

肾上腺脑白质营养不良两种表型的临床及影像学分析

康健捷^a, 彭凯润^b, 刘雁^c, 邓兵梅^a, 邹立^a, 齐自娟^b, 杨红军^a

摘要 目的:探讨肾上腺脑白质营养不良(ALD)的临床特征及诊断方法。**方法:**回顾性分析3例ALD患者的临床表现、影像特征、治疗和随访结果。**结果:**病例1为青少年男性,儿童期起病,表现为癫痫、视觉听觉、认知功能及运动功能障碍,伴肾上腺皮质功能低下表现,颅脑MRI显示双侧顶叶、枕叶皮质下白质长T₁长T₂、T₂Flair高信号影,血清极长链饱和脂肪酸水平(VLCFA)增高,诊断为儿童大脑型ALD,给予抗癫痫治疗,糖皮质激素替代治疗,随访3个月,癫痫控制良好,认知功能无改善。病例2和病例3为成年男性,表现为痉挛性截瘫、感觉性共济失调。头颅MRI均显示双侧延髓、桥脑腹侧、大脑脚多发长T₁长T₂、T₂Flair高信号影,提示脑干锥体束受累,病例2脊髓MRI显示全脊髓纤细萎缩,病例3脊髓MRI显示脊髓后索、侧索受累。病例2有排尿障碍、阳痿,舅舅有类似病史,神经传导示双侧胫神经、腓总神经运动电位及感觉电位均未引出,ABCD1基因诊断为c.358dupC(p.R120Pfs*75)新型半合子突变,诊断为肾上腺脊髓神经病型ALD(AMN),随访2年,症状逐渐加重。病例3伴肾上腺皮质功能低下表现,血清VLCFA水平增高,神经传导示双侧胫神经、腓总神经感觉纤维损害,ABCD1基因诊断为c.1553G>A(Arg518Gln),诊断AMN,随访7年余,症状逐渐加重。患者母亲及姐姐ABCD1基因检测均检测到该致病突变。**结论:**儿童大脑型ALD以肾上腺和脑白质受累为主要表现,AMN以脊髓和周围神经受累为主要表现,脑白质和肾上腺可不受累。血清VLCFA水平增高和基因诊断是确诊ALD的重要依据,目前主要是对症支持治疗。

关键词 肾上腺脑白质营养不良;肾上腺脊髓神经病;极长链饱和脂肪酸;脑磁共振表现;基因检测

中图分类号 R741;R741.041 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgnj.2020.01.001

康健捷, 彭凯润, 刘雁, 等. 肾上腺脑白质营养不良两种表型的临床及影像学分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 1-5.

作者单位

中国人民解放军南部战区总医院
a. 神经内科, b. 癫痫科, c. 脑血管科
广州 510010

基金项目

广东省自然科学基金
(No.2017A030313838)

收稿日期

2019-09-03

通讯作者

杨红军

neuroyhj@163.

com

*为共同第一作者

Clinical and Imaging Analysis of Two Different Phenotypes of Adrenoleukodystrophy KANG Jian-jie^a, PENG Kai-run^b, LIU Yan^c, DENG Bing-mei^a, ZOU Li^a, QI Zi-juan^b, YANG Hong-jun^a. a. Department of Neurology, b. Department of Epilepsy, c. Department of Cerebrovascular, General Hospital of Southern Theater Command, PLA, Guangzhou 510010, China

Abstract Objective: To investigate clinical features and diagnosis methods of adrenoleukodystrophy (ALD).

