

## X 连锁肾上腺脑白质营养不良 1 家系报告并文献复习

姜荆<sup>1,2</sup> 靳阳<sup>1,2</sup> 吴玉娇<sup>1,2</sup> 刘学伍<sup>2,3</sup>

(1 山东大学齐鲁医学院,山东 济南 250012; 2 山东大学癫痫病学研究所; 3 山东第一医科大学附属省立医院)

**[摘要]** 目的 分析 1 例 X 连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD)患者家系中发现的 ATP 结合盒超家族 D 亚家族 1(ABCD1)基因突变位点,结合患者家系临床资料及相关文献,探讨 X-ALD 的诊断、治疗及预后。方法 回顾性分析 2021 年 11 月就诊我院神经内科学的 1 例 X-ALD 患者的临床资料及其家系情况,并检索国内外相关文献进行复习讨论。结果 患者主要表现为皮肤发黑、头晕头痛、全身不适、乏力、疲惫、低血压、食欲减退、睡眠欠佳等肾上腺皮质功能减退症状及双下肢轻瘫的神经系统异常。其父母、一兄一姐、其兄之子及其姐之子均未见相关临床表现。患者颅脑及脊髓 MRI 检查未见异常,基因检测示患者 ABCD1 基因存在一处半合子突变(c.1628C>T),其母 ABCD1 基因存在杂合突变,其父 ABCD1 基因未见异常。结论 X-ALD 存在多种类型,可出现肾上腺皮质功能减退及中枢神经系统异常症状,本例 X-ALD 患者为肾上腺脊髓神经型,ABCD1 基因第 6 号外显子的 1 处突变(c.1628C>T;p.P543L)为本患者致病原因,MRI 在 X-ALD 的诊断中或无决定性作用。

**[关键词]** 肾上腺脑白质营养不良;ATP 结合盒转运体,亚家族 D,成员 1;突变

**[中图分类号]** R586.9;R394 **[文献标志码]** A

## ANALYSIS OF THE FAMILY OF A PATIENT WITH X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY AND LITERATURE REVIEW

JIANG Jing, JIN Yang, WU Yujiao, LIU Xuewu (Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the mutation site in the ATP-binding cassette subfamily D member 1 gene (ABCD1) in the family of a patient with X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), and to explore the diagnosis, treatment, and prognosis of X-ALD based on the patient family clinical data and related literature. **Methods** The clinical data and family information of a patient with X-ALD admitted to the Neurology Department of our hospital in November 2021 were retrospectively analyzed, and relevant literature worldwide was retrieved for review and discussion. **Results** The main symptoms of the patient were skin blackening, dizziness, headache, general discomfort, fatigue, low blood pressure, loss of appetite, and poor sleep and other symptoms associated with adrenocortical insufficiency, as well as nervous system abnormalities such as lower limb palsy. His parents, brother, sister, son of brother, and son of sister had no related clinical manifestations. Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord showed no abnormalities. Genetic testing showed that the proband had a hemizygous mutation in ABCD1 (c.1628C>T), the mother had a heterozygous mutation in ABCD1, and the father had normal ABCD1. **Conclusion** There are many types of X-ALD with adrenocortical hypofunction or central nervous system abnormal symptoms. In this case, the patient shows the adrenomyeloneuropathy form of X-ALD. A mutation in the exon 6 of ABCD1 (c.1628C>T;p.P543L) is the cause of the disease. Magnetic resonance imaging may not play a decisive role in the diagnostic of X-ALD.

**[KEY WORDS]** Adrenoleukodystrophy; ATP binding cassette transporter, subfamily D, member 1; Mutation

肾上腺脑白质营养不良(Adrenoleukodystrophy, ALD)是一种遗传代谢性疾病,所有 ALD 患者均存在 ATP 结合盒超家族 D 亚家庭 1(ABCD1)基因突变,使得极长链脂肪酸(VLCFAs)异常累积,特别是在脑白质、脊髓及肾上腺中,出现弥散性神经髓鞘和肾上腺皮质功能不足的临床表现;95%的患者为男性,而女性该基因多数为杂合子,属于本病突变基因的携带者。男性 ALD 发病率为 1/21 000~1/15 500,而男性 ALD 和女性杂合子携带者的共同发病率约为 1/17 000<sup>[1]</sup>。本文报告了 1 例 X 连锁 ALD(X-ALD)患者,该患者存在明显的肾上腺皮质

