

以晕厥为首发症状的成人型白质消融性白质脑病 一例报告并文献复习

李钰娟^a, 杜丽媛^a, 王翠^b, 孟祥荷^a, 刘凤霞^a, 连亚军^a, 刘洪波^a, 谢南昌^a

摘要 目的:总结1例成人型白质消融性白质脑病的临床特点及遗传学特征。**方法:**报道1例成人型白质消融性白质脑病患者并结合文献进行回顾性分析。**结果:**本文报道的1例患者以晕厥为首发症状,其头颅MRI提示存在广泛对称性脑白质异常,基因检测显示患者存在的c.130G>A(鸟嘌呤>腺嘌呤)和c.450dupA(重复突变)为EIF2B3新突变位点。搜索既往报道的成人型白质消融性白质脑病41例,起病形式多样,最常见的表现为运动障碍,也可出现认知障碍、癫痫、头痛、卵巢功能不全等表现,颅脑MRI均出现弥漫性对称性脑白质异常,33例患者颅脑MRI同时出现囊性病变或脑脊液样信号改变。基因突变检查显示EIF2B1~5均可发生突变,其中EIF2B5突变最常见。**结论:**成人型白质消融性白质脑病临床表现异质性强,颅脑MRI及基因检测有助于该病的早期诊断。

关键词 白质消融性白质脑病;EIF2B基因;成人型;白质病变

中图分类号 R741;R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201103

本文引用格式:李钰娟,杜丽媛,王翠,孟祥荷,刘凤霞,连亚军,刘洪波,谢南昌.以晕厥为首发症状的成人型白质消融性白质脑病一例报告并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2022,17(3):177-179.

作者单位

郑州大学第一附属

医院 a. 神经内科,

b. 检验科

郑州 450052

基金项目

国家自然科学基金

(No. 81971214)

收稿日期

2020-11-02

通讯作者

谢南昌

xienanchang2001@

163.com

白质消融性白质脑病(leukoencephalopathy with vanishing white matter, VWM)是一种罕见的常染色体隐性遗传的脑白质病变,其特点为慢性进行性脑白质功能障碍,可由发烧或外伤等诱发神经系统功能迅速恶化^[1]。VWM的临床表型差异大,可表现为共济失调、运动障碍、视神经萎缩、认知障碍、癫痫等^[2]。VWM可累及所有年龄段人群,根据发病年龄和病程特点,可分为五种类型,分别为先天型、婴儿型(发病年龄≤1岁)、早期儿童型(发病年龄2~4岁)、青少年型(发病年龄5~15岁)、成人型(发病年龄>15岁)^[3]。其中早期儿童型最常见,成人型VWM约占所有病例的15%,其临床异质性强且病程更长,常不易诊断^[4,5]。

VWM的致病基因为编码真核细胞翻译启动因子2B(eukaryotic translation initiation factor 2B, EIF2B),EIF2B五个亚单位所对应的编码基因EIF2B1~5中任一基因突变均可导致发病^[6]。目前EIF2B五个基因突变中,EIF2B5突变最常见(63%),而EIF2B3的突变约占国内外VWM病例报道的4%~7%^[7]。VWM的临床诊断依赖于临床特点及典型的核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)表现,确诊则需进行基因检测^[4,8]。现将郑州大学第一附属医院诊治的一例以晕厥为首发症状的成人型VWM患者报道如下。

