

伴PCDH19基因异常的 可疑Dandy-Walker综合征1例报告

贾子烨,李雪,李静,高嘉璐,邢影

作者单位
吉林大学中日联
谊医院神经内科
四病区
长春 130000
收稿日期
2020-11-29
通讯作者
邢影
xingying1970@
163.com

关键词 Dandy-Walker综合征;PCDH19;基因异常;国际合作共济失调评估量表
中图分类号 R741; R742.8 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201207
本文引用格式:贾子烨,李雪,李静,高嘉璐,邢影.伴PCDH19基因异常的可疑Dandy-Walker综合征1例报告[J].神经损伤与功能重建,2021,16(9):556-558.

Dandy-Walker综合征(Dandy-Walker syndrome, DWS)是一种罕见的先天性神经系统发育畸形,为常染色体变异或畸形所致,常引起小脑蚓部部分或完全缺失或发育不全、第四脑室扩张及后颅窝增宽,临床表现多无特异性,易误诊。本文回顾性分析1例DWS患者的临床表现及影像学征象,结合相关文献进行复习。

1 临床资料

患者,女,18岁,因“运动发育迟缓5年余,加重伴偶发震颤10月余”就诊,2014年开始出现步态不稳,表现为上坡费力;伴学习差,智力稍差;2015年12月开始上述症状加重,表现为双腿笨拙,走路需扶,运动倒退,写字变大,不爱与外人交流,偶尔会出现不自主颤动。亲属否认家族遗传病史。母亲否认孕期放射线接触史,患者为顺产,无其他损伤原因。查体:神志清楚,言语尚流利,双侧瞳孔等大等圆,眼球运动正常,瞳孔对光反射灵敏,心肺腹查体未见异常,双下肢无浮肿,步态蹒跚,指鼻试验阳性、闭目难立征(Romberg征)阳性,双侧病理反射未引出,余神经系统查体未见明显异常。自带辅助检查血常规、尿常规、心电图、肝肾功能、离子、血生化、同型半胱氨酸等未见明显异常。脑电图提示:双侧顶、枕、后颞区为主棘波、棘慢波发放;睡眠期广泛性棘慢波、慢波发放(图1)。头颅MR平扫:颅脑结构对称,脑实质内未见异常信号;小脑体积小,脑沟加深,小脑蚓部部分缺如;第三、第四脑室及双侧侧脑室扩张,第四脑室与扩大的枕大池相通;中线结构居中,脑干未见异常信号。基因检测提示在受检者PCDH19基因发现c.1229G>A(编码区第1229号氨基酸由G变为A)的杂合核苷酸变异,余基因检测未见明显异常(图2)。受检者基因变异与其父X染色体变异位点相同(图3)。行国际合作共济失调量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)量表评估,治疗前得分17分,治疗后得分13分。给予以丁苯酞和依达拉奉为主的神经保护治疗14 d后症状有改善后出院。继续随访半年,患者病情尚稳定。

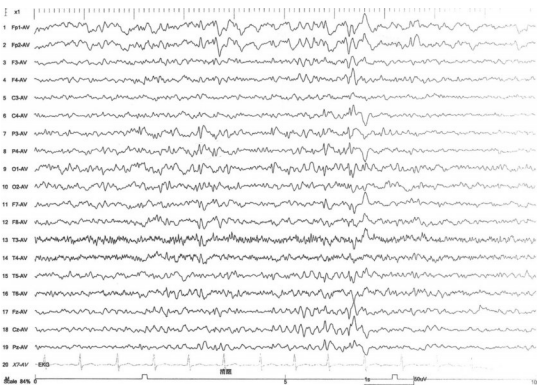


图1 患者脑电图

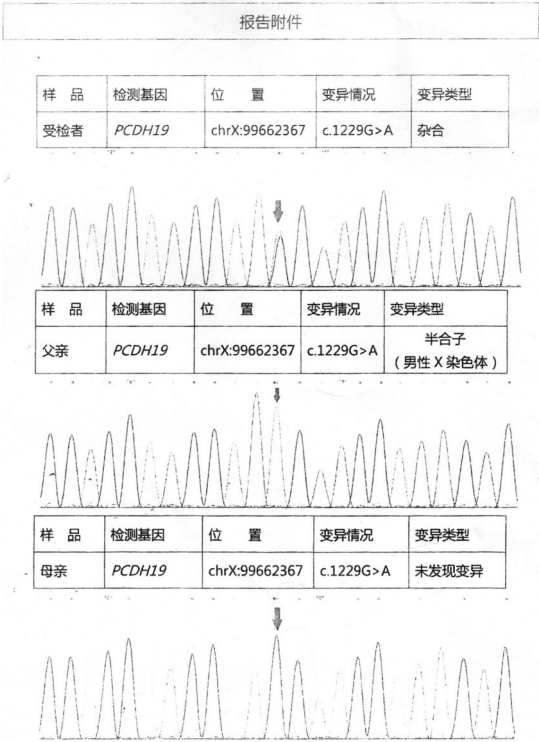
检测结果:发现如下变异				
PCDH19 (NM_001184880)				
核苷酸变化	氨基酸变化	变异类型	家系来源验证情况	
			父亲	母亲
c.1229G>A	p.Arg410Gln	杂合	半合子 (男性X染色体)	未发现变异

