临床研究 文章编号:0253-3626(2011)02-0210-03

肌营养不良症伴脑白质病变

黄浩然,李光勤
(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:就肌营养不良症伴中枢神经系统病变,从影像学特点及发病机制两方面进行相关探讨。方法:报道 1 例肌营养不良症伴中枢神经系统病变,并进行相关文献复习。结果:肌营养不良症伴中枢神经系统病变的 MRI 表现主要有脑萎缩、无脑回或脑回肥厚、白质病变及后颅窝病变等,其发病机制为 LAMA2 基因突变致原发性层粘连蛋白 α2 链缺乏,导致肌肉及中枢神经系统病变,部分肌营养不良症类型为继发性层粘连蛋白 α2 链缺乏(如肌 - 眼 - 脑病)。结论:肌营养不良症可伴有中枢神经系统病变,层粘连蛋白 α2 链缺乏为其发病机制。

【关键词】肌营养不良症;白质病变
【中国图书分类法分类号】R746.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-09-19

Muscular dystrophy with white matter lesion

HUANG Hao-ran, et al
(*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the image features and pathogenesis of muscular dystrophy associated with central nervous lesion. *Methods*: One case of muscular dystrophy with central nervous lesion was reported and relevant literatures were reviewed. *Results*: The MRI features of muscular dystrophy were brain atrophy, agyria, pachygyria, white matter abnormalities and posterior fossa malformation. The muscular dystrophy with the central nervous lesion was due to mutation in LAMA2 gene, resulting in a primary defect of laminin α2 chain of merosin. A secondary deficiency of laminin α2 chain was found in some types of MD, such as muscle-eye-brain disease. *Conclusion*: Muscular dystrophy can be associated with central nervous lesions and the mechanism is the deficiency of laminin α2 chain of merosin.

【Key words】muscular dystrophy; white matter lesion

肌营养不良症是一组原发于肌肉组织的遗传性、进行性肌纤维变性疾病,最终表现为肌纤维萎缩。遗传方式主要为常染色体显性、隐性和 X 连锁隐性遗传。其临床特点是缓慢进行性加重对称性肌萎缩和无力,不伴感觉障碍,部分患者最终完全丧失运动功能。肌营养不良症的诊断主要依据症状、体征、家族史、肌酸激酶(Creatine kinase,CK)及肌电图检查,有条件的地区可进行肌肉活组织检查及基因检测予以确诊。根据遗传方式、发病年龄、临床症状、体征及预后可分为多种类型。关于肌营养不良症患者伴颅内病变报道较少,本文就肌营养不良症伴脑白质病变进行一些相关探讨。

1 临床资料

患者,男性,43 岁,因"四肢渐进性无力 10 年,加重 2 年,头昏、头痛 10 d"于 2010 年 6 月 5 日入院。10 年前患者无明显诱因出现四肢无力,呈进行性加重,双下肢无力为主,下蹲站起困难,拾重物较前费力。不伴四肢肌肉疼痛、麻木、关节肿痛等。2 年前上述症状加重,出现上下楼梯困难。10 d 前无明显诱因出现头昏、头痛,不伴恶心、呕吐、视物旋转、耳鸣、进行性听力下降等。

既往有 2 年"支气管肺炎"病史,有 20 年吸烟病史,1 包/d。

入院查体:生命征平稳。心、肺、腹未见明显阳性体征。神经系统:神清,查体合作,计算力、定向力、记忆力正常,MMSE 评分 29 分;颈软;颅神经正常;四肢近端肌肉萎缩(以肩胛带肌、骨盆带肌明显),四肢肌张力正常,双上肢近端肌力 4 级,远端肌力 5 级,双下肢肌力 4 级。深浅感觉正常。四肢腱反射未能引出。病理征(-)。

辅助检查:肌酶谱:肌红蛋白:138 ng/ml,肌酸激酶:668 U/L,肌酸激酶同工酶:12.1 ng/ml。血常规:血红蛋白:86 g/L。电解质:钾:3.3 mmol/L。乳酸运动试验(-)。空腹血糖、大小便常规、肝肾功、血脂、血凝纤溶动态、脑脊液常规及生化、补体 C3 及 C4、抗 O、类风湿因子、C 反应蛋白、癌谱、抗核抗体、血

作者介绍:黄浩然(1980-),男,硕士,研究方向:脑血管病。
通信作者:李光勤,男,教授,Email:liguangqin@tom.com。

沉均未见异常。双侧颈动脉彩超未见异常。肌电图:三角肌、肱二头肌、股四头肌、腓肠肌肌源性损害,脊旁肌、胸锁乳突肌未见异常,上肢周围神经运动、感觉传导速度正常,双 F 波、双 H 反射正常。头颅 MRI:双侧半卵圆中心、双侧侧脑室体旁白质见片状长 T_1 长 T_2 信号,FLAIR 呈高信号,增强后未见强化(见图 1、2)。

