·个案报道·

II型成人型亚历山大病1例并文献复习

李蕾，徐文杰，李志军，毛志娟

关键词 亚历山大病；成人型；磁共振表现
中图分类号 R741；R741.02；R741.05；R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210866
本文引用格式：李蕾, 徐文杰, 李志军 , 毛志娟. II型成人型亚历山大病1例并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(8): 493-495.

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目
湖北省自然科学基金（No. 2020CFB744）；
湖北省卫生健康委员会科研项目（No. WJ2021M119）
收稿日期
2021-09-02

通讯作者
毛志娟
zhijuanjoy@163.com

亚历山大病是一种病因不明的罕见的以额叶病变为主的脑白质营养不良性疾病[1]。其遗传方式暂不明确，多考虑为常染色体显性遗传性疾病，由胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）基因突变所致，男女均可发病，其病理特征是星型胶质细胞中称为罗森塔尔纤维的细胞质包涵体[2]。该病1949年由亚历山大首次提出，故命名为亚历山大病。本文报道1例以纳差起病，慢性进展性加重的II型成人型亚历山大病患者的临床表现及影像学特点。

1 病例资料

患者，男，24岁。自诉从2002年左右出现“纳差，进食后恶心呕吐伴有体重减轻”，后在多家医院诊治症状有所好转；2012年10月左右感胃肠症状加重，并伴有头晕、睡眠差，行头部MRI示“多发性脑白质病变”，诊断为脱髓鞘脑病，予以对症治疗后纳差稍好转。2017年左右逐渐出现右下肢无力、行走不稳、视力下降；2019年左右出现言语不清、饮水呛咳、吞咽困难、肢体麻木及疼痛；2020年逐渐出现构音障碍及全身疼痛不适，大便便秘，小便不畅，多次就诊予以营养神经、调节免疫等治疗后症状短暂稍缓解。既往体健，家族内母亲有可疑精神疾病家族史。

体格检查：T 36.3 ℃，P 81次/分，R 20次/分，BP 112/75 mmHg；发育正常，体型匀称，营养良好，无急慢性病容，自主体位；全身皮肤巩膜未见明显黄染，双肺呼吸音清，心脏各期未闻及明显杂音，腹部触诊未及明显异常，双下肢未见明显水肿。神经科查体：神志清楚，构音障碍；双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，双眼外展不到边，内收正常，未见水平眼震，双眼睑闭合有力，上视可见额纹，鼻唇沟对称，伸舌居中；右下肢肌力5-级，余肢体肌力正常；四肢肌张力增高，腱反射亢进，双侧Hoffman征（+），Babinski征（+）；跟-膝-径（+），Romberg征不配合；共济失调步态，行走直线不能；颈软，克氏征阴性；右足踝关节以下痛觉过敏，深感觉未见明显异常。汉密尔顿焦虑量表（Hamilton anxiety scale，HAMA）评分2分；汉密尔顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HAMD）评分2分；简易智能精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评分为30分。

辅助检查：实验室：检查示血常规、肝肾功能、电解质、粪尿常规、凝血全套、输血前八项、血糖、血沉、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、血清铜、甲状腺功能、肿瘤全套、骨髓瘤全套、乳酸、丙酮酸、结缔组织病相关筛查、性激素全套、皮质醇未见明显异常。腰椎穿刺检查：脑脊液常规、生化、免疫、细菌真菌涂片培养及寡克隆带未见明显异常。双下肢体感诱发电位示：中枢性损害。CADASIL基因未见明显异常；极长链脂肪酸分析提示C22:0和C24:0增高，C26:0、C24:0/C24:0正常，C26:0/C22:0稍低。

