

· 论著 ·

典型苍白球黑质红核色素变性1例报道及文献复习

广州医科大学附属第二医院神经内科 (广东 广州 510260)

张文胜 张东亮 宋兴旺 易咏红 杨新光 李文锋 殷建瑞

【摘要】目的 探讨苍白球黑质红核色素变性的特异临床表现、发病机制和诊治方法等,提高临床医生对该病诊疗能力。方法 分析1例临床确诊为典型苍白球黑质红核色素变性患者的临床资料,检索国内外相关文献并进行复习。结果 患者急性起病,跑步时易摔倒,突发不自主运动7天,查体发现言语欠清、四肢扭转痉挛、共济失调,头颅MR可见典型“虎眼征”,基因检测发现PANK2基因有错义突变,临床诊断为苍白球黑质红核色素变性,使用激素、丙种球蛋白等治疗后患者症状未见明显缓解。结论 目前对于苍白球黑质红核色素变性的治疗暂无特效药,该病的诊断可依靠头颅MR和基因检测等,对本病的治疗和预防暂未达成广泛共识。

【关键词】苍白球黑质红核色素变性;临床表现;虎眼征;基因检测

【中图分类号】R651.1

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.02.007

Typical Hallervorden-Spatz Disease: A Report of 1 Case and Review of the Literature

ZHANG Wen-sheng, ZHANG Dong-liang, SONG Xing-wang, et al., Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical manifestation, pathogenesis, diagnosis and treatment of pigmentary degeneration of Hallervorden-Spatz disease, so as to improve the clinician's ability to diagnose and treat. Methods The clinical data of 1 patient who was diagnosed as typical Hallervorden-Spatz disease, was analyzed. The related literatures at home and abroad were reviewed. Results The patients with acute onset, easy to fall when running, 7 days of sudden involuntary movement, found words and unclear limbs torsion spasm, ataxia, cranial MR showed typical "eye of tiger" sign, detection of gene PANK2 gene missense mutation, clinical diagnosis of Hallervorden-Spatz disease, the use of hormone after treatment, gamma globulin and other symptoms in patients with no significant relief. Conclusion There is no specific drug for the treatment and the diagnosis of this disease depends on magnetic imaging resonance and gene testing. However, there is no consensus on the treatment and prevention of this disease.

【Key words】Pigmentary Degeneration of Globus Pallidus and Substantia Nigra; Clinical Manifestation; "Eye of Tiger" Sign; Gene Detection

苍白球黑质红核色素变性是一种泛酸激酶相关变性疾病,又称Hallervorden-Spatz病(Hallervorden-Spatz Disease, HSD),是一种常染色体隐性遗传病,主要致病机制为铁代谢障碍所致的慢性进行性加重的锥体外系疾病^[1]。现报道我院2016年11月收治的1例诊断为典型的HSS。

1 病例资料

1.1 现病史 患者为6岁女童,因“突发全身不自主运动7天”入院。7天前无明显诱因出现头部不自主后仰,坐立时明显,伴双上肢内旋、内收、背伸、僵直,伴情绪激动、烦躁不安,安静睡觉时上述症状可消失,每次睡醒后症状可缓解,活动之后症状逐渐

加重。曾到外院诊治,考虑为“锥体外系反应”、“多巴反应性肌张力不全”等,予“山莨菪碱、丹参、左旋多巴、氯硝西洋”等治疗,治疗效果较差,病情进展较快,出现全身不自主抖动、头部后仰、四肢强直痉挛、腰部反弓、不能行走、双眼上翻。起病以来,食欲好,精神烦躁,睡眠尚可。

1.2 相关病史 既往有跑步时易摔倒病史,起病前使用过“阿托品”扩瞳,父母为近亲结婚,上课多动、注意力不集中、学习成绩差。

1.3 查体 内科情况正常。神清,言语欠清,可简单对答,智能稍差,肌力正常,发作时四肢肌张力增高,四肢扭转痉挛、僵直、背伸,发作间期四肢肌张力正常,四肢腱反射正常,双侧指鼻试验、跟膝胫试验完成差, Romberg征阳性, 双侧病理征阴性。

1.4 辅助检查 外院脑脊液检查、抽血化验、自身抗体11项、风湿病4项、铜蓝蛋白等未见异常，外院头颅MR未见异常。我院普通脑电图：背景活动顶、枕、后颞区8-11Hz、10-60uV短程Alpha节律及5-7Hz、10-60uV短-中程Theta节律为明显，左顶、枕、后颞区波幅稍偏低。额、中央、前中颞区8-11Hz、10-40uV短程Alpha节律及5-7Hz、10-40uV短-中程Theta节律多见。波形、调节、调幅差。各导联稍多见4-4.5Hz、10-60uV散在Theta波。额、颞区、左中央区多见短中程Beta活动。考虑：不正常儿童脑电图。24小时脑电图：双侧额叶可见少许尖慢波，背景频率6-8赫兹。头颅MR：两侧苍白球对称性低密度影，中心可见斑片状高密度影，呈典型“虎眼征”，MRA血管成像未见明确病变。心电图：1、窦性心动过速；2、电轴中度右偏。眼科会诊未见角膜K-F环。基因检测：PANK2基因有错义突变。综合生化：肌酸激酶：341U/L。脑脊液检查：外观透明，微浊，蛋白质：142mg/L，葡萄糖：3.5mmol/L，氯：122.5mmol/L，白细胞： 7×10^6 /L，红细胞： 33×10^6 /L，潘氏试验阳性。自身免疫抗体检测：脑脊液自身免疫性脑炎抗测阴性，血液自身免疫性脑炎抗体阴性。免疫1组：乙肝病毒表面抗体阳性。HIV：阴性。

