

TUBB4A 基因突变致非典型伴基底节和小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良一例

郝靖媛 王强 宋鲁平

【关键词】 脑白质病； 基底神经节； 小脑； 萎缩； 微管蛋白； 突变； 病例报告

【Key words】 Leukoencephalopathies; Basal ganglia; Cerebellum; Atrophy; Tubulin; Mutation; Case reports

Atypical hypomyelinating leukodystrophy with atrophy of the basal ganglia and cerebellum caused by TUBB4A mutation: one case report

QIE Jing-yuan, WANG Qiang, SONG Lu-ping

School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University; Department of Neurorehabilitation, Beijing Boai Hospital, China Rehabilitation Research Center; Beijing Key Laboratory of Neurological Injury and Rehabilitation, Beijing 100068, China

Corresponding author: SONG Lu-ping (Email: songluping882002@aliyun.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 31 岁。因双下肢僵直无力、行走不稳 20 年, 为改善运动功能于 2018 年 7 月 12 日入院。患者 11 岁时(1998 年)无明显诱因出现渐进性双下肢僵直、无力, 行走时双足尖朝内、膝关节内翻, 抬腿困难, 偶尔发生跌倒, 双上肢未见异常, 当地医院诊断为“脑瘫”。自发病以来症状呈进行性加重, 姿势异常十分明显, 为改善其运动症状曾于 18 岁时(2005 年)行双足跟腱延长术, 术后步态稳定性虽略有改善, 但病情仍继续进展尤其是行走不稳; 26 岁时(2013 年)因车祸导致左侧胫骨骨折, 行胫骨内固定术; 术后 2 年即患者 28 岁时(2015 年)取出内固定物, 其后脱离拐杖不能独立行走, 近 2 年来, 逐渐丧失独立行走和站立能力, 入院前 6 个月曾于外院施行冲击波、蜡疗和运动功能康复训练, 但疗效甚微, 肢体功能无明显改善; 病程中无肢体麻木和感觉异常, 无大小便障碍。患者第 2 胎首产, 足月顺产, 围生期无产伤、窒息和黄疸, 母乳和羊奶混合喂养, 无脑炎和高热惊厥史, 3 个月会抬头、6 个月会独坐、12 个月会爬行、18 个月会独立行走, 体

力和耐力较同龄儿童差, 自幼学习成绩和体育成绩较差, 初中肄业。父母均身体健康, 否认近亲婚配, 有 1 弟, 身体健康。入院后体格检查: 记忆力、定向力粗测未见明显减退, 计算力差(93-7=?), 逻辑思维能力减退; 未见角膜 K-F 环; 双足跖屈内翻畸形、跟腱短缩, 右膝关节伸展受限, 双侧髋关节外展受限; 双上肢肌力 5 级、肌张力正常, 双下肢肌力 3 级、内收肌肌张力增高; 双侧指鼻试验、快复轮替动作、跟-膝-胫试验尚稳准, 双侧深浅感觉正常对称; 双侧肱二头肌、肱三头肌肌腱反射、桡骨膜反射正常, 双侧膝腱反射、跟腱反射活跃, 双侧髌阵挛、踝阵挛阴性, 双侧掌颏反射阴性; 左侧 Hoffmann 征阳性, 双侧 Babinski 征阳性, 反击征阴性。实验室检查: 血液和尿液有机酸筛查无明显异常, 血清同型半胱氨酸(Hcy) 18 $\mu\text{mol/L}$ (5~15 $\mu\text{mol/L}$)。神经心理学测验: 简易智能状态检查量表(MMSE)评分为 24 分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 21 分、洛文斯顿作业疗法认知评价成套测验(LOTCA)评分 75 分, 提示轻度结构性失用和注意障碍, 多位数乘法运算障碍, 轻度思维能力障碍表现在抽象概况和顺序思维方面, 灵活性差。脑电图呈轻度异常, 额区、中央区、颞区可见较多低至中波幅复形慢波, 调幅欠佳; 肌电图检查左侧胫神经 H 反射未引出; 双下肢运动诱发电位(MEP)皮质和腰髓(L₄)未引出肯定波形,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.017

