

少年型亨廷顿病临床分析及文献复习

薛红

(贵阳中医学院临床二系神经内科, 贵阳 550001)

[中图分类号] R742.5

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)03-0431-02

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)又名亨廷顿舞蹈病,是一种常染色体显性遗传性、神经系统退行性病,病理表现基底核及大脑皮质变性,临床症状为舞蹈样动作与进行性认知功能障碍^[1]。亨廷顿病多在 30~40 岁起病,青少年起病少见,临床表现亦不同于成人型舞蹈样动作,多以认知功能损害为主,智能减退,肌张力增高,运动迟缓为主要表现。本文通过 1 例散发少年型亨廷顿病的临床分析,结合文献复习,利于提高临床工作者对该病的认识。

1 临床资料

患者,男,14 岁 6 个月,因“反应迟钝、行动迟缓、性格改变 2 年余”于 2013 年 6 月 5 日入院。患者于入院前 2 年无明显诱因出现反应迟钝,家人呼唤患者或让其做事,反应较以前减慢,行动亦较迟缓,行走步伐与以往不同,步态拖沓,有时呈垫脚步态,学习能力下降,书写速度变慢,与同学交往少,较少参加活动,学习成绩下降。无头晕、头痛、发热,无肢体麻木、无力、抽搐等症。近来家属发现患者目光呆滞,表情呆板,有反复摸鼻、摸头动作,体育运动能力明显下降,不能骑自行车,有时精神较为紧张、害怕,就诊于当地医院,诊为精神性疾病,为系统诊治,遂就诊于本院。既往体健。否认家族类似相同病史。共有兄长 4 人,体健,无类似病情。查体:内科系统查体未见异常。高级神经系统:神志清楚,时间、地点定向力下降,人物定向力完整,反应迟钝,表情呆板,问答切题,记忆力有所减退,执行能力、分析归纳能力下降,接触被动,话少,情感淡漠,未引出幻觉、妄想,计算力尚可,但反应较慢,颅神经无异常,K-F 环阴性,颈软,步态拖沓,垫脚步态,动作较为迟缓,四肢肌力 5 级,

双上肢肌张力增高,双下肢肌张力适中。双侧指鼻试验、误指试验、跟膝胫试验、快速轮替试验等共济运动基本准确,但动作缓慢,Romberg 试验阴性,感觉对称存在,病理征未引出。入院后简易智能精神状态检查(MMSE)量表检测:21 分。辅助检查:三大常规、生化未见异常。HIV 抗体:阴性,梅毒组合阴性,铜蓝蛋白(CER) 0.21g/L↓;甲状腺功能、抗甲状腺自身抗体组合、氨基酸和酰基肉碱谱分析:未见明显异常。尿液色相有机酸检测无明显异常。心电图和胸片未见明显异常。脑电图示:轻度异常脑电图。颅脑 MRI T1WI 像(图 1、2);T1WI 双侧尾状核头部萎缩体积缩小,双侧面侧脑室额角明显扩大,双侧苍白球信号异常,尾状核区呈蝴蝶征。颅脑 T2WI 像(图 3、4);T2WI 高信号影,双侧对称,新纹状体、壳核呈高信号影。SWI 双侧基底节信号减低,双侧豆状核信号未见异常。经测量计算本例患儿的前角与双尾比率为 1.330(正常值 1.600),双尾指数为 0.230(正常值 0.089~0.095)。脑 MRA 未见异常。亨廷顿病 HTT(IT15)基因分析:检测到 HTT 基因外显子 1 的 CAG 重复数,其中 1 个为 17 次,属于正常范围,另 1 个为 75 次,后者属于全突变范围,符合亨廷顿病的基因突变特征。患者之父现年 58 岁,其母 55 岁,既往史无特殊,其父母基因检测示:HTT 基因外显子 1 的 CAG 重复数分别为 17/41 次和 17/18 次。患者入院后予多巴丝肼治疗降低肌张力、减轻运动迟缓,奥拉西坦促智,盐酸舍曲林改善情绪。经上述治疗后患者反应迟钝、表情淡漠较前稍缓解,睡眠改善,行动迟缓较入院前好转。