Methods: Clinical manifestations, imaging findings, medical treatment, and follow-up study of 3 ALD patients were retrospectively reviewed. **Results:** Case 1 was an adolescent male with childhood onset of disease. The clinical manifestations were epilepsy, visual impairment, hearing impairment, cognitive impairment, motor dysfunction, and adrenocortical dysfunction. Brain MRI of the patient showed long T₁ and T₂ and high T₂Flair signal intensities in the bilateral parietal lobe and occipital lobe white matter. The clinical diagnosis of the patient was childhood cerebral form ALD. After antiepileptic therapy and glucocorticoid replacement therapy, seizure did not recur and there was no significant improvement in cognitive dysfunction at 3-months of follow-up. Cases 2 and 3 were adult males. The clinical manifestations were spastic paraplegia and sensory ataxia. Brain MRI of both patients showed multiple long T₁ and T₂ and high T₂Flair signal intensities in the bilateral medulla oblongata, ventral pons, and cranial feet, indicating damage to the brainstem. MRI of the spinal cord in case 2 showed the entire spinal cord was slender and atrophic. MRI of the spinal cord in case 3 showed damage to the posterior cord and lateral cord. Case 2 presented urination disorder and impotence with family history (the patient's uncle had a similar disease history). Nerve conduction examination showed that the bilateral tibial nerve, common peroneal nerve, motor potential, and sensory potential were not elicited. ABCD1 genetic diagnosis revealed a new hemizygous mutation c.358dupC (p.R120Pfs*75). The patient was diagnosed with adrenomyelo-neuropathy (AMN) and was followed up for 2 years, experiencing a gradual aggravation of symptoms. Case 3 displayed adrenocortical dysfunction and significantly increased serum levels of very long chain fatty acids (VLCFA). Nerve conduction examination showed sensory fiber damage of the bilateral tibial nerve and common peroneal nerve. ABCD1 genetic diagnosis showed the mutation c.1553G>A (Arg518Gln). The patient was diagnosed with AMN and was followed up for more than 7 years during which symptoms gradually worsened. The mother and sister of the patient carried the same genetic variation in the ABCD1 gene. **Conclusion:** Childhood cerebral form ALD is mainly manifested by adrenal and white matter involvement. AMN is mainly manifested by spinal and peripheral nerve involvement, but the adrenal glands and white matter may not be damaged. Increased plasma

VLCFA levels and genetic testing are key aspects of ALD diagnosis. Currently the therapeutic method of this disease is primarily symptomatic treatment.

Key words adrenoleukodystrophy; adrenomyeloneuropathy; very long chain fatty acids; brain MRI; genetic diagnosis

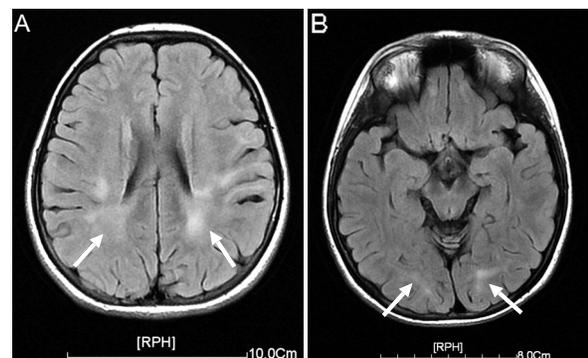
肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy, ALD)是一种罕见的X染色体连锁隐性遗传的代谢性疾病,属于过氧化物酶体病的一种^[1]。由于饱和非分枝极长链脂肪酸(very long chain fatty acids, VLCFA)在脑白质及肾上腺等组织中病理性堆积,导致肾上腺皮质功能不全和脑白质进行性髓鞘脱失。其中儿童大脑型主要表现为视听觉功能损害、认知功能及肢体运动功能障碍,存活时间短,死亡率高,而晚发型ALD,即肾上腺脊髓神经病(adrenomyelo-neuropathy, AMN)见于成人,主要表现为脊髓和周围神经受累的运动功能障碍,脑白质和肾上腺可不受累。该病预后差,目前尚无特异性治疗。由于临床罕见,国内对于ALD的认识不足,尤其是疾病早期和ALD的少见类型AMN,往往不易被识别而造成漏诊或误诊。本文回顾性分析1例儿童大脑型ALD患者和2例AMN患者的临床表现及影像学特点,以更全面地认识此病,提高早期诊断率。

