

## II 型亚历山大病一例

袁于青 占青青 谢亮

【关键词】 Alexander 病；神经胶质原纤维酸性蛋白质；基因；突变；延髓萎缩；磁共振波谱学；病例报告

【Key words】 Alexander disease; Glial fibrillary acidic protein; Genes; Mutation; Medulla oblongata; Magnetic resonance spectroscopy; Case reports

### Type II Alexander's disease: one case report

YUAN Yu-qing, ZHAN Qing-qing, XIE Liang

Department of Neurology; Jiangxi Key Laboratory of Neurological Tumors and Cerebrovascular Diseases; Jiangxi Health Commission Key Laboratory of Neurological Medicine; Institute of Neuroscience of Nanchang University, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: XIE Liang (Email: Ndefy14067@ncu.edu.cn)

Conflicts of interest: none declared

先证者 男性, 50 岁。因右下肢无力 6 个月, 加重伴左下肢无力 2 个月, 于 2021 年 5 月 10 日至我院就诊。2020 年 11 月无明显诱因出现右下肢无力, 尚可行走和上下楼梯, 行走百米后需稍作休息, 易疲劳, 偶有饮水呛咳, 无肢体麻木, 无头痛头晕, 无恶心不适, 未予重视。2021 年 3 月右下肢无力感加重, 行走费力, 有拖曳感, 逐渐出现左下肢无力, 双手持笔不稳, 2021 年 3 月 27 日至外院就诊, 头部 MRI 显示延髓萎缩、纤细(图 1a), 考虑“脊髓损伤”可能, 未予药物治疗。2021 年 5 月上述症状加重, 并伴有头晕、共济失调、言语不清, 为求进一步诊治至我院神经内科就诊, 门诊以“多系统萎缩? 炎性脱髓鞘性病变(待排)”收入院。先证者自发病以来, 食欲尚可, 日间精神尚可; 睡眠较差, 主要表现为睡眠维持困难和易醒, 一般 10~20 min 可入睡, 但睡眠维持困难, 夜间因小便间断觉醒 3~4 次, 醒后难以入睡, 持续 10 余年; 便秘 7~8 年, 且呈进行性加重; 自发病以来体重下降约 10 kg。3 年前有间断性饮水呛咳史, 无高血压及糖尿病等慢性疾病病史。父母

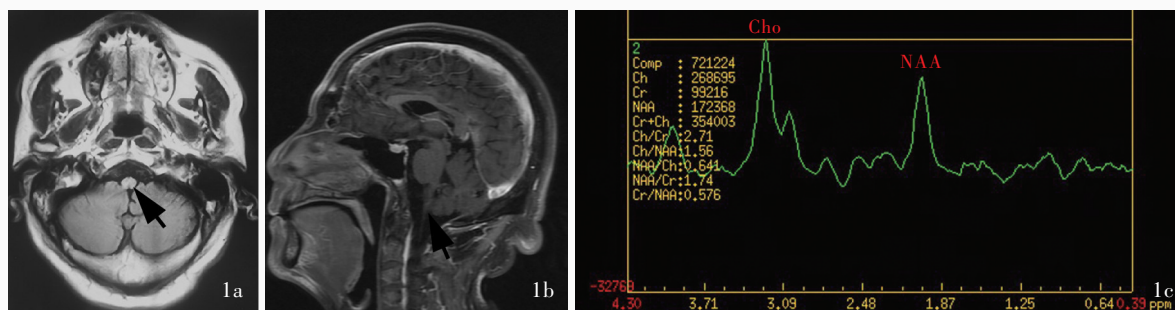
非近亲婚配, 父亲因脑梗死于 1997 年(62 岁)死亡; 母亲 85 岁, 身体健康; 有 3 位兄长, 大哥(II 2)60 岁, 有类似行走不稳和声音嘶哑、声调低沉症状, 发病时走路似踩棉花感, 目前瘫痪, 二哥(II 4)58 岁, 患脑梗死; 三哥(II 6)55 岁, 无类似上述症状; 育有 1 子 1 女, 其中儿子(III 9)24 岁, 女儿(III 10)26 岁, 均身体健康, 无类似症状。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 体温 36.3 °C、脉搏 82 次/min、呼吸为 20 次/min、血压为 125/77 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神经系统检查: 高级皮质功能正常, 构音欠清, 吞咽困难, 双侧软腭抬举无力, 双侧咽反射消失; 双眼水平凝视可见细微眼震; 双上肢近端肌力 5 级、远端 4 级, 双手笨拙, 右下肢近端肌力 2 级、远端 4 级, 左下肢近端肌力 3 级、远端 5 级, 四肢肌张力正常, 双上肢腱反射活跃, 双下肢腱反射亢进伴踝阵挛, 双侧 Babinski 征阴性。实验室检查均无异常。影像学检查: 头部 MRI 增强扫描显示延髓及上段颈髓萎缩, 延髓内可见斑点状无强化区, 考虑陈旧性病灶(图 1b); 磁共振波谱(MRS)显示延髓区胆碱(Cho)峰升高, N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰略降低, Cho/NAA 比值 < 2(图 1c); 动脉自旋标记(ASL)显示双侧大脑半球未见异常灌注, 延髓局部灌注降低, 代偿欠佳。基因检测: 经知情同意后对先证者及其大哥、二哥、儿子和女儿行全外显子组测序(WES), 采集上述家族成员静

