESO) Conferences. ESOC is Europe's leading forum for discussing and disseminating the latest advances in stroke care.

Over 1800 abstracts were submitted to ESOC 2018 in Gothenburg. In the large clinical trials sessions, results from 10 major randomized controlled trials (RCTs) were presented, many of which with accompanying high impact publications. Our delegate numbers continue to grow year on year and we are confident ESOC 2019 will be the largest yet.

One of the highlights of ESOC 2018 was the presentation of the "European Action Plan 2018–2030" which builds on the experience and the format of the previous Helsingborg Declarations. This document was written by ESO in cooperation with the patient organization Stroke Alliance for Europe (SAFE), with the involvement of the World Health Organization (WHO).

ESOC 2019 will see presentations of major clinical trials, state-of-the-art talks by renowned clinicians and researchers and receive updates on the latest guidelines. We will be joined by the Italian Stroke Organization.

4th Festival of Neuroscience of British Neuroscience Association 2019

Time: April 14–17, 2019

Venue: Dublin, Ireland

Website: meetings.bna.org.uk/bna2019

The largest event of its kind throughout Europe in 2019, the British Neuroscience Association (BNA), in partnership with Neuroscience Ireland (NI) and the British Society for Neuroendocrinology (BSN), is excited to be bringing the international Festival of Neuroscience to Dublin, a city of culture, excitement and neuroscience!

In April 14–17, 2019, at the Convention Centre Dublin (CCD), the BNA will host its fourth Festival of Neuroscience.

The first Festival (BNA2013, London) set the template for a completely novel forum, where other organizations with an interest in brain research were invited to join the BNA to create a cross-disciplinary and celebratory neuroscience event, bringing together fundamental research with clinical expertise and public engagement as well. Subsequent Festivals (BNA2015 in Edinburgh; BNA2017 in Birmingham) confirmed the success and popularity of this innovation; each one has attracted 1150–1500 delegates, a remarkable thirty partner organisations have taken part to date, and each has created a genuinely diverse and stimulating mix of neuroscientific interests.

In 2019 we are excited to be venturing outside the UK for the first time by holding the festival in the Republic of Ireland. We will be working closely with NI and BSN for BNA2019, as well as 19 partner societies.