

· 病例报告 ·

双胞胎同患肌-眼-脑病

郝虎¹, 宋元宗¹, 肖昕¹, 张日佳², 刘振寰³

(暨南大学附属第一医院, 1. 儿科; 2. 眼科, 广东 广州 510632;
3. 广州中医药大学南海妇女儿童医院儿科, 广东 佛山 528200)

[中图分类号] R596.2 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)05-0435-02

肌-眼-脑病 (muscle-eye-brain disease, MEB) 是以先天性肌营养不良、眼球异常和大脑畸形 (无脑回畸形 II 型) 为特征的临床综合征, 于 1977 年首次报道, 至今全世界报道了大约 30 例, 多为芬兰患者, 日本和朝鲜患者也零星见诸文献^[1]。最近我们诊断本病双胞胎患儿一对, 现报道如下。

1 临床资料

双胞胎之姐姐, 1 岁, 因发现运动发育落后 8 月余, 反复抽搐 3 月余就诊。患儿 4 个月时仍竖头不稳, 不会翻身, 6 个月时不能独坐, 8 个月时不会爬。9 个月时出现抽搐, 表现为双眼上翻, 双手握拳, 四肢抖动, 持续约 30 min, 急入当地医院予鲁米那钠肌注后缓解。之后抽搐反复发作数次, 表现与前类似, 持续 5~10 min 可自止。曾在多家医院就诊, 诊断治疗不详, 效果欠佳。目前患儿仍有抽搐, 竖头不稳, 不能完成翻身、独坐动作, 对声音刺激反应欠佳, 不认识父母, 不会说话。患儿系第一胎第一产, 足月剖宫产出生, 患儿父母体健, 非近亲结婚。否认家族中有类似病史。其母有先兆流产史和保胎史。体查: 头围 42.5 cm, 体重 9 kg, 前囟约 2 cm, 平软。双眼内斜视, 巩膜呈浅蓝色, 角膜缘为著。未萌牙, 喜伸舌。双肺呼吸音清, 心音有力, 各瓣膜听诊区未闻及病理杂音。腹软, 肝脾肋下未及。四肢肌张力降低, 肌力 III 级, 膝腱反射不能引出。眼科: 双眼交替性内斜视。双侧前房浅, 虹膜纹理欠清, 室内自然光下双侧瞳孔直径 1.5 mm, 对光反射尚存, 玻璃体团絮状浑浊, 眼底不清。实验室检查: 肌酸激酶 (CK) 4 880 U/L、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 170 U/L。头颅 MRI 示大脑皮层增厚, 脑回少而呈

鹅卵石样外观。脑白质发育不良。双侧侧脑室增大 (图 1); 小脑多发囊性变, 脑桥和小脑蚓发育不良, 第四脑室扩大 (图 2)。诊断为肌-眼-脑病。

妹妹病史与姐姐相似, 但无抽搐发作。体查: 头围 43 cm, 体重 9.5 kg, 前囟 2 cm。右侧眼眶凹陷, 双眼巩膜呈浅蓝色, 角膜缘为著。未萌牙, 喜伸舌。双肺呼吸音清, 心音有力, 各瓣膜听诊区未闻及病理杂音。腹软, 肝脾肋下未及。四肢肌张力降低, 肌力 III 级, 膝腱反射不能引出, 双足外翻。眼科: 双侧前房浅, 虹膜纹理欠清。右侧小眼球, 虹膜萎缩呈灰白色, 后粘连, 瞳孔 3.5 mm, 对光反射消失, 晶状体后囊膜浑浊, 内眼无法窥及。室内自然光下左侧瞳孔直径 1.5 mm, 玻璃体内团絮状浑浊, 眼底不清。实验室检查: CK 4 407 U/L, CK-MB 131 U/L。头颅 CT 示脑室稍扩大, 轻度脑积水。头颅 MRI 结果与姐姐类似, 另外右侧小眼球, 左眼球玻璃体质地不均, 其内见斑片状信号影 (图 3), 提示眼球发育异常。诊断为肌-眼-脑病。

2 讨论

肌-眼-脑病临床表现严重而复杂, 主要累及肌肉、眼和脑^[2]。肌肉受累主要是先天性肌营养不良表现, 如出生后即有全身肌无力, 动作发育落后, 肌酸激酶明显升高; 眼球受累可表现为严重的先天性近视, 先天性青光眼, 视盘苍白, 视网膜发育不全等; 脑部受累可导致智力发育落后、脑积水、肌阵挛发作、异常的脑电图等。目前认为本病脑皮层组织发生异常, 头颅 MRI 具有特征性表现^[3]: 广泛性大脑皮层发育异常, 小脑表现为小而多脑回 (可有囊性变), 轻度或中度脑桥和小脑蚓发育不良, 补丁样低