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.014

作者单位: 330006 南昌大学第二附属医院神经内科 江西省神经系统肿瘤及脑血管疾病重点实验室 江西省神经医学重点实验室 南昌大学神经科学研究所

通讯作者: 谢亮, Email: Ndefy14067@ncu.edu.cn



Cho,胆碱;NAA,N-乙酰天冬氨酸

图1 头部影像学检查所见 1a 横断面 FLAIR 成像显示延髓萎缩(箭头所示) 1b 矢状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示延髓及颈髓萎缩(箭头所示) 1c MRS 显示延髓 Cho 峰升高, NAA 峰下降

**Figure 1** The imaging finding of head Axial FLAIR showed atrophy of medulla oblongata (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal fat suppression T<sub>1</sub>WI showed medulla oblongata and cervical medullary atrophy (arrow indicates, Panel 1b). MRS showed elevated Cho and decreased NAA of medulla oblongata (Panel 1c).

脉血 5 ml, 送检武汉康圣达医学检验所, 结果显示, 先证者及其大哥、儿子均存在 *GFAP* 基因外显子 8 c.1193C>T(p.Ser398Phe) 杂合突变(图 2a~2c), 即 *GFAP* 基因在第 1193 位核苷酸由胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T), 导致第 398 位氨基酸由丝氨酸突变为苯丙氨酸, 为致病性突变; 先证者二哥和女儿基因检测未见异常(图 2d, 2e)。结合上述检查结果, 先证者明确诊断为 II 型亚历山大病, 该家系明确诊断为 II 型亚历山大病家系(图 3)。住院期间治疗原则以脑保护、甲泼尼龙冲击治疗为主, 静脉滴注奥拉西坦 4 g/d(×3 d), 口服胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d), 静脉滴注甲泼尼龙 1000 mg/d(×3 d); 并辅以保护胃黏膜、补钾、补钙治疗, 静脉滴注雷贝拉唑 20 mg/d(×3 d), 口服氯化钾 0.50 g/次(3 次/d), 口服碳酸钙 D<sub>3</sub> 600 mg/d。共住院 12 天, 症状未见改善。出院后嘱其口服胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)。2022 年 2 月电话随访因药物疗效欠佳自行停药, 症状未见明显加重。

