

婴儿神经轴索营养不良 1 例并文献复习

Infantile neuroaxonal dystrophy: report of one case and literature review

江露,覃文华,覃罗晓,吴美仙,韦洁如,韦兴勤(广州市妇女儿童医疗中心柳州医院,广西柳州 545616)

JIANG Lu, QIN Wen-hua, QIN Luo-xiao, WU Mei-xian, WEI Jie-ru, WEI Xing-qin

(Guangzhou Women and Children's Medical Center Liuzhou Hospital, Liuzhou Guangxi 545616, China)

[关键词] 神经轴突营养不良;磁共振成像

[中图分类号] R745.1;R445.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-1062(2024)10-0748-03

DOI:10.12117/jccmi.2024.10.015

婴儿神经轴索营养不良 (Infantile neuroaxonal dystrophy, INAD) 是 1952 年由 Seitelberger 最先报道的一种临床上罕见的中枢和周围神经系统的轴索皆可累及的常染色体隐性遗传性疾病,直至 2006 年才确定该病的唯一致病基因为 PLA2G6 基因^[1],目前中国仅报道 40 余例。现分析总结我院诊疗的 1 例 INAD 患儿的临床表现、头颅影像特征及基因检测,提高影像科医生对该病的认识。

病例 男,23 月龄,因“运动发育落后 1 年余,发育倒退 4 月”入院。表现为 3 月不能抬头,4 月不能翻身,6 月不能独坐,1 岁不能独站,1 岁 3 月不能独走,伴语言发育落后,至今无语言,不会有意识叫“爸妈”,手眼协调差,不能自主进食,吞咽功能差,以进食碎末状质软食物为主,认知差,不能听懂日常指令。患儿 4 月前出现发育倒退,主要表现为运动能力较前倒退,四肢活动较前逐渐减少,活动变慢,现扶走不能站直,坐位前倾体位,曾就诊外院完善相关检查并行康复训练,仍有持续缓慢发育倒退现象。

查体:体温 36.5℃,心率 110 次/分,呼吸节律 32 次/分,血压 94/59 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa),身高 80.4 cm (< 3rd),体质量 9 kg (< 3rd)。营养欠佳,神志清醒,精神尚可。脊柱四肢:脊柱无正常生理弯曲,活动无受限;各关节自主活动正常。高级认知功能:神志清醒,精神状态不佳,无法对答,查体不配合。颅神经检查:双眼窝无凹陷,瞳孔对光反射灵敏。专科查体:神清,精神可,反应慢,不能对答。膝腱反射可引出,巴氏征阳性。运动系统:体位转换缓慢不协调,可翻身,弓

背坐需上肢支撑,不能主动抓站,扶物站立时间短,屈髋屈膝,不能扶行。

辅助检查:量表评估:Gesell 评分:适应性发育商 43 分,大运动发育商 33 分,精细动作发育商 41 分,语言发育商 35 分,个人-社交发育商 36 分,提示大运动、语言、个人-社交重度发育迟缓,适应性、精细动作中度发育迟缓。Peabody 运动量表 51-61-51;S-S 语言迟缓量表:处于第一阶段,相当年龄低于 1 岁 6 月;口部运动功能评估:饮水呛咳,口腔低敏,下颌、唇部 2 级水平,舌部 1 级水平。脑电图:睡醒各期双侧额、中央区较多左右同步或不同步尖波、尖慢波散发或阵发,右侧著,睡眠期著。

患儿 3 月前头颅 MRI 示双侧苍白球肿胀伴异常信号(图 1,2),小脑蚓部未见明显异常(图 3)。患儿经治疗后复查头颅 MRI 示原双侧苍白球肿胀程度较前减轻,异常信号基本吸收(图 4,5),小脑蚓部体积较前稍缩小,小脑幕裂、叶间裂及枕下裂较前稍增宽、加深(图 6)。患儿间隔 1 月余复查头颅 MRI 示双侧小脑半球脑沟、脑裂较前增宽、加深(图 7);小脑蚓部体积较前缩小,脑沟裂较前增宽加深,颅后窝池宽大(图 8)。