1 资料与方法

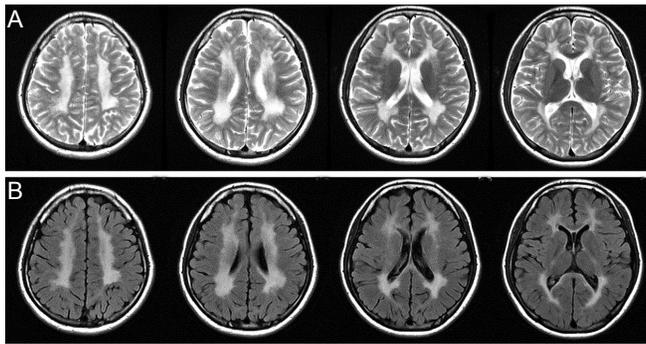
1.1 临床资料

患者,男,16岁,因“突发意识丧失1d”为主诉就诊。1d前患者上体育课长久站立时突然双眼黑矇,随后意识丧失并摔倒,发作时伴面色苍白、出

汗、四肢发软,无双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫,无四肢强直抽搐、大小便失禁等,约1min后症状缓解,醒后无反应迟钝、肌肉酸痛无力等症状。为求进一步诊治来我院门诊就诊。患者既往无类似发作史。查体:神志清楚,言语流利,高级智能活动正常;颅神经检查未见明显异常;四肢肌力5级,四肢肌张力正常,腱反射(++),双侧Babinski征(-),双侧Chaddock征(-);共济运动协调,Romberg征阴性,走“一”字稳;无自主运动,步态正常,感觉系统检查正常,脑膜刺激征阴性;二便正常。辅助检查:全血细胞计数、血生化、血气分析、维生素B₁₂水平、氨和乳酸水平未见明显异常。动态心电图、颈动脉和心脏多普勒超声、心脏发泡试验未见明显异常。直立倾斜试验阳性;脑MRI提示双侧额顶叶、脑干、双侧侧脑室旁异常信号,考虑脑白质病变(图1),脑MRA未见明显异常。经患者及其父母同意后,取患者及其父母的血标本行遗传性脑白质病相关基因二代测序检测,基因报告显示患者EIF2B3基因存在复杂杂合突变:c.130G>A(鸟嘌呤>腺嘌呤),导致氨基酸改变p.Glu44Lys(谷氨酸>赖氨酸);c.450dupA(重复突变),导致氨基酸改变p.Glu44Lys p.Ala151fs(移码突变)。在HGMDpro数据库中,c.130G>A(鸟嘌呤>腺嘌呤)及c.450dupA(重复突变)均未见报道。患者母亲存在EIF2B3基因c.450dupA的杂合突变,患者父亲存在EIF2B3基因c.130G>A的杂合突变,见图2、图3,符合常染色体隐性遗传规律。结合患者年龄、MRI及基因检测结果,诊断为VWM。

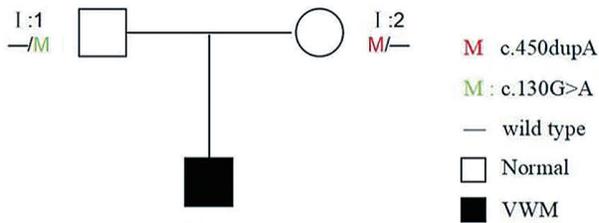
1.2 方法

收集资料并分析,通过Pubmed数据库,输入关



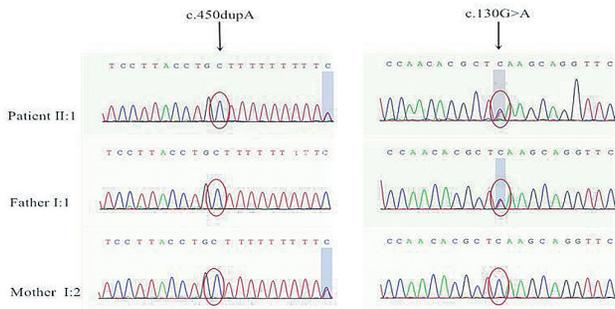
注：双侧额顶叶、脑干、双侧侧脑室旁白质可见长T₂信号(A),Flair像呈高信号(B)

图1 患者头颅MRI



父亲(I:1);母亲(I:2),患者(II:1)

图2 患者家族谱系



注：患者的c.450dupA和c.130G>A突变;c.450dupA遗传自母亲,c.130G>A遗传自父亲

图3 DNA序列分析

关键词“adult onset”、“vanishing white matter”、“EIF2B”，收集所有相关英文文献，检索时间截至2020年12月30日，得到所有关于成人型VWM的相关病例报道。采用描述性统计对符合条件的所有病例从临床表现、影像学表现、基因测序进行分析。

2 结果

通过关键词“adult onset”、“vanishing white matter”和“EIF2B”，共检索到成人型VWM患者41例：男6例，女35例；最早起病年龄为16岁，最晚62岁起病。起病形式：运动障碍(包括共济失调、痉挛性瘫、步态异常)17例(41.5%)，卵巢功能不全、不孕或闭经8例(19.5%)，精神症状5例(12.2%)，癫痫3例(7.3%)，头痛3例(7.3%)，认知障碍3例(7.3%)，无临床症状2例(4.9%)。影像学表现：41例患者颅脑MRI均表现为弥漫性对称性脑白质异常，其中33例(80.5%)患者颅脑MRI同时出现囊性