[收稿日期] 2006-02-15; [修回日期] 2006-05-13

[作者简介] 郝虎, 男, 在读硕士。主攻方向: 新生儿疾病。

[通讯作者] 肖昕, 教授, 暨南大学附属第一医院儿科, 邮编: 510632。

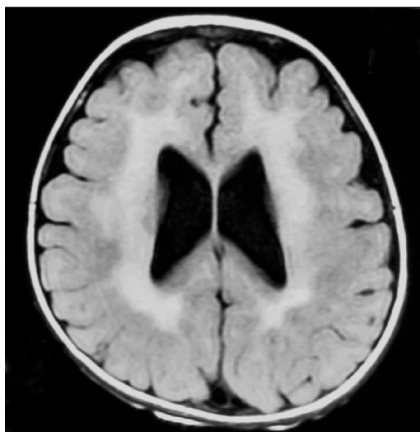


图1 水平向侧脑室水平颅脑 MRI (T1 相) 显示大脑皮层增厚,脑回少而呈鹅卵石样外观,脑白质发育不良,双侧侧脑室增大。



图2 水平向后颅凹水平颅脑 MRI (T2 相) 显示小脑多发性囊肿,脑桥和小脑蚓部发育不良,第四脑室扩大。

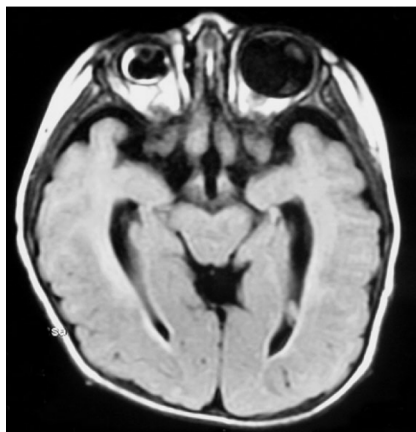


图3 水平向眼球-中脑水平颅脑 MRI (T1 相) 示右侧小眼球,左眼球玻璃体质地不均,其内见斑片状信号影。大脑皮层增厚,脑回少,脑室周围白质发育不良。

髓鞘化区,透明隔缺如,以及不同程度的胼胝体发育不良和脑积水。本文双胞胎患儿肌肉、眼睛和中枢神经系统严重受累,伴典型的 MRI 表现,故临床诊断肌-眼-脑病明确。该病无有效的治疗方法,有文献报道在 20 例芬兰患者中,有 5 例患者在 34 岁前死亡。本病与 Fukuyama 型先天性肌营养不良 (Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD)、Walker-Warburg 综合征 (Walker-Warburg syndrome, WWS) 的临床表现相似,都可有肌、眼、脑等部位的异常。但 MEB 患者表现为近视逐渐加重,青光眼,白内障,而 FCMD 没有上述临床表现且眼部畸形罕见^[4,5];WWS 患者有严重的脑积水,典型患者有严重的眼睛畸形,不能主动运动,大多数会在出生后 1 个月内死亡,很少可以活过 3 岁,患者的 MRI 表现为严重的小脑及小脑蚓萎缩,光滑脑,胼胝体消失,大脑半球融合^[6]。

肌-眼-脑病的发病机制尚不完全清楚。已有研究表明位于 1p32-34 的基因 POMGNT1 突变与本病发生发展有关^[7]。该基因产物为蛋白 O-甘露糖 β 1,2-N-乙酰葡萄糖氨基转移酶 (POMGNT1),其功能是催化 N-乙酰葡萄糖氨基结合到胞膜糖蛋白 dystroglycan 糖链的甘露糖基上,使糖链得以延长。dystroglycan 在哺乳动物仅分布在脑、神经和骨骼肌,是联系细胞外基质分子 Merosin 和细胞内肌动蛋白的桥梁,与神经元的移行和肌肉的生理活动有关。上述发现提示本病可能是一种影响胞膜糖蛋白合成的遗传代谢病。通过肌活检、淋巴细胞或纤维母细胞 POMGNT1 酶活性测定可以快速诊断该病^[8],基因分析也可以确诊该病。本文患儿的具体

基因突变形式有待深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohmura A, Hayashi YK, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease [J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(5): 527-534.
- [2] Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGNT1 [J]. Dev Cell, 2001, 1(5): 717-724.
- [3] Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies [J]. Am J Neuroradiol, 1998, 19(8): 1389-1396.
- [4] Ranta S, Pihko H, Santavuori P, Tahvanainen E, de la Chapelle A. Muscle-eye-brain disease and Fukuyama type congenital muscular dystrophy are not allelic [J]. Neuromuscul Disord, 1995, 5(3): 221-225.
- [5] Fahnehjelm KT, Ygge J, Engman ML, Mosskin M, Santavuori P, Malm G. A child with muscle-eye-brain disease. Ophthalmological and neurological characteristics [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2001, 79(1): 72-75.
- [6] Cormand B, Pihko H, Bayes M, Valanne L, Santavuori P, Talim B, et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease [J]. Neurology, 2001, 56(8): 1059-1069.
- [7] Endo T, Toda T. Glycosylation in congenital muscular dystrophies [J]. Biol Pharm Bull, 2003, 26(12): 1641-1647.
- [8] Vajsar J, Zhang W, Dobyns WB, Biggar D, Holden KR, Hawkins C, et al. Carriers and patients with muscle-eye-brain disease can be rapidly diagnosed by enzymatic analysis of fibroblasts and lymphoblasts [J]. Neuromuscul Disord, 2006, 16(2): 132-136.

(本文编辑:吉耕中)