功能不足及神经系统异常表现,但其颅脑磁共振(MRI)检查未见异常,对该患者及其家系进行分析,并结合文献进行复习,探讨 X-ALD 的诊断、治疗以及预后。

## 1 临床资料

患者,男,37 岁,因“皮肤发黑 30 年,双下肢无力 2 年余”入院。患者 5 岁左右皮肤发黑明显、易感冒。7 年前症状加重,逐渐出现头晕头痛、全身不适、乏力、疲惫、低血压、食欲减退、睡眠欠佳等症状,当地医院诊断为肾上腺功能减退症,口服醋酸氢化可的松片(每日 2 片)治疗后症状明显好转。2 年前出现双下肢无力、行走不稳,症状进行性加重,伴蹲起困难,于外院内分泌科就诊考虑肾上腺相关遗传

**[收稿日期]** 2023-07-23; **[修订日期]** 2023-09-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81873786);济南市科技计划项目(201704102)

**[通讯作者]** 刘学伍,Email:snlxw1966@163.com

类疾病,故行基因检测。患者未婚未育,父母及一兄一姐均身体健康。入院查体:胸前区及背部见散在多发丘疹,偶感瘙痒、触痛,全身皮肤发黑。神经系统查体:记忆力、计算力、定向力等高级智能粗测正常,伸舌偏左,余脑神经检查正常;双下肢肌张力偏高,双上肢肌力 5 级,双下肢肌力 4 级;共济运动正常,行走呈痉挛样步态,深浅感觉未见明显异常,双下肢腱反射(卅),双侧髌阵挛及踝阵挛均(+),双上肢腱反射(++),双侧霍夫曼征、巴氏征及查多克征(+),余病理征未引出,脑膜刺激征(-)。颅脑、颈胸髓 MRI 检查:颅脑平扫未见异常,胸椎管蛛网膜下腔见异常信号,考虑脑脊液波动伪影可能,C2、C3 终板变性。肾上腺薄层 CT 检查示双肾上腺萎缩。肌电图示双下肢周围神经损害,脱髓鞘伴轴索损害。实验室检查结果显示:促肾上腺皮质激素(ACTH) 98.725 pmol/L,皮质醇 0.006 μg/L,24 h 尿 17-羟类固醇 19.36 mg,24 h 尿 17-酮类固醇 10.5 mg,24 h 尿皮质醇 164.25 μg。脑脊液常规及生化检查:颅内压 220 mmHg,氯离子 132 mmol/L,球蛋白阳性,葡萄糖、蛋白定量、免疫球蛋白等指标均未见异常。因技术原因及患者拒绝活检,缺少患者 VLCFAs 生化指标及脑组织、肾上腺、周围神经等的病理活检结果。根据患者病情调整醋酸氢化可的松片服用剂量及频率(每次半片,每 8 h 1 次),因患者双下肢肌张力高,行走困难,添加巴氯芬片(每次 1 片,每日 2 次)改善肌张力障碍,同时嘱患者出院以后定期随访。

患者 ABCD1 基因检测第 6 号外显子存在一处突变(c.1628C>T;p.P543L),为半合子突变,患者父亲 ABCD1 基因无突变,母亲 ABCD1 基因为杂合突变(图 1)。此外患者(2 代患者 5)有一姐(2 代 2)一兄(2 代 3),姐兄各育有一子(3 代 1、2),以上 4 人均无相关临床表现,患者目前未婚未育(图 2)。

## 2 讨论

X-ALD 是一种遗传代谢性疾病,致病基因是位于染色体 Xq28 上的 ABCD1 基因<sup>[2]</sup>,该基因长度为 21 kb,由 10 个外显子组成,编码 745 个氨基酸组成的 ATP-结合盒(ABC)超家族中 D 亚家族的肾上腺-脑白质营养不良蛋白(ALDP)<sup>[3]</sup>。ABCD1 基因突变致其表达的 ALDP 功能异常,该蛋白是一种过氧化物酶体跨膜蛋白,参与将 VLCFA-CoA 合成酶导入或锚定到过氧体膜中,并可能促进 VLCFAβ 氧化-过氧体和线粒体之间的相互作用。ALDP 功能

