

# 肾上腺脊髓神经病五例临床表型及遗传学分析

刘晓黎 张斌 詹飞霞 曹立

**【摘要】目的** 报道 5 例肾上腺脊髓神经病患者,结合相关文献和肾上腺脑白质营养不良数据库总结疾病临床表型及基因变异特点。**方法与结果** 纳入 2008 年 5 月至 2021 年 12 月上海交通大学附属第六人民医院和上海市奉贤区中心医院收治的 5 例肾上腺脊髓神经病患者,均以痉挛性截瘫为主要表现;1 例(例 2)极长链脂肪酸水平升高,1 例(例 5)促肾上腺皮质激素水平升高;仅 1 例(例 5)可见右侧额顶叶多发缺血灶以及脑干和小脑缺血灶,3 例(例 2、例 3、例 5)可见椎间盘突出或脊椎退行性变。基因检测显示 5 例均存在致病性变异,例 1 为 *ABCD1* 基因外显子 1 c.421G>A(p.Ala141Thr)半合子变异、例 2 为 *ABCD1* 基因外显子 1 c.454C>G(p.Arg152Gly)半合子变异且为国内外首次报道、例 3 为 *ABCD1* 基因外显子 1 c.521A>G(p.Tyr174Cys)半合子变异、例 4 和例 5 均为 *ABCD1* 基因外显子 1 c.293C>T(p.Ser98Leu)半合子变异。进一步检索肾上腺脑白质营养不良数据库,共收录 1255 种 *ABCD1* 基因变异,可发生于各外显子、内含子和 5' 非翻译区,尤以外显子 1(43.12%, 370/858)和外显子 6(10.02%, 86/858)常见。**结论** 以痉挛性截瘫为主要表现的肾上腺脑白质营养不良的诊断应综合临床表现和影像学检查,*ABCD1* 基因检测是明确诊断的重要依据。*ABCD1* 基因外显子 1 和 6 为热点变异位点。

**【关键词】** 肾上腺脑白质营养不良; 痉挛性截瘫,遗传性; 基因; 突变

## Clinical phenotype and genetic characteristics of five patients with adrenomyeloneuropathy

LIU Xiao-li<sup>1</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup>, ZHAN Fei-xia<sup>2</sup>, CAO Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: CAO Li (Email: caoli2000@yeah.net)

**【Abstract】Objective** To report 5 patients with adrenomyeloneuropathy (AMN), and to summarize the clinical phenotype and gene mutation characteristics in combination with literature and mutation database. **Methods and Results** Five patients with AMN who were treated in the Department of Neurology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University and Shanghai Fengxian District Central Hospital from May 2008 to December 2021 were selected. Spastic paraplegia was the main manifestation in all the 5 patients. Laboratory test showed that Case 2 had abnormal levels of very long-chain fatty acids (VLCFA), and Case 5 had higher level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Cranial MRI showed multiple ischemic foci in the right frontal parietal lobe, brainstem and cerebellum in Case 5. Three patients (Case 2, Case 3, Case 5) underwent spinal MRI and showed protrusion of intervertebral disc or degenerative change of vertebral body. Gene detection showed that all 5 patients had pathogenic mutation located in exon 1 of *ABCD1* gene, Case 1 was c.421G>A (p.Ala141Thr) hemizygous mutation, Case 2 was c.454C>G (p.Arg152Gly) hemizygous mutation, Case 3 was c.521A>G (p.Tyr174Cys) hemizygous mutation, Case 4 and Case 5 from the same family, all of them were c.293C>T (p.Ser98Leu) hemizygous mutation, which were "pathogenic" mutations, and the c.454C>G mutation was first reported in this study. This study summarized the genetic variation of *ABCD1* gene in the adrenoleukodystrophy (ALD) mutation database. The ALD mutation database contained 1255 genetic variations, which were distributed in exons, introns and 5' untranslated region (5'UTR) regions, of which exon 1 (43.12%, 370/858) and exon

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.013

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(项目编号:20184Y0056)

作者单位:201400 上海市奉贤区中心医院神经内科(刘晓黎,张斌);200233 上海交通大学附属第六人民医院神经内科(詹飞霞,曹立)

通讯作者:曹立,Email:caoli2000@yeah.net

6 (10.02%, 86/858) were the most common. **Conclusions** The diagnosis of ALD with spastic paraplegia as its main manifestation needs to be combined with clinical manifestations and imaging examinations. *ABCD1* gene detection is important for diagnosis. Exon 1 and 6 are hotspot exons of *ABCD1* gene.

**【Key words】** Adrenoleukodystrophy; Spastic paraplegia, hereditary; Genes; Mutation

This study was supported by Technology Research Program of Health and Family Planning Commission in Shanghai (No. 20184Y0056).