影像学检查：2012年头部MRI平扫+增强：双侧侧脑室周围白质及双侧苍白球对称性异常信号灶，见图1A-B，考虑为代谢性疾病所致可能；右侧额叶脑表面增粗血管影伴强化，不除外静脉血管畸形；余增强未见明显异常，见图1C。颈椎MRI示：可疑脊髓变性或脱髓鞘改变，胸椎MRI未见明显异常。2020年头颈椎MRI：双侧额叶、侧脑室旁白质、四脑室及脑干边缘T_2 flair高信号影，双侧基底核区、放射冠、小脑上蚓部左侧点状、小结片状稍长T_2信号影，见图1D-F；延髓、胼胝体及颈髓萎缩变细，C2-4水平髓内长T_2信号影，见图2A。胸腰椎MRI：胸腰椎增生退变；下段胸髓纤细，Th8及Th11水平脊髓内可见长T_2信号影，见图2B；胸腰椎MRI增强示：胸腰椎增生退变；下段胸髓纤细，胸段及腰段脊髓广泛多发强化，见图2C、D。

结合患者临床表现以及影像学，最后诊断考虑为II型成人型亚历山大病可能，建议患者进一步行相关基因检测，患者拒绝，故尚未完善。

随访：患者于2020年9月至2021年8月多次于门诊就诊，四肢无力及疼痛症状逐渐加重，并持续大便便秘，小便排出不畅，均予以对症处理，症状未见明显控制及好转。

2 讨论

亚历山大病是以GFAP突变为根本病因的罕见遗传型脑白质营养不良性病变，发病率约为1/270万[3,4]，是一种星型胶质细胞性疾病。由于星型胶质细胞功能丧失、减弱及细胞应激和炎症途径的激

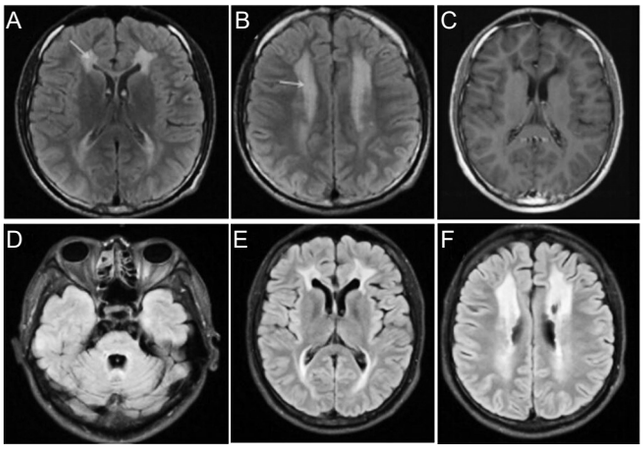

图1 患者头部核磁影像

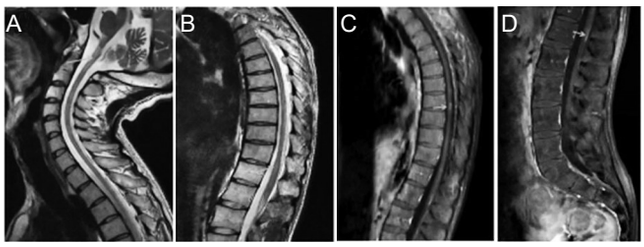

图2 患者颈椎和腰椎核磁影像

活，星型胶质细胞发生病变，该病变可能与脑白质变性及不同程度神经元丢失有关[3,4]。据其临床表现和影像学特点，2011年Prust[5]将亚历山大病分为I型和II型。I型以早发型多见，主要临床表现为癫痫发作，运动发育迟缓，不能茁壮成长，阵发性恶化及典型的影像学表现；II型以晚发型多见，主要表现为自主神经功能障碍、球部症状、眼球活动异常及不典型的影像学表现，一般不伴有明显发育异常。据其影像学特征，日本学者也将该病分为大脑型、延髓脊髓型及中间型[4]；据起病年龄可分为婴儿型（＜2岁）、少年型（2～12岁）及成人型（＞13岁）[6]。临床上以婴儿型多见，成人型较为罕见。婴儿型主要临床表现为发育迟滞、运动发育落后、癫痫、头围大、惊厥、走路容易跌倒、四肢无力甚至瘫痪、球麻痹、锥体系阳性、小便失禁、体位性低血压等自主神经功能症状等[7]；成人型主要表现为行走不稳、球麻痹、自主神经功能障碍等；少见表现为发作性痉挛性瘫痪[7]；临床表现众多，诊断及鉴别较难。

