

综述 ·

Sjögren-Larsson 综合征研究进展

陈昕 赵国华 综述,唐北沙 审校

(中南大学湘雅医院神经内科,湖南 长沙 410008)

[中图分类号] R442.8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2002)06-0564-03

Sjögren-Larsson 综合征 (Sjögren-Larsson syndrome, SLS) 是一种少见的神经皮肤疾病,由 Sjögren 和 Larsson 于 1956 年首先报道,其主要临床特点为先天性鱼鳞病,双下肢痉挛性截瘫或四肢瘫,智力发育障碍,眼睛异常等。该综合征以瑞典北部发病率较高,该地区的患病率达 8.3/10 万,杂合子频率约 2%。该病呈常染色体隐性遗传,是由于微粒体脂肪醛脱氢酶 (fatty aldehyde dehydrogenase, FALDH) 的缺乏引起脂肪族醛酸代谢障碍所致。现就近年 SLS 在临床、病理、基因定位与克隆、发病机制、诊断、鉴别诊断、治疗等方面的进展作一综述。

1 临床表现

SLS 患者从出生起即可见皮肤弥散性红斑,随着病情进展皮肤逐渐变厚,呈暗红色鱼鳞状,为皮肤角化过度所致。受损皮肤遍布全身,其中以脐周及身体弯曲部位(颈、腋窝、肘窝、腹股沟等)明显,面部较少受累,手掌和足底有弥漫性角化过度及脱屑,头发、指甲、骨骼及骨骼肌不受累。SLS 患者还常伴有明显的瘙痒。

SLS 患者在 1~2 岁开始出现神经系统症状,为运动及认知运动发育障碍。大多数患者逐渐发展成双下肢痉挛性截瘫或四肢瘫(下肢比上肢重),起立及行走不能,四肢屈曲甚至挛缩,关节变形,腱反射亢进和出现病理征。并常有构音障碍和吞咽困难等假性延髓麻痹症状,反应能力低下,智力测验 IQ 值小于 60。SLS 患者常有眼部症状,如畏光、视力低下、散光、视网膜上黄斑色素变性、视神经萎缩或视神经炎等,但一般不导致失明。多数患者身材矮小,牙齿釉质发育不全。约有 40% 的患者伴有癫痫大发作或小发作,也可有手足徐动症等。少数有攻击、

兴奋和冲动行为。本病预后不良,多在发病后不久死亡,罕见有活过儿童期^[1~3]。

2 病理表现

本病的病理检查可见大脑皮质及基底节有广泛神经细胞脱失,胶质细胞增生,大脑白质广泛性脱髓鞘,脑干和脊髓的锥体束变性及脱髓鞘。脑组织尸检可见:①软膜下、室管膜下、及血管周围的神经胶质层和脑白质内可见被过碘酸-Schiff 试剂(PAS)染色的脂类物质积聚;②血管周围巨噬细胞增生,巨噬细胞内可见类脂褐质色素沉着;③软膜下、室管膜下、及血管周围的神经胶质层和脑白质内可见高密度的被 PAS 强染色的圆形及椭圆形小体,为脂质在星形胶质细胞内的降解产物;④一些神经核(外侧膝状体、脑桥核、内侧橄榄核、后索内神经核、齿状核)和脑白质内可见球状体,该球状体为轴索膨大;⑤大脑和小脑白质内有髓鞘神经纤维减少。病变皮肤可见胶质增多,颗粒细胞层增厚, Malpighi 细胞空泡化,真皮有淋巴细胞和肥大细胞浸润^[4]。

3 基因定位与克隆

1994 年 Pigg 等通过连锁分析把该病的疾病基因定位于 17p11.2^[5]。1996 年 de Laurenzi 等利用定点克隆技术克隆了该病的疾病基因 FALDH 基因^[6],并且证实该基因的表达产物广泛分布于全身各个组织,其中以肝脏、心脏、骨骼肌、胰腺内最丰富,肾脏、肺、脑中较少。该基因全长 31 kb,包含 10 个外显子和 9 个内含子,转录区由第 1~10 个外显子组成,编码由 485 个氨基酸组成的蛋白质。由于基因的选择性拼接,在第 9 外显子及第 10 外显子

之间产生了另一个外显子,即第9'外显子,它所编码的蛋白质 FALDH_v 仅有一个羧基端,其功能尚不清楚^[7~8]。Rizzo 等(1999 年)对来源于 63 个 SLS 家族的先证者进行 FALDH 基因的突变分析,发现了 49 个突变即 10 个缺失突变、2 个插入突变、22 个错意突变、3 个无意突变、9 个剪接位点突变及 3 个复合突变,其中 798 G→C 突变导致 mRNA 稳定性明显下降^[9]。

4 发病机制

微粒体脂肪醛脱氢酶(FALDH)是 NAD⁺ 氧化还原酶复合体系中的一部分,主要是催化中链及长链脂肪族醛酸氧化成相应的羧酸,该脂肪醛酸则来源于脂肪酸、植烷酸、甘油酯醚、白三烯 B₄ 等。NAD⁺ 氧化还原酶复合体系是由两种单独的蛋白酶组成,一种是脂肪醇脱氢酶,作用是催化脂肪醇氧化成脂肪醛;另一种是脂肪醛脱氢酶,其作用是催化脂肪醛氧化成脂肪酸。