1.5 临床诊断 入院后患者主要症状为全身不自主运动伴情感改变，有广泛锥体外系损害，有小脑、新旧纹状体受累表现，但无发热，外院头颅MR、脑脊液检查、铜蓝蛋白检查未见异常，而我院脑电图提示各导联5~7赫兹Theta波明显增多，考虑为“自身免疫性脑炎”可能性大。完善基因检测等相关检查后，综合考虑诊断为：典型苍白球黑质红核色素变性(HSD)。

1.6 治疗 予甲强龙40mg和丙种球蛋白(0.4g/Kg)静脉滴注5天，同时予氟哌啶醇、氯硝安定、安坦、巴氯芬等对症治疗，5天后激素改美卓乐16mg治

疗。住院期间用药第1天患者不自主运动稍有减轻，第2天后患者不自主运动仍多，治疗效果不理想。

2 讨论

苍白球黑质红核色素变性的病因目前暂不明确，有学者提出主要与泛酸盐激酶2(PANK2)缺乏有关，此酶缺乏后，辅酶A难以生物合成，导致体内铁代谢异常、脑内铁异常沉积，病理改变可见非血红蛋白铁沉积于苍白球、黑质和红核，镜下可见神经纤维和神经元脱失，可伴有胶质细胞增生，神经病理学检查还可在黑质、红核及出现大量神经变性^[2]。

发病年龄方面，有文献表示，HSD多发生于12岁以下儿童，如症状加重，往往在30岁左右，锥体外系症状可因为出现并发症而死亡，本例患者发病年龄为6岁，与既往文献报道一致。关于HSD的发病率，暂无相关文献进行报道^[3]。而患儿父母为近亲婚配，需要考虑近亲婚配为HSD病患高危风险因素之一。

HSD的常见的一般临床表现包括：1、锥体外系症状明显，此为最典型症状，也可以出现其他运动系统疾病；2、智力减退，可以发展至痴呆；3、病变呈进行性恶化，存活期较短；4、神经组织变性、神经组织减少，可伴有脑萎缩；5、可出现锥体束症状；6、言语欠清、吞咽困难；7、视网膜色素变性，视神经萎缩；8、出现周围神经症状；9、精神、意识障碍；10、癫痫发作；11、呼吸协调障碍^[4,5]。根据年龄分型，可分为早发型和迟发型，早发型的症状较多，可以出现精神症状、言语欠清、不自主运动、书写困难和痫性发作等，而晚发型大多有行走不稳，还可能出现精神症状、言语功能减退，症状较早发型少。本例患者出现不自主运动、言语欠清、共济失调症状，符合早发型HSD。

辅助检查方面，在MRI未出现之前，苍白球黑质红核色素变性主要依靠尸检进行明确诊断。本例患

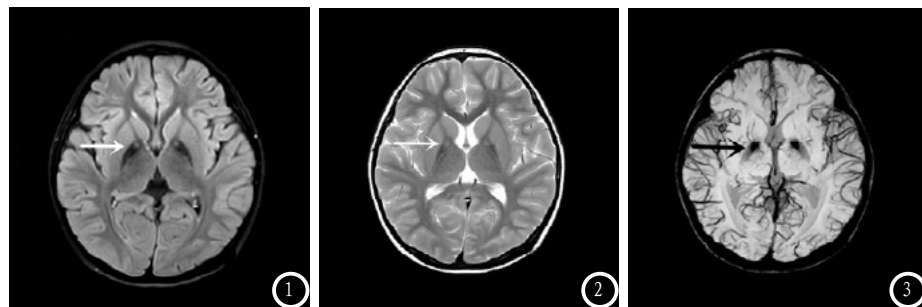


图1 MR T2FLAIR显示苍白球对称低信号伴中央区域高信号(虎眼征)；图2 MR T2WI显示苍白球对称低信号伴中央区域高信号(虎眼征)；图3 MR SWI显示苍白球对称低信号

者头颅MR检查T2WI提示苍白球对称低信号，苍白球头部呈高信号，为典型的“虎眼征”，此为HSD影像学诊断特异性表现。此外，本病在头颅MR的SWI序列也表现为苍白球低信号^[6]。大量文献指出典型HSS均有PANK2基因突变，不典型HSD患者只有1/3左右的患者有

PANK2基因突变,而只有出现PANK2基因突变的患者,头颅MR才会出现“虎眼征”。综上考虑,本例患者基因检测提示PANK2基因有错义突变,应诊断为典型HSD。由此也可以得出结论,对于需要知道本病的完整诊断,需综合头颅MR和基因检测结果。本病例进行过脑电图检查,为不正常儿童脑电图,提示HSD患者脑电图可出现散在多导联的Theta波。

