

## 亚历山大病 I 型 2 例并文献复习

石中南, 郭 虎, 金 波\*

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 亚历山大病; 脑白质病; 胶质纤维酸性蛋白基因

[中图分类号] R748

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1663-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181142

亚历山大病(Alexander disease, AxD)是由编码星形胶质细胞特有的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)基因突变导致的罕见常染色体显性遗传性白质脑病。2011年提出的分型标准将AxD分为I型和II型<sup>[1]</sup>。本文报道2例I型AxD,并复习相关文献,总结I型AxD的临床特征、头颅影像学及预后,以提高临床医生对该病的认识。

### 1 病例资料

病例1,男,4岁4个月,南京医科大学附属儿童医院初诊年龄1岁10个月。就诊时主要临床表现为:①精神运动发育迟滞:1岁时家长发现患儿运动及语言发育迟缓,独坐不稳,可逗笑,但与人交流时反应迟钝,在当地医院进行康复训练治疗。3岁时能独走,但易摔倒,可说2~3字,语速慢、构音不清;②癫痫发作:患儿6月龄时出现癫痫发作,表现为双眼上翻,四肢抖动,意识丧失,伴或不伴口唇绀、口吐白沫,持续1~10 min不等,至就诊时共发作10余次,每次发作时均伴发热,体温38.0~39.5℃。就诊时查体:头围48.9 cm,咽反射存在,面容对称,伸舌居中,眼球各方向活动正常,无眼球震颤,四肢肌力V级,肌张力稍高,双侧肱二、三头肌腱反射活跃,双侧膝腱反射活跃,双侧踝阵挛、Hoffmann征、Babinski征阴性。指鼻试验、跟-膝-胫试验不能配合。出生史无特殊。患儿父母及18个月弟弟均体健。头颅MRI示双侧额颞顶枕叶及侧脑室旁多发异常信号,T1呈低信号,T2高信号(图1A、B)。GFAP基因测序发现新生杂合错义突变c.236G>A(p.Arg79His)(图

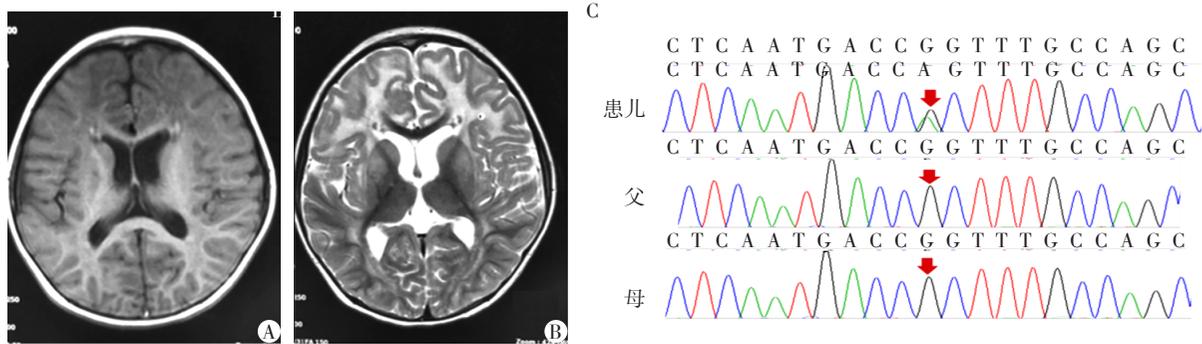
1C),已有文献报道具有致病性<sup>[2]</sup>。随访发现近18个月患儿出现下肢乏力,常于行走后下肢发软,易跌倒,有吞咽困难、语音低弱、构音不清,于感染后可加重,感染控制后不能恢复至感染前状态,呈发作性加重现象,仍伴有抽搐发作,未口服药物控制。