入院后诊为肌营养不良症肢带型伴脑白质病变,予以复合维生素 B、辅酶 Q10 等治疗 5 d,病情无好转出院。

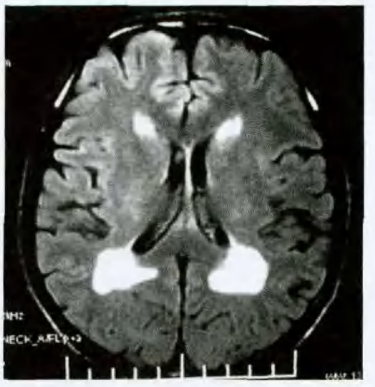


图 1 头颅 MRI:双侧侧脑室体旁白质 FLAIR 高信号

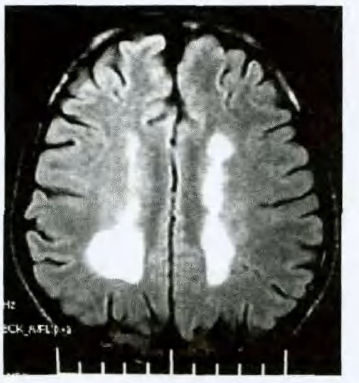


图 2 头颅 MRI:另一层面侧脑室体旁 FLAIR 高信号

2 讨 论

该病例患者以四肢无力为主要表现,近端为主,症状进行性加重,不伴有肌痛及麻木等。查体见四肢近端肌肉萎缩明显,肌力减退也以近端为主;上下肢远近段肌肉肌源性损害,周围神经运动、感觉传导速度正常。肌红蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶均有不同程度升高。故临床诊断肌营养不良症肢带型。

肌营养不良症是一种遗传性疾病,遗传方式主要为常染色体显性、隐性和 X 连锁隐性遗传等。该病分型较多,不同型有不同的致病基因。肌营养不良症主要是累及骨骼肌,但强直性肌营养不良症除累及骨骼肌外,还可累及其他系统,出现:心脏传导阻滞、心律失常、脱发、性腺萎缩、白内障、颅骨内板增生、脑室扩大、智能减退等。但本文中该患者为肢带型肌营养不良症,其脑白质病变明确。其他类型肌营养不良症可否出现脑部病变呢? 1997 年 Tan 等[1]报道了 1 例肢带型肌营养不良症伴脑白质病变,患者头颅 MRI 显示脑室周围对称性白质病变;2006 年 Quijano-Roy 等[2]对 12 例 FKRP 基因变异的肌营养不良症患者进行报道,其中 8 例皮质或皮质下萎缩,2 例幕上白质病变,3 例后颅窝病变;2007 年 Vondracek 等[3]报道了 1 例先天性肌营养不良症伴脑脑白质病变,患者头颅 MRI 显示脑室旁额叶的白质病变;2007 年熊晖等[4]对 8 例先天性肌营养不良症患儿的病例资料进行综合分析,其中 merosin 染色阴性者 4 例,头颅 MRI 示脑白质髓鞘化不良;4 例为 merosin 染色阳性,呈散发或常染色体隐性遗传,2 例合并有智力低下,抗 α-DG(Ⅱ H6)抗体染色显示 α-DG 糖基化低下,其中 1 例伴视神经萎缩,头颅 MRI 提示脑结构异常。总结国内外文献,肌营养不良症伴中枢神经系统病变的 MRI 表现常见有以下几个方面:①脑萎缩最常见。脑萎缩以皮质为主,主要见于颞叶、额叶。脑萎缩一般最早发生于颞叶,后向额叶发展,或广泛发展到其它叶;②无脑回或脑回肥厚;③白质病变:白质病变通常较弥散,常见发病部位在脑室周围、胼氏体、内囊及小脑;④后颅窝病变:主要见于小脑及脑干,最初累及小脑蚓部和脑桥。由于肌营养不良症分型较多,不同亚型相应 MRI 有其特点[5]。CMD1 型:又分为分层蛋白阳性的 CMD1 和分层蛋白阴性的 CMD1。阳性患者 MRI 主要表现为正常 MRI 或较轻的脑室周围非特异性白质病变、小脑发育不全或局灶性小脑多沟回。阴性患者主要表现为对称性白质病变。CMD2 型:主要表现为中枢神经系统弥散性的脱髓鞘、小脑多沟回伴或不伴囊肿、不同程度的小脑及脑桥发育不全以及枕叶皮质的鹅卵石样变。CMD3 型:主要表现为皮质鹅卵石样变、中线结构缺失、脑桥发育不全以及白质病变。CMD4 型:主要表现为广泛的皮质鹅卵石样变、脑及小脑脱髓鞘、小脑多沟回伴或不伴囊肿,胼氏体、小脑、脑桥发育不良以及脑积水。