基因检测结果分析:检测到先证者 PLA2G6 基因存在 1 个致病变异(图 9):其中来源先证者突变位点是 NM_003560.4:exon5:c.668C>A (P.Pro223Gln) 基因发生突变。该基因编码的蛋白质是 A2 磷脂酶,它是一类催化从磷脂中释放脂肪酸的酶,编码的蛋白质可能在葡萄糖重塑的 B 细胞中的磷脂重塑,花生四烯酸释放,白三烯和前列腺素合成,fas

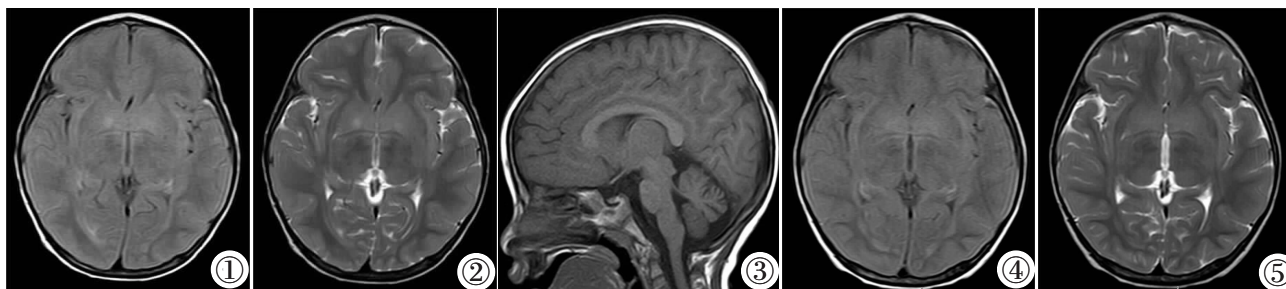


图 1 T₂FLAIR 像轴位:双侧苍白球肿胀,双侧苍白球区斑片状 T₂FLAIR 像高信号,边缘模糊。图 2 T₂WI 轴位:双侧苍白球肿胀,双侧苍白球区斑片状 T₂WI 高信号,边缘模糊。图 3 T₁WI 矢状位:小脑蚓部体积未见明显异常,小脑幕裂、叶间裂及枕下裂未见增宽、加深。图 4 T₂FLAIR 像轴位:双侧苍白球略肿胀,双侧苍白球区斑片状 T₂FLAIR 像高信号基本吸收。图 5 T₂WI 轴位:双侧苍白球略肿胀,双侧苍白球区斑片状 T₂WI 高信号基本吸收。

[收稿日期] 2024-01-08;[修回日期] 2024-02-04

[作者简介] 江露(1989-),女,广西柳州人,主治医师。E-mail:1306899724@qq.com

[通信作者] 覃文华,广州市妇女儿童医疗中心柳州医院,545616。E-mail:lzqwh267@126.com

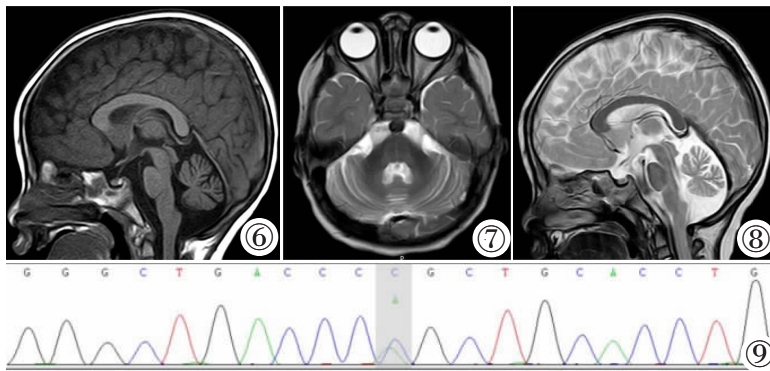


图 6 T₁WI 矢状位:小脑蚓部体积稍缩小,小脑幕裂、叶间裂及枕下裂稍增宽、加深。图 7 T₂WI 轴位:小脑蚓部体积稍缩小,两侧小脑半球脑沟裂稍增宽、加深。图 8 T₂WI 矢状位:小脑幕裂、叶间裂及枕下裂增宽、加深,颅后窝池宽大。图 9 患儿 PLA2G6 基因突变位点序列图。PLA2G6 基因突变位点是 NM_003560.4:exon5:c.668C>A (P.Pro223Gln)。