病例2,女,4岁1个月,南京医科大学附属儿童医院初诊年龄3岁1个月。就诊时主要临床表现:①运动发育迟滞:患儿2岁时扶走,2岁3个月独走,但步态不稳,易摔倒,语言发育尚可,18个月会说2~3字,目前会说句子,发音清晰。曾于当地医院康复训练治疗;②阵发性干呕,偶有呕吐胃内容物,感染后明显,感染控制后症状消失。就诊时查体:头围50.5 cm,咽反射存在,面容对称,伸舌居中,眼球各方向活动正常,无眼球震颤,四肢肌力V级,肌张力正常,双侧肱二、三头肌腱反射活跃,双侧膝腱反射活跃,双侧踝阵挛、Hoffmann征、Babinski征阴性。指鼻试验及跟-膝-胫试验阳性。患儿出生史无特殊,其母幼时有热性惊厥史,共发作2次,5岁后无抽搐发作,父亲及哥哥体健。头颅MRI示双侧大脑半球脑白质病变伴基底节及丘脑区异常信号;胼胝体不均匀变薄;两侧脑室前脚受压变窄,双侧脑室体后部饱满,右侧脑室三角区边缘欠光整;透明隔腔可见(图2A~C)。GFAP基因测序发现新生杂合错义突变c.716G>A(p.Arg239His)(图2D),既往文献报道具有致病性<sup>[3]</sup>。目前患儿运动功能有所提高,行走步态稳,可以跑、跳,但易疲劳;认知功能正常,目前仍在康复训练,未口服药物治疗。

以“亚历山大病 I 型”或“亚历山大病婴儿型”为关键词,在万方数据、中国全文数据库检索国内文献,搜索到相关报道24篇66例,其中基因确诊且资料完整46例。以“Alexander Disease”AND“GFAP”

[基金项目] 南京市卫生局课题(YKK14121)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13182852157@163.com



A、B: 病例1患儿头颅MRI示双侧额颞顶枕叶及侧脑室旁白质异常信号;A:T1呈低信号;B:T2高信号;C: 患儿及父母GFAP基因测序图, 患儿中箭头所示为突变位点[GFAP: chr17:42992619; NM\_001131019; c.236G>A(p.Arg79His)], 其父母相同位点(箭头所示)未见突变。