关于肌营养不良症伴脑白质病变发病机制,目前认为是 LAMA2 基因突变致原发性层粘连蛋白 α2 链的缺乏从而导致肌肉及中枢神经系统病变[1-3]。层粘连蛋白主要表达于肌纤维细胞细胞膜的基底部、周围神经系统施旺细胞以及中枢神经系统血脑屏障[1]。其生理作用主要有:①在细胞间附着中起中介作用。②刺激神经细胞轴突的生长。③促进施旺细胞的迁移[1]。④通过阻止细胞凋亡达到稳定肌管的作用。层粘连蛋白 α2 链的缺乏会影响到 α-肌营养不良症聚糖的糖基化过程。α-肌营养不良症聚糖是重要的糖基化细胞膜蛋白,其通过层粘连蛋白 α2 链来起到连接细胞骨架相关的肌动蛋白和细胞外基质的作用。α-肌营养不良症聚糖的糖基化过程的缺乏不仅影响到层粘连蛋白,而且还影响到轴突蛋白和集聚蛋白。异常的蛋白糖基化过程就是最终导致肌肉和中枢神经系统病变的原因[2]。国外文献还报道了一些能引起继

发性层粘连蛋白 α2 链缺乏的肌营养不良症类型[6],包括肌-眼-脑病 (MEB)、Walker-Warburg 综合征(WWS)、Fukuyama 型先天性肌营养不良症(FCMD)[1]、肌营养不良症先天型 1C 型(MDC1C)。MEB 是由位于常染色体 1p32 位点的POMGnT1 基因突变造成,WWS 是常染色体 9q34 的 POMT1 基因,FCMD 的致病基因位于常染色体 9q31 的 FKT1 位点,而 MDC1C 则位于常染色体 19q11 的 FKT1 位点[6]。以上几种类型相应位点的基因突变最终均导致层粘连蛋白 α2 链的缺乏,从而致病。

3 小 结

肌营养不良症伴脑白质病变主要以进行性加重的病程、肌肉萎缩、肌酶升高、层粘连蛋白 α2 链缺乏及影像学改变为特征[6]。由各种原发及继发因素致层粘连蛋白 α2 链缺乏,从而导致 α-肌营养不良症聚糖异常糖基化过程是其主要发病机制。肌营养不良症中枢神经系统影像学改变主要以脑萎缩为主,也可表现为脑回的改变,白质弥散性的改变以及后颅窝病变。

参 考 文 献

[1] Tan E,Topaloglu H,Sewry C,et al.Late onset muscular dystrophy with cerebral white matter changes to partial merosin deficiency[J].Neuromuscular Disorders,1997,7(2):85-89.

[2] Quijano-Roy S,Mart í -Carrera I,Makri S,et al.Brain MRI abnormalities in muscular dystrophy due to FKRP mutations[J].Brain & Development,2006,28(4):232-242.

[3] Vondracek P,Hermanova M,Vodickova K,et al.An unusual case of congenital muscular dystrophy with normal serum CK level,external ophtalmoplegia,and white matter changes on brain MRI[J].European Journal Of Paediatic Neurology,2007,11(6):381-384.

[4] 熊 晖,姚 生,袁 云,等.先天性肌营养不良的诊断及层黏连蛋白表达的意义[J].中华儿科杂志,2006,44(12):918-922.

[5] Ibrahim Abdulla J K,Vattoth S,Tawari AA,et al.Brain MRI features of merosin-negative congenitial muscular dystrophy[J].Australasian Radiology,2007,51(s):221-223.

[6] Louhichi N,Triki C,Quijano-Roy S,et al.New FKRP mutations causing congenital muscular dystrophy associated with mental retardation and central nervous system abnormalities.Identification of a founder mutation in Tunisian families[J].Neurogenetics,2004,5(1):27-34.

(责任编辑:冉明会)

通 知

本刊所有投稿请登陆以下网址完成:
http://cyxb.cqmu.edu.cn/ch/index.aspx

通 知

《中华医学教育探索杂志》所有投稿请登陆以下网站完成:
http://zhyxjyts.cqmu.edu.cn/ch/index.aspx