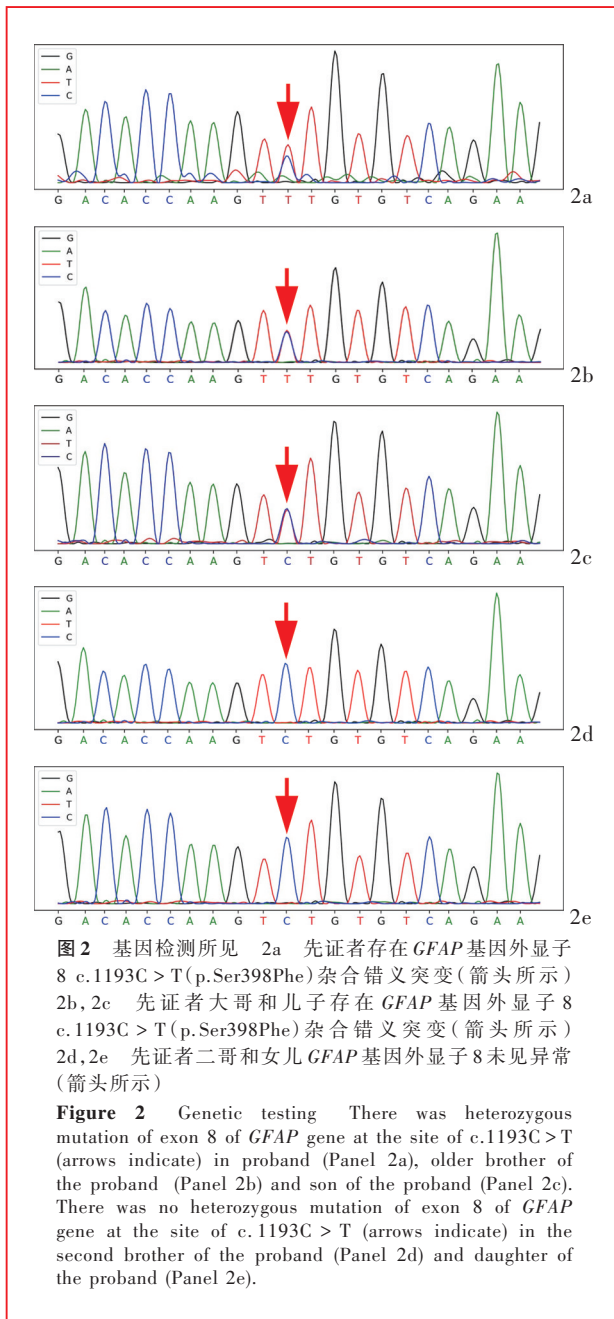
## 讨 论

亚历山大病是一种罕见的常染色体显性遗传性神经系统疾病, 由 *GFAP* 基因致病性变异所引起。最早于 1949 年被发现<sup>[1]</sup>。其主要的病理学表现为星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的大量累积和 Rosenthal 纤维的形成。Rosenthal 纤维是细胞内细胞质蛋白聚集体, 含有作为主要蛋白质的 GFAP 和小热休克蛋白[主要包括 αB-晶体蛋白和热休克蛋白 27(HSP27)], 以及其他几种不同数量的蛋白质如泛素、波形蛋白。Rosenthal 纤维可以出现在

星形胶质细胞体中, 但通常聚集在星形胶质细胞突起和末端、软脑膜下区和血管周围<sup>[2]</sup>。由于 GFAP 大量增殖, 可引起蛋白质积累的应激反应, 导致反应性星形胶质细胞增生, 致使机体重要的支持功能(如谷氨酸平衡、内环境稳态、能量供应等)中断、免疫反应(如细胞因子/趋化因子释放)发生以及造成神经毒性, 导致脑白质变性及髓鞘形成不足或脱髓鞘, 进而出现癫痫发作、自主神经功能障碍以及运动和认知功能障碍等表现<sup>[3]</sup>。

亚历山大病诊断的“金标准”是病理学检查(脑组织活检)和基因检测, 但因脑组织活检取材难度较大, 不易开展, 故明确诊断主要依靠基因检测。*GFAP* 基因致病性变异是目前 95% 的亚历山大病患者的唯一遗传原因, 主要但不完全在中枢神经系统星形胶质细胞中表达<sup>[4]</sup>。亚历山大病患者的大多数 *GFAP* 基因变异是由于外显子错义突变所导致, 但也有部分是由于 *GFAP* 基因外显子和内含子在转录过程中的异常剪接所致<sup>[5]</sup>。虽然基因检测可以明确诊断, 但存在费用昂贵、基层医院难以开展及结果回报时间较长等弊端, 故需要探寻更加便捷的诊断方法。