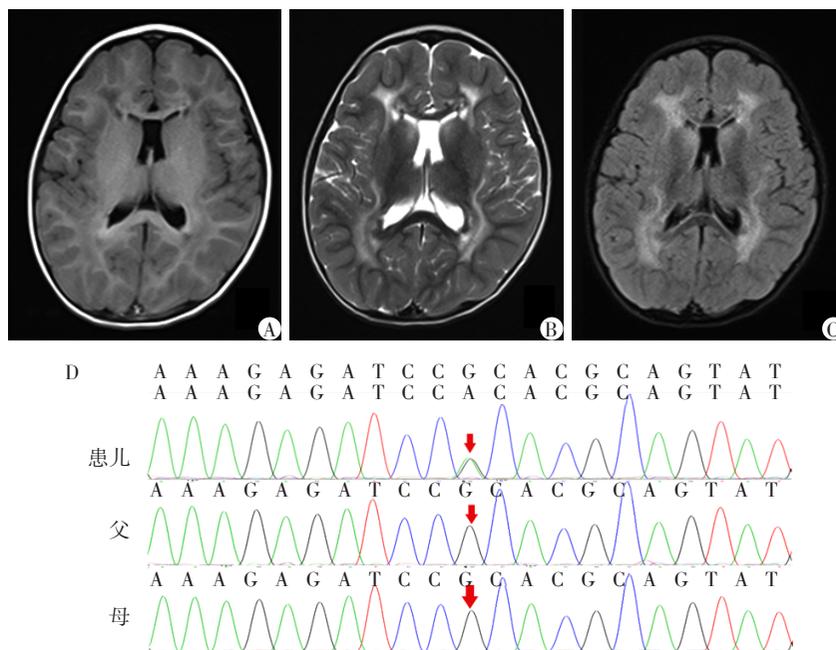
图1 病例1患儿头颅MRI及GFAP基因测序图

AND “Type I” OR “Infantile” OR “Early onset” 为关键词在 NCBI、Embase、SciSearch、PubMed 等数据库中检索到相关文献 31 篇 43 例, 其中基因确诊且资料完整 14 例。文献报道的 60 例病例<sup>[4-21]</sup>临床表现与我院 2 例患儿临床表现相似, 主要为头围均增大、伴或不伴认知功能障碍的运动发育落后 45 例、癫痫发作 40 例; 除以上特征外, 23 例患儿病程中有发作性加重现象, 8 例患儿出现脑干症状; 36 例患儿病理征阳性、肌张力增高及腱反射亢进; 所有病例头颅 MRI 均提示脑白质异常信号, 随访时间 3~25 年不等, 末次随访时存活病例 56 例, 均有运动功能不同程度倒退, 其中 29 例仍有频繁癫痫发作, 7 例呈痉挛

性瘫痪状态需完全卧床, 2 例需呼吸机支持。5 例死亡, 4 例因长期卧床后继发肺部炎症死亡, 1 例 17 岁时猝死。几乎所有患儿确诊前曾因精神运动发育落后反复就诊, 并行康复训练, 因康复效果不佳或出现癫痫发作后行头颅影像学检查提示脑白质病变, 后进一步行基因检查明确诊断。

## 2 讨论

AxD 是一种罕见的累及中枢神经系统星形胶质细胞的脑白质病, 临床表现为精神运动发育迟滞、头围增大、癫痫发作、脑干症状、共济失调及神经系统的退行性病变等<sup>[1]</sup>。AxD 分为 I 型和 II 型, I 型



A~C: 病例2患儿头颅MRI示双侧大脑半球脑白质病变伴基底节及丘脑区异常信号;A:T1W1 双侧大脑半球脑白质带状稍低信号;B: T2W1 双侧大脑半球脑白质带状高信号, 双侧丘脑及基底节区稍肿胀;C: FLAIR 相病灶信号偏高;D: 图中患儿箭头所示为突变位点[GFAP: chr17:42990701; NM\_001242376c.716G>A(p.Arg239His)], 其父母相同位点(箭头所示)未见突变。

图2 病例2患儿头颅MRI及GFAP基因测序结果

占60%, II型占40%,诊断主要依据临床表现与典型头颅MRI及GFAP基因检测<sup>[2]</sup>。II型AxD发病晚,临床表现为球麻痹或假性球麻痹、下肢运动障碍、锥体束征,而I型AxD发病年龄相对早,大多起病年龄<4岁,常见临床表现为发育迟滞、癫痫发作、头围增大等,因其起病隐匿,早期可只表现为精神运动发育落后<sup>[21]</sup>,容易被误诊,导致患儿四处就医却不能明确诊断,甚至错过遗传咨询时机。

本文2例患儿4岁以内起病,均有发育迟滞、头围偏大表现,头颅MRI提示脑白质异常信号,符合I型AxD临床特点。复习文献发现,除以上表现外,I型AxD可出现癫痫发作及脑干症状<sup>[4-10,12-13,21]</sup>,部分患儿病程中可出现发作性加重现象,表现为外伤或感染后运动发育倒退、精神萎靡、吞咽困难等,诱因去除后可缓慢恢复,部分不能恢复至感染前<sup>[10,12-14,16,21]</sup>。AxD的MRI有一定特异性,满足以下4项者为典型病例<sup>[1]</sup>:①以额叶为主的广泛对称性的大脑白质异常信号;②累及基底节和丘脑,表现为肿胀、萎缩或异常信号;③脑干信号异常,中脑和延髓易受累;④脑室周围白质在T1加权像呈低信号,在T2加权像呈高信号;⑤增强可见脑室周围、额叶白质、视交叉、穹窿、基底节、丘脑、齿状核和脑干等1个或多个结构可被强化。既往研究认为I型AxD头颅MRI多呈典型改变,II型AxD头颅MRI多不典型,但本文2例患儿头颅MRI结果均不典型,可能与病程短有关,复习文献发现1/6患儿头颅MRI改变不典型<sup>[4-21]</sup>,提醒临床医生对于起病年龄早的疑似患儿,即使头颅MRI改变不典型亦要考虑该病可能,除定期随访头颅MRI外,尽早行基因检查有助明确诊断。GFAP基因为AxD已知的唯一致病基因,目前全球报道GFAP基因突变绝大多数为杂合错义突变,p.Arg239、p.Arg79、p.Arg88和p.Arg416是GFAP常见氨基酸改变位点<sup>[21]</sup>,本文2例患儿GFAP氨基酸改变位点分别为p.Arg239、p.Arg79。Rodriguez等<sup>[22]</sup>研究发现p.Arg79改变的病例临床表型均相对较轻,头围多无明显增大,运动倒退相对缓慢,存活时间长,而p.Arg239改变的病例临床表型相对较重,有明显的精神运动发育迟缓及头围进行性增大,早期即可出现认知、运动倒退及呼吸困难。本文病例1临床表型较病例2相对重,说明GFAP氨基酸改变位点并不能完全预测AxD临床表型轻重。