介导的细胞凋亡以及跨膜离子通量中起作用,该基因(NM_003560.4)的 17 个外显子能编码 806 个氨基酸^[2]。先证者相关家系增强全外显子组检测提示:PLA2G6 基因突变的位点为 Chr22:38140111-38140111,遗传模式来自于先证者父亲及母亲常染色体隐性遗传。根据 ACMG 指南,该变异在人群中分布率极低,为致病变异,符合 INAD 的诊断。

讨论 INAD 又称为神经退行性病伴脑铁沉积症 2A 型,其特征是在出生后的头两年内发病,死亡年龄基本不超过 10 岁。该病临床表现包括:发育倒退或迟缓,进行性精神运动异常,全身肌无力,步态不稳,肢体运动不协调,肌张力高,腱反射亢进、躯体肌张力低,上下肢痉挛性瘫痪,深反射亢进,神经反射消失,精神发育迟滞,癫痫,视神经异常等,甚至可能发生自主神经功能损伤,神经轴索损伤,小脑萎缩,神经元的丢失,胶质细胞的增生,轴突营养不良、肿胀或增厚,且在患者周围组织中可以发现特征性的球状体。INAD 病程发展后期死亡原因常由于吞咽功能障碍导致的吸入性肺炎而引起肺部感染或发育性营养不良。

INAD 致病基因是患者的 PLA2G6 基因发生变异^[3]。PLA2G6 基因还与常染色体隐性帕金森病 14 型、大脑铁沉积型神经退行性病变 2B 型相关,并非所有患者的 PLA2G6 基因发生变异就诊断为 INAD,确诊需结合典型的临床表现、基因检测及头颅影像学特征。

INAD 的头颅 MRI 表现为小脑萎缩伴 T₂ 加权像小脑皮质信号增高,部分病例可见苍白球及基底节区异常信号^[4],脑白质周围异常信号,随病程进展,铁质于基底节区逐渐沉积,基底节区 T₂WI 序列呈对称性低信号,疾病晚期可出现大脑半球、胼胝体及脑干萎缩。

INAD 临床诊断要素包括^[5-7]:①发病高峰年龄在生后半年至两岁期间,一般不超过三岁;②智力及神经运动系统发育倒退;③对称性肌张力增高,腱反射亢进、躯干肌张力降低;④病程进展期表现为屈肌张力增大,肩内收、肘腕关节弯曲、手指弯曲握拳以及拇指内收,视力受损,呆滞等;⑤辅助检查:肌电图出现神经源性轴索损伤为主的电位图,但电位图传导速度多无异常;头颅 MRI 表现为以小脑蚓下部萎缩为著的广泛性小脑萎缩,可伴两侧小脑半球皮层下 T₂WI 信号增高,部分病例两侧侧脑室后方髓质区 T₂WI 信号增高,苍白球区及小脑齿状核也可出现异常信号;⑥神经病理组织活检:外周及中枢神经呈球样体性轴索损伤;临床确诊 INAD 需结合上述诊断要素及基因检测。

该患儿临床特点为慢性倒退性病程,语言、运动及神经系统均减退,现扶走不能站直,坐位前倾体位,反应慢,不能

对答,巴氏征阳性,体位转换缓慢不协调,可翻身,弓背坐需上肢支撑,不能主动抓站,扶物站立时间短,屈髋屈膝,不能扶行。Gesell 评分提示大运动、语言、个人-社交重度发育迟缓,适应性、精细动作中度发育迟缓。该患儿初次入院头颅 MRI 检查提示苍白球区肿胀伴异常信号,小脑未见萎缩征象;经对症治疗后 27 天后复查头颅 MRI 发现小脑蚓部脑沟裂稍增宽、加深;出院后 1 月余返院复查头颅 MRI 示小脑萎缩程度进一步加重。根据该患儿头颅影像学表现推测该病的小脑萎缩呈进行性进展,且速度快。患儿苍白球区呈高信号与朱柳杰等^[8]报道的 1 例 INAD 患儿的头颅 MRI 影像相符,且该文献报道 INAD 起病时间越晚,小脑萎缩程度越轻,本例患儿起病时间相对于诊断标准中的起病高峰年龄时间较晚,其小脑呈轻度萎缩,与该文献报道结论相符。对于 INAD 的确诊,该患儿发病年龄、临床特点、基因检测结果及影像特征有充分的诊断依据。

