

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.09.1180

19例中国人脑腱黄瘤病的临床特点分析

张亮亮^{1,2}, 王训^{2*}, 程楠², 杨任民²

1. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230038

2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科, 合肥 230061

[关键词] 脑腱性黄瘤病; 临床特点; 细胞色素 P450 CYP27A1; 胆固醇

[中图分类号] R 596.11; R 589.2 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2016)09-1180-04

Clinical characteristics of Chinese patients with cerebrotendinous xanthomatosis: a report of 19 cases

ZHANG Liang-liang^{1,2}, WANG Xun^{2*}, CHENG Nan², YANG Ren-min²

1. Graduate College of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, Anhui, China

[Key words] cerebrotendinous xanthomatosis; clinical characteristics; cytochrome P450 CYP27A1; cholesterol

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(9): 1180-1183]

脑腱黄瘤病 (cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) 是一种少见但可治的常染色体隐性遗传病, 编码固醇-27-羟化酶的 CYP27A1 基因突变引起胆固醇代谢障碍, 使胆固醇沉积于脑、肌腱 (跟腱最常见) 和肺部等造成损害。目前对于 CTX 的认识仅靠少数病例报道, 国内尚未见该病的系统性分析, 国外亦少见。

1 资料和方法

1.1 资料来源 以“脑腱黄瘤病”、“脑腱性黄瘤病”、“脑腱性黄瘤病”等为关键词, 检索 2003 年至 2016 年 3 月中国知网 (CNKI)、万方知识服务平台、维普数据库等国内主要数据库, 共检出 26 篇文献。删去内容不符及重复的会议文章, 共有 16 篇文献报道来自 16 个家系共 18 例 CTX 患者资料; 再结合安徽中医药大学神经病学研究所附属医院确诊的 1 例患者资料, 最终得到 17 个家系 19 例 CTX 中国患者的资料。

1.2 分析指标 回顾性分析这 19 例 CTX 中国患者的性别、发病年龄、确诊年龄、首发症状、主要神经系统症状和非神经系统症状、头颅磁共振成像 (CMRI)、病理和基因检测结果以及主要生化指标等特点。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数

据分析。连续型数值型变量用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。

2 结果

2.1 CTX 患者的临床特征 19 例 CTX 患者中男性 9 例、女性 10 例。发病年龄 6~38 岁, 平均 (18.47±12.09) 岁。CTX 患者被确诊的年龄为 18~52 岁不等, 平均 (35.11±8.69) 岁。CTX 诊断周期 3~39 年, 平均 (16.68±12.62) 年。CTX 的首发症状主要是白内障 (5 例, 26.31%)、双跟腱肿物 (5 例, 26.31%)、智力下降 (4 例, 21.05%) 等。CTX 的复杂性不仅表现为多系统损害, 而且其神经系统症状多样。19 例患者主要以行走不稳和智力低下为神经系统首发症状, 分别有 8 例 (42.11%) 和 6 例 (31.58%), 详见表 1。本组患者中表现出神经系统症状的有行走不稳 18 例 (94.74%), 智力低下 14 例 (73.68%), 记忆力下降 7 例 (36.84%), 痉挛性截瘫 4 例 (21.05%), 饮水呛咳 4 例 (21.05%), 精神行为异常 3 例 (15.79%), 周围神经损害、小脑性共济失调和言语不清各 2 例 (10.53%)。

非神经系统症状中双跟腱肿物 15 例 (78.95%), 白内障 10 例 (52.63%), 高足弓 6 例, 胆囊结石 3 例, 双肾结石 2 例, 腹泻和血胆固醇水平增高各 1 例。值

[收稿日期] 2015-09-04 [接受日期] 2016-04-13

[作者简介] 张亮亮, 硕士生, E-mail: 15205515583@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0551-62816159, E-mail: neurodoc@163.com