**Conflicts of interest:** none declared

肾上腺脊髓神经病(AMN)亦称肾上腺脑白质营养不良脊髓型,是肾上腺脑白质营养不良[在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM):300100]的一种亚型,为 X 连锁隐性遗传性疾病,与 *ABCD1* 基因(OMIM:300371)变异相关<sup>[1]</sup>。*ABCD1* 基因变异导致极长链脂肪酸(VLCFA)代谢障碍,使得极长链脂肪酸无法转膜进入溶酶体进行脂肪酸氧化,导致极长链脂肪酸二十四烷酸(C24:0)和二十六烷酸(C26:0)在细胞和组织内异常聚集,特别是聚集于脑白质、脊髓、肾上腺和睾丸,进而出现中枢神经系统、周围神经髓鞘和肾上腺功能减退<sup>[2]</sup>。肾上腺脊髓神经病通常于青春期或成人期发病,主要侵犯脊髓和周围神经纤维,占肾上腺脑白质营养不良的 40%~45%,临床表现为进行性痉挛性截瘫,合并音叉振动觉和听觉障碍、膀胱括约肌和性功能障碍。肾上腺脊髓神经病临床少见,极易漏诊或误诊。本研究报道 5 例经基因检测明确诊断的肾上腺脊髓神经病患者,通过复习相关文献及肾上腺脑白质营养不良数据库,总结该病临床表型和基因突变特点,以为临床诊断和基因检测提供参考。

## 临床资料

### 一、病例选择

1. 纳入与排除标准 (1)临床主要表现为脊髓功能障碍,伴下肢进行性僵硬和无力(痉挛性下肢轻瘫)、括约肌控制异常、神经源性膀胱和性功能障碍,伴或不伴肾上腺皮质功能减退。(2)头部 MRI 未见脱髓鞘改变。(3)*ABCD1* 基因检测存在致病性变异。(4)排除以进行性痴呆、行为障碍和共济失调为首表现的患者。

2. 一般资料 选择 2008 年 5 月至 2021 年 12 月在上海交通大学附属第六人民医院和上海市奉贤区中心医院(上海交通大学附属第六人民医院南院)神经内科门诊就诊的肾上腺脊髓神经病患者共 5 例,均为汉族男性;年龄 31~66 岁,平均 49 岁;发

病年龄 6~41 岁,平均 27 岁;病程 8~60 年,平均为 22 年。3 例有家族史,其中例 3 之弟有类似症状并于 29 岁死亡,例 4 为例 5 之舅父;1 例(例 1)系领养,家族史不详;余 1 例(例 2)无家族史。所有患者均否认父母近亲婚配且身体健康。5 例肾上腺脊髓神经病患者的临床资料参见表 1,2。

### 二、临床特点

1. 症状与体征 本组有 3 例患者(例 1、例 2、例 4)以行走不稳为首表现,2 例(例 3、例 5)以双下肢无力为首表现;所有患者病程中均无明显认知功能障碍,病情进行性加重(表 1)。体格检查:脑神经检查无明显异常;上肢肌力 5 级,肌张力正常,下肢肌力 4~5 级,肌张力增高;针刺觉和共济运动正常;上肢腱反射正常,膝反射和踝反射增高 3 例(例 1、例 2、例 4)、活跃 2 例(例 3、例 5);踝阵挛阳性 3 例(例 2、例 3、例 4),髌阵挛阳性 1 例(例 3);Babinski 征阳性;均为双下肢痉挛性截瘫,呈剪刀步态(表 2)。

2. 实验室检查 本组 5 例患者血常规、肝肾功能试验、电解质、血脂、糖代谢指标均于正常值范围。例 2 极长链脂肪酸检测:二十二烷酸(C22:0)水平为 57.90 nmol/ml( $\leq 96.60$  nmol/ml)、C24:0 水平为 85.40 nmol/ml( $\leq 91.40$  nmol/ml)、C26:0 水平为 3.82 nmol/ml( $\leq 1.30$  nmol/ml)、C24:0/C22:0 比值为 1.47( $\leq 1.39$ )、C24:0/C26:0 比值为 0.07( $\leq 0.02$ )。例 5 肾上腺皮质功能检测:促肾上腺皮质激素(ACTH)153.91~277.78 pmol/L( $< 1.02$  pmol/L),皮质醇分别为 82.90 nmol/L(空腹)和 698.60 nmol/L(服用氢化可的松后 2 h,表 2)。

3. 影像学检查 本组 5 例患者均行头部 MRI 检查,仅 1 例(例 5)头部 MRI 显示右侧额顶叶多发缺血灶,脑干和小脑缺血灶,大枕大池先天性变异。3 例患者(例 2、例 3、例 5)行脊柱 MRI 检查,例 2 可见腰椎退行性变;例 3 可见轻度腰椎间盘突出;例 5 可见颈椎退行性变, L<sub>4,5</sub> 椎间盘膨出, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> 椎间盘突出,腰椎轻度退行性变(表 2)。