实验室检查方面,本例患者抽血化验提示肌酸激酶增高,可能与患者不自主运动过多有关,导致肌肉产生过多的肌酸激酶。患者血、脑脊液自身免疫性脑炎抗体阴性,铜蓝蛋白阴性,暂未发现本病有特异性的实验室检查。对于本病的实验室检查结果与临床表现、临床预后的关系,仍需进一步扩大病例库,进行更全面的研究。

关于HSD的治疗,周久力等根据肌电图异常放电结果,使用A型肉毒毒素进行靶肌肉注射治疗,可使锥体外系不自主运动症状得到中度至明显缓解^[7]。潘宜新等报道可尝试运用脑深部电刺激(DBS)技术对HSD患者进行治疗,具体疗效尚不清楚^[8]。本病例患者入院后予激素冲击、免疫球蛋白调节免疫、降低肌张力等治疗,治疗第1天,患者症状可见缓解,但治疗第2天以后,患者症状仍同入院前,本方案治疗效果较差。国外有学者报道尝试用铁螯合剂对该病进行治疗,并且予以补充泛酸等修复神经的基础营养物质,但症状未见明显改善。综合目前的治疗手段,短期内较有效的治疗方案是注射A型肉毒毒素,但此方法只能进行对症治疗,不能阻止疾病进行性发展,且该治疗方案缺少大量样本的队列研究或病例对照研究,目前尚未得到广泛应用,有待进一步进行研究其实用性。

根据本病例患者的症状、体征,需进行以下疾病的鉴别:1、患者为急性起病,脑电图显示各导联5~7赫兹Theta波明显增多,外院磁共振检查未见异常,外院脑脊液检查、铜蓝蛋白化验、角膜K-F环检查未见异常,需考虑自身免疫性脑炎诊断,但患者在我院行脑脊液自身免疫性脑炎抗体检测、血液自身免疫性脑炎抗体检测提示阴性,可以与自身免疫性脑炎鉴别。2、患者主要症状为锥体外系全身不自主运动、共济受损、言语欠流利和情感改变,需与小脑认知情感性综合征进行鉴别,依据本例患者头颅MR检查和基因检测结果,可排除。3、由于患者在外院治疗时口服美多芭后,症状较快进展,考虑患者年龄较小,对药物的耐受性可能较差,不能排除多巴反应性

肌张力障碍,但患者既往有跑步时易摔倒病史,且患者已通过头颅MR检查和基因检测明确苍白球黑质红核色素变性诊断,可排除。4、此外,相关文献指出HSD还需要与一氧化碳中毒、生理性钙化、肝豆状核变性、Fshr's综合征等多种病变进行鉴别,鉴别要点主要是苍白球黑质红核色素变性出现的铁沉积,在头颅MR上可表现典型的“虎眼征”,如未见“虎眼征”,可通过增加头颅MR检查的SWI序列进行鉴别,如不是铁沉积导致的病变,该序列上不表现为苍白球低信号,也有文献报道“虎眼征”并非HSD的特异性影像学表现^[9],因此可进一步通过基因检测进行鉴别。

HSD的症状呈进行性发展,并且目前尚未找到根治HSD的方法,本病预后较差,死亡率高。

未来对于本病的研究方向,可能会更侧重于预防,例如开展本病的产前诊断,可减少HSD患儿的出生,这需要所有的神经科学家共同努力。

参考文献

- [1] 黄啸君,曹立.脑组织铁沉积性神经变性病遗传学研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2017,17(7):490-499.
- [2] 朱华倩,李珊珊,李晓曦,等.临床诊断Hallervorden-Spatz病1例报道并相关文献复习[J].卒中与神经疾病,2014,21(6):386-387.
- [3] Alami B,Tizniti S.Hallervorden-Spatz disease in a young adult[J].Pan Afr Med J,2014,23,19:62.
- [4] 徐静红,吴秀玲,卢宝全,等.伴周围神经损害的泛酸盐激酶相关神经变性病1例报告[J].临床神经病学杂志,2016,29(6):479.
- [5] Gothwal S,Nayan S.Hallervorden-Spatz Syndrome with Seizures[J].Basic Clin Neurosci,2016,7(2):165-166.
- [6] Madhusudhana Rao B,Radhakrishnan M.Dexmedetomidine for a patient with Hallervorden-Spatz syndrome during magnetic resonance imaging: a case report[J].J Anesth,2013,27(6):963-964.
- [7] 周久力,潘有贵,刘务朝,等.肉毒毒素用于治疗Hallervorden-Spatz综合征1例报告[J].中国康复医学杂志,2016,31(5):574-575.
- [8] 潘宜新,孙伯民.脑深部电刺激的临床应用[J].生命科学,2014,26(6):650-656.
- [9] 王洋,毕鸿雁,赵伟秦,等."虎眼征"并非Hallervorden-Spatz综合征特异性表现的基因学研究[J].临床和实验医学杂志,2012,11(5):330-331,334.