亚历山大病影像学诊断标准最早由 van der Knaap 等<sup>[6]</sup>于 2001 年提出, 以下 5 项符合其中 4 项可作为亚历山大病影像学确诊标准: (1) 额叶为主的广泛脑白质异常信号。(2) 脑室边缘 T<sub>1</sub>WI 信号强度增高, T<sub>2</sub>WI 信号强度降低。(3) 基底节区及丘脑异常信号。(4) 脑干异常信号, 尤其是中脑及延髓异常信号。(5) 脑室周围、额叶白质、视交叉、穹隆、基底节、丘脑、脑干及齿状核 1 个或多个结构增强扫描可见

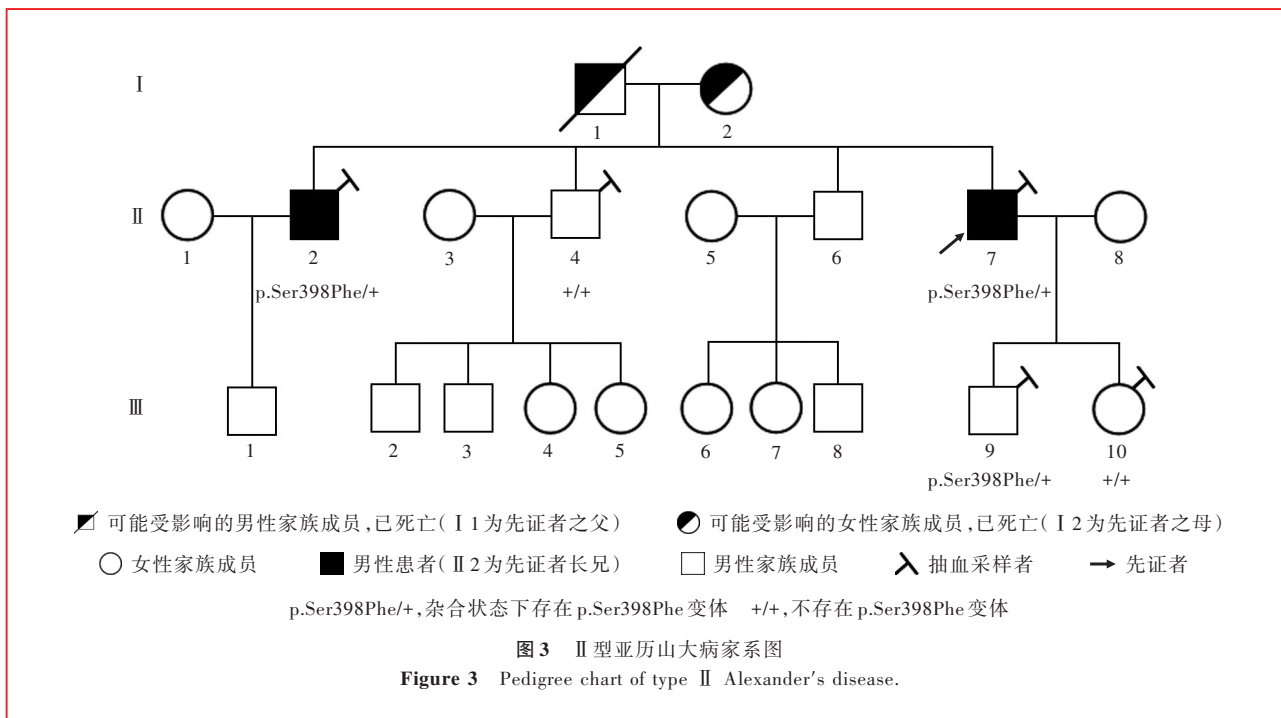


强化征象。以上影像学表现在婴儿亚历山大病患者中最为常见,而成人患者多表现为低位脑干至颈髓萎缩,即所谓的“蝌蚪”样萎缩<sup>[7-9]</sup>。2011年,Prust等<sup>[10]</sup>提出的亚历山大病分型标准是国内外学者常用的分型标准:分为I型和II型,I型特征为早发(通常在4岁以前)、癫痫发作、巨颅、发育迟缓、行走不稳、症状阵发性加重和典型脑白质病变;II型特点是可发生于任何年龄段、自主神经功能障碍、眼动异常、延髓症状和非典型MRI特征,并大部分无认知功能障碍或发育缺陷。该项标准主要是基于症状学特征进行的分型,本文先证者的临床特征符