病变或脑脊液样信号改变。基因检测：41例患者均行基因检测，均存在EIF2B基因突变，其中EIF2B5基因突变31例(75.6%)，EIF2B2突变4例(9.8%)，EIF2B3突变3例(7.3%)，EIF2B4突变2例(4.9%)，EIF2B1突变1例(2.4%)。

3 讨论

研究表明，VWM临床表现多样，且严重程度与起病年龄呈负相关，起病年龄越早，病情越重，进展越快^[3]。目前国内关于成人型VWM的报道少见，本报道中该成人型VWM患者以晕厥为首发症状，其头颅MRI符合VWM发病早期影像学特点，即存在广泛对称性脑白质异常^[8]。另外该患者存在EIF2B3基因突变，同样符合VWM基因诊断标准^[9]。

VWM典型的临床表现为进行性运动及智力倒退，部分患者在应激条件下会出现发作性加重。但VWM临床表型变异大，起病年龄越大，临床表现越不典型^[3]。典型血管迷走性晕厥通常表现持久站立或坐位起立时突发晕厥，起病前可有短暂的头晕、视觉与听觉下降、面色苍白等先兆症状，发作迅速、短暂，且意识可完全恢复，直立倾斜试验是诊断该病的金标准^[10]。本例患者长久站立后突发短暂意识丧失，存在晕厥典型诱因，且直立倾斜试验结果阳性，提示患者为血管迷走神经性晕厥。血管迷走神经性晕厥常见于年轻人，目前认为主要与自主神经功能障碍相关^[11]，而VWM的病理改变以中枢神经系统白质髓鞘化低下为主，目前未见病变累及周围神经系统及自主神经的相关报道，因此患者此次血管迷走性晕厥发作是否为VWM病变累及自主神经所致尚有待明确，仍需进一步研究。既往研究表明，VWM典型MRI特点为广泛脑白质病变及白质发生进行性囊性、液化，在发病初期患者MRI可能仅存在广泛脑白质病变而无白质囊性、液化表现^[5]。本例成人型VWM患者存在广泛对称性脑白质异常，与既往报道中VWM患者发病初期MRI表现一致。

虽然VWM诊断主要依靠典型临床及MRI表现，但确诊仍需行基因检测，基因检测存在EIF2B突变可确诊VWM^[12]。EIF2B基因具有鸟嘌呤核苷酸交换因子活性，在mRNAs向多肽翻译起始阶段发挥重要作用^[13]。研究表明EIF2B活性降低可导致未折叠蛋白质反应激活及增殖、促存活和促凋亡下游效应的表达持续失调^[14,15]。本例成人型VWM患者以血管迷走性晕厥为首发症状，且头颅MRI为VWM发病初期表现，行基因检测示EIF2B3基因突变确诊VWM。因此笔者建议除具有VWM典型特征的患者外，如临床表现不典型，但MRI可疑的患者也应考虑VWM可能性，并进一步行基因检测以鉴别诊断。既往研究报道，虽然成人型VWM患者发病时临床表现轻且无特异性，但可能会逐渐出现痉挛和痴呆等VWM典型临床特征及脑白质进行性囊性、液化等MRI表现。因此，本例患者虽然目前无VWM特征性临床表现及脑白质进行性囊性、液化等MRI特征，但仍需定期行临床随访和影像学检查观察疾病的演变以便及时干预治疗。

国内少见成人型VWM报道，其临床表现多且异质性强，常导致漏诊、误诊，给临床诊治工作带来较大挑战。本研究通过对

一例以晕厥为首发症状的 EIF2B3 复合杂合突变的成人型 VWM 患者进行报道,对其临床症状、影像学检查及基因检查结果进行分析,发现 c.130G>A (鸟嘌呤>腺嘌呤) 和 c.450dupA (重复突变) 为 EIF2B3 新的突变位点,丰富了 EIF2B3 基因突变谱,提示 MRI 存在 VWM 可疑表现的患者也应考虑行基因检查尽早明确诊断。

