

罕见 Sturge-Weber 综合征 TSC 基因突变 1 例

刘红英

(南华大学附属第一医院 儿科,湖南 衡阳 421001)

关键词: Sturge-Weber 综合征; TSC 基因; 基因突变

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:2095-1116(2011)03-0343-03

Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS), 即脑三叉神经血管瘤病, 是一种罕见的包括皮肤、眼和脑血管畸形的先天性神经皮肤综合征。本病无性别及种族差异, 发病率为 0.002% 或更低^[1]。本病为常染色体显性遗传, 遗传方式目前仍不明确, 推测其发病可能与染色体的畸变有关。因此对该类患者进行基因测定进而发现突变的基因对于 Sturge-Weber 综合征的病因学研究具有重要的意义。现对本院 1 例 Sturge-Weber 综合征发现目前人类突变数据库未记载的 TSC 基因突变及其临床资料进行分析报道。

1 临床资料

患儿, 男, 3 岁 6 个月。因反复抽搐 3 年余于 2010 年 11 月来本院儿科门诊就诊。第一胎, 第一产, 孕 39 周, 剖宫产, Apgar 评分: 1 分钟 7 分, 5 分钟 10 分。生后 3 个月开始抽搐, 表现为双目凝视, 面肌抽动, 四肢抖动, 意识丧失, 每次持续 3~5 min, 初始每天发作十几次。查头颅 CT 示双侧大脑半球枕顶区见斑块状的高密度影, 部分钙化伸入脑裂内, 呈锯齿状改变, 脑裂脑沟略增宽加深, 脑室系统未见扩大, 中线结构居中。CT 意见: 双侧大脑枕、顶区改变, 考虑 Sturge-Weber 综合征 (图 1)。24 小时动态脑电图各区均可见阵发出现棘波、尖波, 考虑“癫痫” (图 2)。生后 4 个月臀裂左侧出现一大小约 0.5 cm×0.5 cm 的红葡萄酒色斑, 不突出皮面, 考虑血管瘤, 经过手术切除愈合。治疗以抗癫痫为主, 生后 3 个月开始予丙戊酸钠口服 (每天 15~

20 mg/kg, 分两次服), 配合婴儿氧舱、运动功能及认知知觉功能训练 6 个月, 抽搐逐渐减少。近两年患者癫痫控制较好, 每 2~3 个月发作一次, 发作时主要表现为突然失神, 停止活动, 每次持续数秒钟。智力处于边缘水平。父母非近亲婚配, 家族成员无类似疾病患者。

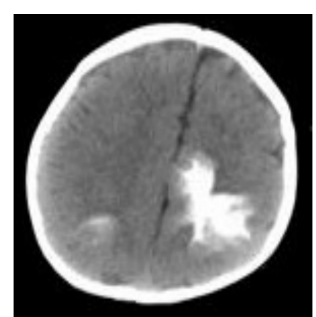


图 1 3 月龄 Sturge-Weber 综合征患者头颅 CT

2 TSC 基因分析

2010 年 7 月 19 日在中信湘雅生殖与遗传专科医院遗传中心进行基因分析, 应用 PCR-DHPLC 测序技术对患儿 TSC1 基因编码区的 21 个外显子和 TSC2 基因的 41 个外显子进行突变检测。DHPLC 结果提示 TSC1-3、TSC1-7、TSC1-14、TSC1-15、TSC1-21 号外显子有可疑突变峰, 经测序验证 TSC1-21 外显子的 41 碱基处缺失 1 个 A, 即 mRNA 的 2 900~2 996 的连续 7 个 A 缺失 1 个 A, 导致移码突变, AAA GAG ^CTA GAA AAA AAC AGA AGC CA (^