合该标准的II型特点。日本常用的是Yoshida等<sup>[11]</sup>提出的诊断标准,即根据亚历山大病的神经系统表现和影像学表现提出新的诊断标准,分为脑型亚历山大病(1型)、球脊髓型亚历山大病(2型)和中间型亚历山大病(3型)。本文先证者神经系统表现和影像学表现均符合球脊髓型亚历山大病的诊断。但上述诊断标准中均未提及MRS的诊断作用,仅在2011年,Davison等<sup>[12]</sup>提出MRS是用于鉴别脑干病变的有力工具,该项研究发现,与胶质瘤相比,亚历山大病患者肿瘤病变代谢物谱中肌醇(mI)和甘油磷脂水平更高,但却并未对其余病变部位如脑白质病变、异常基底节等进行代谢物浓度评估。

为进一步明确II型亚历山大病患者的MRS表现,笔者检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)、中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)从2000年1月1日至2022年11月30日全球报道的亚历山大病病例报告,关键词设定为“Type II Alexander disease”、“Adult-onset Alexander disease”、“MRS”和“II型亚历山大病”、“成人型亚历山大病”、“磁共振波谱”。排除不能获得全文或非英语/汉语文献,共收集4篇相关文献<sup>[7,12-14]</sup>,共13例患者,加上本文先证者,共14例行MRS检查的II型或疑似II型亚历山大病患者。其中成人6例,儿童及青少年6例,2例未标明年龄;5例主要表现为下肢无力,行走不稳,2例主要表现为吞咽困难,构音障碍,1例表现为间歇性眩晕伴呕吐,6例未描述临床症状;头部MRI显示,7例延髓萎缩,6例以脑白质病变为主,1例可疑为脑肿瘤的髓质病变;所有患者均通过基因检测确诊,均未行脑组织活检。MRS显示,11例表现为NAA峰一定程度下降,Cho峰和mI峰一定程度上升,伴或不伴乳酸(Lac)峰、肌酸(Cr)峰上升;1例NAA峰下降,Cho峰上升、1例仅有mI峰的上升、1例所有代谢产物浓度均无变化(因不同病例采用的MRI扫描仪及使用的序列不同,故仅对代谢产物浓度的变化进行定性分析比较)。

MRS相对于结构MRI的优势在于,其可以直接比较病理或异常组织和正常组织的光谱;在疾病发展过程中,代谢产物浓度改变往往早于解剖结构的改变,因此MRS能够更早期、更敏感地反映疾病病理变化<sup>[15]</sup>。在正常大脑中,最显著的光谱峰来自2.02 ppm的NAA,成人大脑中NAA几乎仅存在于神经元,系神经元密度和活力的标志物,因此NAA水平降低表明神经元丢失。Cho主要来自作为膜合成



前体分子的磷酰胆碱和磷酰乙醇胺, 以及作为相应膜降解产物的甘油磷酰胆碱和甘油磷酰乙醇胺<sup>[16]</sup>, 其水平改变通常与细胞膜合成和降解过程相关<sup>[17]</sup>, 如在肿瘤性疾病中 Cho 水平明显上升<sup>[18]</sup>。mI 主要位于神经胶质细胞中, 是由神经胶质细胞合成的戊糖, 是星形胶质细胞的标志物<sup>[19]</sup>, mI 峰升高通常被认为是神经胶质增生的标志物<sup>[20]</sup>。上述 14 例患者中 11 例患者检测部位存在 NAA 峰降低, Cho 峰、mI 峰升高。NAA 峰降低伴 Cho 峰升高通常是脱髓鞘白质脑病的重要诊断标志物, 可能是病变部位发生炎症反应; 髓磷脂分解产物 (如甘油磷酸胆碱和磷酸胆碱) 的累积; 细胞膜合成和降解增加所致<sup>[21]</sup>。上述代谢产物水平变化表明被检部位存在神经元损伤及脱髓鞘改变, 并伴有星型胶质细胞增生, 这与亚历山大病的病理学机制相符合。值得注意的是, 本文先证者未见 mI 峰升高, 可能与未完善短回波时间 (TE) 的检查有关。

