

- [35] Charidimou A, Hong YT, Jørgensen HR, et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden [J]. *Stroke*, 2015, 46(6): 1707-1709.
- [36] Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort [J]. *Neurology*, 2013, 80(17): 1551-1556.
- [37] Meijer FJ, Goraj B. Brain MRI in Parkinson's disease [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014, 6: 360-369.
- [38] Mehta SH, Nichols FT, Espay AJ, et al. Dilated Virchow-Robin spaces and parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 589-590.
- [39] Omid SJ, Moghadam HN, Ghorbani A, et al. Giant Virchow-Robin spaces as an incidental finding in a patient with Parkinsonism [J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(8): 587-588.
- [40] Yao M, Hervé D, Jouvent E, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(3): 155-163.

## 线粒体丙氨酰 t-RNA 合成酶基因突变相关的脑白质病研究进展

刘翌 综述 尹榕 审校

中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院神经内科, 甘肃省兰州市 730050

**摘要:**线粒体丙氨酰 t-RNA 合成酶(AARS2)基因突变相关的脑白质营养不良(AARS2-L)非常罕见,以进行性共济失调、痉挛性步态、认知功能下降伴额叶功能障碍为主要临床表现,女性患者常伴有卵巢功能的衰竭。头颅磁共振特点为额顶叶白质、脑室周、胼胝体弥漫性脱髓鞘,且不对称;亦可累及内囊水平的锥体束。其病理表现包括:髓磷脂丢失、白质稀疏、胶质细胞增多、轴突球体增多。该疾病需与成年发病的白质脑病合并轴索球样变和颗粒样胶质细胞等疾病进行鉴别,目前尚无特异性治疗。

**关键词:**脑白质病;AARS2 基因;迟发性;卵巢功能衰竭

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.024

迟发性脑白质营养不良(late-onset leukoencephalopathy)是一组常染色体隐性遗传的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,目前确认的相关异常基因数目在不断增加<sup>[2-4]</sup>。大多数患者具有不同表型的认知功能下降、神经及精神障碍、锥体束征等<sup>[1]</sup>。该组疾病的临床症状及头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)表现非常相似,且有三分之一的患者得不到精准的遗传学诊断<sup>[5]</sup>。线粒体丙氨酰 t-RNA 合成酶(alanyl-transfer t-RNA synthetase 2, AARS2)基因突变相关的脑白质营养不良(AARS2 leukoencephalopathy, AARS2-L)非常罕见,截至目前国内外文献报道的 AARS2-L 不足 20 例,其主要临床症状包括:进行性共济失调、痉挛性步态、认知功能下降伴额叶功能障碍<sup>[6]</sup>。头颅 MRI 可见显著脑深部白

质脱髓鞘及小脑萎缩,女性患者常伴有卵巢功能衰竭<sup>[7]</sup>。

### 1 概述

AARS2 基因突变可导致不同的临床表型:婴儿线粒体心肌病和迟发性白质脑病<sup>[6]</sup>。2011 年 Gotz 等<sup>[8]</sup>通过外显子测序发现了 3 例由 AARS2 基因突变导致的致死性婴儿线粒体心肌病,首次揭示了 AARS2 基因突变与人类疾病相关。此后,2014 年 Dallabona 等<sup>[6]</sup>报道了 6 例由 AARS2 基因突变引起的伴有卵巢功能衰竭的白质脑病,但这些患者无心肌受累。2016 年 Lynch 等<sup>[9]</sup>和 Hamatani 等<sup>[10]</sup>证实成年发病的白质脑病合并轴索球样变和颗粒样胶质细胞(adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP)患者 AARS2 基因

**基金项目:**军队医学科技青年培育计划拔尖项目(18QNP053)

**收稿日期:**2019-03-01; **修回日期:**2019-09-06

**作者简介:**刘翌(1984-),女,硕士学位,主治医师,主要从事癫痫共患情绪障碍的研究。

**通信作者:**尹榕(1978-),男,博士学位,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,现任全军脑血管病中心、解放军联勤保障部队第 940 医院神经内科主任。E-mail:yin\_rong\_@163.com。