**表 1** 5例肾上腺脊髓神经病患者人口学资料、临床表现、治疗和预后

**Table 1.** Demographic data, clinical manifestations, therapy and prognosis of 5 patients with AMN

序号	性别	发病年龄(岁)	就诊年龄(岁)	病程(年)	家族史	首发症状	治疗	预后
1	男性	30	50	20	不详	行走不稳	巴氯芬+辅酶Q10	症状改善不明显,需拐杖或轮椅助行
2	男性	41	53	12	无	行走不稳	双侧腰骶段选择性脊神经背根切断术+双侧脊神经粘连松解术	肌张力明显改善,可独立行走
3	男性	23	31	8	其弟有相似症状	双下肢无力	巴氯芬+辅酶Q10	肌张力和下肢乏力改善不明显,28岁时已无法独立行走,需拐杖助行
4	男性	6	66	60	例5之舅父	行走不稳	巴氯芬+辅酶Q10	肌张力和下肢乏力部分改善,病情进展缓慢,65岁时已无法独立行走,需拐杖助行
5	男性	35	45	10	例4之外甥	双下肢无力	氢化可的松+巴氯芬+甲钴胺	尚可独立行走

**表 2** 5例肾上腺脊髓神经病患者检查项目

**Table 2.** Inspection item of 5 patients with AMN

序号	体格检查	实验室检查	影像学检查	基因检测
1	髂腰肌肌力4级、下肢外展肌4级、下肢肌张力增高;膝反射和踝反射增高;Babinski征阳性;剪刀步态	无异常	无异常	<i>ABCD1</i> 基因外显子1 c.421G>A(p.Ala141Thr)半合子变异
2	股四头肌和髂腰肌肌力4级、腓肠肌5级、下肢外展肌4级、下肢肌张力增高;膝反射和踝反射增高;踝阵挛阳性;Babinski征阳性;剪刀步态	C22:0为57.90 nmol/ml, C24:0为85.40 nmol/ml, C26:0为3.82 nmol/ml, C24:0/C22:0为1.47, C24:0/C26:0为0.07	腰椎退行性变	<i>ABCD1</i> 基因外显子1 c.454C>G(p.Arg152Gly)半合子变异
3	髂腰肌和腓肠肌肌力4级、股四头肌和下肢外展肌4级、胫前肌4级、下肢肌张力增高;膝反射和踝反射活跃;踝阵挛和髌阵挛阳性;Babinski征阳性;剪刀步态	无异常	轻度腰椎间盘突出	<i>ABCD1</i> 基因外显子1 c.521A>G(p.Tyr174Cys)半合子变异
4	股四头肌和髂腰肌肌力4级、下肢外展肌4级、下肢肌张力增高;膝反射和踝反射增高;踝阵挛阳性;Babinski征阳性;剪刀步态	无异常	无异常	<i>ABCD1</i> 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)半合子变异
5	股四头肌、髂腰肌、腓肠肌和下肢外展肌肌力4级,下肢肌张力增高;膝反射和踝反射活跃;Babinski征阳性;剪刀步态	ACTH 153.91~277.78 pmol/L, 皮质醇82.90 nmol/L(空腹)和698.60 nmol/L(服用氢化可的松后2h)	右侧额顶叶多发缺血灶,脑干和小脑缺血灶,大枕大池先天 T(p.Ser98Leu)半合子变异;颈椎退行性变, L <sub>4-5</sub> 椎间盘突出, L <sub>5-S</sub> 椎间盘突出, 腰椎轻度退行性变	

ACTH, adrenocorticotrophic hormone, 促肾上腺皮质激素

4. 肌电图检查 本组仅1例(例5)行肌电图检查,显示多发性周围神经损伤,累及下肢运动神经。

5. 基因检测 本组5例患者均行生物信息学分析并经 Sanger 测序验证,存在 *ABCD1* 基因(转录本: NM\_000033)变异,例1为 *ABCD1* 基因外显子1 c.421G>A(p.Ala141Thr)半合子变异(图1a);例2为 *ABCD1* 基因外显子1 c.454C>G(p.Arg152Gly)半合子变异(图1b);例3为 *ABCD1* 基因外显子1 c.521A>G(p.Tyr174Cys)半合子变异(图1c);例4和例5源自同一家系,均为 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)半合子变异(图1d,1e),进一步对该家系其他成员进行基因检测发现,例4之女和例4之姐均携带 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)杂合变异(图1f,1g),但是无临床症状,提示该变异在家系中存在共分离现象(图2)。根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)标准<sup>[3]</sup>,本组4种变异均为致病性变异。

