

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.009

神经系统疾病专题·病例讨论

4岁男孩进行性运动和智力障碍1年余

周渊峰 乔中伟 王艺

(复旦大学附属儿科医院神经内科, 上海 201102)

病例介绍

患儿男, 4岁, 因进行性运动、智力障碍1年余就诊。该患儿系第4胎第1产, 产钳助产出生, 出生体重3800g, 无窒息抢救史, 15月龄前发育不详。15月龄时可独立行走, 2岁10个月起出现走路不稳, 平时走路易摔倒、跌倒, 并出现触电样动作, 2~3次/周, 可自己站起, 语言发育明显落后, 只会无意识叫“爸妈”及理解简单对话。当时来到我院神经科门诊第1次就诊。父母体健。体格检查: 头围48cm (<1SD), 四肢肌力、肌张力正常, 走路姿势未见明显异常, 发育筛查测试(DST)检查发育商(DQ)<50; 智商(MI)<46, 诊断为“发育迟缓”, 在我院给予康复训练等治疗, 但患儿运动障碍无明显缓解并呈进行性加重、下肢更加明显, 同时出现智力和认知能力的倒退。3岁3个月发热时抽搐一次, 表现为全面强直-阵挛发作, 在我院行睡眠脑电图检查未见明显异常放电, 未给予抗癫痫药物治疗。4岁时因为丧失行走能力来我院神经科门诊再次就诊。体格检查: 头围49cm (<1SD), 反应迟钝, 张口, 流涎, 肝脾肋下未及, 四肢肌力IV级, 肌张力增高、双侧腱反射亢进, 巴氏征(+), 皮肤未见牛奶咖啡斑和色素脱失斑。血液生化和血气分析、血尿串联质谱、染色体等检查均为阴性, 睡眠脑电图提示大量广泛性高波幅1~2Hz δ 波持续性发放, 后头部夹杂低-中波幅棘波和尖波(图1)。骨骼肌和皮肤活检中骨骼肌病理像经酸性磷酸酶染色

显示肌纤维胞浆内大量深红色点状沉积物, 提示酸性磷酸酶活性显著增高(图2)。

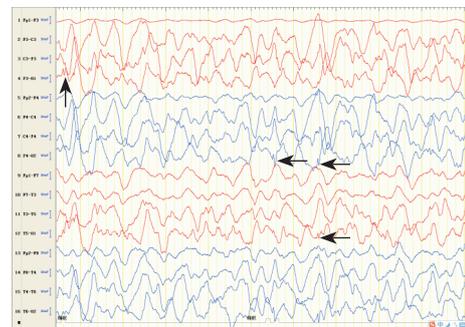


图1 睡眠脑电图检查 左右双导, 红色波形分别为左侧旁中线区和颞区; 蓝色波形分别为右侧旁中线区和颞区, 提示大量广泛性高波幅1~2 Hz δ 波持续性发放, 后头部夹杂低-中波幅棘波和尖波(箭头所示为后头部棘波)。

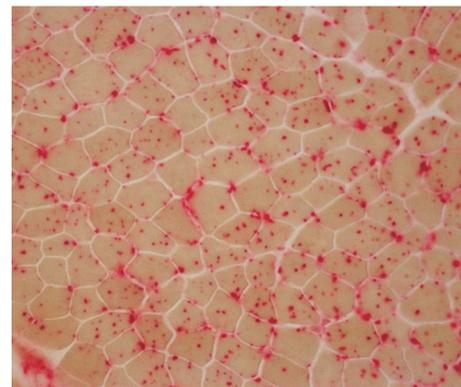


图2 骨骼肌病理像(酸性磷酸酶, $\times 400$) 肌纤维胞浆内大量深红色点状沉积物, 提示酸性磷酸酶活性显著增高。

皮肤电镜图显示真皮组织内大量类圆形或短杆状脂褐素沉积物，呈簇状聚集（图3）。常规头颅MRI、磁共振波谱分析（MRS）和磁共振血管成像检查提示全脑萎缩样改变，小脑更明显；双侧丘脑神经元损伤可能，双侧基底节区可见少许乳酸峰；颅内血管未见明显异常结构性改变（图4）。