注:在受检者PCDH19基因发现c.1229G>A(编码区第1229号氨基酸由G变为A)的杂合核苷酸变异,余基因检测未见明显异常

图2 患者基因检测结果

2 讨论

DWS是一种罕见的先天性神经系统发育畸形,患者1岁的发病概率为70%~80%,因患儿出生时即出现头大畸形等症状,并伴有发育迟缓,其中85%可在1岁之前得到诊断^[1,2],极少数患者可至成人阶段发病^[3]。随着现代分子遗传学的发展,多个与DWS有关的基因已成功发现,约40种基因综合征与DWS有关,分别包括3号、9号及13号染色体及部分功能基因^[4,5]。DWS临床表现多无特异性,就诊时易误诊、漏诊,现阶段MRI是诊断DWS最佳的影像学诊断方法,因MRI能多方位成像、对软组织分辨率高,在冠状位及矢状位上对于颅内多发的神经系统及其它部位的多种畸形显示明显优于CT^[6-8]。其典型表现包括:小脑蚓部发育欠佳或部分、完全缺如;扩大的第四脑室与后方扩张的枕大池或巨大的后颅窝囊肿相连、相通;伴或不伴幕上脑室积水。本例患者12岁时发病,临床特点与影像检查结果类似于DWS,即



注:受检者基因变异与其父 X 染色体杂合变异位点相同
图3 患者父母基因检测结果

存在共济失调,智力发育迟缓,头颅MRI提示小脑蚓部部分缺失,双侧侧脑室、第三脑室、第四脑室扩张,第四脑室与扩大的枕大池相通。DWS目前因为内科药物治疗的效果并不显著,所以外科手术治疗为主要方式。该例患者尚未出现颅内高压症状,暂不给予外科治疗,给予内科实验性神经保护治疗有效。

本例患者尚存在与典型DWS不相符合之处:目前文献报道典型DWS与3号、9号、13号染色体及一部分功能基因有关^[4,5],本例患者存在PCDH19基因及多个联合位点异常;典型DWS一般通过MRI诊断,该例患者MRI符合典型DWS改变,尚存在异常青少年脑电图;典型DWS一般通过外科手术治疗,本例患者神经保护治疗有效。

PCDH19基因是婴儿早期癫痫脑病9型的致病基因,为X连锁遗传方式,只有带有该基因杂合变异的女性或带有该基因嵌合体变异的男性才有可能发病。首次被Dibbens等报道^[9]。起病年龄在1~70月龄,中位起病年龄为10月龄^[10]。该基因变异导致的癫痫以女性患儿为主,多数伴有不同程度的智力低下,少数可智力正常^[11],因此部分学者提议将该病命名为PCDH19基因相关的女性癫痫(PCDH19 female limited epilepsy, PCDH19 FE)^[12]。PCDH19 FE患儿以散发病例为主^[10],目前国内对此报道甚少。此类癫痫以癫痫发作、认知障碍、行为障碍为主要临床表现。癫痫发作具有丛集性、热敏感性等特点^[13]。本例患者存在痫性发作,脑电图异常,追问父母及亲属,其家族史无异常,结合其基因检测结果,该患者为一例可疑DWS散发病例,伴有PCDH19基因突变。除PCDH19基因突变外,该患者基因检测提示其尚存在GALC等联合位点基因突变。通过Pubmed数据库,检索相关关键词,如“Dandy-Walker syndrome”

“Dandy-Walker syndrome GALC gene”等收集所有相关文献(检索时间截止2020年10月31日)得到所有关于该病例突变基因位点的相关病例报道。查阅文献后,提示上述基因突变在本例患者中不具有临床意义。如GALC基因是Krabbe病的致病基因,Krabbe病是一种罕见的常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病,夫妻双方均携带GALC基因突变,后代有25%的机率发病,而该例中其母基因位点未见异常,证明该基因突变在本例中无临床参考价值。目前尚未见该基因突变存在于DWS病例中的报道。余基因突变位点皆用上述方法检索,证明这些基因突变在本例中皆无临床参考价值。