1 临床资料

1.1 病例1

男,16岁,因“发作性肢体抽搐、皮肤变黑10年”于2010年12月8日入院,患者6岁开始反复肢体抽搐伴意识丧失,四肢无力,视物模糊,智力和身高逐渐落后于同龄人,皮肤逐渐变黑,听力视力较差,15岁出现阴毛少量生长,阴茎变长,可勃起,无遗精。患者6岁前生长发育正常,8岁上学,学习成绩差,父母无近亲结婚,无家族史。查体:体型消瘦,身高156.5 cm,体质量36 kg, BMI 15.7 kg/m²,计算力、记忆力差,全身皮肤黝黑,口唇、乳头、手掌皮肤皱折处为甚,无喉结生长,无腋毛生长,阴毛较少,双上肢肌张力正常,肌力5级,双下肢肌张力增高,肌力4级。四肢腱反射亢进,双侧Babinski(+). 深浅感觉检查正常。辅助检查:血、尿、粪常规、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、心肌酶、血沉、风湿三项、类风湿三项、ENA谱15项、血乳酸正常。脑脊液压力、生化、常规正常。血皮质醇(8:00)为168.10 nmol/L(正常171~536 nmol/L),血皮质醇(16:00)为82.1 nmol/L(正常64~327 nmol/L),血皮质醇(24:00)为15.54 nmol/L(正常低于16:00水平)。24 h尿游离皮质醇126 nmol(正常129~303 nmol)。促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)(8:00)102 pg/mL(正常10~

60 pg/mL), ACTH(16:00)29 pg/mL(正常5~40 pg/mL), ACTH(24:00)8 pg/mL(正常0~10 pg/mL)。睾酮2.72 nmol/L(正常6.07~27.1 nmol/L)。胸片、心电图未见异常。双侧肾上腺CT示双侧肾上腺体积缩小,内外肢较细小。头颅MRI示双侧放射冠区、半卵圆中心及额叶、顶叶、枕叶皮质下可见多发斑片状稍长T₁长T₂信号影, T₂Flair呈高信号,边缘模糊欠清(图1)。血VLCFA测定:二十六碳烷酸(C26:0)为0.67 μg/mL、二十四碳烷酸/二十二碳烷酸(C24:0/C22:0)为1.46(正常<1.2)、C26:0/C22:0为0.67(正常<0.4),提示VLCFA异常。诊断为ALD(儿童大脑型)。给予限制脂肪摄入,糖皮质激素、左乙拉西坦治疗。随访3月,癫痫控制良好,认知功能无改善,皮肤黝黑稍改善,体毛有所增加。



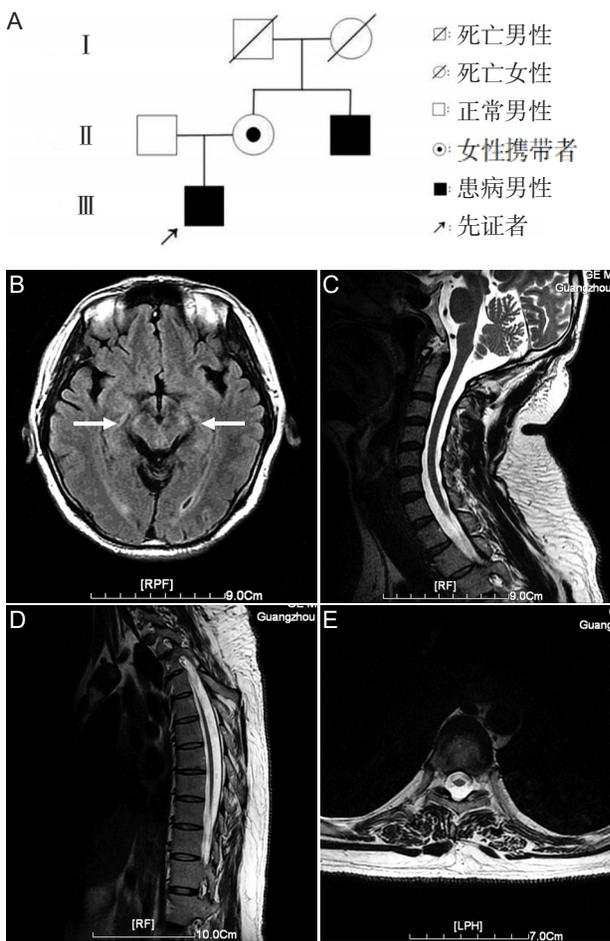
注: T₂Flair序列示双侧额叶、顶叶、枕叶皮质下多发斑片状病灶, T₂Flair呈高信号,边缘模糊欠清