存在 NAA、Cho 和 mI 的代谢产物水平变化的疾病还包括脑肿瘤、脑白质病变、多系统萎缩、颅脑创伤等<sup>[15]</sup>, 需加以鉴别。(1) 脑肿瘤: 肿瘤组织通常表现为 Cho 峰升高和 NAA 峰降低<sup>[22-23]</sup>, Cho/NAA 比值的增大通常与肿瘤恶性程度相关。亚历山大病是一种星形胶质细胞疾病, 受影响白质的组织病理学显示积累 Rosenthal 纤维的星形胶质细胞增生和肥大。亚历山大病表现的肿瘤样病变与局限性或弥

漫性浸润性低级别胶质瘤在组织病理学上无太大区别<sup>[13]</sup>。但与真正的肿瘤过程不同, 亚历山大病的假瘤形式呈“自限性”, 并最终退化导致病变组织萎缩<sup>[13]</sup>。(2) 脑白质病变: 脱髓鞘性脑白质营养不良通常表现为 Cho 峰和 mI 峰升高, NAA 峰下降。如异染性脑白质营养不良的临床症状与亚历山大病相似, 但该病 MRI 以双侧大脑半球对称性白质病灶为主, 而 II 型亚历山大病 MRI 多表现为脑干“蝌蚪样”萎缩。(3) 多发性硬化: 多发性硬化是一种异质性复杂的自身免疫性疾病, 以中枢神经系统炎症、脱髓鞘和轴突变性为特征。多发性硬化患者 (如复发缓解型、继发进展型等) 灰质和白质 NAA 水平会有所下降<sup>[24]</sup>; 但多发性硬化临床症状多表现为空间和时间多发性, 且临床症状表现多样, 例如, 会存在感觉异常和视力下降, 且 MRI 无脑干“蝌蚪样”萎缩的典型特征。(4) 颅脑创伤: 颅脑创伤可导致广泛的代谢改变, NAA 水平在颅脑创伤患者中均持续降低, 而 Cho 和 mI 水平在中至重度颅脑创伤患者中升高; 与亚历山大病相比, 有明确的颅脑创伤病史<sup>[25]</sup>。以上疾病均可从病史、影像学检查或基因检测与亚历山大病加以鉴别。

综上所述, 本研究报道 1 例 II 型亚历山大病患者, 对存在肌无力、共济失调和延髓麻痹等症状, MRI 可见延髓或颈髓萎缩者, 需高度警惕 II 型亚历山大病之可能; 应进一步完善 MRS, 当提示 NAA 峰