给予以丁苯酞及依达拉奉为主的神经保护治疗一段时间后,患者症状改善,表现为步态不稳等症状明显缓解,走路不需扶。ICARS可通过评定姿势与步态、动态功能、语言、眼球运动四个方面半定量地反映受检者的共济失调症状程度;其中姿势和步态34分、动态功能52分、语言8分、眼球运动6分,总分100分,0分为正常^[14]。本例患者治疗前后得分分别为17分及13分。DWS病因及发病机制至今未明,该病通常无有效药物治疗手段,本例患者试用以丁苯酞及依达拉奉为主的神经保护治疗一段时间后症状改善。研究表明,丁苯酞可减轻缺血、创伤及神经毒性物质等损伤导致的神经元凋亡^[15-17]。丁苯酞的主要作用机制为保护线粒体,线粒体是细胞内氧化应激的源头,也是细胞凋亡的场所,因此保护线粒体是保护、营养神经及抑制氧化应激的关键^[18-20]。依达拉奉为自由基清除剂,具有神经保护作用,能有效对抗氧化应激所致的细胞损伤。也能下调细胞凋亡蛋白酶3蛋白的表达,通过抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体及其信号通路减少神经细胞凋亡,降低缺血/缺氧性脑损伤引起的神经功能损害^[21]。彭其斌等^[22]研究发现依达拉奉可减轻脑损伤,保护神经细胞。本例患者营养神经治疗有效,说明上述药物的神经保护作用是其症状好转的关键,侧面表明氧化应激及自由基过度活跃可能参与本病的发生,具体机制尚未明确。

综上,DWS是一种罕见的先天性神经系统发育畸形,该例患者家族史无异常,婴幼儿期无症状,为青少年期发病,临床表现与DWS相似,存在共济失调、智力发育迟缓等症状,同时伴有PCDH19基因及多个联合位点异常。目前尚未见PCDH19基因突变与DWS的关系的系统研究,有待进一步探讨。

参考文献

[1] Kölble N, Wissner J, Kurmanavicius J, et al. Dandy-walker malformation: prenatal diagnosis and outcome[J]. Prenat Diagn, 2000, 20: 318-327.
[2] Sawaya R, McLaurin RL. Dandy-Walker syndrome.Clinical analysis of 23 cases[J]. J Neurosurg, 1981, 55: 89-98.
[3] 左联, 李刚, 徐霞红, 等. 我国成年发病的Dandy-Walker综合征的临床特点[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28: 12-14.
[4] Barkovich AJ. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain[J]. Front Neuroanat, 2012, 3: 1-10.
[5] Jalali A, Aldinger KA, Chary A, et al. Linkage to chromosome 2q36.1 in autosomal dominant Dandy-Walker malformation with occipital cephalocele and evidence for genetic heterogeneity[J]. Hum Genet, 2008, 123: 237-245.
[6] 何志江, 蒋滔滔, 高延, 等. Dandy-Walker综合征1例报道并文献复

习[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20: 1140-1142.

[7] 开治国, 李蕾, 刘信礼, 等. 胎儿 Dandy-Walker 综合征的 MRI 研究[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31: 1153-1155.

[8] Correa GG, Amaral LF, Vedolin LM. Neuroimaging of Dandy-Walker Malformation: New Concepts[J]. Top Magn Reson Imaging, 2011, 22: 303-312.

[9] Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X linked protocadherin 19 mutations cause female limited epilepsy and cognitive impairment[J]. Nat Genet, 2008, 40: 776 781.

[10] Niazi R, Fanning EA, Depienne C, et al. A mutation update for the PCDH19 gene causing early onset epilepsy in females with an unusual expression pattern[J]. Hum Mutat, 2019, 40: 243 257.

[11] 刘爱杰, 许小菁, 孙丹, 等. 原钙黏蛋白 19 基因相关癫痫的遗传特点及临床表型谱研究[J]. 癫痫杂志, 2017, 4: 283 291.

[12] Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, et al. Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19 female limited epilepsy[J]. Epilepsia, 2017, 58: 91 95.

[13] 梁展荣. PCDH19 基因突变癫痫患者 1 例[C]. 第八届 CAAE 国际癫痫论坛论文集汇编, 2019, 10: 295.

[14] Fitzpatrick LE, Jackson M, Crowe SF. Characterization of Cerebellar Ataxia in Chronic Alcoholics Using the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 36: 1942-1951.

[15] Zhao Y, Lee JH, Chen D, et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice [J]. Neurochem Int, 2017, 111: 82-92.