图1 病例1头颅MRI

1.2 病例2

男,37岁,因“双下肢无力、行走不稳伴肌萎缩16年”于2017年8月23日入院。患者2001年双下肢轻度乏力,跑步费力,行走不稳,下肢发硬,逐渐出现肌肉萎缩,并逐渐加重,2013年不能站立行走。伴排尿障碍、阳痿。外院诊断为“遗传性痉挛性截瘫复杂型”。足月顺产,生长发育史正常,大学学历,已婚,父母无近亲结婚。患者舅舅有双下肢乏力、行走不稳类似病史(图2A)。查体:肤色正常,手指脚趾短小,双上肢肌张力、肌力正常,双下肢肌肉萎缩,肌张力显著增高,肌力3⁺级,双上肢腱反射正常,双下肢腱反射亢进,双侧髌阵挛(+),踝阵挛(+), Babinski(+). 双膝关节以下深浅感觉减弱,腹壁反射、提睾反射减弱,肛门反射未引出。辅助检查:血、尿、粪常规、肝肾功能、电解质、甲状

腺功能、心肌酶、ENA谱15项、CEA、AFP、凝血功能正常。ACTH、皮质醇正常。心脏彩超、肝胆胰脾肾脏彩超、肾上腺CT未见异常。神经传导:双侧正中神经、尺神经正常,双侧胫神经、腓总神经运动电位及感觉电位未引出。颅脑MRI示双侧延髓、桥脑腹侧、大脑脚多发长T₁长T₂、T₂Flair高信号影,提示脑干锥体束受累。颈胸椎MRI示延髓至T₁₁椎体水平脊髓前后径逐渐缩小,脊髓纤细萎缩(图2B-E)。基因诊断(广州市嘉检医学检验中心)示c.358dupC(p.R120Pfs*75)新型移码半合子突变,诊断为ALD。给予限制脂肪摄入,B族维生素、巴氯芬及康复治疗,随访2年,症状缓慢加重。



注:A:家系图;B:头颅MRI:双侧大脑脚T₂Flair高信号影,显示脑干锥体束受累;C:T₂WI颈髓矢状位:颈髓萎缩,蛛网膜下腔增宽;D:胸髓T₂WI矢状位:胸髓显著萎缩、脊髓纤细,蛛网膜下腔增宽;E:T₇₋₈水平胸髓轴位:蛛网膜下腔增宽,脊髓前后径缩小