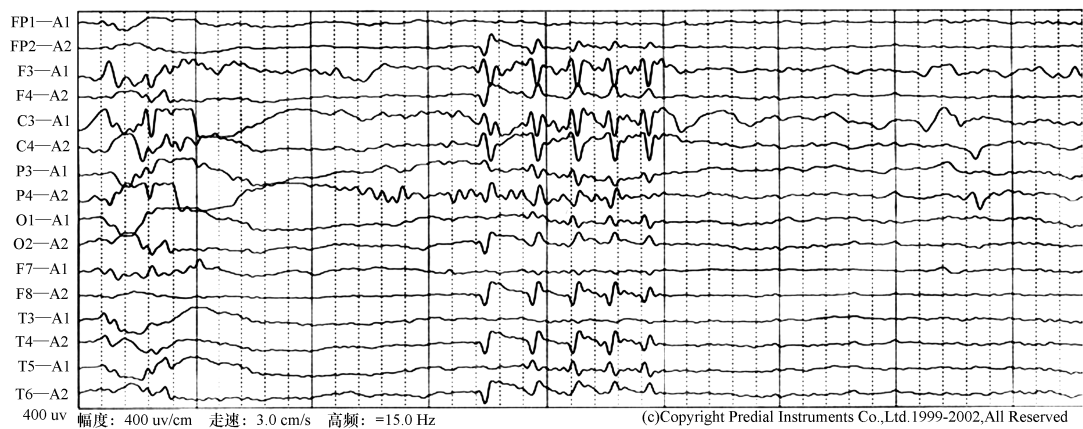


图2 3月龄 Sturge-Weber 综合征患者脑电图

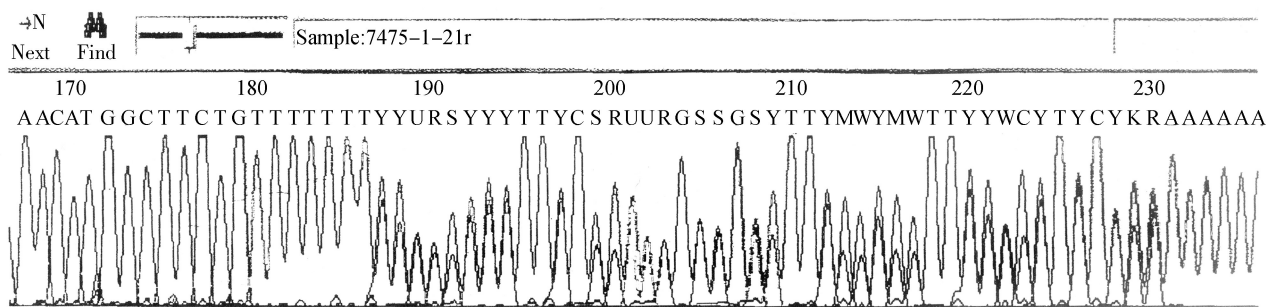


图3 TSC1 基因的第 21 号外显子的反向测序图

3 讨 论

3.1 Sturge-Weber 综合征病因

Sturge-Weber 综合征病因不明,一般认为是胚胎早期在中胚叶结构上的发育异常,常发生在胚胎发育的第4~8周。有的提出神经源学说认为系脑的半月神经节发育不良所形成。有的认为是胚胎早期在子宫内遭到局部外伤所致^[2]。多数学者认为是胚胎早期神经外胚层和血管中胚层组织分化缺陷所致^[1]。近年研究认为 Sturge-Weber 综合征是神经系统的遗传性疾病,为常染色体的相互易位线 D/G、G/G 可产生本综合征^[2]。Eerola 等^[3]筛选了 5 号染色体长臂的 CMC1 基因位点,认为多种毛细血管畸形和动静脉畸形均与该位点上编码 P120-Ras-GAP 的 RASA1 基因突变有关。本文中该病例应用 PCR-DHPLC 测序技术进行基因分析,测序验证 TSC1-21 外显子的 41 碱基处缺失 1 个 A,即 mRNA 的 2 900~2 996 的连续 7 个 A 缺失 1 个 A,导致移码突变,AAA GAG ^CTA GAA AAA AAC AGA AGC

CA(^CDS888),为人类突变数据库未记载的突变。提示该病的发生可能与基因突变有关。

3.2 病理与发病机制

Sturge-Weber 综合征的基本病理改变是一侧面部、软脑膜和脉络膜的血管瘤^[4]。其面部皮肤改变为毛细血管扩张而非真正的血管瘤,表现类似于胚胎期毛细血管,常位于三叉神经分布区;神经系统主要为软脑膜血管瘤,由薄壁小静脉和毛细血管组成,部分血管透明变性而闭塞^[5]。新的病理生理学机制认为与中枢神经系统相关的所有静脉包括头皮、眶周和脊髓静脉实质上都是导血管,即无瓣膜、双向血流,该病皮肤和眼部畸形都源于脑皮质静脉引流的原发性损害,认识到大脑脉管引流畸形的本质^[6]。这些脉管的扩张,是对邻近区域疾病的生理性适应,而非胚胎畸形。皮肤、眶和脑部的表现与静脉压增加有关,而非先天性。本病例出生时未见皮肤损害,生后 4 个月在臀裂左侧方出现一大约 0.5 cm×0.5 cm 的葡萄酒色斑,可能与局部静脉压增加有关。实际上,几乎所有的葡萄酒色斑都发生在头侧区域,其次是腰骶部区域,其与脊髓导静脉的存在有关。