本例患者早期症状不典型，起病隐匿，初以纳差起病。既往文献中有报道，反复就医检查胃肠均未能确诊，可能与自主神经功能异常有关。后逐渐进展至锥体束损害，共济失调，慢性进展加重。影像学提示广泛脑白质异常，累及脑干脊髓。患者症状及影像均符合亚历山大病II型成人型诊断。8年来患者头部病灶明显进展，且多以对称性存在，反复多次出现新症状，营养神经等药物治疗未见明显好转，临床症状仍持续进展。

结合文献复习，亚历山大病影像学可见“蝌蚪征”[8]，即小脑、延髓明显萎缩。Knnap等[9]曾对217例影像学上表现为脑白质变性患者头部MRI进行研究，提出5项诊断标准：①以额叶为主的脑白质广泛异常，包括肿胀、信号改变或组织丢失；②脑室周边在T_2加权上信号减弱，T_1加权上信号增强；③基底核区和丘脑肿胀或萎缩；④脑干异常（累及中脑和髓质为主）；⑤累及额叶白质、视交叉、穹窿、基底核区、丘脑、齿状核、脑干、室管膜周的一种或多种结构的增强[9]。但其主要诊断标准也不全依据影像学表现。曾有荷兰学者对10例组织学检查显示有Rosenthal纤维或影像学表现不典型（如后颅窝病变）患者的临床表现及检查结果进行分析，发现其虽部分影像学检查不支持，但基因均有GFAP突变，其中50%（5/10）为新出现（父母基因未见异常）[10]。故基因学上诊断仍应重视。对于临床上诊断不明、症状多样、MRI不严格符合诊断标准的患者应进一步行基因检查以排除亚历山大病。本文病例早期（2012年）MRI示双侧侧脑室旁多发脱髓鞘样脑白质病变（图1A-B）；后（2020年）进展至四脑室及脑干边缘、小脑上蚓部多发异常信号；脑干、小脑、颈胸段脊髓萎缩严重（图1D-F），影像学变化符合亚历山大病表现；但该患者因家庭原因拒绝进一步行基因检测，嘱其条件许可时进行完善。虽未行基因检测，但患者症状及影像学比较典型，并不影响该病的诊断。

由于临床症状多样，起病隐匿，亚历山大病诊断及鉴别诊断较难，临床上容易与多种疾病混淆，目前主要依靠基因检查及组织活检。但基因检测尚不普及，活检难度大、风险高，加之大家对亚历山大病认识也相对较少，故临床上容易误诊及漏诊。因此，对于不明病因的广泛脑白质及脑干，尤其是中脑及延髓病变，影像学上有类似“蝌蚪征”样表现的患者，应注意排查亚历山大病，建议完善基因检测，有条件可进一步活检，提高该病诊断率。

目前对于该疾病尚无特效治疗方法，以对症支持治疗为主，以减轻患者痛苦、减少疾病并发症、提高患者生活质量及延长寿命为目的。2009年曾有学者报道1例干细胞移植治疗以癫痫起病并逐渐进展加重的婴儿型亚历山大病，疗效显著[11]。2012年意大利学者Sechi G[12]曾报道1例用头孢曲松治疗以步态失调、构音障碍、鄂部震颤为主要表现的亚历山大病4年患者，并取得显著效果。还有相关文献报道头孢曲松可以减少突变型GFAP的胞浆内聚集。其机制包括消除突变型GFAP，同时上调HSP 27和αB-晶体蛋白，多聚泛素化和自噬。头孢曲松还可以调节蛋白酶体系统，从而降低NF-κB的活化和GFAP启动子转录调控[13]。部分基础研究表明抑制NF-κB信号传导可防止脂多糖诱导的糖酵解和氧化磷酸化改变，从而减轻星型胶质细胞的炎性反应[14]。同时，β-内酰胺头孢曲松可增加GLT 1的脑表达及其生化和功能活性，来对抗谷氨酸能兴奋性毒性所致的神经变性[15]。另外，氯丙咪嗪也能降低GFAP的染色强度，延缓GFAP聚集物的出现[16]。使用动物模型的基础研究表明变异的GFAP表达量增加与星型胶质细胞功能异常密切相关[17]，且GFAP的过表达水平与疾病严重程度有关。基于这一结论，以降低GFAP表达为目的的药物可为进一步治疗指导方向，关于这方面的基础研究众多，有望进一步突破。