INAD 应与 PLA2G6 基因相关型疾病鉴别:①大脑铁沉积型神经退行性病变 2B 型,该病是一种常染色体隐性神经退行性疾病。临床特征为生后 3 年内起病,平均年龄 4~6 岁,表现为进行性智力及运动倒退,平视追踪障碍,眼跳异常,眼球震颤,视神经萎缩,喂养困难,仰趾内翻足,小脑及步态共济失调,辨距不良,胆总管闭锁,意向性震颤,锥体外系特征,四肢舞蹈病,逐渐失去运动控制,肌张力障碍,构音障碍,运动迟缓,肌张力增高,痉挛状态,起病数年内丧失独立行走能力,足底伸肌反应,语言延迟,癫痫发作,认知衰退,小脑萎缩。MRI 显示小脑萎缩、苍白区“虎眼”征^[9]。该病与 INAD 临床特征虽有诸多重叠之处,但鉴别两者可从发病高峰年龄、颅脑磁共振表现及临床特征进行分析。②常染色体隐性帕金森病 14 型,该病表现包括面具面容、攻击性行为、抑郁、认知衰退、帕金森症、锥体外系征;运动迟缓笨拙、静止震颤、构音障碍、肌强直、肌张力障碍、姿势不稳、僵硬的步态^[10]等,年轻时发病,进程迅速,颅脑影像表现为额颞叶萎缩为著。INAD 患者与帕金森患者在临床表现、发病年龄以及影像学特征方面较易鉴别。

当发现患儿具有发育落后或倒退、神经运动系统异常等临床症状,且头颅 MRI 表现为小脑萎缩伴小脑灰质 T₂WI 加权相信号增高、苍白球或基底节区信号异常等影像学征象,应考虑此疾病,通过完善基因检测可进行确诊。

[参考文献]

[1]马秀伟,朱丽娜,辜蕊洁,等. 婴儿神经轴索营养不良 1 例临床和 PLA2G6 基因突变分析[J]. 临床儿科杂志,2018,36(4):252-255.

- [2]童培,刘艳. 婴儿神经轴索营养不良 1 例临床和基因变异分析[J]. 临床儿科杂志,2021,39(4):301-303.
- [3]宫为大,陶钢,赵甜甜,等. 一例婴儿神经轴索营养不良的诊疗与基因检测分析[J]. 遗传,2023,45(7):617-623.
- [4]赵飞,肖江喜. 幼儿神经轴索营养不良 MRI 诊断[J]. 中国临床医学影像杂志,2015,26(4):229-231.
- [5]高志杰,姜玉武,吴晔,等. 婴儿神经轴索营养不良临床与分子遗传学研究[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(5):371-373.
- [6]张平平,高志杰,王静敏,等. 中国婴儿神经轴索营养不良患儿临床随访及分子遗传学研究 [J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(9):692-696.
- [7]王金玲,吴蔚,陈雪峰,等. PLA2G6 基因纯合突变至婴儿神经轴索营养不良一例[J]. 中华医学遗传学杂志,2016,33(1):64-67.
- [8]朱柳杰,胡恕香,黄种钦,等. PLA2G6 基因纯合变异致典型神经轴索营养不良 1 例[J]. 中国神经精神疾病杂志,2022,48(12):741-745.
- [9]林志宏,杨建,郑建中. 大脑铁沉积型神经退行性病变 1 型 1 例及文献回顾[J]. 长治医学院学报,2022,36(6):453-456.
- [10]崔丽莉,程刚. PET/CT 对帕金森病早期诊断价值的研究[J]. 中国临床医学影像杂志,2018,29(6):435-438.
- [11]Mehta S, Takkar A, Singh D, et al. Unusual Presentation of PLA2G6-Related Neurodegeneration with Retinal Vasculitis[J]. Mov Disord Clin Pract, 2022, 9(1): 113-117.
- [12]Vithayathil J, Adang L, Alves C, et al. Widening the MRI Findings of PLA2G6-Associated Neurodegeneration [J]. Neuro-pediatrics, 2021, 52(6): 509-510.
- [13]Chen YJ, Chen YC, Dong HL, et al. Novel PLA2G6 mutations and clinical heterogeneity in Chinese cases with phospholipase A2-associated neurodegeneration [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 49(4): 88-94.