钙化被认为是 SWS 特征性的改变^[7],与血管壁渗透性的改变有关,渗透性增加将导致蛋白质、钙、磷和碳酸盐等物质由血管内进入血管周围,使大脑实质继发性晶体化。

3.3 临床特征与诊断

此病罕见,无种族和性别差异。出生即有的面部三叉神经(主要是第一、二支)分布区红葡萄酒色血管痣(瘤)是该病最典型的表现^[8]。5%~15%的患者可能没有颜面部的改变^[9]。典型的临床表现为一侧皮肤血管瘤、癫痫和单侧青光眼,非典型者可缺乏一至两项。根据临床表现本病可分为3型^[4]: I型:面部血管瘤及软脑膜血管瘤,可有青光眼,常伴有癫痫发作及脑电图异常,颅内血管瘤经组织学检查或有放射影像学典型表现,本型为典型的Sturge-Weber综合征; II型:面部血管痣(瘤),没有发现颅内病变,但有青光眼; III型:仅有软脑膜—脑血管瘤,面部无血管痣,常无青光眼。头颅影像学检查可以帮助诊断, SWS 的 CT 表现有如下特点^[10]: ①钙化常见,系软脑膜血管瘤影响脑皮层所致,多为单侧性,如于枕叶,逐渐向前发展,居脑表浅部位,沿脑回呈曲线形或宽大锯齿状钙化; ②脑皮质萎缩典型,尤以枕叶萎缩明显,亦可累及整个大脑半球,大脑皮层变薄,脑回变细,脑沟增宽,蛛网膜下腔及局部脑池增大,中线结构向患侧平行移位,但脑室不扩大; ③患侧颅骨增厚,头颅不对称; ④同侧脉络丛增大,且显著强化。MRI 成像上 T1 和 T2 加权均显示低信号影,对钙化的显示不如 CT 扫描。但是 SWS 的很多影像学表现往往出现较晚,在婴幼儿病例容易产生阴性结果^[11], 6 岁以下儿童仅 8.5% 可见钙化^[11]。平片可显示枕叶或顶枕叶脑回样钙化,两岁之前往往不显示。本例患儿临床表现主要是癫痫和轻度智力低下,无颜面血管痣及青光眼,CT 显示双侧大脑半球枕顶区见斑块状的高密度影,部分钙化伸入脑裂内,呈锯齿状改变,脑裂脑沟略增宽加深,脑室系统未见扩大,中线结构居中。符合 SWS III 型的诊断。此型较少见,约占 5%^[12]。由于缺乏颜面血管瘤临床特征,在临床上易被忽视。

3.4 治疗

该病无特效药,目前尚无根治办法,主要以对症为主,防止病变发展及继发性损害,包括药物控制癫痫发作,手术和药物降低眼内压,激光淡化面部血管痣等^[10]。采用综合治疗可取得比单一治疗更好的疗效。对于频繁发作的癫痫须长期用抗癫痫药物控制,以减少脑损伤^[8]。长期随访显示癫痫能得到较好的控制^[10]。但亦有报道^[13]显示 60% 的癫痫患者

对抗癫痫药物耐药。该患儿予丙戊酸钠口服 3 年,近 2 年患者癫痫控制良较好。有报道^[14]显示可利用同位素钌(Ru-106)近距离放射疗法治疗弥漫性脉络膜血管瘤。对于药物不能很好控制的癫痫病例可考虑手术;根据颅内病变范围的不同而选择脑叶切除术或者大脑半球切除术。在 SWS 中,通过静脉或合成移植物改善皮质静脉引流,可能会成为新的治疗策略^[6]。

参考文献:

- [1] 魏 栋. Sturge-Weber 综合征[J]. 国外医学. 口腔医学分册, 2005, 32(3): 244-246.
- [2] 张 宽. 脑三叉神经血管瘤病 CT 表现(附 1 例报告)[J]. 青海医药杂志, 2008, 38(6): 72-73.
- [3] Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations[J]. Am J Hum Genet, 2003, 73(6): 1240-1249.
- [4] 陈国洪. Sturge-Weber 综合征 16 例临床分析[J]. 中国实用神经病杂志, 2008, 11(9): 86-87.
- [5] 江秀君, 袁五四. Sturge-Weber 综合征 2 例报告并文献复习[J]. 杭州师范学院学报, 2005, 4(6): 444.
- [6] 周 琴, 郑家伟. Sturge-Weber 综合征病理生理学进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2009, 7(5): 470-475.
- [7] 周 琴, 郑家伟. Sturge-Weber 综合征研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2008, 6(3): 221-226.
- [8] 魏 栋, 王慧明. Sturge-Weber 综合征 1 例报告及文献复习[J]. 口腔医学, 2005, 25(3): 164-165.
- [9] 杜 彦, 任翠萍, 李彩霞, 等. Sturge-Weber 综合征 9 例临床分析及 CT 和 MRI 诊断[J]. 郑州大学学报(医学版), 2008, 43(5): 1048-1049.
- [10] 李杏芳, 毛定安, 刘利群, 等. Sturge-Weber 综合征 2 例[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 504-505.
- [11] 任 艳, 高振龙, 陈 淳. 不伴皮肤血管痣的 Sturge-Weber 综合征的颅骨平片、CT、MRI 和 MRA 表现[J]. 中国临床医学影像杂志, 2003, 14(3): 205-206.
- [12] 王 蔚, 陈晓东, 王 伟, 等. Sturge-Weber 综合征伴皮层发育不良并文献复习[J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(11): 649-652.
- [13] Di Rocco C, Tamburrini G. Sturge-Weber Syndrome[J]. Childs Nerv Syst, 2006, 22(8): 909-921.
- [14] Murthy R, Honavar SG, Naik M, et al. Ruthenium-106 plaque brachy therapy for the treatment of diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome[J]. Indian J Ophthalmol, 2005, 53(4): 274-275.

(此文编辑 朱雯霞)