### 三、治疗与预后

治疗以改善肌张力、营养神经等对症支持治疗为主。例1服用巴氯芬(10 mg/次、2次/d)改善肌张力和辅酶Q10(10 mg/次、3次/d)抗氧化治疗1年,自述症状改善不明显,故停药,但坚持康复锻炼,近2年无法独立行走,需拐杖或轮椅助行。例2于2018年7月行双侧腰骶段选择性脊神经背根切断术+双侧脊神经粘连松解术,术后肌张力明显改善,尚可独立行走。例3服用巴氯芬(10 mg/次、2次/d)和辅酶Q10(10 mg/次、3次/d)6个月后肌张力、下肢乏力改善不明显,28岁时无法独立行走,需拐杖助行。例4服用巴氯芬(10 mg/次、2次/d)和辅酶Q10(10 mg/次、3次/d)6个月后肌张力、下肢乏力部分改善,病情进展缓慢,65岁时无法独立行走,需拐杖助行。例5有肾上腺皮质功能减退表现,服用氢化可的松(10 mg/次、2次/d)、巴氯芬(5 mg/次、3次/d)和甲钴胺(0.50 mg/次、3次/d),尚可独立行走。

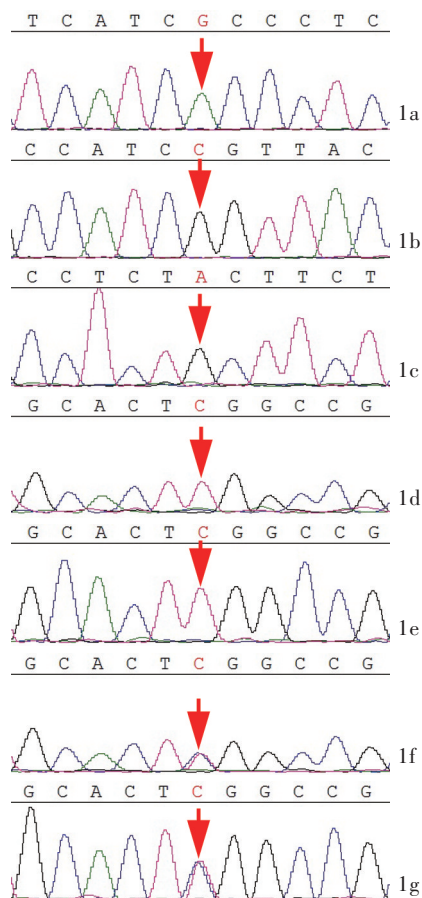


图1 Sanger测序所见 1a 例1存在 *ABCD1* 基因外显子1 c.421G>A(p.Ala141Thr)半合子变异(箭头所示) 1b 例2存在 *ABCD1* 基因外显子1 c.454C>G(p.Arg152Gly)半合子变异(箭头所示) 1c 例3存在 *ABCD1* 基因外显子1 c.521A>G(p.Tyr174Cys)半合子变异(箭头所示) 1d 例4存在 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)半合子变异(箭头所示) 1e 例5存在 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)半合子变异(箭头所示) 1f 例4之女携带 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)杂合变异(箭头所示) 1g 例4之姐携带 *ABCD1* 基因外显子1 c.293C>T(p.Ser98Leu)杂合变异(箭头所示)

Figure 1 Sanger sequencing findings Case 1 had *ABCD1* gene exon 1 c.421G>A (p.Ala141Thr) hemizygous mutation (arrow indicates, Panel 1a). Case 2 had *ABCD1* gene exon 1 c.454C>G (p.Arg152Gly) hemizygous mutation (arrow indicates, Panel 1b). Case 3 had *ABCD1* gene exon 1 c.521A>G (p.Tyr174Cys) hemizygous mutation (arrow indicates, Panel 1c). Case 4 had *ABCD1* gene exon 1 c.293C>T (p.Ser98Leu) hemizygous mutation (arrow indicates, Panel 1d). Case 5 had *ABCD1* gene exon 1 c.293C>T (p.Ser98Leu) hemizygous mutation (arrow indicates, Panel 1e). The daughter of Case 4 carried *ABCD1* gene exon 1 c.293C>T (p.Ser98Leu) heterozygous mutation (arrow indicates, Panel 1f). The elder sister of Case 4 carried *ABCD1* gene exon 1 c.293C>T (p.Ser98Leu) heterozygous mutation (arrow indicates, Panel 1g).

### 讨 论

肾上腺髓神经病是最常见的肾上腺脑白质

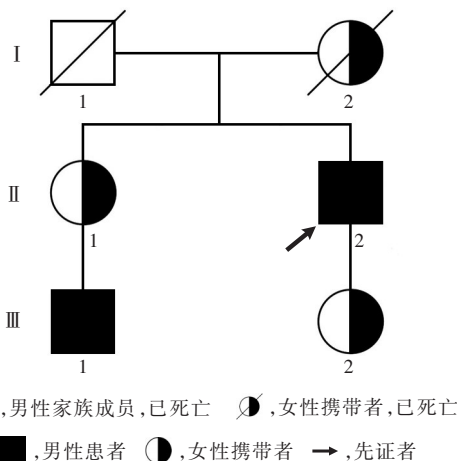


图2 例4和例5肾上腺髓神经病患者家系图  
Figure 2 Pedigree of AMN Case 4 and Case 5.