I型AxD预后不良,随访发现1例患儿近18个月出现下肢乏力、吞咽困难等表现,虽另1例目前康复训练后运动功能有所改善,但复习文献发现随着

时间延长,所有患儿均有不同程度的运动功能倒退,部分患儿呈痉挛性瘫痪状态,甚至需呼吸机支持<sup>[10-14,21]</sup>,长期卧床可并发反复肺部感染导致死亡<sup>[3,21]</sup>,存活患儿亦多伴有频繁癫痫样发作,文献报道除1例患儿予“丙戊酸、奥卡西平、左乙拉西坦”口服后发作控制以外<sup>[12]</sup>,其他病例经“丙戊酸、苯巴比妥、奥卡西平、氯硝西洋”等1~3种药物联合治疗后均控制不佳<sup>[5-10,12-14,21]</sup>。目前该病无特异性治疗方案,多采用对症治疗延缓病情进展<sup>[19]</sup>。

总之,由于I型AxD具有起病隐匿的特点,临床发现精神运动发育落后伴头围偏大的患儿,应进一步完善头颅MRI检查,发现脑白质病变的患儿,要警惕I型AxD,尽早完善基因检测。尽早确诊虽不能改变长期预后,但通过积极对症治疗及早期康复训练,以及长期慢性疾病管理,在一定程度上可以改善患儿及其家长的生活质量,且有利于遗传咨询,避免同一家庭再次生育AxD患儿。

#### [参考文献]

- [1] Zang L, Wang J, Jiang Y, et al. Follow-up study of 22 Chinese children with Alexander disease and analysis of parental origin of de novo GFAP mutations [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(4): 183-188
- [2] Shiroma N, Kanazawa N, Kato Z, et al. Molecular genetic study in Japanese patients with Alexander disease: a novel mutation, R79L [J]. *Brain Dev*, 2003, 25(2): 116-121
- [3] Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 117-120
- [4] Kumar KJ, Suryaprakash H, Manjunath VG, et al. Infantile alexander disease: a rare leukodystrophy [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2012, 7(2): 117-119
- [5] Torisu H, Yoshikawa Y, Yamaguchi-Takada Y, et al. Alexander disease with mild dorsal brainstem atrophy and infantile spasms [J]. *Brain Dev*, 2013, 35(5): 441-444
- [6] Ramesh K, Sharma S, Kumar A, et al. Infantile-onset Alexander disease: a genetically proven case with mild clinical course in a 6-year-old Indian boy [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(3): 396-398
- [7] Nishri D, Edvardson S, Lev D, et al. Diagnosis by whole exome sequencing of atypical infantile onset Alexander disease masquerading as a mitochondrial disorder [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(4): 495-501
- [8] Khanlou N, Mathern GW, Mitchell WG, et al. Cortical dysplasia with prominent rosenthal fiber formation in a case of intractable pediatric epilepsy [J]. *Hum Pathol*, 2009,