得注意的是,非神经系统症状中既有白内障又有双跟腱肿物的患者有9例(47.37%),而白内障常在10岁以前出现,属青少年期白内障,比双跟腱肿物出现的

早。跟腱部肿物的特点是随病程进展逐渐增长,质硬,活动度差。

表1 19例脑腱黄瘤病患者的临床特征

性别	发病年龄(岁)	确诊年龄(岁)	诊断周期 t/年	首发症状	神经系统首发症状	文献来源
男	20	23	3	双跟腱肿物	智力低下	蓝松 ^[1] (2003)
女	6	42	37	智力下降	智力低下	袁云,等 ^[2] (2005)
男	13	52	39	白内障	双下肢痉挛性截瘫	童健尔,等 ^[3] (2007)
女	9	39	30	智力下降	智力低下	董恺,等 ^[4] (2009)
女	29	39	10	胆囊结石	行走不稳	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
男	45	47	2	双下肢痉挛性截瘫	双下肢痉挛性截瘫	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
男	38	43	5	血胆固醇增高	记忆力下降	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
女	14	18	4	行走不稳	行走不稳	刘晓燕,等 ^[6] (2010)
男	33	38	5	双跟腱肿物	行走不稳	何建红,等 ^[7] (2011)
男	36	38	2	双跟腱肿物	言语不清	黄路,等 ^[8] (2011)
女	7	36	29	白内障	行走不稳	田地,等 ^[9] (2012)
女	7	36	29	白内障	行走不稳	时传迎,等 ^[10] (2012)
女	22	29	7	智力下降	智力低下	孙玉今,等 ^[11] (2012)
男	16	36	20	智力下降	智力低下	魏博,等 ^[12] (2012)
女	17	37	20	双跟腱肿物	行走不稳	聂淑科 ^[13] (2013)
女	7	36	29	白内障	行走不稳	张翠萍,等 ^[14] (2013)
男	10	30	20	记忆力下降	记忆力下降	张利丽,靳凌 ^[15] (2014)
女	14	21	7	双跟腱肿物	行走不稳	钟诚,等 ^[16] (2014)
男	8	27	19	白内障	智力低下	我院确诊患者(2015)

2.2 CTX的影像、病理、生化、基因及家族史特点 CTX的头颅影像学表现典型但缺乏特异性,19例患者中有16例CMRI出现典型的双侧小脑齿状核对称性异常信号,多数表现为T₁WI低信号,T₂WI高信号。脑腱黄瘤肉眼观:淡黄色(灰白)组织块、实性、质韧、无包膜、无坏死;镜下观:在致密纤维结缔组织中可见片灶状脂质泡沫细胞、多核巨细胞及棒状和放射状胆固醇结晶,细胞无明显异型性和核分裂象。电镜见大量胆固醇结晶是CTX黄色瘤病理的典型表现,有特征性意义。本组中16例有典型的病理表现,其余3例未行病理检查。19例患者中血脂水平正常者共7例,有3例总胆固醇水平升高,分别为6.80、6.72、

5.90 mmol/L,升高幅度较小(正常上限值是5.20 mmol/L)。2例三酰甘油水平升高,分别为6.08、5.73 mmol/L,升高幅度较正常上限1.70 mmol/L大。未见血胆固醇或三酰甘油水平降低的报道。CTX血浆胆甾烷醇水平通常升高,19例中仅1例行此检测。值得一提的是,19例患者中有3例血总胆汁酸水平升高,分别为12.60、15.10和14.70 μmol/L(正常为0~9.67 μmol/L)。基因及家族史方面,尽管19例CTX患者中只有8例行CYP27A1基因检测,但是均发现突变,且1号、2号和5号外显子突变较多。通过分析家族史,可发现这19例均见于非近亲家庭。见表2。