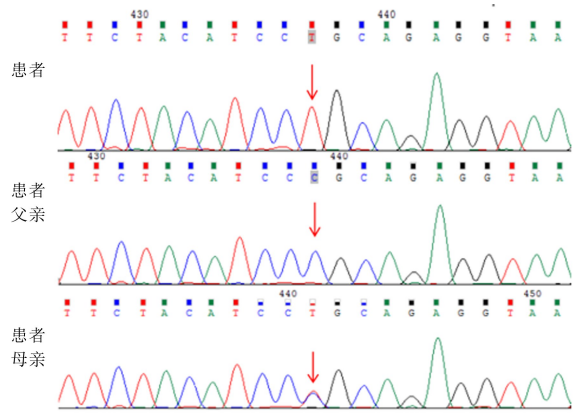


图 1 患者及其父母 ABCD1 基因位点 Sanger 测序结果

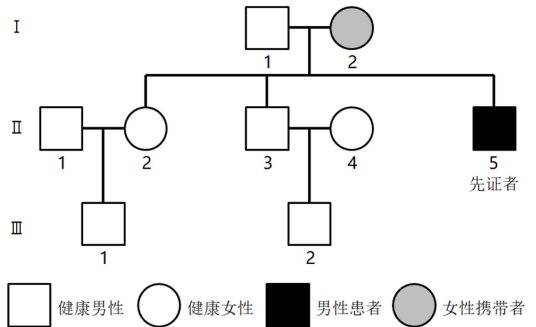


图 2 患者家系图

异常可减少 β 氧化,使得 VLCFAs 不能转膜进入细胞溶酶体进行脂肪酸氧化而异常累积,导致血浆和组织中饱和的未分支 VLCFAs 水平增高。特别是在脑白质、脊髓及肾上腺中,ALDP 功能异常在导致细胞和血浆 VLCFAs 水平升高的同时,使患者出现弥散性神经脱髓鞘和肾上腺皮质功能不足的临床表现<sup>[4]</sup>。X-ALD 的临床表现多种多样,并且男性患者高于女性。本例患者的基因突变类型为第 6 外显子 c.1628C>T 改变,X-ALD 数据库(<https://adrenoleukodystrophy.info/>)中可见 48 例相同突变家系;截至 2022 年 6 月,数据库中已累计 1 272 种突变位点,但迄今尚未发现 ABCD1 基因突变型与该疾病表型之间的相关性。在查阅的相关文献中,存在一个错义突变 P484R 的家系病例报道,该家系中 6 例男性患者存在 5 种不同临床表现<sup>[5]</sup>。

根据临床表现、发病年龄及疾病进展,X-ALD 目前可分为 7 种类型,即儿童脑型、青少年脑型、成人脑型、肾上腺脊髓神经病型(AMN)、单纯肾上腺皮质功能减退型、无症状型及女性杂合子型。其中脑型最为严重,表现为大脑脱髓鞘改变,这与脑白质中的炎症反应相关,患者主要出现认知功能减退的临床表现,多见于儿童期(儿童脑型),少见于青春期或成年期(青少年脑型及成人脑型)。儿童脑型最为多见,患儿在 4~8 岁起病,首发症状通常是认知功

能障碍,表现为学习成绩下降和行为问题;随后可能出现局灶性神经功能障碍,如视力和听力下降,运动症状如偏瘫、构音障碍和吞咽困难,有时还会出现癫痫发作<sup>[6-7]</sup>;临床表现为进行性加重,最终导致失明、耳聋或完全瘫痪。有的患者表现为大脑强直状态,最终死于中枢性呼吸衰竭、脑疝或感染等<sup>[1,8]</sup>。青少年脑型通常 10~20 岁起病,临床表现与儿童脑型相似但进展缓慢。而成人脑型为 20 岁后起病,表现为颅内病变进展迅速。单纯肾上腺皮质功能减退型通常只存在肾上腺皮质功能减退症状,不累及神经系统,但其中大部分会进展为 AMN<sup>[9-10]</sup>。AMN 占 X-ALD 表型 40%~46%,发病年龄大多在 3~50 岁<sup>[11]</sup>,进展缓慢,主要累及脊髓和周围神经,可表现为下肢进行性痉挛性截瘫、括约肌功能紊乱和性功能障碍<sup>[1]</sup>。无症状型即为患者无相应临床表现却通过检验发现 VLCFAs 升高,或者通过基因检测存在 ABCD1 基因突变。女性杂合子型是指 ABCD1 基因突变的女性携带者出现有 AMN 临床表现,大约 50% 的女性携带者在中年期或更晚时会出现下肢进行性痉挛性截瘫等 AMN 相关症状,而大脑受累和肾上腺皮质功能不全较罕见<sup>[6]</sup>。有研究报道,儿童 ALD 最常出现脑型,而成人 ALD 最常出现 AMN,至少 20% 的 AMN 患者发病较晚,可发展为脑部受累,且与儿童脑型具有相同的快速进展过程<sup>[6]</sup>。本家系患者虽缺少 VLCFAs 生化指标检查及相关病理活检,但其以肾上腺皮质功能减退表现起病,而后累及神经系统,出现双下肢无力、行走痉挛样步态等特征性表现,依据所有基因检测结果,可以诊断为 X-ALD 中的 AMN,其母则为 ABCD1 基因突变携带者,尚无临床症状。

