

儿童期神经元蜡样质脂褐质沉积症7型的临床特点及康复训练成效分析:1例报告*

刘智妹^{1,2} 高夫宁³ 蔡可书⁴ 杨西雨¹ 魏蓉美^{1,5}

神经元蜡样质脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)是一种罕见的、预后普遍较差的遗传性神经退行性疾病,病理表现为在神经细胞和其他细胞内有黄色自发荧光特性的脂色素沉积,导致以大脑皮质和视网膜为主神经细胞脱落^[1-3]。MFSD8基因突变导致的常染色体隐性遗传性NCL7型(CLN7)多于儿童期发病,目前临床上没有有效的治疗方案^[1-3]。迄今为止,国内已有的CLN7病例报道较少,现就我院发现1例MFSD8致病性复合杂合突变导致的儿童CLN7病例特征及康复进展跟踪报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,男性,4岁时因癫痫、运动和智力倒退就诊,G2P2,足月顺产,出生体重3.65kg,Apgar评分10-10分,否认窒息史和黄疸史,婴幼儿时期生长发育过程和同龄儿童相近,13个月能独走。母孕期未见明显异常。3岁时出现多动、注意力不集中、反应迟钝、词汇量减少、走路易摔倒、癫痫等情况;4岁出现行走不稳、说话不连贯、认知倒退;5岁不能独走,说话以单词或叠词为主,生活完全不能自理。获得患儿父母的书面知情同意之后,按照扬州医学院附属妇幼保健院机构审查委员会批准的人类受试者研究方案采集了血液样本,用于基因组和分子特征鉴定。

1.2 检查方法

患儿入院时行视频脑电图监测、肌电诱发电位及影像学检查,并进行染色体微阵列监测和遗传病医学外显子组基因测序。患儿父母和姐弟行遗传病医学外显子组基因测序。根据患者就诊和随访的现实条件,分别于康复训练前、康复训练6个月和中止康复训练6个月后作为发育程度检测时间点,检测方法依照盖塞尔发育诊断量表(Gesell development diagnosis scale, GDDS),整体评估患儿的各个功能区的发展情况。

1.3 康复训练方法

该患儿从2017年6月20日入扬州市妇幼保健院儿童康复科行综合康复训练,由于患儿身体各项机能和功能呈现整体退化趋势,为了延缓疾病进展和功能退化,康复训练方案主要包括运动训练、认知训练、构音训练、语言言语训练、集体融合训练、物理因子治疗等,治疗6个月后,家长要求暂时中断康复训练,试图寻求更加有效的基因治疗方法。经随访发现,在此期间,患儿未能得到系统的康复训练。现就该患儿4岁就诊时的专科检查情况及相应的康复治疗方案做详细叙述:

1.3.1 粗大运动功能检查:该患儿粗大运动功能评估量表(gross motor function measure, GMFM-88)评定结果:A区40分,B区45分,C区29分,D区17分,E区30分。姿势对称,从仰卧位-俯卧位-坐位-四点支持位-双膝立位之间的各体位转换缓慢;坐位三级平衡不稳;交替四爬不协调,双下肢分离运动不充分;双膝立位一级平衡未建立,躯干与骨盆分离运动不充分,不能从双膝立位转换至单膝立位和立位;在辅助下能抓物站起,立位三级平衡不稳,躯干前屈,重心前移,独走缓慢易跌倒。立位平衡及协调性差,不能单足站立,不能完成蹦、跑、跳等简单动作。下肢肌张力稍高,踝阵挛阳性。

粗大运动功能训练主要包括被动活动、跟腱牵伸、体位转换训练、立位平衡、跨障碍物训练、悬吊训练和协调性训练等,以解决因肌张力稍高、踝阵挛、立位平衡功能倒退及核心肌群控制能力下降等问题引起的粗大运动功能障碍。

1.3.2 精细运动功能检查:该患儿精细运动功能评估量表(fine motor function measure scale, FMFM)评定结果:A区15分,B区26分,C区27分,D区22分,E区15分。双手可到中心活动,前臂旋后功能受限,抓物时以全掌和多指捏为主,拇食指与拇它指对捏不充分,可柱状握笔涂鸦;手眼协调能力差,搭积木、捏橡皮泥、穿珠子等操作缓慢、笨拙;进食、如厕、穿脱衣等日常生活活动需要照看人较多辅助完成。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.018

*基金项目:扬州市科技发展计划面上项目(YZ2019059)

1 扬州大学医学院附属扬州市妇幼保健院,江苏扬州,225002; 2 扬州大学体育学院; 3 南京医科大学附属儿童医院; 4 南京医科大学第一附属医院; 5 通讯作者