表2 19例脑腱黄瘤病的影像、病理、生化、基因及家族史特征

头颅核磁共振成像	病理	基因	血脂	家族史	文献来源
典型	典型	无	无	无	蓝松 ^[1] (2003)
典型	典型	杂合突变	总胆固醇↑	兄弟有类似症状	袁云,等 ^[2] (2005)
典型	典型	无	无	胞妹有类似症状	童健尔,等 ^[3] (2007)
典型	典型	无	总胆汁酸↑	无	董恺,等 ^[4] (2009)
典型	典型	无	正常	无	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
正常	未做	无	正常	无	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
正常	典型	无	总胆固醇↑	无	汪彩侠,等 ^[5] (2009)
典型	典型	无	总胆固醇↑	无	刘晓燕,等 ^[6] (2010)
典型	典型	无	正常	无	何建红,等 ^[7] (2011)
典型	典型	杂合突变	血胆固醇↑	无	黄路,等 ^[8] (2011)
典型	典型	1号、2号外显子突变	正常	胞兄有智力低下	田地,等 ^[9] (2012)
典型	典型	无	总胆汁酸↑	无	时传迎,等 ^[10] (2012)
典型	典型	无	无	无	孙玉今,等 ^[11] (2012)
典型	未做	5号外显子突变	正常	其母及胞姐为携带者	魏博,等 ^[12] (2012)
典型	典型	无	三酰甘油↑	无	聂淑科 ^[13] (2013)
未做	典型	1号、2号外显子突变	正常	无	张翠萍,等 ^[14] (2013)
典型	未做	错义突变	正常	无	张利丽,靳凌 ^[15] (2014)
典型	典型	2号内含子、5号外显子突变	三酰甘油↑	无	钟诚,等 ^[16] (2014)
典型	典型	2号、6号外显子突变	总胆汁酸↑	无	我院确诊患者(2015)

↑: 升高

3 讨论

Pilo-de-la-Fuente等^[17]分析了1992年至2011年西班牙确诊的来自19个家系的25例CTX患者临床资料,其诊断周期平均19年,这与本研究统计结果的(16.68±12.62)年相近。可见,国内外医生对CTX的诊断均存在“滞后”现象,可能是由于该病涉及多系统,而且医生对该病的了解仅靠少数个案报道。

CTX致病基因CYP27A1位于2号染色体q33-pter区,该基因突变导致固醇-27-羟化酶活性减低或消失,胆固醇转化为胆汁酸途径受阻,胆固醇沉积于肌腱和脑等。CYP27A1基因共有9个外显子,有50余种突变。中国人CYP27A1的1号、2号和5号外显子突变较多。这与Yoshinaga等^[18]报道的“6~8号外显子突变较多,少见9号外显子突变”不同。CTX虽是胆固醇代谢障碍引起其异常沉积,但是血胆固醇水平可以不升高甚至降低。CTX患者脑脊液胆固醇和胆甾烷醇水平往往增高,但非常规检查,所以一些病例中亦缺失数据。另外,通过分析家族史可发现这19例均见于非近亲家庭,国外报道中亦少见近亲家庭。影响固醇-27-羟化酶合成的因素很多,CTX遗传学方面还可以

做更深层次的研究;国内外大数据分析CTX的家族史也有待研究。

中国人CTX的首发症状多为白内障和双侧跟腱部肿物,然而,国外有文献报道CTX患者最早以儿童期腹泻和青少年期白内障等非神经系统表现为主;而后逐渐出现肌腱黄色瘤(跟腱最多见)^[19]。通常这些症状出现后几年甚至十几年才出现神经系统症状^[20],至此CTX才被确诊。中国尚未见以腹泻为首发症状的CTX病例报道,原因较复杂,可能是国内外饮食习惯不同,或医生病史采集时未问及腹泻情况。19例CTX患者中,以行走不稳为神经系统首发症状的有8例(占42.11%)。行走不稳除了由于骨骼、关节等损害外,最常见的原因是神经系统病变。其中锥体系疾病引起的行走不稳多表现为肌力降低,如脑血管病等;而协调障碍性行走不稳多是锥体外系疾病的表现,以小脑性共济失调为代表。CTX行走不稳出现率高的原因主要与双跟腱肿物、小脑性共济失调、双下肢痉挛性截瘫有关。CTX的神经系统症状繁多而无特异性,仅靠神经系统表现做出该病的诊断相当困难,应该结合非神经系统症状及辅助检查等。相比于神经系统症状,非神经系统症状更具有特异性,尤其是双侧跟腱肿物(排除

跟腱炎症、皮下软组织和肿瘤)和白内障。综上,当患者先后出现青少年期白内障、双跟腱肿物时,应该考虑到CTX。

观察19例CTX患者的头颅影像学发现,仅2例CMRI正常,其诊断周期分别为2年和5年,而且发病年龄相对较晚,约40岁。结果表明晚发但确诊早时头颅影像学可无异常。黄路等^[8]对1例口服鹅脱氧胆酸治疗的CTX患者进行随访,8个月后头颅影像学无变化,提示CTX的头颅损害不可逆。跟腱等部位黄色瘤的病理学检查是CTX诊断的“金标准”,也有人把病理同基因一起作为“金标准”。通常,黄色瘤在术前评估安全后,尽快手术切除。遗憾的是,手术切除黄色瘤后是否会复发尚未见追踪报道。