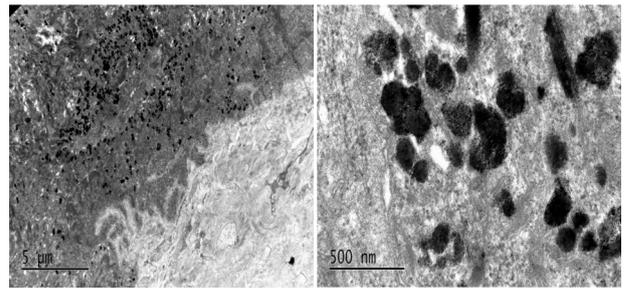


图3 皮肤电镜图 真皮组织内大量类圆形或短杆状脂褐素沉积物，呈簇状聚集。

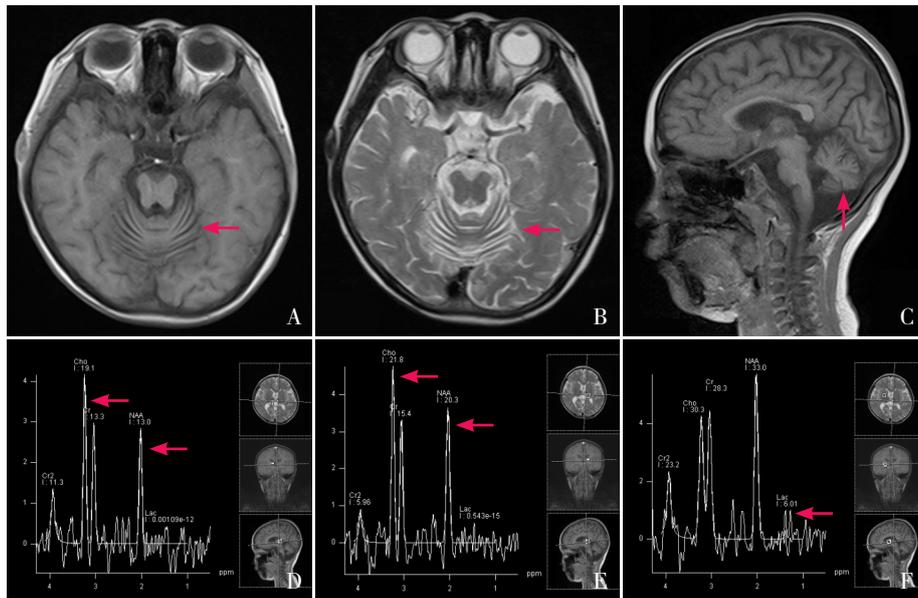


图4 头颅MRI和MRS检查 图A、B、C为头颅磁共振T1和T2加权横断面和矢状位，显示全脑萎缩样改变，小脑脑沟明显增宽，提示小脑萎缩（箭头所示）；图D、E为双侧丘脑波谱分析，显示双侧丘脑N-乙酰天门氨酸和胆碱峰比例倒置（箭头所示），提示丘脑神经元损伤可能；图F为基底节波谱分析，显示乳酸峰轻度增高（箭头所示）。

病例讨论

周主治医师（神经科）：4岁学龄前期儿童，临床主要表现为：慢性进行性运动和智力倒退；发病前全面发育落后；神经系统体查发现头围偏小、病理征阳性和四肢轻度瘫痪；有癫痫发作和脑电图异常放电；头颅影像学提示全脑皮质萎缩，小脑最明显。首先从定位诊断上，结合该患儿病史、体格和辅助检查的特点，应考虑大脑皮层和骨骼肌同时受累；其次在定性诊断上，遗传代谢性疾病或神经变性病应首先考虑，从遗传代谢性疾病或神经变性病诊断思路来说，首先应详细询问病史并仔细进行神经系统体查，其次可考虑常规辅助检查，如血尿常规、肝肾功能、电解质、心肌酶谱、脑电图和头颅影像学等检查，再者应

进一步常规代谢筛查，如血糖、血氨、血乳酸等检查，最后在常规辅助和代谢检查的基础上，可进一步考虑特殊检查，如血尿串联质谱、酶活性测定、组织活检、基因分析等。因此，该患儿在常规和一些特殊检查不能得出正确诊断的基础上，结合该患儿定位诊断在大脑皮层和骨骼肌，应首先考虑骨骼肌和皮肤活检。

乔教授（放射科）：该患儿头颅影像学检查显示全脑弥漫性灰白质萎缩样改变，小脑更明显，临床应考虑线粒体脑病、神经元蜡样质脂褐质沉积症（neuronal ceroid lipofuscinoses, NCLs）以及代谢性脑病等疾病。