SLS 患者的 FALDH 基因发生突变后,FALDH 活性下降或缺失,从而导致脂肪醛氧化障碍,脂肪醇及脂肪醛的异常积聚。这些脂类物质在神经系统及皮肤积聚,破坏了髓鞘的正常形成和髓鞘的稳定性,从而导致神经系统及皮肤发生病变,但具体的机制尚不清楚。同时,还有研究表明,FALDH 活性的缺乏也会导致白三烯 B₄ (L TB₄) 的降解障碍,使得白三烯 B₄ 及 20-OH-L TB₄ 的浓度升高,而这可能是引起皮肤瘙痒的主要原因^[2,7,9~11]。

5 辅助检查

5.1 CT 及 MRI 检查

SLS 患者的头部 CT 可见皮层下低密度影,特别以侧脑室三角区明显。头部 MRI 则显示脑白质特别是额叶及顶叶的白质和脑室周围白质的 T₂ 像高信号和 T₁ 像低信号,提示脑白质内脱髓鞘改变,另外可见广泛的脑萎缩及胼胝体发育不良,轻度脑室扩大,但基底节及海马不受累。有时脊髓 MRI 可见脊髓萎缩。SLS 在不同发展阶段,其头部 MRI 的表现也不同,这可作为判断疾病进展程度的指标^[12]。

5.2 ¹H-MRS 检查

在头部 MRI 未发现明显脱髓鞘改变之前,¹H-MRS 即可见到脑白质内异常的脂质沉积高峰,这是由于脂肪酸及脂类物质积聚所致。该检查是筛查 SLS 携带者、诊断该病的有利工具,另外它还可了解

疾病的进展及评估治疗疗效等^[12~13]。

5.3 FALDH 的活性检测

对来源于 SLS 患者的培养成纤维细胞的 FALDH 活性进行检测,是诊断 SLS 疾病具体有效、方便的方法。当以脂肪醛为底物时,SLS 患者的 FALDH 活性为正常的 8%~62%,而在 SLS 杂合子中,以十八烷醇为底物,FALDH 活性为正常的(49±7)%。

5.4 自由脂肪乙醇的检测

自由脂肪乙醇的检测采用的是毛细管气相色谱法。对来自 SLS 患者的培养成纤维细胞的检测发现:十六烷醇(16:O-OH)及十八烷醇(18:O-OH)的浓度较正常人高 7~8 倍,而血浆中的 16:O-OH 及 18:O-OH 升高了 9~22 倍,这对于诊断 SLS 具有十分重要的意义^[14]。

5.5 其它检查

用气相色谱-质谱仪(GC/MS)检测尿液可见 L TB₄ 及 20-OH-L TB₄ 的浓度增高,组氨酸、甘氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺的排泄量增加,该方法灵敏度高、可靠性好,可用于尿内氨基酸的定量分析,是临床检验的可靠方法;SLS 患者血液内的多形核白细胞检验可发现其 20-OH-L TB₄ 不能转化成 20-COOH-L TB₄;血清、脑脊液和红细胞中谷氨酰胺异常增高;血清中胆固醇、组氨酸含量增高,免疫球蛋白异常;同时,SLS 患者的脑电图示背景活动的异常。这些对诊断 SLS 都有一定的作用^[15]。

6 诊断

根据出生即有的皮肤鱼鳞病变和相应的神经系统症状和体征,结合一系列辅助检查,可以诊断 SLS。FALDH 基因的克隆使得我们可以对该病进行基因诊断,基因诊断的方法有基因探针技术(southern 印迹技术、点杂交、寡核苷酸探针技术)、聚合酶链式反应技术(PCR)、单链构型多态性(SSCP)、DNA 测序。目前 FALDH 基因突变分析已用于产前诊断,这对于遗传咨询和优生优育具有重要意义。

本病主要与 Rud 综合征相鉴别,Rud 综合征也可出现先天性鱼鳞病、智力发育障碍、身材矮小、癫痫和视网膜色素变性,但 Rud 综合征合并有性腺发育不良可兹鉴别。

7 治疗

7.1 饮食治疗

包括限制脂肪酸摄入,补充单链非饱和脂肪酸。

在 SLS 患者的饮食中,减少占总热卡 30 % 的脂肪酸的摄入,并补充油酸及芥子酸等单链非饱和脂肪酸,用气相色谱仪检测血细胞膜及血浆脂肪醇/缩醛磷脂的浓度。经临床研究表明,早期运用饮食控制对 SLS 患者有明显的疗效,而在疾病中、晚期运用则疗效差^[16~17]。