参考文献

- [1] Shimada S, Shimojima K, Sangu N, et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease [J]. *Brain Dev*, 2015, 37: 960-966.
- [2] Ho CS, Mangelsdorf S, Walterfang M. The disappearance of white matter in an adult-onset disease: a case report [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20: 137.
- [3] Wei C, Qin Q, Chen F, et al. Adult-onset vanishing white matter disease with the EIF2B2 gene mutation presenting as menometrorrhagia [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19: 203.
- [4] Damasio J, van der Lei HD, van der Knaap MS, et al. Late onset vanishing white matter disease presenting with learning difficulties [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 314: 169-170.
- [5] La Piana R, Vanderver A, van der Knaap M, et al. Adult-onset vanishing white matter disease due to a novel EIF2B3 mutation [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 765-768.
- [6] Bektas G, Yesil G, Ozkan MU, et al. Vanishing white matter disease with a novel EIF2B5 mutation: A 10-year follow-up [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171: 190-193.
- [7] Agorastos A, Huber CG. Vanishing white-matter disease: a case of severe adult onset with prolonged course under anticonvulsive therapy [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24: E24-25.
- [8] van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter [J]. *Neurology*, 1997, 48: 845-855.
- [9] de Almeida RA, Fogli A, Gaillard M, et al. A yeast purification system for human translation initiation factors eIF2 and eIF2Bepsilon and their use in the diagnosis of CACH/VWM disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e53958.
- [10] Benditt DG, Sutton R. Tilt-table testing in the evaluation of syncope [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16: 356-358.
- [11] Kenny RA and McNicholas T. The management of vasovagal syncope [J]. *QJM*, 2016, 109: 767-773.
- [12] Valalik I, van der Knaap MS, Scheper GC, et al. Long-term tremor control with bilateral Vim-DBS in vanishing white matter disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 1048-1050.
- [13] Abbink TEM, Wisse LE, Jaku E, et al. Vanishing white matter: deregulated integrated stress response as therapy target [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6: 1407-1422.
- [14] Wisse LE, Ter Braak TJ, van de Beek MC, et al. Adult mouse eIF2Bepsilon Arg191His astrocytes display a normal integrated stress response in vitro [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 3773.
- [15] 钱琳琳, 张萍淑, 孟燕, 等. 内质网应激干预与神经系统疾病治疗前景[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 1: 29-32.

(本文编辑:王晶)

·消息·

《神经损伤与功能重建》征稿启事

《神经损伤与功能重建》杂志是经中华人民共和国新闻出版总署批准,由中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办的国家级神经科学专业学术性期刊(双月刊),ISSN 1001-117X, CN 42-1759/R,每月25日出版,2006年入选为中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、被中国核心期刊(遴选)数据库收录,2007年6月被收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊还被万方数据、中国知网、重庆维普等数据库收录。

本刊由中科院院士杨雄里、王永炎等担任名誉主编,由同济医院党委书记王伟教授担任主编,由同济医院神经内科田代实教授担任主任,此外,聘请了许多活跃在神经科学相关领域的专家担任编委。

本刊紧跟国际神经科学发展趋势,对神经系统疾病的基础与临床研究热点予以实时追踪、报道,内容新颖、报道及时,突出科学性、创新性和实用性,注重神经科学基础研究与临床研究的

紧密结合。主要栏目有:专家笔谈、述评、论著(基础研究与临床研究)、短篇论著、重大科研成果(包括阴性结果)报道、综述与编译、继续教育专栏、学术交流、病例讨论、讲座、会议纪要、新药介绍、读者来信、学术活动预告、书评或书讯等。

学术水平高、指导性强、容稿量大,刊登周期短、信息时效快是本刊追求的目标,编辑部对来稿及时进行处理,一旦您的稿件获审通过,我编辑部将尽快安排发表,同时为优质稿件打开方便之门,予以优先发表。欢迎国内外医学院校、科研机构及医疗单位的医务工作者踊跃投稿、订阅!

本刊(投稿)网址:<http://gwkf.cbpt.cnki.net>。本刊地址:武汉市蔡甸区汉阳大街同济医院中法新城院区专家社区《神经损伤与功能重建》编辑部,邮政编码:430100。电话:027-69378399。E-mail: sjssgncj@foxmail.com。

《神经损伤与功能重建》编辑部