营养不良亚型,占肾上腺脑白质营养不良的40%~45%,通常于20~40岁发病<sup>[4]</sup>,典型表现为脊髓和周围神经受累症状与体征,包括缓慢进展的痉挛性瘫痪、感觉障碍、自主神经功能障碍、性功能障碍和肾上腺皮质功能障碍,上肢不受累或仅轻度受累,周围神经症状与体征较轻微,易被脊髓病变掩盖。神经系统查体可见痉挛性麻痹、Babinski征阳性、腱反射活跃和感觉障碍<sup>[5]</sup>。虽然部分患者存在上肢腱反射亢进,但无上肢肌力改变<sup>[1]</sup>。有40%~45%的肾上腺髓神经病患者头部MRI提示脑白质病变或神经功能障碍,仅10%~20%患者进展为严重认知功能障碍和行为障碍如情感不稳、冷漠、强迫行为,甚至导致终身残疾或死亡<sup>[6]</sup>。所有成年男性肾上腺脑白质营养不良患者<sup>[1]</sup>以及80%的60岁以上女性患者和携带者均可进展为肾上腺髓神经病<sup>[7-8]</sup>,故肾上腺髓神经病的终身外显率近100%,但在女性患者中肾上腺功能减退和中枢神经系统脱髓鞘罕见(<1%)<sup>[9-10]</sup>。肾上腺脑白质营养不良女性患者和携带者出现脊髓病变、周围神经病变、大便失禁等的风险随年龄增长而增加,40岁前为18%,60岁后则达80%<sup>[7]</sup>。Horn等<sup>[11]</sup>发现,50岁以上存在*ABCD1*基因杂合变异的女性肾上腺髓神经病患者均有神经系统受累。肾上腺髓神经病进展缓慢,约2/3患者发病后10~15年出现行走障碍,丧失独立行走能力而需拐杖或轮椅助行<sup>[12]</sup>;约35%患者发病后3~5年出现脊髓病变的显著进展<sup>[12]</sup>;约70%患者同时合并肾上腺皮质功能减退,但少有临床表现<sup>[12]</sup>;所有患者均合并神经源性膀胱功能障碍,最

**表 3** 肾上腺脑白质营养不良数据库 *ABCD1* 基因变异的统计

**Table 3.** Variation statistics of *ABCD1* gene in ALD database

位置	良性变异(种)	意义不明变异(种)	同义变异(种)	致病性/可能致病性变异(种)	合计(种)	致病性/可能致病性变异率
5'UTR	2	6	0	5	13	0.005828
外显子 1	15	87	41	370	513	0.431235
内含子 1	3	5	0	7	15	0.008159
外显子 2	2	17	7	65	91	0.075758
内含子 2	2	5	0	3	10	0.003497
外显子 3	1	21	11	50	83	0.058275
内含子 3	0	4	0	8	12	0.009324
外显子 4	1	30	8	27	66	0.031469
内含子 4	0	0	0	3	3	0.003497
外显子 5	1	10	7	30	48	0.034965
内含子 5	2	1	0	4	7	0.004662
外显子 6	1	11	8	86	106	0.100233
内含子 6	0	3	0	6	9	0.006993
外显子 7	3	9	4	51	67	0.059441
内含子 7	2	0	0	5	7	0.005828
外显子 8	2	5	4	42	53	0.048951
内含子 8	0	1	0	5	6	0.005828
外显子 9	0	6	6	54	66	0.062937
内含子 9	0	2	0	4	6	0.004662
外显子 10	4	28	6	33	71	0.038462
3'UTR	1	2	0	0	3	0.000000
合计	42	253	102	858	1255	

5' UTR, 5' untranslated region, 5' 非翻译区; 3' UTR, 3' untranslated region, 3' 非翻译区

初表现为尿急, 逐渐进展为尿失禁<sup>[1]</sup>。

本组 5 例患者发病年龄为 6~41 岁, 平均 27 岁; 病程 8~60 年, 平均 22 年; 均以行走不稳或双下肢无力的痉挛性瘫痪表现为首发和主要症状, 病情进展缓慢, 1 例(例 5)合并肾上腺皮质功能减退症, 均无感觉性共济失调、自主神经功能障碍和性功能障碍表现, 符合肾上腺脊髓神经病的典型表现。例 4 和例 5 源自同一家系, 携带相同致病性变异, 例 4 主要表现为痉挛性截瘫, 例 5 表现为痉挛性截瘫和肾上腺皮质功能减退症, 体现出 *ABCD1* 基因的多效性特点。应注意的是, 本组 5 例患者之母均无步态异常主诉, 但不代表无神经系统受累, 尚待进一步随访。