7.2 药物治疗

zileuton 是一种 5-脂氧合酶抑制剂,它能抑制 L TB4 及半胱氨酰白三烯的合成,这有助于减少体内白三烯的积聚。临床研究表明,在用 zileuton 治疗 5 周后,SLS 患者的瘙痒程度减轻,尿内的 L TB4 和 20-OH-L TB4 浓度降低,1H-MRS 中脑白质内的脂峰下降。故认为该药对 SLS 患者有一定疗效^[18~19]。Calcipotriol 则对 SLS 患者的皮肤症状有一定的疗效。

7.3 外科矫形术

一些 SLS 晚期患者,需依靠轮椅生活,对这些患者在早期予以理疗、后期行软组织外科矫形术,可提高 SLS 患者的生活质量。

7.4 基因治疗

无论饮食治疗,还是药物治疗或外科矫形手术,都只是对症治疗,不能根本阻止本病的发展,只有基因治疗才能根本解决问题,疾病基因的克隆为基因治疗提供了可能。目前基因治疗尚在实验探索阶段,还存在许多问题,但是相信在不久的将来,基因治疗一定会应用于临床。

8 预防

目前本病患者症状重,且无根治方法,因此,如何防止患儿的出生是关键。由于 SLS 患者的分布有一定的地域性,且患病率高的地区,其杂合子频率也高,而且本病的检查方法简单、易行,假阴性、假阳性率低,还可行产前诊断,因此可对人群中的携带者进行筛查,如筛查阳性,则对风险妊娠者进行产前诊断或选择性流产,降低人群中该病的发病率。

【参 考 文 献】

- [1] Willemsen MA, de Jong JG, van Domburg PH, et al. Sjögren-Larsson syndrome [J]. J Pediatr, 2000, 136(2): 261.
- [2] van Domburg PH, Willemsen MA, Rotteveel JJ, et al. Sjögren-Larsson syndrome: clinical and MRI/MRS findings in FALDH-deficient patients [J]. Neurology, 1999, 52(7): 1345-1352.
- [3] Sood M, Trehan A, Dinakaran J, et al. Sjögren-Larsson syndrome [J]. Indian J Pediatr, 2002, 69(2): 193-194.
- [4] Yamaguchi K, Handa T. Sjögren-Larsson syndrome: postmortem brain abnormalities [J]. Pediatr Neurol, 1998, 18(4): 338-341.
- [5] Pigg M, Jagell S, Sillen A, et al. The Sjögren-Larsson syndrome gene is close to D17S805 as determined by linkage analysis and allelic association [J]. Nature Genet, 1994, 8(4): 361-364.
- [6] de Laurenzi V, Rogers GR, Hamrock DJ, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene [J]. Nature Genet, 1996, 12(1): 52-57.
- [7] Rizzo WB, Lin Z, Carney G. Fatty aldehyde dehydrogenase: genomic structure, expression and mutation analysis in Sjögren-Larsson syndrome [J]. Chem Biol Interact, 2001, 130-132(1-3): 297-307.
- [8] Lin Z, Carney G, Rizzo WB. Genomic organization, expression, and alternate splicing of the mouse fatty aldehyde dehydrogenase gene [J]. Mol Genet Metab, 2000, 71(3): 496-505.
- [9] Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjögren-Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene [J]. Am J Hum Genet, 1999, 65(6): 1547-1560.
- [10] Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: explaining the skin-brain connection [J]. Neurology, 1999, 52(7): 1307-1308.
- [11] Willemsen MA, Rotteveel JJ, de Jong JG, et al. Defective metabolism of leukotriene B4 in the Sjögren-Larsson syndrome [J]. J Neurol Sci, 2001, 183(1): 61-67.
- [12] Willemsen MA, Ilst L, Steijlen PM, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of 19 patients with the Sjögren-Larsson syndrome [J]. Brain, 2001, 124(Pt 7): 1426-1437.
- [13] Maminaga T, Mano T, Ono J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of Sjögren-Larsson syndrome [J]. Magn Reson Med, 2001, 45(6): 1112-1115.
- [14] Rizzo WB, Craft DA. Sjögren-Larsson syndrome: accumulation of free fatty alcohols in cultured fibroblasts and plasma [J]. J Lipid Res, 2000, 41(7): 1077-1081.
- [15] Willemsen MA, Rotteveel JJ, de Jong JG, et al. Defective metabolism of leukotriene B4 in the Sjögren-Larsson syndrome [J]. J Neurol Sci, 2001, 183(1): 61-67.
- [16] Auade MP, Taube MB, Collares EF, et al. Sjögren-Larsson syndrome: biochemical defects and follow up in three cases [J]. Eur J Dermatol, 2002, 12(3): 263-266.
- [17] Taube B, Billeaud C, Labreze C, et al. Sjögren-Larsson syndrome: early diagnosis, dietary management and biochemical studies in two cases [J]. Dermatology, 1999, 198(4): 340-345.
- [18] Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steinjlen PM, et al. 5-Lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome [J]. Neuropediatrics, 2000, 31(1): 1-3.
- [19] Willemsen MA, Lutt MA, Steinjlen PM, et al. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjögren-Larsson syndrome [J]. Eur J Pediatr, 2001, 160(12): 711-717.

(本文编辑:俞燕)