诊断 X-ALD 需从 ACTH 实验室检查、VLCFA 测定、影像学表现和基因诊断等多方面综合考虑。VLCFAs 是特异性诊断标志物,但其对预测疾病发展及严重程度没有帮助<sup>[12]</sup>。而颅脑 MRI 是目前最主要的预测疾病进展并判断疾病严重程度的辅助检查方法,对于无神经症状的患者更应进行连续的颅脑 MRI 检查<sup>[13-14]</sup>。值得特别指出的是,该例患者虽然存在下肢轻瘫及肾上腺皮质功能受损变性,但颅脑及脊髓 MRI 均未见脑白质相关病变。根据 2012 年 X-ALD 指南<sup>[15]</sup>,X-ALD 典型影像学改变为双侧顶枕区白质内对称分布的蝴蝶状长 T<sub>1</sub> 长 T<sub>2</sub> 信号影,增强扫描可见病灶周围呈镶边样强化,随疾病进展病灶累及范围可由脑组织后部向前部扩展<sup>[14]</sup>。一项长期随访研究显示,27%~63% 的 AMN 患者

会出现大脑受累症状(如认知下降、行为异常、视力减退、听觉受损或癫痫发作),37%~41% 的患者颅脑 MRI 检查发现大脑脱髓鞘改变<sup>[16]</sup>。10%~20% 的成年男性大脑受累表现为 MRI 对比增强,且患者神经功能迅速减退,伴有严重的认知和行为障碍,可能导致患者完全残疾和过早死亡<sup>[16]</sup>。

与其他遗传代谢疾病类似,X-ALD 目前没有很好的治疗手段,且多种对症治疗方法疗效欠佳<sup>[17]</sup>。对于肾上腺功能不全的 X-ALD 患者,美国相关指南建议 ACTH 大于 300 μg/L 需糖皮质激素替代治疗,而 ACTH 在 100~300 μg/L 之间的患者在进行兴奋试验后,若血皮质醇仍小于 180 μg/L,也可应用糖皮质激素替代治疗<sup>[18-19]</sup>。该疾病的治疗方法包括早期异体造血干细胞移植<sup>[20-21]</sup>、造血干细胞基因治疗<sup>[22]</sup>、洛伦佐油疗法<sup>[15,23]</sup>,近年来出现的抗氧化相关研究展现了本病治疗的新方向<sup>[24]</sup>,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如丙戊酸钠)、氧修饰的 R-吡咯列酮(PXL065)<sup>[25]</sup>具有减少细胞氧化损伤、神经保护的作用,对 X-ALD 具有良好的治疗潜力。

本研究报道了 1 例 ABCD1 基因突变所导致的 X-ALD 患者,该患者虽诊断为 X-ALD 的 AMN 型,但其 MRI 检查结果为阴性。目前该病无有效治疗方法,早期影像学诊断有助预测预后,但不能因影像学结果阴性而排除诊断,且 MRI 检查在 X-ALD 的诊断中是否起决定性的作用还有待于进一步研究。X-ALD 需要根据患者临床表现及 ACTH 实验室检查、VLCFA 测定结果、影像学检查和基因检测结果等综合判断。X-ALD 患者需调整日常饮食,降低富含 VLCFA 的饮食摄入,再结合他汀类药物降低体内 VLCFA 水平;针对肾上腺皮质功能减退应及时给予糖皮质激素治疗;早期儿童脑病可考虑异体造血干细胞移植治疗,而成人治疗方案仍有待探索。

**作者声明:**姜荆、靳阳、吴玉娇参与了研究设计;姜荆、靳阳、刘学伍参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 杨立英. 我国首部罕见病诊疗指南发布[J]. 中国卫生画报, 2019(3):64.
- [2] MOSSER J, DOUAR A M, SARDE C O, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters[J]. Nature, 1993,361(6414):726-730.
- [3] 罗晓妹,刘丽英,邹丽萍,等. X-连锁肾上腺脑白质营养不良表型及基因型研究[J]. 中华神经科杂志, 2021,54(7):686-692.