图2 病例2家系图及影像学资料

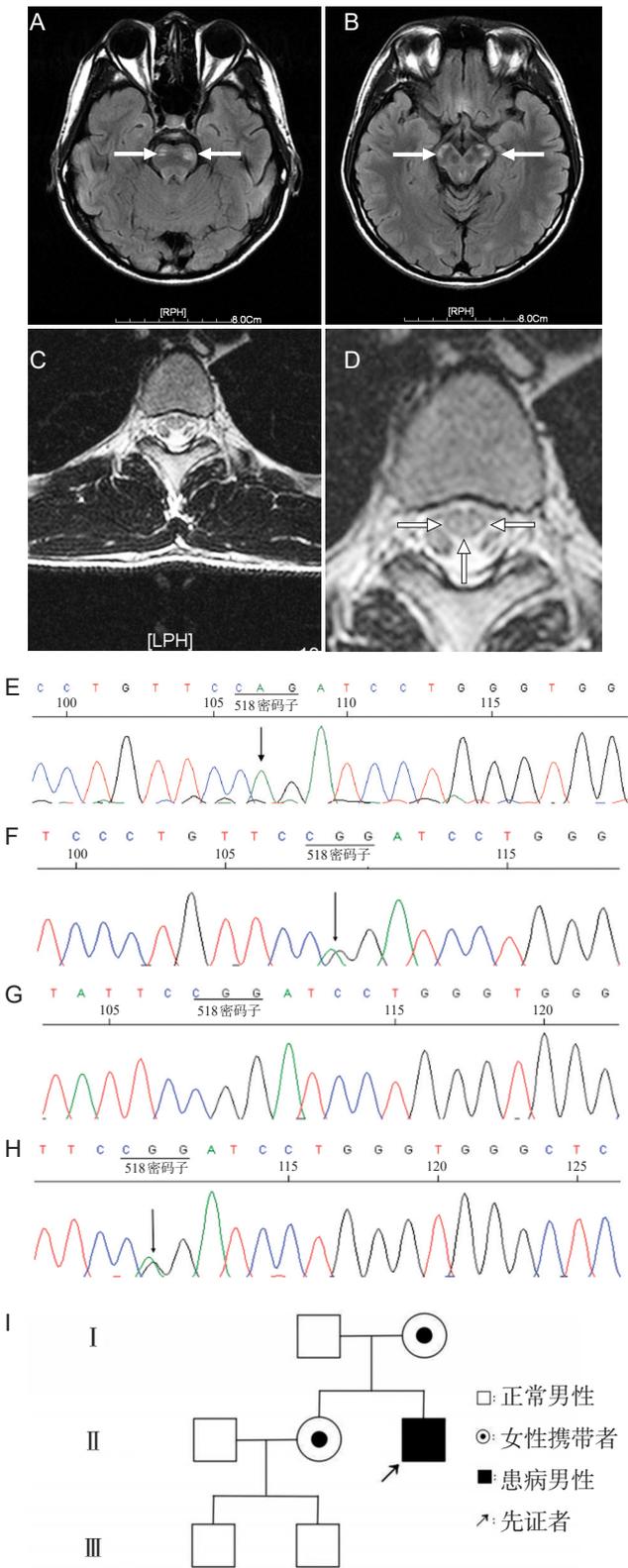
1.3 病例3

男,18岁,因“皮肤发黑12年、双下肢无力半年”于2011年11月25日入院。患者6岁起皮肤逐渐变黑,入院前半年开始有双腿沉重感,行走欠稳,逐渐加重。足月顺产,高中学学历,父母无近亲结婚,无家族史。查体:

全身皮肤黝黑,口唇及双乳头为甚,腋毛、阴毛较少。双上肢肌张力正常,双下肢肌张力稍增高,双上肢肌力5级,双下肢肌力4级。四肢腱反射亢进,双侧膝阵挛(+),踝阵挛(+),Babinski征(+)。痛温觉检查正常,双下肢音叉振动觉减退。辅助检查:血、尿、粪常规、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、性激素六项、心肌酶、血沉、风湿三项、类风湿三项、ENA谱15项、血乳酸正常,睾酮18.27 nmol/L(正常6.07~27.1 nmol/L)。血皮质醇(8:00):75.59 nmol/L(正常171~536 nmol/L),血皮质醇(16:00):79.45 nmol/L(正常64~327 nmol/L),血皮质醇(24:00):82.37 nmol/L(正常低于16:00水平)。ACTH(8:00)>440.4 pmol/L(正常1.6~13.9 pmol/L)。肾上腺CT示双侧肾上腺体积缩小,内外肢较细小。考虑原发性肾上腺皮质功能不全,给予巴氯芬(10 mg/d, tid, po)、强的松(20 mg/d, qd, po)治疗后出院。2012年2月18日,复查ACTH(8:00)116.0 pmol/L。血皮质醇(8:00)为42.21 nmol/L,血皮质醇(16:00)为170.90 nmol/L,血皮质醇(24:00)为34.62 nmol/L。24 h尿皮质醇<0.8 μg/dL。 VLCFA:C26:0/C22:0为0.224(正常<0.135),C24:0/C22:0为2.363(正常<1.543)。头颅MRI示延髓、桥脑、双侧大脑脚见多发点状异常信号影,呈长T₁长T₂、T₂Flair高信号影,增强后未见异常强化影,颈胸腰椎MRI报告颈胸段脊髓后索、侧索异常信号影,呈长T₁长T₂、T₂Flair高信号影,增强后未见异常强化影(图3A-D)。神经传导示双胫神经、双腓总神经运动纤维传导速度正常,双侧胫神经、腓总神经感觉纤维轻度脱髓鞘损害。诊断为ALD。患者基因诊断ABCD1(中国人民解放军空军航空医学研究所附属医院分子病理中心)为c.1553G>A(Arg518Gln)(图3E),该突变为已报道的致病突变^[2]。母亲及姐姐ABCD1基因检测均检测到该致病突变,父亲ABCD1基因检测未检测到该致病突变(图3E-I)。限制脂肪摄入,自购Lorenzo油口服,给予强的松口服。皮肤色素沉着较前改善,体毛增加。行异基因造血干细胞移植,双下肢乏力无改善。2013年10月不能站立行走,2015年因双侧股骨头坏死行人工股骨头置换术。随访7年余,患者皮肤肤色正常,认知功能正常,不能站立行走。

2 讨论

ALD又称阿狄森-弥漫性硬化症(addison-schilder disease),是一种罕见的单基因遗传代谢性疾病,发病率低,约1/17 000^[3]。遗传方式分为X连锁遗传和常染色体隐性遗传,性别差异显著,男性儿童起病的X连锁



注:A、B:头颅MRI, T₂Flair序列示双侧桥脑腹侧、双侧大脑脚T₂Flair高信号影,显示脑干锥体束受累;C、D:脊髓MRI示胸段脊髓侧索和后索T₂高信号影。E-H:基因检测结果,E为患者,F为其母,G为其父,H为其姐。I为该例患者家系图

图3 病例3 MRI、基因检测结果及家系图

ALD最为多见,95%为男性,5%为女性杂合子,多散发性发病,个别有家族史^[4]。在X染色体长臂远端Xq28

区存在X-ALD基因,是编码含有745个氨基酸的ALDP蛋白,ABCD1基因突变引起过氧化物酶功能缺陷,使血中VLCFA水平不依赖于过氧化物酶的β氧化,而在体内异常蓄积致病,引起大脑白质脱髓鞘病变及肾上腺皮质萎缩或发育不良。