参考文献

[1] 李佳艺, 张媛媛. 成人型亚历山大病1例报道[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 3450-3451.

[2] Yasuda R, Nakano M, Yoshida T, et al. Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype[J].

Sci Rep, 2019, 9: 14763.
[3] Sosunov A, Olabarria M, Goldman J E. Alexander disease: an astrocytopathy that produces a leukodystrophy[J]. Brain Pathol, 2018, 28: 388-398.
[4] Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis[J]. J Neurol. 2011, 258: 1998-2008.
[5] M P, J W, H M, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease[J]. Neurology, 2011, 77: 1287-1294.
[6] Li R, Johnson A B, Salomons G, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in infantile, juvenile, and adult forms of Alexander disease[J]. Ann Neurol. 2005, 57: 310-326.
[7] 徐洪波, 田茂强, 幸黔鲁, 等. 发作性瘫痪起病的亚历山大病1例报道并文献复习[J]. 癫癎与神经电生理学杂志, 2017, 26: 263-268.
[8] 张远凤, 周红杰, 刘雅贞, 等. 成人型亚历山大病(附1例报告及文献复习)[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27: 53-58.
[9] van der Knaap M S, Naidu S, Breiter S N, et al. Alexander disease: diagnosis with MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: 541-552.
[10] van der Knaap M S, Salomons G S, Li R, et al. Unusual variants of Alexander's disease[J]. Ann Neurol, 2005, 57: 327-338.
[11] 陶毅, 刘韬, 赵明伦. 亚历山大病一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17: 381-382.
[12] Sechi G, Ceccherini I, Bachetti T, et al. Ceftriaxone for Alexander's Disease: A Four-Year Follow-Up[J]. JIMD Rep, 2013, 9: 67-71.
[13] Bachetti T, Di Zanni E, Balbi P, et al. In vitro treatments with ceftriaxone promote elimination of mutant glial fibrillary acidic protein and transcription down-regulation[J]. Exp Cell Res, 2010, 316: 2152-2165.
[14] Robb JL, Hammad NA, Weightman Potter PG, et al. The metabolic response to inflammation in astrocytes is regulated by nuclear factor-kappa B signaling[J]. Glia, 2020, 68: 2246-2263.
[15] Rothstein J D, Patel S, Regan M R, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression[J]. Nature, 2005, 433: 73-77.
[16] Cho W, Brenner M, Peters N, et al. Drug screening to identify suppressors of GFAP expression[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19: 3169-3178.
[17] Hagemann T L, Connor J X, Messing A. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and a white matter stress response[J]. J Neurosci, 2006, 26: 11162-11173.