作者单位: 100068 北京, 首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心北京博爱医院神经康复科 神经损伤与康复北京市重点实验室

通讯作者: 宋鲁平, Email: songluping882002@aliyun.com

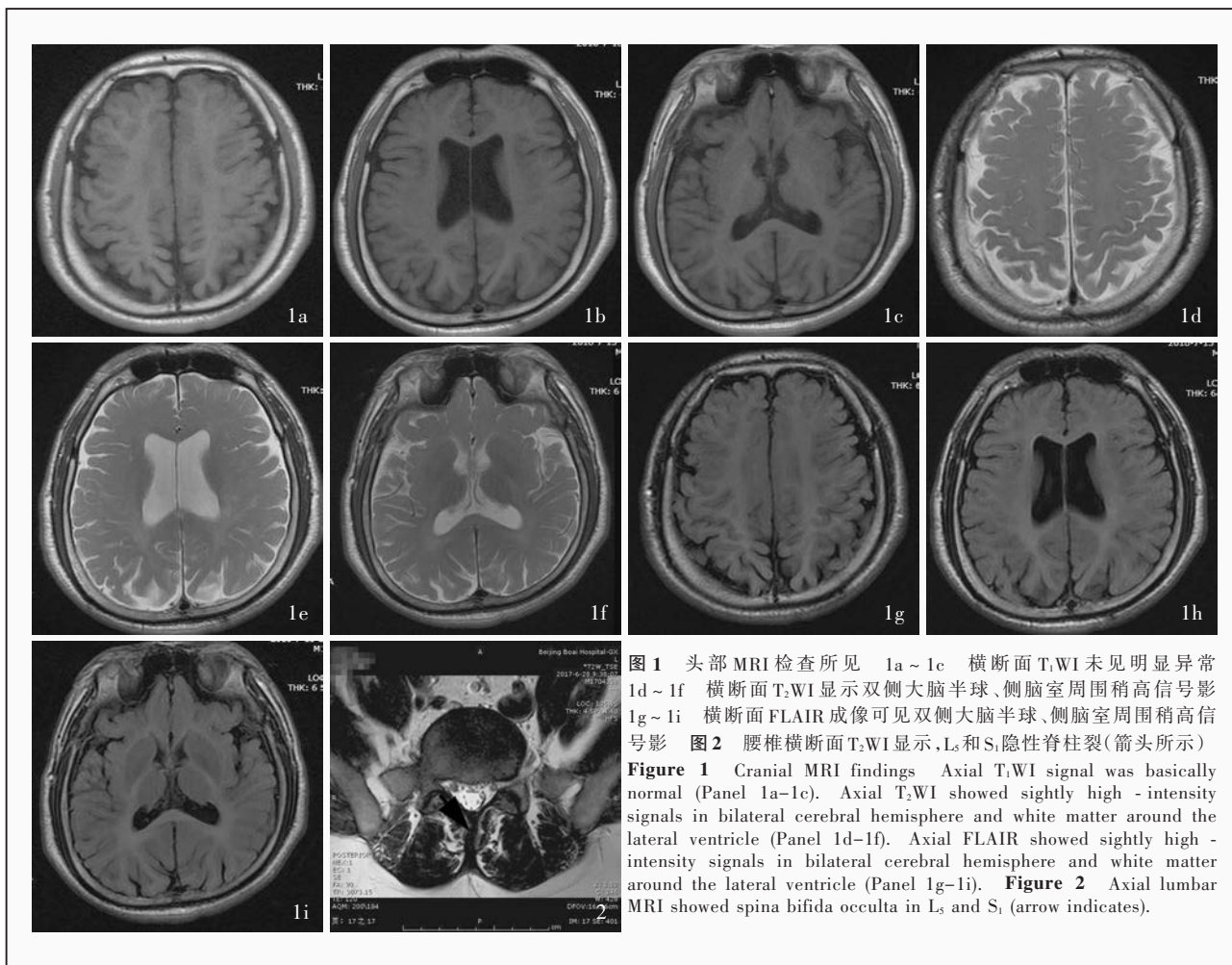


图 1 头部 MRI 检查所见 1a~1c 横断面 T₁WI 未见明显异常 1d~1f 横断面 T₂WI 显示双侧大脑半球、侧脑室周围稍高信号影 1g~1i 横断面 FLAIR 成像可见双侧大脑半球、侧脑室周围稍高信号影 图 2 腰椎横断面 T₂WI 显示 L₅ 和 S₁ 隐性脊柱裂(箭头所示)