原发性延髓生殖细胞瘤 1 例

Primary medulla oblongata germinoma: report of one case

朱桂雯¹, 杨静波¹, 余松蓝², 陈森林¹, 李腾海¹

(1. 十堰市中医医院医学影像科,湖北 十堰 442012;2. 十堰市太和医院医学影像中心,湖北 十堰 442000)

ZHU Gui-wen¹, YANG Jing-bo¹, YU Song-lan², CHEN Sen-lin¹, LI Teng-hai¹

(1. Department of Medical Imaging, Traditional Chinese Hospital, Shiyan Hubei 442012, China;

2. Department of Medical Imaging Center, Taihe Hospital, Shiyan Hubei 442000, China)

【关键词】 延髓;生殖细胞瘤;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像

【中图分类号】 R739.41;R814.42;R445.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008-1062(2024)10-0750-02

DOI:10.12117/jccmi.2024.10.016

病例 女,15岁,因右侧肢体麻木无力伴吞咽困难2月余就诊。2月余前无明显诱因出现右侧肢体麻木无力,持物及行走均困难,伴声嘶、饮水呛咳、吞咽困难、排便困难,伸舌偏曲,症状逐渐加重。查体:咽反射减弱,伸舌左偏,右侧耸肩无力,颈软,左侧肌力5级,右侧肌力4级,生理反射存在,病理反射未引出。实验室检查:白细胞介素-6 8.66 pg/mL(0~6.6),余未见明显异常。

CT检查:延髓稍高密度结节,边界不清(图1)。MRI检查:延髓背侧结节T₁WI呈低信号(图2)、T₂WI呈稍高信号(图3,4),T₂WI压脂呈等信号,病灶边界较清,大小约1.7 cm×1.5 cm×2.1 cm,右侧小脑后下动脉进入结节内,部分病灶突入枕大池,DWI呈稍高信号(图5),ADC值约1.013×10⁻⁶ mm²/s,增强扫描病灶明显不均匀强化(图6,7),初步诊断:延髓背侧结节,胶质瘤?外院行枕下后入路延髓肿瘤切除术,术中见肿瘤起源于延髓内部,色暗红,质地较软,血供丰富,与正常脑

干边界欠清,软脑膜及蛛网膜完整,表面有脑干引流静脉爬行。免疫组化结果:瘤细胞CK(P)(部分弱+),CD30(-),CD3(-),CD20(-),D2-40(+),EMA(-),Ki-67(60%+),OCT4(+),S-100(部分弱+),SOX10(-),SALL4(+),PLAP(+),Vimentin(部分+),GFAP(-),Syn(-),NF(散在+),NeuN(-),SOX2(-),CD117(+),H3K27me3(-),Olig-2(-)。病理诊断:延髓生殖细胞瘤(图8)。

讨论 原发性颅内生殖细胞瘤源于原始生殖细胞,约占所有原发颅内肿瘤的0.5%^[1],颅内生殖细胞瘤最常见于松果体和鞍上区,较少发生于基底节和丘脑,而发生于延髓的生殖细胞瘤极为罕见^[2],国内外少数病例报道^[3-5],国内有1例为颅内多部位生殖细胞瘤,其中包括延髓^[6]。生殖细胞瘤的临床表现和性别占比因发病部位不同而不同;松果体区男性多见,主要症状为头痛、脑积水、颅高压和帕里诺综合征;鞍上区女性多见,为多饮、多尿、青春期延迟或早熟、下丘脑-垂体

【收稿日期】 2024-01-15;**【修回日期】** 2024-03-13

【作者简介】 朱桂雯(1995-),女,青海西宁人,住院医师。E-mail:zgw18372618151@163.com

【通信作者】 李腾海,十堰市中医医院医学影像科,442012。E-mail:532537758@qq.com