王教授（神经科）：根据患儿临床表现、辅助检查以及肌肉和皮肤病理的结果，NCLs诊断明确。NCLs是一群具有遗传异质性的神经元退行性

疾病，发病率约为 1:12500~1:100000，多为常染色体隐性遗传，多数在儿童期发病。其临床主要表现为发育迟缓、进行性智力障碍和运动障碍（痴呆、不自主运动、共济失调和痉挛）、视力丧失和癫痫。根据发病年龄和临床特征，NCLs 可分为先天型（生后~1个月发病）、婴儿型（6个月~2岁发病）、晚发婴儿型（2~4岁发病）、青少年型（4~8岁发病）和成人型（15岁后发病），临床分型有助于诊断及判断预后。依据致病基因定位，可分为 10 种亚型，即 CLN1~10 型。基因型和临床分型之间一般无直接相关性，如 CLN1 型基因突变可以导致 4 种临床表型（表 1）^[1]。NCLs 不同的基因型具有不同的临床表型（表 2）^[2]。结合该患儿的发病年龄，应考虑为晚发婴儿型。在辅助检查方面，头颅影像学检查主要提示脑萎缩样改变，眼底检查可有视神经萎缩，视觉诱发电位潜伏期延长、波形缺如以及巨大视觉或体感诱发电位，脑电图一般无特征性改变^[3]，最终确诊主要依赖于电镜检查、酶学分析和分子遗传学检查。采用电镜对全血、

皮肤、结缔组织或其他组织标本进行脂褐素沉积物的病理学检查是 NCLs 诊断和鉴别诊断的标准方法，其病理改变主要有颗粒体沉积、曲状纹体沉积和指纹体沉积，不同的基因型有不同的病理改变（表 2）^[2,4]。此外，在临床上还可以对 CLN1 和 CLN2 的蛋白产物棕榈酰蛋白硫脂酶 1（PPT1）和三肽基酶肽 1（TPP1）进行酶活性分析。分子遗传学检查主要用于 NCLs 诊断、遗传咨询和产前诊断，目前除 CLN9 型基因和染色体定位尚未明确外，其他基因型基因和染色体定位已基本确定，可以利用突变分析和二代测序技术进行检测。

表 1 NCLs 临床分型和基因型之间的关系

临床分型	基因型
先天型	CLN10
婴儿型	CLN1
晚发型	CLN1、2、5、6、7、8
青少年型	CLN1、3、5、9
成人型	CLN1、4、6

表 2 NCLs 不同基因型的临床表现和病理改变

基因型	发病年龄	临床表现	病理改变
CLN1	0.5~6 岁	发育落后、癫痫、视力丧失、痴呆	颗粒体
CLN2	2~4 岁	恶性肌阵挛癫痫、发育和视力倒退	曲状纹体
CLN3	3~8 岁	视力丧失、痴呆、运动障碍	指纹体
CLN4	青少年~30 余岁	痴呆、癫痫、无视力丧失	曲状纹体 / 指纹体
CLN5	3~7 岁	行为、认知障碍、癫痫、视力丧失	曲状纹体 / 指纹体
CLN6	1.5~8 岁或 16~50 岁	视力丧失、认知倒退、癫痫或进行性肌阵挛癫痫、无视力丧失	曲状纹体 / 指纹体
CLN7	1.5~6 岁	视力丧失、痴呆、癫痫	曲状纹体 / 指纹体
CLN8	1.5~7 岁或 5~10 岁	肌阵挛癫痫、视力丧失、共济失调、认知倒退或癫痫、痴呆、无视力丧失	颗粒体
CLN9	4~10 岁	视力丧失、痴呆、癫痫	曲状纹体 / 指纹体
CLN10	生后~1 个月	癫痫性脑病、小头畸形、视力丧失	颗粒体

[参 考 文 献]

[1] Mink JW, Augustine EF, Adams HR, et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. J Child Neurol, 2013, 28(9): 1101-1105.

[2] Cotman SL, Karaa A, Staropoli JF, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis: impact of recent genetic advances and expansion of the clinicopathologic spectrum[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(8): 366-383.

[3] Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes[J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(1): 85-95.

[4] Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(11): 1807-1826.

(本 文 编 辑 : 邓 芳 明)