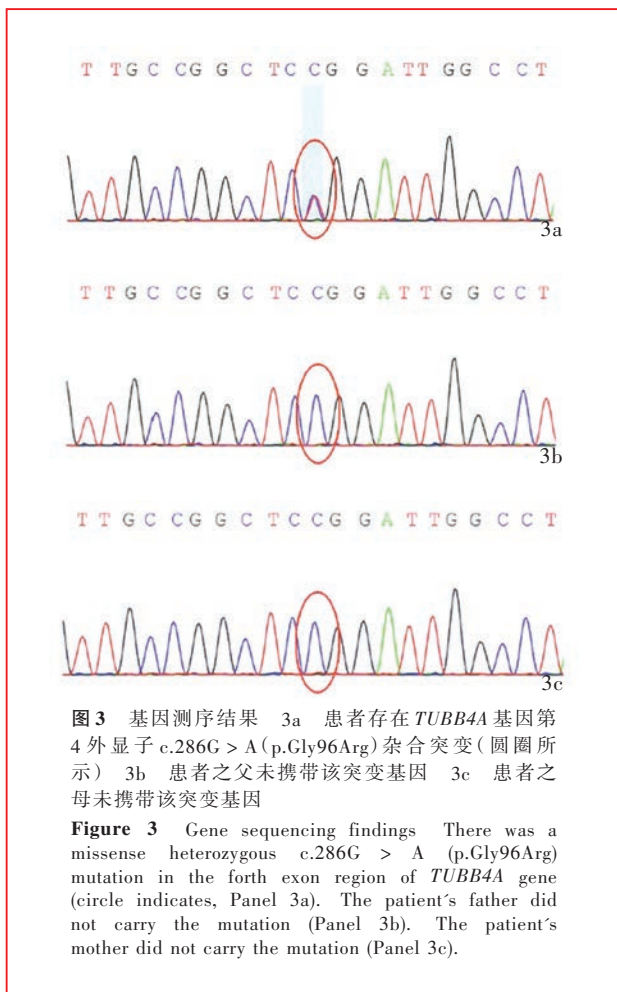
Figure 1 Cranial MRI findings Axial T₁WI signal is basically normal (Panel 1a-1c). Axial T₂WI showed slightly high - intensity signals in bilateral cerebral hemisphere and white matter around the lateral ventricle (Panel 1d-1f). Axial FLAIR showed slightly high - intensity signals in bilateral cerebral hemisphere and white matter around the lateral ventricle (Panel 1g-1i). **Figure 2** Axial lumbar MRI showed spina bifida occulta in L₅ and S₁ (arrow indicates).

双下肢体感诱发电位(SEP)脊髓和皮质未引出肯定波形;脑干听觉诱发电位(BAEP)未见明显异常。头部 MRI 显示,双侧大脑半球白质弥漫性异常,T₂WI 和 FLAIR 成像呈稍高信号,与大脑皮质分界欠清晰,考虑脑白质发育异常;双侧壳核和小脑形态信号未见明显异常,幕上脑室扩大,弥漫性脑萎缩(图 1)。脊椎 MRI 显示,颈髓和胸髓未见明显异常,脊髓圆锥位于 L₂ 下缘,局部马尾神经聚拢,骶管扩大,脂肪沉积,可见 L₅、S₁ 隐性脊柱裂(图 2)。基因检测:采集患者肘静脉血 2 ml,通过目标区域捕获和高通量测序技术分别行共济失调、痉挛性截瘫及其他脊髓-脑干-小脑疾病相关基因检测,同时采集患者父母肘静脉血 2 ml,以 Sanger 法进行遗传性验证。结果显示:患者存在 *TUBB4A* 基因第 4 外显子 c.286G>A(p.Gly96Arg)杂合突变,其父母均未携带该突变基因(图 3),考虑为新发突变。结合临床病史、神经电生理学、影像学检查和基因检测,最终明确诊断为伴基底节和小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良