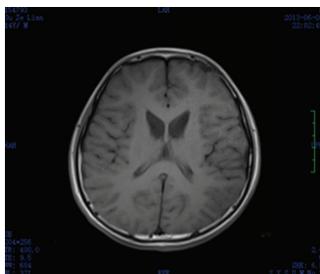


图 1 头颅 MRI T1WI

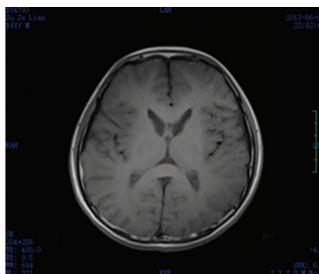


图 2 头颅 MRI T1WI

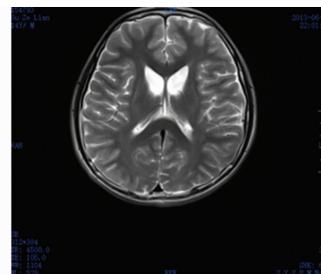


图 3 头颅 MRI T2WI

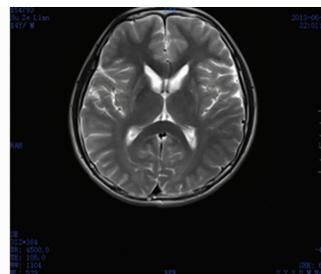


图 4 头颅 MRI T2WI

2 讨论

2.1 发病率 HD 是一种遗传性中枢神经系统变性疾病,多为成年期发病,发病率约 0.05%~0.10%,儿童和青少年发病为 5%~10%^[1]。青少年型 HD 少见,临床中常难以识别,易误诊为精神类疾病。

2.2 致病基因 1872 年 Huntington 对该病首先进行了临床症状描述,指出其具有遗传性。1993 年 Huntington 舞蹈病协

作研究组发现并克隆了 HD 基因,将其定位于 4p16.3,HD 其致病基因 IT15 定位于 4p16.3,由 67 个外显子组成编码亨廷顿蛋白,在其第 1 个外显子内存在一段多态(CAG)三核苷酸重复序列,正常范围在 6~35 次,异常为 36~250 次^[2]。IT15 基因扩展 CAG 重复数目与 HD 发病年龄呈负相关。青少年发病的 HD,CAG 重复数目大于 50,中年以后发病重复数约为 40^[1]。本例患者的父亲 IT15 基因扩展 CAG 41 次重复,患儿

的 CAG 扩展为 75 次重复,与郝莹报道中一 16 岁男性患者为 15/68 次,其父母分别为 17/37 次和 15/17 次,亦为散发型相符合^[2]。

2.3 临床表现 成年型 HD 以舞蹈样运动(动作增多)、智能减退和精神异常为主要症状,少年型多以认知功能障碍为首发症状,临床表现有智能减退、运动减少、肌张力增高等症。该患者以认知功能损害为主,智能减退、肌张力增高、运动迟缓;无阳性家族史,其患病为先证者。少年型国内文献报道稀少:一家系中一女儿为 IV 13,11 岁发病,15 岁死亡,另一女儿为 IV 12,17 岁发病,有明确家族史^[3];1 例 16 岁男性患者,患者为先证者^[2];1 例儿童起病的亨廷顿舞蹈症^[4]。有家族史的青少年患者在诊断时较易考虑到该病,但无家族史的患者易误诊,当患者临床表现为精神症状,如情绪淡漠、情绪低落、反应迟钝时易被误诊为精神疾病,该患者入院后经仔细的神经系统查体结合临床症状明确为锥体外系病变,考虑神经系统器质性病变。病变同样是累及尾状核和苍白球,为何青少年型临床表现为肌张力增高、运动减少,而成年人以肌张力降低、运动增多,舞蹈症状为主要临床表现,从目前文献未能发现相关病机的阐述,机制上尚不明确,需进一步研究探讨。

2.4 病理 HD 的脑部外观为不同程度的脑萎缩,脑质量与正常相比减少约 30%^[5]。病理改变特异性地局限于神经系统,具有高度选择性的脑萎缩和神经元脱失,最突出的萎缩部位位于纹状体(包括尾状核和壳核)和大脑皮质,在其他一些部位苍白球、黑质、丘脑底核等处也有不同程度的神经变性^[3]。病理改变的原因为亨廷顿蛋白构象变化,并产生神经毒性作用^[2]。