本文首次对中国人CTX的临床特点进行系统分析,但是该统计结果有局限性,实际多于19例,因为仍有被误诊、漏诊或确诊而未报道。CTX的平均诊断周期近17年,临床医师应该提高认识,尤其当患者出现青少年期白内障后又出现双跟腱肿物等非神经系统症状,再出现行走不稳、智力低下等神经系统症状时,应高度怀疑该病,尽早行病理、基因等检测,减少漏诊、误诊,做到早确诊、早治疗。

[参考文献]

- [1] 蓝松. 跟腱黄色瘤病伴脑损害性病变1例[J]. 诊断病理学杂志, 2003, 10: 280.
- [2] 袁云, 王朝霞, 张巍, 冯立群. 脑腱黄瘤病的周围神经改变一家系分析[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38: 195-197.
- [3] 董健尔, 刘广复, 王镭, 高奎文. 脑腱黄瘤病1例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14: 120.
- [4] 董恺, 王向波, 叶静, 李存江, 卢德宏. 脑腱黄瘤病1例[J]. 中华医学杂志, 2009, 89: 69-70.
- [5] 汪彩侠, 范全林, 杜宇新, 张俊峰. 同胞中患脑肌腱黄瘤病3例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9: 7776.
- [6] 刘晓燕, 彭凯润, 杨红军, 武肖娜, 邓兵梅. 脑腱黄瘤病1例[J]. 广东医学, 2010, 31: 1395.
- [7] 何建红, 袁彩根, 吴晓琳. 脑腱性黄色瘤病患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2011, 46: 174-175.
- [8] 黄路, 苗旭东, 杨迪生, 陶惠民, 叶招明, 李伟翔, 等. 脑腱性黄色素瘤病1例报告[J]. 中华骨科杂志, 2011,

31: 710-711.

- [9] 田地, 张在强, 陈彬, 王新高. 脑腱黄瘤病临床、影像学、病理和基因分析一家系报道并文献复习[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 30-32.
- [10] 时传迎, 艾林, 戴建平. 脑腱黄瘤病1例[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20: 205.
- [11] 孙玉今, 金恩浩, 金哲浩, 张莉, 沈迪. MRI诊断脑腱黄瘤病1例[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28: 489-490.
- [12] 魏博, 毛善英, 刘志蓉, 丁美萍. 脑腱性黄色瘤病的临床特征与基因突变分析[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45: 646-649.
- [13] 聂淑科. 脑腱黄瘤病一家系的临床特征及影像学遗传突变研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [14] 张翠萍, 张在强, 牛松涛, 曲宝清, 金良韵, 孙异临. 脑腱黄瘤病的超微病理形态学电镜观察[J]. 电子显微学报, 2013, 32: 256-259.
- [15] 张利丽, 靳凌. 脑腱性黄色瘤病1病报告[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27: 454.
- [16] 钟诚, 赵强, 邓佳, 王一鸣, 胡彬, 李洵桦. 一例脑腱黄瘤病患者的CYP27A1基因突变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40: 2-6.
- [17] PILO-DE-LA-FUENTE B, JIMENEZ-ESCRIG A, LORENZO J R, PARDO J, ARIAS M, ARES-LUQUE A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey[J]. Eur J Neurol, 2011, 18: 1203-1211.
- [18] YOSHINAGA T, SEKIJIMA Y, KOYAMA S, MARUYAMA K, YOSHIDA T, KATO T, et al. Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p. A335V mutation in the CYP27A1 gene[J]. Intern Med, 2014, 53: 2725-2729.
- [19] BINDL L, LÜTJOHANN D, LENTZE M J, VON BERGMANN K. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting as “chologenic diarrhoea” [J]. Acta Paediatr, 2001, 90: 828-829.
- [20] FEDERICO A, DOTTI M T. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy [J]. J Child Neurol, 2003, 18: 633-638.

[本文编辑] 尹茶