第一作者简介:刘智妹,女,博士研究生,主管康复治疗师; 收稿日期:2019-07-26

精细运动功能训练主要包括简单手指操训练,橡皮泥、图画和连线等手眼协调性训练,进食、如厕、穿脱衣等日常生活自理能力训练,以改善手指精细功能,增强手眼协调控制能力,提高日常生活自理能力。

1.3.3 认知功能检查:该患儿智力明显落后于正常同龄儿,经 GDDS 评估约相当于 1 岁 9 个月水平,能听懂部分简单一步指令,可区分指认五官,指认常见物品和家庭成员,不能完成简单形状和颜色配对、选择和命名等。

认知功能训练主要包括注意力训练,简单一步指令理解与执行能力训练,常见动物、水果、人物、物品等卡片指认和命名;形板配对,红色认知等,改善注意力,增强理解能力,延缓认知倒退进程。

1.3.4 构音和言语功能检查:该儿头面部敏感性高,不愿别人触碰;流涎,口腔肌力低,唇力度弱,不能完成噘嘴、示齿、鼓腮等,可模仿砸唇,力度轻,会模仿吹笛;舌灵活性欠佳,不会用舌弹响、顶腮及舔唇四周;只可发“ba/ma/da/jie”等简单人称叠词,发音清晰度欠佳,音量音调偏低,气息偏弱,不会模仿双词和简单的句子。

构音功能训练包括气息练习、唇齿舌协调性训练、咀嚼功能训练等,提高呼吸、构音、进食等功能;言语功能训练主要包括发音清晰度训练、日常需求性表达训练、双词和短句子复数、唱短小儿歌等,延缓语言表达清晰度和连贯性的倒退进程,增强主动语言表达的频率和次数。

1.3.5 社交行为方面:该患儿主动表达、互动交流意识欠佳,缺乏交流交往的主动性,与同龄儿童无游戏互动,对亲人依赖性较高;注意力持续时间短,受外界环境干扰,训练配合度稍差。

为了改善患儿社交行为问题,开展集体融合训练,主要包括注意力训练、听指令训练、角色扮演、音乐节律操、接龙游戏等,以改善注意力,增加与同龄儿童的游戏互动机会,提高对语言指令的理解和执行能力,增强在集体环境中的适应和融合能力。

除上述训练项目以外,辅以物理因子治疗,主要包括高压低频脉冲电刺激和脑循环治疗技术等。上

述综合康复训练项目每周训练 5 次,每次 40min,除集体融合训练以外,其他训练项目均为一对一训练,集体融合训练每节课 5—8 个儿童,儿童分组依据 GDDS 评估结果,将功能相近的儿童分为同一组。

2 结果

2.1 GDDS 评估

该儿在康复训练前(2017-06-19)、康复训练 6 个月后(2018-01-13)及中断康复训练 6 个月后(2018-08-11)经 GDDS 测评结果见图 1。

2.2 头颅 MRI 检查

头颅 MRI 平扫,表现为各序列扫描所见颅内脑灰白质界面清楚,脑内未见明显异常信号,枕大池较大,颅内结构中线居中,脑内系统形态及信号未见明显异常,脑沟脑池未见明显异常。右侧上颌窦粘膜增厚。头皮及颅骨未见明显异常。见图 2。

图 1 患儿康复训练 6 个月前后及中断康复训练 6 个月后 GDDS 测评结果及发展趋势

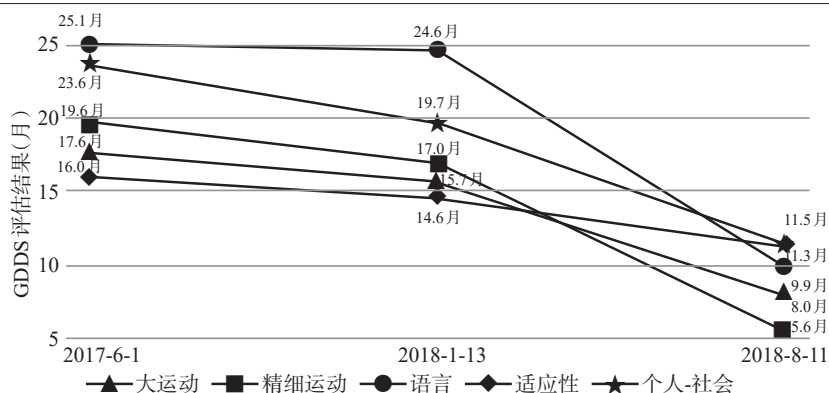
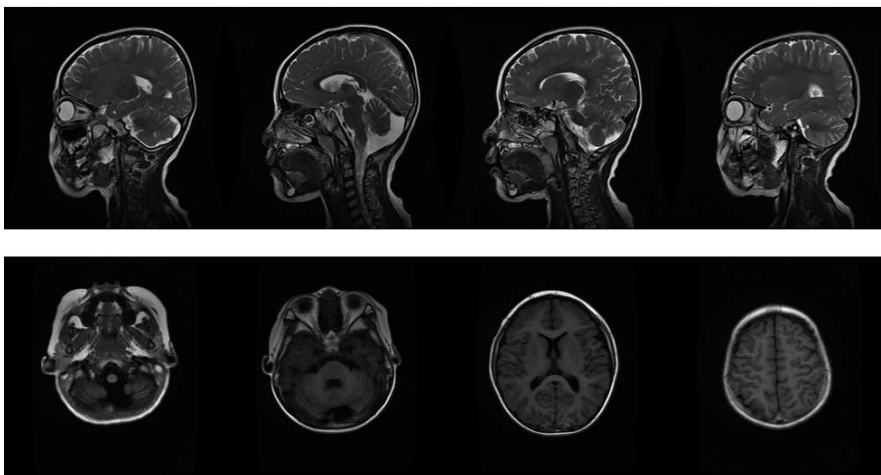