(H-ABC)。治疗方案以降低血清同型半胱氨酸水平和改善肌张力为原则,叶酸 5 mg/次(3 次/d)、维生素 B₆ 10 mg/次(2 次/d)和甲钴胺 0.50 mg/次(3 次/d),以及巴氯芬 10 mg/次(3 次/d)口服;同时辅助康复训练,包括新 Bobath 技术改善姿势控制、降低双下肢肌张力,佩戴踝足矫形器矫正踝关节跖屈内翻畸形,借助步行器行走等。出院后坚持门诊康复训练,30 min/次、5 次/周。随访 9 个月时直立位平衡功能有所改善,应用双侧肘拐可实现家庭及社区内行走,血清同型半胱氨酸恢复至正常参考值范围,遵医嘱继续服用叶酸和巴氯芬,目前仍在随访中。

讨 论

伴基底节和小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良亦称低髓鞘化脑白质营养不良 6 型,是一种临床罕见的脑白质营养不良性疾病,由 van der Knaap 等^[1]于 2002 年首次报告。2013 年,Simons 等^[2]证实该疾病与 *TUBB4A* 基因突变有关,但是由于该基因



存在多个突变位点,临床和影像学表现多样,故临床诊断存在一定难度。

由 *TUBB4A* 基因编码的β-微管蛋白 4A 是一种仅存在于脑组织的特异性β-微管蛋白,参与细胞骨架的形成,并与细胞有丝分裂、细胞运动和胞内物质运输相关。Vulinovic 等^[3]认为,突变的 *TUBB4A* 基因可通过影响微管动力和线粒体运输而使轴突生长和髓鞘形成障碍,最终导致疾病的发生。*TUBB4A* 基因突变还与一系列疾病表型谱有关,如张力失调 4 型、孤立性髓鞘形成障碍伴小脑萎缩、婴儿脑病等,可能是 *TUBB4A* 基因不同位点突变分别导致神经元或少突胶质细胞功能障碍,进而呈现不同的疾病表型^[4]。

迄今为止,共报道 38 种 *TUBB4A* 基因突变,以第 4 外显子 c.745G > A 突变最为多见^[5],此类患者多于婴儿期或儿童期发病,以锥体外系症状、渐进性痉挛性截瘫、共济失调、认知功能障碍、癫痫发作为典型临床表现,头部 MRI 显示脑白质异常信号、小脑和壳核萎缩^[6],¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 可

见尾壳核、小脑和脑干葡萄糖代谢降低,组织病理学表现为少突胶质细胞减少致髓鞘形成不良、壳核神经元缺失、小脑颗粒层萎缩、浦肯野细胞减少、树突肿胀等^[7]。然而,本文病例表现为与上述典型症状和体征不同的症状:(1)发病较晚,青少年期发病。(2)仅表现为渐进性双下肢痉挛性截瘫,伴轻度认知损害,但双侧上肢未受累、无共济失调体征。(3)头部 MRI 显示脑白质发育不良和大脑皮质萎缩,但未见壳核和小脑萎缩,由于家庭经济原因未行¹⁸F-FDG PET 显像。(4)基因检测,患者存在 *TUBB4A* 基因第 4 外显子 c.286G > A (p.Gly96Arg) 杂合突变,而其父母均未携带该突变基因,提示为新发突变。迄今该突变位点仅见于 1 例日本患者,该病例的研究者认为,相较于其他典型突变位点,c.286G > A 突变位点距离编码 ATP 的区域较远^[8],这可能即是本文病例壳核和小脑未受累,且临床症状与体征较轻微的原因。