[16] iWen XR, Tang M, Qi DS, et al. Butylphthalide Suppresses Neuronal Cells Apoptosis and Inhibits JNK-Caspase3 Signaling Pathway After Brain Ischemia / Reperfusion in Rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36: 1087-1095.

[17] Zhao J, Liu J, Xu E, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuation of methamphetamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. Life Sci, 2016, 165: 16-20.

[18] Wang Y, Bi Y, Xia Z, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM 5-induced necroptosis and inflammation in microglia[J]. Biochem Biophys Res Co, 2018, 497: 80-86.

[19] He Z, Zhou Y, Lin L, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates acute inflammatory activation in rats with spinal cord injury by inhibiting microglial TLR4 / NF- κ B signaling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21: 3010-3022.

[20] Zhao Q, Zhang C, Wang X, et al. (S)-ZJM-289, a nitric oxide-releasing derivative of 3-n-butylphthalide, protects against ischemic neuronal injury by attenuating mitochondrial dysfunction and associated cell death[J]. Neurochem Int, 2012, 60: 134-144.

[21] Li C, Mo Z, Lei J, et al. Edaravone Attenuates Neuronal Apoptosis in Hypoxic-Ischemic Brain Damage Rat Model via Suppression of TRAIL Signaling Pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 99: 169-177.

[22] 彭其斌, 黄良珍, 陈宝智, 等. 高压氧、依达拉奉联合神经节苷脂治疗重型颅脑损伤术后患者 64 例疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 3: 132-134.

(本文编辑:王晶)

(上接第 551 页)

参考文献

[1] 江伟, 税春玲, 杨建平, 等. 丙泊酚与七氟醚麻醉对老年患者术后认知功能影响的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13: 77-80.

[2] Wood H, Cupitt C, Lavender T, et al. The Experience of Cognitive Impairment in People with Psychosis[J]. Clin Psychol Psychother, 2015, 22: 193-207.

[3] 刘帆, 李永旺, 马玉恒, 等. 不同全麻方式对缺血性脑血管病患者介入术后早期认知功能的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2016, 37: 70-73.

[4] Fan C, Zhang F, Huang X, et al. Sevoflurane Used for Color Doppler Ultrasound Examination in Children[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72: 111-114.

[5] 岑盛华, 傅海青, 梁磊, 等. 七氟醚和丙泊酚用于麻醉维持对患者脑氧代谢及认知功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37: 177-179, 182.

[6] 陈一萌, 王海云, 王红柏, 等. 丙泊酚/七氟醚不同配伍麻醉对轻度认知功能障碍老年患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37: 1087-1090.

[7] Van der Baan A, Kortekaas KA, van Es, et al. Sevoflurane-enriched blood cardioplegia: the intramyocardial delivery of a volatile anesthetic[J]. Perfusion, 2015, 30: 295-301.

[8] 刘伟. 七氟醚与丙泊酚静脉复合麻醉对老年患者认知功能和免疫功能的影响[J]. 中国社区医师, 2018, 34: 51-52.

[9] Zhang J, Dong Y, Zhou C, et al. Anesthetic Sevoflurane Reduces Levels of Hippocampal and Postsynaptic Density Protein 95[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51: 853-863.

[10] Rane S, Owen J, Hippe DS, et al. White Matter Hyperintensities and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease[J]. J Neuroimaging, 2015, 25: 754-760.

[11] Ito Y, Maehara S, Itoh Y, et al. Effect of sevoflurane concentration on visual evoked potentials with pattern stimulation in dogs[J]. J Vet Med Sci, 2015, 77: 155-160.

[12] 代景伟, 林献忠. 七氟醚静吸复合麻醉对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37: 232-234.

[13] Tian Y, Guo S, Wu X, et al. Minocycline Alleviates Sevoflurane-Induced Cognitive Impairment in Aged Rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35: 585-594.

[14] Wilson RS, Boyle PA, James BD, et al. Negative Social Interactions and Risk of Mild Cognitive Impairment in Old Age[J]. Neuropsychology, 2015, 29: 561-570.

[15] 齐嘉文. 七氟醚/异丙酚复合麻醉对老年患者麻醉后苏醒时间及认知功能的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39: 143-144, 146.

[16] Vasquez BP, Zakzanis KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis[J]. J Neuropsychol, 2015, 9: 109-136.

[17] 谢玉海, 张毓芳. 七氟醚与丙泊酚对老年大鼠认知功能及神经元凋亡影响的差异研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24: 1467-1470.

[18] Choi ES, Shin JY, Oh AY, et al. Sevoflurane versus propofol for interventional neuroradiology: a comparison of the maintenance and recovery profiles at comparable depths of anesthesia[J]. Kor J Anesth, 2014, 66: 290-294.

(本文编辑:王晶)