图 2 患儿头颅 MRI 平扫表现



2.3 视频脑电图监测

视频脑电图监测提示异常儿童脑电图,背景减慢,双侧后头部棘慢波发放,左侧偏胜,睡眠期著;广泛性2.5-3Hz棘慢波、慢波频繁阵发,清醒期著,入睡后近乎持续性发放。见图3。

2.4 分子遗传学检测

临床外显子组检出MFSD8基因上的2个致病性突变,NM_152778.2: c.217dupA, p.Thr73fs 和 NM_152778.2: c.1444C>T, p.Arg482Ter,经一代Sanger测序进行家系验证,分别遗传自患儿父母,因此为复合杂合性变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)临床应用指南,该移码突变和无义突变均为致病性(pathogenic)突变。

患儿父亲、母亲和弟弟各携带一个致病基因,患儿姐姐不携带致病基因。患儿及其母亲为c.1444C>T位点突变的杂合子,患儿父亲、姐姐及其弟弟在该位点为野生型;患儿及其父亲和弟弟为c.217dupA突变的杂合子,患儿母亲和姐姐在该位点为野生型。患儿MFSD8等位基因上各有一个位点发生突变,一个来源于父亲的移码突变(exon5 c.217dupA),一个来源于母亲的无义突变(exon13 c.1444C>T)。

2.5 其他检查

患儿在起病早期及在康复训练期间做眼底和视野检查未见明显改变,起病2年后随访发现视力急剧下降,接近失明,所有功能处于失能状态。

染色体微阵列检测标本无肉眼见异常,检测芯片为CytoScan RD,检测结果为arr(1-22×2),(XY)×1(2017-05-26,南京医科大学附属南京儿童医院)。此检测结果可以帮助患儿排除有临床意义的基因拷贝数缺失、重复和大片段纯合子现象,根据有意义的文献资料提示,检测出的基因组不平衡现

象属于正常人群中的多态性,与患者临床致病性无关。肌电诱发电位检查显示右侧腓总神经CMAP波幅较左侧略偏低,被检肌未见明显神经源性或肌源性肌电改变。肌酶、骨密度、眼底等检测均未见明显异常(2017-06-20,扬州市妇幼保健院)。

3 讨论

NCL是一组常染色体隐性遗传性神经退行性疾病。NCL是儿童期发病的神经退行性疾病中常见的一类,每10万活产婴儿的患病率约为0.5—8个^[4-7]。NCL患者大部分在儿童期发病,少数在成年期发病^[8-10]。其症状很难与其他神经系统疾病区别开来,特别是在早期阶段^[11-13]。

基因检测作为NCL诊断的一种有效途径,已经广泛应用于临床。迄今为止,已有13个基因被确定为NCL的候选基因^[14-15]。其中晚婴型NCL是发病最早,也是最严重的一种类型^[16-18]。MFSD8基因突变导致神经元蜡样质脂褐质沉积症7型疾病是一种变异的晚期婴儿表型^[19],较为罕见,是一组独立的疾病。本文报道的病例为CLN7/MFSD8基因两个杂合致病突变,引起变异晚期婴儿期发病的神经元蜡样脂褐质沉积症(late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, LINCL),并累及中央锥的黄斑营养不良,均为常染色体隐性遗传^[20-24]。根据本病例资料显示,MFSD8基因 exon5 c.217dupA:rs796052732 和 Exon13 c.1444C>T:rs724159971 的复合杂合突变可以引起LINCL临床症状、影像学 and 脑电图改变。