- [4] MANOR J, CHUNG H, BHAGWAT P K, et al. ABCD1 and X-linked adrenoleukodystrophy: A disease with a markedly variable phenotype showing conserved neurobiology in animal models[J]. J Neurosci Res, 2021,99(12):3170-3181.
- [5] BERGER J, MOLZER B, FAÉ I, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (ALD): A novel mutation of the ALD gene in 6 members of a family presenting with 5 different phenotypes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994,205(3):1638-1643.
- [6] KEMP S, PUJOL A, WATERHAM H R, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations[J]. Hum Mutat, 2001,18(6):499-515.
- [7] ASHRAFI M R, AMANAT M, GARSHASBI M, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies [J]. Expert Rev Neurother, 2020,20(1):65-84.
- [8] MA C Y, LI C, ZHOU X Y, et al. Management of adrenoleukodystrophy: From pre-clinical studies to the development of new therapies[J]. Biomed Pharmacother, 2021,143:112214.
- [9] ENGELEN M, KEMP S, POLL-THE B T. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and treatment[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014,14(10):486.
- [10] SCHÄFER L, ROICKE H, FISCHER M, et al. Cognitive functions in adult-onset phenotypes of X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Ann Neurol, 2021,90(2):266-273.
- [11] SMITH K D, KEMP S, BRAITERMAN L T, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: Genes, mutations, and phenotypes[J]. Neurochem Res. 1999,24(4):521-535.
- [12] RATTAY T W, RAUTENBERG M, SÖHN A S, et al. Defining diagnostic cutoffs in neurological patients for serum very long chain fatty acids (VLCFA) in genetically confirmed X-Adrenoleukodystrophy[J]. Sci Rep, 2020,10:15093.
- [13] LIBERATO A P, MALLACK E J, AZIZ-BOSE R, et al. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Neurology. 2019,92(15):e1698-e1708.
- [14] MALLACK E J, TURK B R, YAN H, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines [J]. J Inherit Metab Dis, 2021,44(3):728-739.
- [15] ENGELEN M, KEMP S, VISSER M D, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): Clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012,7:51.
- [16] ZHU J, EICHLER F, BIFFI A, et al. The changing face of adrenoleukodystrophy[J]. Endocr Rev, 2020,41(4):577-593.
- [17] BERGER J, PUJOL A, AUBOURG P, et al. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Brain Pathol, 2010,20(4):845-856.
- [18] ZHU J, EICHLER F, BIFFI A, et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy[J]. Endocr Rev. 2020,41(4):577-593.
- [19] YU J Y, CHEN T, GUO X, et al. The role of oxidative stress and inflammation in X-link adrenoleukodystrophy [J]. Front Nutr, 2022,9:864358.
- [20] LAN F H, WANG Z H, KE L F, et al. A rapid and sensitive protocol for prenatal molecular diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Clin Chim Acta, 2010,411(23-24):1992-1997.
- [21] EICHLER F, DUNCAN C, MUSOLINO P L, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy[J]. N Engl J Med, 2017,377(17):1630-1638.
- [22] CARTIER N, HACEIN-BEY-ABINA S, BARTHOLOMAE C C, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. Science, 2009,326(5954):818-823.
- [23] MOSER H W, RAYMOND G V, LU S E, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil[J]. Arch Neurol, 2005,62(7):1073-1080.
- [24] TIEU J H, SAHASRABUDHE S A, ORCHARD P J, et al. Translational and clinical pharmacology considerations in drug repurposing for X-linked adrenoleukodystrophy——A rare peroxisomal disorder [J]. Br J Clin Pharmacol, 2022,88(6):2552-2563.
- [25] MONTERNIER P A, SINGH J, PARASAR P, et al. Therapeutic potential of deuterium-stabilized (R)-pioglitazone-PXL065-For X-linked adrenoleukodystrophy [J]. J Inherit Metab Dis, 2022,45(4):832-847.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

## 作者书写结构式摘要须知

为便于进行国际间的学术交流和计算机索引,本刊论著部分论文所附的中英文摘要,均采用国际通用的结构式摘要。中文摘要以 350 字左右为宜,英文摘要与中文摘要对应。结构式摘要的内容分为:①目的、②方法、③结果和④结论 4 部分,格式可连续书写不分段落,但要列出上述标题。现将各部分的撰写要求分述如下。①目的(Objective):简要说明研究的目的,说明提出问题的缘由,表明研究的范围和重要性。②方法(Methods):简要说明研究课题的基本设计,使用了什么材料和方法,如何分组对照,研究范围及精确程度,数据是如何取得的,经何种统计学方法处理。③结果(Results):简要列出研究的主要结果和数据,有什么新发现,说明其价值及局限。并给出结果的置信值,统计学显著性检验的确切值。④结论(Conclusion):简要说明经验、论证取得的正确观点及其理论价值或应用价值,是否可推荐或推广等。在英文摘要内容前必须附英文文题,作者署名与第 1 作者单位(包括邮政编码),与中文相同。