（本文编辑：唐颖馨）

（上接第483页）

活，加速高凝状态、纤溶亢进，诱发并加重脑梗死[19,20]。本研究结果显示，与未发生癫痫的脑梗死患者相比，继发癫痫的脑梗死患者血清NSE、Hcy水平增高，血清miR-146a表达降低，推测血清NSE、Hcy、miR-146a水平与脑梗死患者继发癫痫密切相关。进一步*Logistic*回归分析发现，血清Hcy、NSE、miR-146a与脑梗死患者继发癫痫密切相关，其中血清Hcy、NSE水平增高，血清miR-146a表达降低可能是影响脑梗死患者继发癫痫的风险因子。ROC曲线图显示，入院时血清Hcy、NSE、miR-146a水平单独及联合预测脑梗死患者继发癫痫的AUC均＞0.8，有一定预测价值。这提示，临床针对脑梗死患者诊疗时，可适时检测脑梗死患者的血清Hcy、NSE、miR-146a水平，对预测脑梗死患者是否继发癫痫可能有一定的意义。但本研究为单中心、小样本研究，且并未对血清Hcy、NSE、miR-146a三者之间的关系进行机制研究，后续将进一步完善相关研究。

参考文献

[1] Oudeman EA, Greving JP, Hooghiemstra AM, et al. Nonfocal transient neurological attacks are related to cognitive impairment in patients with heart failure[J]. J Neurol, 2019, 266: 2035-2042.
[2] Feng X, Liu C, Huang X. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures: A case report and literature review[J]. Medicine, 2017, 96: e9383.
[3] 牛星. 74例老年急性脑梗死继发癫痫患者的脑电图临床特点分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19: 196-199.
[4] 李尚霖, 王薇薇, 邓馨, 等. 中老年初发癫痫的临床和脑电图特点[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26: 439-442.
[5] 刘英北, 吴娴娴, 李海燕, 等. 脑梗死继发癫痫患者Hcy，NSE水平变化及危险因素分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17: 46-49.
[6] Yan W, Xu S, Pan S, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes[J]. J Cell Biochem, 2018, 119: 9685-9693.
[7] 刘明, 付璐璐, 林琳. 脑梗死患者血清miR-146a表达与氧化低密度脂蛋白及疾病严重程度的关系[J]. 河北医药, 2019, 41: 831-834.
[8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715.
[9] 李世绰, 吴立文. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
[10] Dunning K. National Institutes of Health Stroke Scale[J]. Encyclopedia Clin Neuropsychol, 2011, 9: 1714-1715.
[11] Dounya S, Mager YL, Oort FJ, et al. New York Heart Association class assessment by cardiologists and outpatients with congenital cardiac disease: a head-to-head comparison of three patient-based versions[J]. Cardiol Young, 2012, 22: 26-33.
[12] 杜蓉, 徐碧芝. 脑梗死患者继发性癫痫发生情况及高危因素调查[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39: 100-103.
[13] Al-Mufti F, Kamal N, Damodara N, et al. Updates in the Management of Cerebral Infarctions and Subarachnoid Hemorrhage Secondary to Intracranial Arterial Dissection: A Systematic Review[J]. World Neurosurg, 2019, 23: 51-58,
[14] Shimy M, El-Raggal NM, El-Farrash RA, et al. Cerebral blood flow and serum neuron-specific enolase in early-onset neonatal sepsis[J]. Pediatr Res, 2018, 84: 261-266.
[15] Mokhtari M, Hossein NA, Kouchek M, et al. Effect of Memantine on Serum Levels of Neuron Specific Enolase and on the Glasgow Coma Scale in Patients With Moderate Traumatic Brain Injury[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58: 42-47.
[16] 郑守冰, 林振中, 叶小香. 血清VILIP-1，尿酸，CRP，NSE水平与脑梗死患者预后的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17: 1332-1335.
[17] Si J, Li XW, Wang Y, et al. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 5: 1028-1036.
[18] Chi Y, Lu Z. Association between patency of the circle of Willis and diabetes mellitus in patients with cerebral ischaemic stroke[J]. J Int Med Res, 2017, 45: 723-732.
[19] 恽鸿博, 滕晓鹏, 杨丽荣. 脑梗死继发癫痫患者血清miR-146a表达与脑电图严重程度及炎性因子水平的关系[J]. 河北医药, 2019, 41: 1478-1481.
[20] 李艳华, 张丽冉, 夏瑞雪, 等. 腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清miR-146a和NSE水平与MoCA评分的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20: 4139-4142, 4176.