对于伴基底节和小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良患者,应注意与遗传性痉挛性截瘫(HSP)和脑瘫相鉴别。(1)遗传性痉挛性截瘫:青少年期发病,呈缓慢进展性双下肢无力、痉挛,锥体束征明显,应考虑遗传性痉挛性截瘫,但头部和脊椎 MRI 检查通常无异常,基因检测可资鉴别。(2)脑瘫:通常于婴儿期即出现相关症状,病史中存在胚胎发育异常、早产、围生期严重窒息等病因,且患儿症状与体征可随着年龄的增长有所改善,与本文患者缓慢进展的病程不相符,可以排除诊断。

目前,对该病尚无有效的治疗方法,临床上以对症治疗为主。补充叶酸可在一定程度上改善症状^[9],巴氯芬、盐酸乙哌立松可降低肌张力,小剂量多巴胺具有改善锥体外系症状的功效;康复训练及佩戴矫形器、应用辅助步行器等可提高患者日常生活和活动能力,改善生活质量。

综上所述,伴基底节和小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良是临床罕见的脑白质营养不良性疾病,对于青少年期发病、表现为双下肢痉挛性瘫痪的患者,应考虑该病的可能。该病临床和影像学表现多样,*TUBB4A* 基因检测对明确诊断具有重要临床意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, Bonavita S, van

- Coster R, Lagae L, Sperner J, Surtees R, Schiffmann R, Valk J. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 9:1466-1474.
- [2] Simons C, Wolf NI, McNeil N, Caldovic L, Devaney JM, Takanohashi A, Crawford J, Ru K, Grimmond SM, Miller D, Tonduti D, Schmidt JL, Chudnow RS, van Coster R, Lagae L, Kislner J, Sperner J, van der Knaap MS, Schiffmann R, Taft RJ, Vanderver A. A de novo mutation in the β -tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum [J]. Am J Hum Genet, 2013, 5:767-773.
- [3] Vulinovic F, Krajka V, Hausrat TJ, Seibler P, Alvarez-Fischer D, Madoev H, Park JS, Kumar KR, Sue CM, Lohmann K, Kneussel M, Klein C, Rakovic A. Motor protein binding and mitochondrial transport are altered by pathogenic TUBB4A variants[J]. Hum Mutat, 2018, 12:1901-1915.
- [4] Curiel J, Rodriguez BG, Takanohashi A, Bugiani M, Fu X, Wolf NI, Nmezi B, Schiffmann R, Bugaighis M, Pierson T, Helman G, Simons C, van der Knaap MS, Liu J, Padiath Q, Vanderver A. TUBB4A mutations result in specific neuronal and oligodendrocytic defects that closely match clinically distinct phenotypes[J]. Hum Mol Genet, 2017, 22:4506-4518.
- [5] Du Y, Li C, Guo J, Guo P, Li ZY, Zhang W. A report of atypical hypomyelinating leukodystrophy with atrophy of the basal ganglia and cerebellum caused by a de novo mutation in tubulin beta 4A (TUBB4A) gene and literature review [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2017, 56:433-437. [杜婴, 李川, 郭俊, 郭鹏, 李柱一, 张巍. β 微管蛋白 4A 基因新突变致非典型伴基底节及小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良一例并文献复习[J]. 中华内科杂志, 2017, 56:433-437.]
- [6] Joyal KM, Michaud J, van der Knaap MS, Bugiani M, Venkateswaran S. Severe TUBB4A-related hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: novel neuropathological findings[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2019, 78:3-9.
- [7] van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134: 351-382.
- [8] Lu Y, Ondo Y, Shimojima K, Osaka H, Yamamoto T. A novel TUBB4A mutation G96R identified in a patient with hypomyelinating leukodystrophy onset beyond adolescence [J]. Hum Genome Var, 2017, 4:17035.
- [9] Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S. Cerebral folate deficiency and folinic acid treatment in hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) syndrome [J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 211:95-96.

(收稿日期:2019-10-21)

《中国现代神经疾病杂志》2020 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座 2 楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbz@263.net.cn。