*ABCD1* 基因定位于 Xq28, 全长约 21 kb, 包含 10 个外显子, 编码由 745 个氨基酸残基组成的 ATP 结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter)<sup>[13]</sup>。*ABCD1* 基因编码的 ATP 结合盒转运体超家族成员

D1 包含 6 段  $\alpha$  螺旋的跨膜结构域(TMD)和 ATP 结合盒(ABC)。根据人类基因变异数据库(HGMD)截至 2021 年 2 月的统计数据, *ABCD1* 基因变异形式多样, 包括错义突变和无义突变(61.79%), 剪切突变(4.62%), 小片段碱基插入或缺失突变(26.81%), 大片段碱基插入、缺失或重复突变(6%), 复杂重排(0.77%)等(<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)。约 4% 的变异为新发(de novo)变异<sup>[14]</sup>, 43% 的变异为独特变异<sup>[15]</sup>。目前已鉴定出 9 种热点突变, 占全部基因变异的 20%, 尤以外显子 5 p.Gln472Argfs\*83 移码缺失最常见, 见于约 7% 的家系<sup>[15]</sup>。本研究对肾上腺脑白质营养不良数据库(<https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-ABCD1>)<sup>[15]</sup>截至 2021 年 12 月 27 日的 *ABCD1* 基因变异进行总结(表 3), 共收录 1255 种变异, 包括致病性变异 858 种、同义变异 102 种、意义不明变异 253 种、良性变异 42 种, 其中致病性变异可发生于整个 *ABCD1* 基因, 包括除氨基酸 1~75、430~470 和氨基末端(N-端, 694~745)区域以外的全部外显子、内含子和 5' 非翻译区(5'UTR)<sup>[5,16]</sup>, 尤以外显子 1 (43.12%, 370/858)和外显子 6 (10.02%, 86/858) 常见。本组的 4 种致病性变异均位于外显子 1, 属跨膜结构域。跨膜结构域将 ABC 固定于过氧化物体膜, ABC 是结合 ATP、水解 ATP 的供能区域。已报道的变异位点分布于整个 *ABCD1* 基因, 但分布并不均匀, 发生于跨膜结构域占 47%、ABC 区域占 34%<sup>[17]</sup>。因此, 对于临床高度怀疑肾上腺脑白质营养不良的患者, 首选 *ABCD1* 基因外显子 1 和 6 进行基因检测。

既往肾上腺脑白质营养不良的诊断主要依靠临床表现和头部 MRI, 随着高通量测序技术的成本下降和应用普及, *ABCD1* 基因检测成为诊断肾上腺脑白质营养不良的最可靠方法。基因检测不仅可以确定肾上腺脑白质营养不良的变异位点和变异类型, 还可以明确家系成员的基因型, 并为遗传咨询、产前诊断提供依据。肾上腺脑白质营养不良的发病年龄、临床表型和影像学表现具有较高的异质性, 针对临床表现典型患者可首选 *ABCD1* 基因外显子 1 和 6 的 Sanger 测序, 阴性患者再行剩余外显子测序。应注意的是, *ABCD1* 基因在染色体 2p11(2 个拷贝)、10p11、16p11 和 22q11.31 区域共存在 5 个假基因<sup>[16,18]</sup>, 均由 *ABCD1* 基因外显子 7~10 组成, 来源于同一祖先的复制, 由于这些假基因与原始 *ABCD1* 基因具有高度同源性, 因此进行 *ABCD1* 基因变异分析

时需设计特异性引物<sup>[19]</sup>。在 Sanger 测序无法检测到基因变异的情况下,可采用多重连接依赖性探针扩增(MLPA)检测大片段缺失、重复。针对临床表现不典型患者,如本组以痉挛性截瘫为主要表现而无肾上腺功能减退者(例 1~例 4),建议采用高通量测序方法。根据捕获基因范围,高通量测序分为靶向基因检测和全外显子组测序,靶向基因检测的诊断阳性率与探针设计时所包含的基因有关,若要保持诊断准确性和避免漏诊,需根据最新研究成果定期更新基因列表,存在一定的漏诊风险;全外显子组测序则可捕获已知基因的外显子部分,捕获区间相对全面,在数据捕获方面不存在基因更新的困扰。对于近期克隆的新的致病基因,仅需对测序数据进行重新分析即可。本组 4 例先证者(例 1~例 4)均以痉挛性截瘫为主要表现,病情进展缓慢,无肾上腺皮质功能减退和认知功能障碍表现,头部 MRI 亦未见脱髓鞘改变,临床初诊为遗传性痉挛性截瘫,进一步行全外显子组测序并对痉挛性截瘫相关基因行生物信息学分析结合 ACMG 分级评估,结果显示,4 例均存在 *ABCD1* 基因致病性变异。提示对于临床诊断为痉挛性截瘫的患者,应考虑肾上腺脊髓神经病的可能,进一步行 *ABCD1* 基因检测以明确诊断,全外显子组测序可提高诊断的准确性。