ALD根据受累部位可分为5型:脑型、AMN、中间型(脑和脊髓均受累)、肾上腺皮质功能不全型(Addison型)及杂合子型。根据ALD发病年龄和临床表现分为7型:儿童脑型、青少年脑型、成人脑型、AMN型、Addison型、无症状型和杂合子型。ALD的临床表现多样,以儿童脑型最常见,约占35%,多在学龄期4~8岁发病。临床表现为中枢神经系统功能损害及肾上腺皮质功能减退,两者可同时出现,或相继出现,也可能单独存在,而肾上腺皮质功能不全的表现也轻重不一,也可无临床表现。VLCFA升高可见于所有男性患者及85%的女性杂合子^[5],尤其是C26:C22,是诊断ALD最可靠的指标^[6]。ALD儿童患者发病前生长发育正常,发病初期表现往往没有特异性,患儿注意力不集中、学习困难、性格行为改变,往往易被家属忽视而未就诊,或被误诊为“多动症、儿童不良习惯”等。当出现记忆力减退、肢体无力、癫痫发作等较严重症状的时候,易被误诊为“原发性癫痫”等。若患儿同时伴有肾上腺皮质功能减退症状,则应警惕ALD的可能,及时行头颅MRI,关注脑白质情况。儿童脑型颅脑影像学改变具有特征性,枕顶叶白质首先受累,病变可向上向下和向前发展,可累及额叶、颞叶、胼胝体压部、脑桥及双侧小脑中脚等,呈多发对称性改变^[7,8]。病例1儿童期起病,表现为癫痫、视觉听觉、认知功能及肢体运动功能障碍,伴肾上腺皮质功能低下表现。颅脑MRI显示双枕叶皮质下白质病变,血清VLCFA水平增高,符合儿童大脑型ALD,给予抗癫痫治疗、糖皮质激素替代治疗后,癫痫控制良好,皮肤黝黑稍改善,体毛增加,而认知功能障碍无变化,提示血清VLCFA在体内异常蓄积引起大脑白质脱髓鞘病变难以改善,预后差。

ALD的临床分型多样,AMN又被称为成人型ALD,成年后发病,多见于20~40岁男性,表现为脊髓和周围神经受累的症状和体征,包括痉挛性截瘫、感觉性共济失调、下肢深感觉障碍及排尿障碍、阳痿等,上肢不受累或轻度受累。本文病例2于21岁发病,以双下肢无力、走路不稳为首发症状就诊,隐匿起病,缓慢进展,不伴脑白质病变和肾上腺皮质功能减退的临床及影像学表现,仅表现为痉挛性截瘫、感觉性共济失调的脊髓症状和下肢无力、深浅感觉减弱、肌肉萎缩的周

围神经损害表现。病程16年,MRI显示双侧脑干锥体束受累,全脊髓萎缩,尤其是胸段脊髓显著变细萎缩,结合家族史,患者舅舅有双下肢乏力、行走不稳病史,母亲无临床症状,ABCD1基因诊断存在c.358dupC(p.R120Pfs*75)新型半合子突变,确诊为AMN,符合X连锁遗传规律。c.358dupC(p.R120Pfs*75)为新型移码突变,未在相关病例中被报道过,该变异可能会导致蛋白质合成提前出现氨基酸终止密码,而这个区域是这个蛋白质的重要组成部分,不同物种的氨基酸序列相对保守,认为这个变异与患者的临床表现紧密相关。病例3从6岁起出现肾上腺皮质功能低下的临床表现,18岁开始出现双下肢乏力、僵硬的痉挛性截瘫的症状,皮质醇水平低下,VLCFA升高,MRI显示双侧脑干锥体束受累,脊髓后索和侧索受累,无脑白质受损的症状和体征,ABCD1基因检测结果显示c.1553G>A(Arg518Gln),确诊为ALD^[2]。研究表明,ALD患者均有ABCD1基因突变及VLCFA升高,疾病严重程度和基因突变模式及VLCFA水平无关联,同一家系有相同突变,可有不同的临床表现,其基因型与表型无必然联系,造成这种表型差异的原因尚不清楚^[9]。患者几乎均为男性,女性杂合子中有15%~20%有神经功能缺损,主要表现为脊髓受累或轻度锥体束征及排便障碍。VLCFA升高是诊断ALD的可靠指标,但尚有15%的女性杂合子VLCFA水平正常,所以,基因突变分析是鉴定女性携带者最有效的手段^[10]。如病例3,患者的母亲和姐姐均无临床症状,但基因检测结果显示携带与患者同样的致病基因,均属于女性携带者。患者的姐姐可通过胚胎前遗传学诊断技术,将不含突变位点的正常胚胎进行移植,阻断致病基因遗传给下一代。对于其已生育的两子,建议进行基因检测,以进行早期干预。