- 40(8):1200-1204
- [9] Esmer C, Villegas-Aguilera M, Morales-Ibarra JJ, et al. An atypical presentation of infantile Alexander disease lacking macrocephaly [J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2017, 73(3):196-201
- [10] Shiihara T, Yoneda T, Mizuta I, et al. Serial MRI changes in a patient with infantile Alexander disease and prolonged survival[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(7):604-607
- [11] Matsumoto A, Tulyeu J, Furukawa R, et al. A case of severe Alexander disease with de novo c. 239 T>C, p. (F80S), in GFAP[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(7):587-591
- [12] Liang JS, Lin LJ, Lin HC, et al. An unusual GFAP mutation in a Taiwanese child with infantile Alexander disease [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017. [2018-09-26]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875-9572\(17\)30585](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875-9572(17)30585). doi:10.1016/j.pedneo.2017.12.009
- [13] Ashrafi MR, Tavasoli A, Aryani O, et al. Alexander disease: report of two unrelated infantile form cases, identified by GFAP mutation analysis and review of literature; the first report from Iran[J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(4):481-484
- [14] Goyal M, Mehndiratta S, Faruq M, et al. Infantile onset Alexander disease with normal head circumference: a genetically proven case report[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11):PD03-PD04
- [15] Dlamini N, Du Plessis V. MRI diagnosis of infantile Alexander disease in a 14 month old African boy[J]. *J Radiol Case Rep*, 2016, 10(10):7-14
- [16] Dotti MT, Buccoliero R, Lee A, et al. An infantile case of Alexander disease unusual for its MRI features and a GFAP allele carrying both the p.Arg79His mutation and the p.Glu223Gln coding variant[J]. *J Neurol*, 2009, 256(4):679-682
- [17] Bonthius DJ, Karacay B. Alexander disease: a novel mutation in GFAP leading to epilepsy partialis continua[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7):869-872
- [18] 麻宏伟, 吕峻峰, 姜俊, 等. 一例婴儿型亚历山大病胶质细胞原纤维酸性蛋白基因突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(1):79-81
- [19] 陶毅, 刘韬, 赵明伦. 亚历山大病一例[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(5):381-382
- [20] 唐章龙, 刘影, 金基福, 等. 婴儿型亚历山大病一例三年随访报告[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2011, 19(3):217-220
- [21] 班婷婷, 吴晔, 张仲斌, 等. 基因确诊的43例I型亚历山大病的自然病程特点与基因型分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(7):504-508
- [22] Rodriguez D, Gauthier F, Bertini E, et al. Infantile Alexander disease: spectrum of GFAP mutations and genotype-phenotype correlation [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(5):1134-1140
- [收稿日期] 2018-06-20

(上接第1658页)

的住院和检查,便于指导临床晕厥患者的管理。

#### [参考文献]

- [1] Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(21):1883-1948
- [2] Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders[J]. *Heart*, 2000, 83(5):564-569
- [3] Waks JW, Fein AS, Das S. Wide complex tachycardia recorded with a smartphone cardiac rhythm monitor [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(3):437-439
- [4] Sulke N, Sugihara C, Hong P, et al. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial [J]. *Europace*, 2016, 18(6):912-918
- [5] Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, et al. Temporal relationship of asystole to onset of transient loss of consciousness in tilt-induced reflex syncope [J]. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2017, 3(13):1592-1598
- [6] Whittaker RG. Video telemetry: current concepts and recent advances[J]. *Pract Neurol*, 2015, 15(6):445-450
- [7] Numeroso F, Mossini G, Giovanelli M, et al. Short-term prognosis and current management of syncopal patients at intermediate risk: results from the IRiS (intermediate-risk syncope) study [J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23(8):941-948
- [8] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41):2793-2867
- [9] Canzoniero JV, Afshar E, Hedian H, et al. Unnecessary hospitalization and related harm for patients with low-risk syncope [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(6):1065-1067
- [收稿日期] 2018-09-13