本组例 2 检出 *ABCD1* 基因外显子 1 c.454C>G (p.Arg152Gly) 半合子变异为新发变异,系国内外首次报道,余 3 种变异既往均已报道,且表型涉及肾上腺脑白质营养不良的不同类型。虽然 *ABCD1* 基因外显子 1 c.454C>G (p.Arg152Gly) 半合子变异尚未见诸文献报道,但是相同位点的氨基酸存在其他的变异形式诸如 c.454C>A (p.Arg152Ser)、c.454C>T (p.Arg152Cys) 和 c.455G>C (p.Arg152His)<sup>[15,20-24]</sup>,且该位点在不同物种之间高度保守。例 1 存在 *ABCD1* 基因外显子 1 c.421G>A (p.Ala141Thr) 半合子变异,该变异既往已有多次报道<sup>[25-32]</sup>,与儿童大脑型、肾上腺脊髓型、成人大脑型等表型相关。例 4 和例 5 源自同一家系,但临床表型不同,均存在 *ABCD1* 基因外显子 1 c.293C>T (p.Ser98Leu) 半合子变异<sup>[15,23-34]</sup>,相同位点的氨基酸还存在其他变异形式[c.679C>G (p.Ser98Trp)]<sup>[35]</sup>。肾上腺脊髓神经病的临床表型与基因型无明显关联性,不仅同一变异在不同家系中可表现为不同发病时间和临床症状<sup>[16,36]</sup>,而且同一家系也可表现为不同临床表型<sup>[37]</sup>。此外,也有同卵双生子观察到不同临床表型的报道<sup>[38]</sup>。因此,不

能仅根据 *ABCD1* 基因变异形式预测疾病表型和严重程度。轻型患者可携带导致基因功能丧失的大的缺失变异<sup>[16]</sup>,重型患者则可能仅携带致病性错义变异<sup>[28]</sup>,表明除 *ABCD1* 基因变异外,其他遗传学、表观遗传学、环境因素等修饰基因均可能与肾上腺脑白质营养不良的临床表现有关<sup>[37]</sup>。

肾上腺脑白质营养不良预后差,生存时间短,病死率高,尚无有效治疗方法,仅为针对肾上腺皮质功能减退或性功能障碍、神经病理性疼痛和痉挛的对症治疗<sup>[1]</sup>。造血干细胞移植治疗仍是肾上腺脑白质营养不良的唯一干预措施,除非疾病早期阶段进行干预,否则手术效果很差。早期明确诊断是进一步遗传咨询和产前诊断的基础。及早行基因检测、C26:0-溶血磷脂酰胆碱筛查及产前咨询,早期综合治疗,可延缓疾病进展,改善患者生活质量。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] 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[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7:51.
- [2] Morita M, Imanaka T. Peroxisomal ABC transporters: structure, function and role in disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822:1387-1396.
- [3] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17:405-424.
- [4] van Geel BM, Assies J, Weverling GJ, Barth PG. Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in The Netherlands: a survey of 30 kindreds[J]. Neurology, 1994, 44:2343-2346.
- [5] Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy: neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12: 606-615.
- [6] Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-linked adrenoleukodystrophy[M]//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE. GENEReviews. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993-2022 [updated 2018 Feb 15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- [7] Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, Dijkgraaf MG, Aubourg PA, Wanders RJ, van Geel BM, de Visser M, Poll-The BT, Kemp S. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study[J]. Brain, 2014, 137(Pt 3):693-706.
- [8] Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance[J]. Pediatr Neurol, 2013, 48:212-219.
- [9] Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV.

- Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: underrecognized and undertreated[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105:180-185.
- [10] el-Deiry SS, Naidu S, Blevins LS, Ladenson PW. Assessment of adrenal function in women heterozygous for adrenoleukodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 856-860.
- [11] Horn MA, Retterstøl L, Abdelnoor M, Skjeldal OH, Tallaksen CM. Age-dependent penetrance among females with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 2):e325.
- [12] van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49:186-194.
- [13] Kemp S, Theodoulou FL, Wanders RJ. Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164:1753-1766.
- [14] Wang Y, Busin R, Reeves C, Bezman L, Raymond G, Toomer CJ, Watkins PA, Snowden A, Moser A, Naidu S, Bibat G, Hewson S, Tam K, Clarke JT, Chamas L, Stetten G, Karczeski B, Cutting G, Steinberg S. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104:160-166.
- [15] Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, Cutting GR, Wanders RJ, Moser HW. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations [J]. *Hum Mutat*, 2001, 18:499-515.
- [16] Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu JF, Wei HM, Geraghty M, Stetten G, Bergin JS, Pevsner J, Watkins PA. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes [J]. *Neurochem Res*, 1999, 24:521-535.
- [17] Pereira Fdos S, Matte U, Habekost CT, de Castilhos RM, El Husny AS, Lourenço CM, Vianna-Morgante AM, Giuliani L, Galera MF, Honjo R, Kim CA, Politei J, Vargas CR, Jardim LB. Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *PLoS One*, 2012, 7:e34195.
- [18] Eichler EE, Budarf ML, Rocchi M, Deaven LL, Doggett NA, Baldini A, Nelson DL, Mohrenweiser HW. Interchromosomal duplications of the adrenoleukodystrophy locus: a phenomenon of pericentromeric plasticity[J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6:991-1002.
- [19] Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS. Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Mol Genet Metab*, 1999, 66: 128-136.
- [20] 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]. *J Hum Genet*, 2011, 56:106-109.
- [21] Montagna G, Di Biase A, Cappa M, Melone MA, Piantadosi C, Colabianchi D, Patrono C, Attori L, Cannelli N, Cotrufo R, Salvati S, Santorelli FM. Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25:222.
- [22] Larner AJ. Adult-onset dementia with prominent frontal lobe dysfunction in X-linked adrenoleukodystrophy with R152C mutation in ABCD1 gene[J]. *J Neurol*, 2003, 250:1253-1254.
- [23] Feigenbaum V, Lombard-Platet G, Guidoux S, Sarde CO, Mandel JL, Aubourg P. Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 58:1135-1144.
- [24] Ligtenberg MJ, Kemp S, Sarde CO, van Geel BM, Kleijer WJ, Barth PG, Mandel JL, van Oost BA, Bolhuis PA. Spectrum of mutations in the gene encoding the adrenoleukodystrophy protein [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 56:44-50.
- [25] Kok F, Neumann S, Sarde CO, Zheng S, Wu KH, Wei HM, Bergin J, Watkins PA, Gould S, Sack G, Moser H, Mandel JL, Smith KD. Mutational analysis of patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Hum Mutat*, 1995, 6:104-115.
- [26] Korenke GC, Roth C, Krasemann E, Hüfner M, Hunneman DH, Hanefeld F. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings[J]. *Eur J Endocrinol*, 1997, 137:40-47.
- [27] Lan F, Wang Z, Xie H, Huang L, Ke L, Yang B, Zhu Z. Molecular diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy: experience from a clinical genetic laboratory in mainland China with report of 13 novel mutations [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412:970-974.
- [28] Pan H, Xiong H, Wu Y, Zhang YH, Bao XH, Jiang YW, Wu XR. ABCD1 gene mutations in Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 33:114-120.
- [29] Pan H, Xiong H, Zhang YH, Wu Y, Bao XH, Jiang YW, Wu XR. X-linked adrenoleukodystrophy ABCD1 gene mutation analysis in China [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2004, 21:1-4.
- [30] Ping LL, Bao XH, Wang AH, Pan H, Wu Y, Xiong H, Jiang YW, Qin J, Wu XR. Clinical features and genotype-phenotype studies of 89 Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2007, 45: 203-207.
- [31] Wang Z, Ke L, Xie H, Yan A, Huang L, Lan F. Pre-symptomatic molecular diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy in Chinese families [J]. *Neurol Res*, 2010, 32:695-699.
- [32] Park HJ, Shin HY, Kang HC, Choi BO, Suh BC, Kim HJ, Choi YC, Lee PH, Kim SM. Clinical and genetic aspects in twelve Korean patients with adrenomyeloneuropathy [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55:676-682.
- [33] Dvoráková L, Storkánová G, Unterrainer G, Hujová J, Kmoč S, Zeman J, Hřebíček M, Berger J. Eight novel ABCD1 gene mutations and three polymorphisms in patients with X-linked adrenoleukodystrophy: the first polymorphism causing an amino acid exchange[J]. *Hum Mutat*, 2001, 18:52-60.
- [34] Salsano E, Tabano S, Sirchia SM, Colapietro P, Castellotti B, Gellera C, Rimoldi M, Pensato V, Mariotti C, Pareyson D, Miozzo M, Uziel G. Preferential expression of mutant ABCD1 allele is common in adrenoleukodystrophy female carriers but unrelated to clinical symptoms[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7:10.
- [35] Ohi T, Takechi S, Itokazu N, Shiomi K, Sugimoto S, Antoku Y, Kato K, Sugimoto T, Nakayama T, Matsukura S. Two novel mutations in the adrenoleukodystrophy gene in two unrelated Japanese families and the long-term effect of bone marrow transplantation[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 177:131-138.
- [36] Kemp S, Ligtenberg MJ, van Geel BM, Barth PG, Wolterman RA, Schoute F, Sarde CO, Mandel JL, van Oost BA, Bolhuis PA. Identification of a two base pair deletion in five unrelated families with adrenoleukodystrophy: a possible hot spot for mutations[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 202:647-653.
- [37] Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822:1465-1474.
- [38] Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld F. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40:254-257.

(收稿日期:2022-03-01)

(本文编辑:袁云)