下降,Cho 峰和 mI 峰升高时,强烈建议进行病理学检查或基因检测,以及早明确诊断。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant[J]. Brain, 1949, 72:373-381.
- [2] Sosunov A, Olabarria M, Goldman JE. Alexander disease: an astrocytopathy that produces a leukodystrophy[J]. Brain Pathol, 2018, 28:388-398.
- [3] Hagemann TL. Alexander disease: models, mechanisms, and medicine[J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 72:140-147.
- [4] Messing A. Alexander disease[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 148:693-700.
- [5] Helman G, Takanoashi A, Hagemann TL, Perng MD, Walkiewicz M, Woidill S, Sase S, Cross Z, Du Y, Zhao L, Waldman A, Haake BC, Fatemi A, Brenner M, Sherbini O, Messing A, Vanderver A, Simons C. Type II Alexander disease caused by splicing errors and aberrant overexpression of an uncharacterized GFAP isoform[J]. Hum Mutat, 2020, 41:1131-1137.
- [6] van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, Begeer JC, van Coster R, Barth PG, Thomas NH, Valk J, Powers JM. Alexander disease: diagnosis with MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22:541-552.
- [7] Farina L, Pareyson D, Minati L, Ceccherini I, Chiapparini L, Romano S, Gambaro P, Fancellu R, Savoirdo M. Can MR imaging diagnose adult-onset Alexander disease[J]? AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29:1190-1196.
- [8] Sun YC, Huang YN, Zhu H, Jin HQ, Li F, Wang ZX. Clinical and gene mutation analysis on Alexander's disease type II caused by a novel GFAP mutation[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 19:199-204.[孙云闯, 黄一宁, 朱慧, 金海强, 李凡, 王朝霞. GFAP 基因新突变致罕见表现的亚历山大病临床及基因突变分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:199-204.]
- [9] Miao M, Zhang TX, Li Y, Liang B, Zhao YY, Zhao CP, Yan CZ. Clinical analysis of type II Alexander disease and literature review[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2021, 54:470-478.[苗萌, 张同霞, 李岩, 梁兵, 赵玉英, 赵翠萍, 焉传祝. 亚历山大病 II 型临床特点分析并文献复习[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54:470-478.]
- [10] Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Reddy A, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, Takiyama Y, Wakabayashi K, Gorospe JR, Vanderver A. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease[J]. Neurology, 2011, 77:1287-1294.
- [11] Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M; Alexander Disease Study Group in Japan. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis[J]. J Neurol, 2011, 258:1998-2008.
- [12] Davison JE, Davies NP, English MW, Philip S, MacPherson LK, Gissen P, Peet AC. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnostic evaluation of brainstem lesions in Alexander disease[J]. J Child Neurol, 2011, 26:356-360.
- [13] van der Voorn JP, Pouwels PJ, Salomons GS, Barkhof F, van der Knaap MS. Unraveling pathology in juvenile Alexander disease: serial quantitative MR imaging and spectroscopy of white matter[J]. Neuroradiology, 2009, 51:669-675.
- [14] Casanovas C, Verdura E, Vélez V, Schlüter A, Pons-Escoda A, Homedes C, Ruiz M, Fourcade S, Launay N, Pujol A. A novel mutation in the GFAP gene expands the phenotype of Alexander disease[J]. J Med Genet, 2019, 56:846-849.
- [15] Ratai EM, Gilberto González R. Clinical magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 135:93-116.
- [16] Brockmann K, Dechent P, Meins M, Haupt M, Sperner J, Stephani U, Frahm J, Hanefeld F. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in infantile Alexander disease[J]. J Neurol, 2003, 250:300-306.
- [17] Fujima N, Carlota Andreu-Arasa V, Barest GD, Srinivasan A, Sakai O. Magnetic resonance spectroscopy of the head and neck: principles, applications, and challenges[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2020, 30:283-293.
- [18] Weinberg BD, Kuruva M, Shim H, Mullins ME. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: from diagnosis to treatment[J]. Radiol Clin North Am, 2021, 59:349-362.
- [19] Scheau C, Preda EM, Popa GA, Ghergus AE, Capsa RA, Lupescu IG. Magnetic resonance spectroscopy: a non-invasive method in evaluating focal and diffuse central nervous system disease[J]. J Med Life, 2012, 5:423-427.
- [20] Tomiyasu M, Harada M. In vivo human MR spectroscopy using a clinical scanner: development, applications, and future prospects[J]. Magn Reson Med Sci, 2022, 21:235-252.
- [21] Bizzi A, Castelli G, Bugiani M, Barker PB, Herskovits EH, Danesi U, Erbetta A, Moroni I, Farina L, Uziel G. Classification of childhood white matter disorders using proton MR spectroscopic imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29:1270-1275.
- [22] Martucci M, Russo R, Giordano C, Schiarelli C, D'Apolito G, Tuzza L, Lisi F, Ferrara G, Schimperna F, Vassalli S, Calandrelli R, Gaudino S. Advanced magnetic resonance imaging in the evaluation of treated glioblastoma: a pictorial essay[J]. Cancers (Basel), 2023, 15:3790.
- [23] Gonçalves FG, Chawla S, Mohan S. Emerging MRI techniques to redefine treatment response in patients with glioblastoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52:978-997.
- [24] Swanberg KM, Landheer K, Pitt D, Juchem C. Quantifying the metabolic signature of multiple sclerosis by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: current challenges and future outlook in the translation from proton signal to diagnostic biomarker[J]. Front Neurol, 2019, 10:1173.
- [25] Joyce JM, La PL, Walker R, Harris AD. Magnetic resonance spectroscopy of traumatic brain injury and subconcussive hits: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Neurotrauma, 2022, 39:1455-1476.

(收稿日期:2024-01-29)

(本文编辑:袁云)