2.5 治疗 目前治疗暂予对症治疗为主,针对病因、病机、基因的治疗目前处于临床前阶段。对症治疗:对精神障碍的治疗:焦虑、抑郁、易激惹、烦躁等精神症状用抗焦虑抑郁类药;该例患者服用盐酸舍曲林片 1 周后情绪淡漠和紧张症状好转。肌强直、动作迟缓用左旋多巴、普拉克索;对肌阵挛、癫痫用丙戊酸盐、氯硝西洋。本患者予多巴丝肼 1/2 片,每天 3 次,口服后肌张力降低,运动迟缓症状改善,转身等动作较前好转,可以慢跑。国外文献中针对亨廷顿病治疗相关新型的药物,国内尚无相关药物使用报道: Huntexil 对 D2 受体起到双向调节作用,D2 受体兴奋不足时,刺激其兴奋,而 D2 受体兴奋过度时,可拮抗多巴胺作用,改善亨廷顿病的运动症状^[6]。多巴胺耗竭药丁苯那(tetrabenazine)通过耗竭脑内的多巴胺改善运动障碍^[6]。针对病因、病机的治疗:近年来对 HD 发病机制治疗研究,如针对 Htt 聚集物、核内包涵体^[7],如半胱天冬酶(Caspase)抑制剂能减少细胞内 Htt 聚合体的形成,缓解亨廷顿病患者大脑神经病理改变和减轻舞蹈病症状^[8]。给予肌酸补充物、辅酶 Q10 可降低脑内谷氨酸水平^[9]。基因治疗主要包括基因沉默、诱导突变亨廷顿蛋白清除、导入神经营养因子基因等,目前尚处于临床前阶段^[10]。XJB-5-131 处理神经元培养物,能显著改善神经元培养物的生存,为治疗这一顽疾带来

了新希望^[11]。

亨廷顿病为少见遗传性神经系统变性疾病,绝大多数有家族史,少年型亨廷顿发病极为罕见,亦有可能对该病的认识较少,导致诊断困难、误诊,随着基因诊断技术的广泛开展,能提高临床诊断率,希望该病的报道及相关文献复习能提高大家对该病的认识及诊断,注意青少年时期发病,有肌张力障碍、认知功能损害为表现的患者,提高诊断与鉴别诊断能力,目前该病的治疗还以对症治疗为主,但科学研究从发病机制着手,Caspase 抑制剂及基因治疗等方面新的研究进展为治疗带来希望。

参考文献

- [1] 王维治. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:1399-1401.
- [2] 郝莹,陈园园,顾卫红,等. 少年型亨廷顿病临床与基因突变分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(3): 288-293.
- [3] 刘媛. 武汉地区 CAG 扩增突变致青少年发病的亨廷顿舞蹈病的家系分析[J]. 神经科学通报(英文版), 2007, 23(4): 198-202.
- [4] 王桂兰. 儿童 Huntington 舞蹈病 1 例[J]. 承德医学院学报, 1999, 6(2): 93-94.
- [5] 吴江. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 272.
- [6] Marshall FJ, Walker F, Frank S, et al. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial[J]. Neurology, 2006, 66(3): 366-372.
- [7] 吴志英. 亨廷顿病的分子发病机制及治疗进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(3): 238-240.
- [8] Chen M, Ona VO, Li M, et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease[J]. Nat Med, 2000, 6(7): 797-801.
- [9] Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases[J]. J Neurochem, 2009, 109(5): 1427-1439.
- [10] 金范莹, 张宝荣. 亨廷顿病基因治疗研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(3): 238-244.
- [11] Xun Z, Rivera-Sanchez S, Ayala-Pena S, et al. Targeting of XJB-5-131 to mitochondria suppresses oxidative DNA damage and motor decline in a mouse model of Huntington's disease[J]. Cell Rep, 2012, 2(5): 1137-1142.

(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2016-10-15)

欢迎投稿 欢迎订阅