30%的AMN病例在出现神经系统病变时可不伴肾上腺皮质功能异常^[10],60%的AMN患者与相当一部分遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia,HSP)患者的头MRI检查可不伴大脑白质异常信号^[3],影像学上均可显示脊髓萎缩^[11,12],因此,以痉挛性瘫痪为主要表现,不伴脑白质异常信号和肾上腺皮质功能低下的AMN患者常被误诊为HSP,不伴周围神经损害的AMN易误诊为单纯型HSP^[13],伴周围神经损害的AMN易误诊为复杂型HSP。病例2曾被误诊为复杂型HSP,需要VLCFA检测或基因诊断加以鉴别。ALD尚无特效治疗,以对症和支持治疗为主。对于所有ALD患者均建议饮食治疗,包括限制脂肪摄入和服用Lorenzo油,以减缓病情进展,但对于已形成的

脑白质损害症状,饮食治疗无明确疗效。激素替代治疗对于脑型患者未见明显疗效,适用于肾上腺皮质功能不全型患者,如病例1和病例3,使用激素替代治疗后肾上腺皮质功能低下的症状有所改善。骨髓或干细胞移植疗效尚不确切。基因治疗仍在探索之中,尚未应用于临床。

综上所述,ALD是一种罕见的遗传代谢性疾病,病程呈进行性发展,预后差,儿童脑型患者多在发病后几年因意识障碍并发感染、肾上腺功能衰竭等而死亡^[14]。AMN患者也随着病情的进展,逐渐丧失行走能力。虽然ALD预后差,但早期治疗可延缓病情发展,提高患者的生活质量。对于有条件结婚生育的AMN型、无症状型、杂合子型等患者,疾病的早期诊断或症状前诊断意义重大,针对ALD患者的家系分析,对遗传咨询和产前诊断均提供可靠的理论依据,有利于患病家族的优生优育。

参考文献

- [1] Mosser J, Dauar A, Sarde CO, et al. Pultative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters [J]. *Nature*, 1995, 361: 726-730.
- [2] Dung VC, Shimozawa N, Khanh NN, et al. Mutations of ABCD1 gene and phenotype of Vietnamese patients with X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2013, 2013(Suppl 1): 127.
- [3] Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Ann Endocrinol(Paris)*, 2007, 68: 403-411.
- [4] Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 51.
- [5] Moser HW, Mahmood A, Raymon GV. X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3: 140-151.
- [6] Moser HW. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very-long-fatty acid [J]. *Neurology*, 1998, 31: 1241.
- [7] Melhem ER, Gotwald TF, Itoh R, et al. T2 relaxation measurements in X-linked adrenoleukodystrophy performed using dual-echo fast fluidattenuated inversion recovery MR imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22: 773-776.
- [8] 邓超,高波廷,邹安平,等.肾上腺脑白质营养不良1例临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2010, 5: 69-70.
- [9] Moser HW. Peroxisomal disorder [J]. *Clin Biochem*, 1991, 74: 343-351.
- [10] 何玺玉. X-连锁肾上腺脑白质营养不良的诊断与治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30: 561.
- [11] Hedera P, DiMauro S, Bonilla E, et al. Phenotypic analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q [J]. *Neurology*, 1999, 53: 44.
- [12] Suryawanshi A, Middleton T, Ganda K. An unusual presentation of X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2015, 2015: 150098.
- [13] Finsterer J, Lscher W, Quasthoff S, et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318: 1.
- [14] Moser HW, Smith KD, Watkins PA, et al. X-linked adrenoleukodystrophy. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* [M]. 8th edition. New York: McGraw Hill, 2001: 3257-3301.

(本文编辑:王晶)