该病例首发年龄为3岁左右,与经典LINCL发病年龄一致。癫痫是LINCL主要的首发症状,但本病例癫痫发作具有多种形式,也是首发症状,随后出现智力、运动、语言发育倒退和共济失调,最后出现视力下降,接近失明,所有功能处于失能状态。上述症状变化规律与欧美国家及日本报道一

图3 患儿脑电图改变



致,表明其临床表现无明显种族差异。该患儿在发病早期接受综合康复训练6个月期间,疾病进展缓慢,各项功能倒退不明显;中断康复训练6个月后,各项功能倒退显著。由此可以推断全面、系统的康复训练有利于延缓疾病进展,但中断康复训练后患者疾病进展迅速,也可能与疾病进展的不同阶段有关,综合康复训练在患者发病早期效果更为显著。

本研究发现为CLN7神经退行性变的脑影像学特征提供了第一手资料,因此对于该类可疑病例应考虑遗传性中枢神经病变的诊断;建议患儿和家庭成员早期进行基因检测,有助于明确诊断和开展生育指导;全面、系统的康复训练有利于延缓疾病早期进展。

参考文献

- [1] 张淑敏, 常杏芝, 张静, 等. 神经元蜡样质脂褐质沉积症的临床和脑电图特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(12):900—904.
- [2] Ceroid- lipofuscinosis, Neuronal, 7; CLN7[EB/OL]. <https://www.omim.org/entry/610951?search=neuron%20waxy%20lipofuscinosis%20type%207&highlight=7%20lipofuscinosis%20neuron%20type%20waxy>.2016-08-12/2020-02-20.
- [3] Haltia M, Goebel HH. The neuronal ceroid- lipofuscinoses: a historical introduction[J]. Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2013,1832(11):1795—1800.
- [4] Oishi K, Ida H, Kurosawa K, et al. Clinical and molecular analysis of Japanese patients with neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. Mol Genet Metab, 1999,66(4):344—348.
- [5] Getty AL, Pearce DA. Interactions of the proteins of neuronal ceroid lipofuscinosis: Clues to function[J]. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2011, 68(3):453—474.
- [6] Cotman SL, Karaa A, Staropoli JF, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis: impact of recent genetic advances and expansion of the clinicopathologic spectrum[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2013,13(8):366.
- [7] Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. Epileptic Disord,2016,18(S2):73—88.
- [8] 张静, 张月华. 神经元蜡样质脂褐质沉积症分型和诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(04):23—27.
- [9] Kollmann K, Damme M, Markmann S, et al. Lysosomal dysfunction causes neurodegeneration in mucopolipidosis II "knock-in" mice[J]. Brain, 2012, 135(9):2661—2675.
- [10] Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses [J]. Dev Disabil Res Rev,2013,17(3):254—259.
- [11] Wheeler RB, Sharp JD, Mitchell WA, et al. A new locus for variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis—CLN7[J]. Molecular Genetics and Metabolism,1999,66(4):337—338.
- [12] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:247—249.
- [13] Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease) [J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1852(10 Pt B):2237—2241.
- [14] Kollmann K, Uusi-Rauva K, Scifo E, et al. Cell biology and function of neuronal ceroid lipofuscinosis-related proteins[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2013, 1832(11):1866—1881.
- [15] Warriar V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(11):1827—1830.
- [16] Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, et al. Current and emerging treatment strategies for neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. CNS Drugs,2019,33(4):315—325.
- [17] Parvin S, Rezazadeh M, Hosseinzadeh H, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses-linked loss of function CLN5 and CLN8 variants disrupt normal lysosomal function[J]. Neuromolecular Med, 2019,21(2):160—169.
- [18] Kousi M, Anna-Elina Lehesjoki, Sara E. Mole. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses[J]. Human Mutation, 2015, 33(1):42—63.
- [19] Aiello C, Terracciano A, Simonati A, et al. Mutations in MFSD8/CLN7 are a frequent cause of variant-late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. Hum Mutat, 2009, 30(3): 530—540.
- [20] 宋从磊, 童文佳, 杨广娥, 等. MFSD8基因突变所致神经元蜡样质脂褐质沉积症7型一例[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7):537—538.
- [21] 李花, 欧阳梅, 费凌霄, 等. 晚婴型神经元蜡样质脂褐质沉积症二例[J]. 脑与神经疾病杂志,2018, 26(11):681—684.
- [22] 董慧, 李东晓, 刘怡, 等. 一家三同胞神经元蜡样质脂褐质沉积症7型及其MFSD8基因新突变[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(20):1550—1553.
- [23] 肖静. 以癫痫发作为首发症状的晚期婴儿型神经元蜡样质脂褐质沉积病一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(6): 446—449.
- [24] Ren XT, Wang XH, Ding CH, et al. Next-generation sequencing analysis reveals novel pathogenic variants in four Chinese siblings with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis[J]. Front Genet,2019,10:370.