存在复合杂合或纯合突变。Hamatani 等<sup>[10]</sup>于 2016 年报道了第一例亚洲 AARS2-L 患者,随后相继有个案报道<sup>[7, 11-14]</sup>。

## 2 病因和发病机制

线粒体 DNA (mtDNA) 翻译过程中所需要的核糖体蛋白、氨酰基-tRNA 合成酶(ARS)、翻译因子等蛋白均由核基因编码<sup>[15]</sup>。ARS 负责将 tRNA 与特定的氨基酸结合,形成氨酰基-tRNA,再与信使 RNA(mRNA)配对结合,以完成氨基酸的正常连接,最终参与线粒体氧化磷酸化过程<sup>[16, 17]</sup>。人类细胞一共有 17 种胞质 ARS,18 种线粒体 ARS,且有 2 种 ARS 既存在于胞质又存在于线粒体内。胞质 ARS 命名由氨基酸首字母+ARS 构成,线粒体 ARS 则为氨基酸首字母+ARS+2 构成<sup>[18]</sup>。

AARS2 基因由 22 个外显子组成,编码含有 985 个氨基酸的线粒体丙氨酰 t-RNA 合成酶,定位于 6 号染色体,在线粒体翻译过程中负责将丙氨酸加载到丙氨酸转移 RNA 酶(tRNA-ala)上<sup>[19, 20]</sup>。AARS2 基因突变会引起线粒体蛋白质合成障碍并导致氧化磷酸化系统缺陷<sup>[21]</sup>。

为什么 AARS2 突变会导致不同的临床亚型?2015 年,Euro 等<sup>[22]</sup>对这一现象做出解释,他们认为所有的 AARS2 突变都可能降低合成酶的氨酰化活性,之所以会有不同的表型,是与氨酰化活性的损害程度有关。AARS2 除了氨酰化区域外,还包含一个编辑区域用于去除错误的 t-RNA。婴儿线粒体心肌病患者均为 c. 1774C>T(p. R592W)突变,且位于至少一个等位基因的编辑域中,严重影响氨酰化活性<sup>[22-24]</sup>。AARS2-L 患者至少有一个错义突变位于氨酰化域,但均不位于编辑域,而导致氨酰化活性仅相对部分降低。

## 3 临床特点

AARS2-L 出现迟发性神经功能障碍,但并无心肌病的迹象。有的患者虽然于儿童期发病,但最初病情十分稳定且进展非常缓慢。然而,于成年期一旦进展后,病情将加速恶化。主要的临床表现包括<sup>[9]</sup>:小脑性共济失调、痉挛性步态、认知功能障碍的可变组合。患者临床症状、体征之间的差异取决于脑内受累部位。锥体束受累则表现为显著的运动功能障碍;额叶受累时会导致行为和认知功能障碍(以额叶功能障碍为特征,如记忆力差、易激惹、淡漠、活动减少等行为、精神病改变)。AARS2-L 的另一个临床特点是所有女性患者均存在卵巢功

能衰竭,表现为原发性或继发性闭经;但男性患者无内分泌疾病或性腺功能减退。部分患者从小就有先天性的眼部疾患和轻微的肢体活动笨拙。

## 4 影像学表现

AARS2-L 常见的头颅 MRI 表现为广泛的白质异常:额顶叶白质、脑室周围胼胝体弥漫性 T2 加权高信号,且不对称,同时可累及锥体束(内囊水平)<sup>[14]</sup>。此外,胼胝体也会受到影响,表现为胼胝体变薄,尤其是额叶部分。弥漫性的受累区域与细胞毒性水肿和兴奋性毒性相关。个别患者出现 U 型纤维,一般皮质下 U 型纤维只在信号异常最严重的区域受到影响<sup>[14]</sup>。也有部分患者的头颅 MRI 表现不典型,比如半卵圆中心及与胼胝体相连的脑白质区局灶性对称受累,未见脑白质的广泛病变。值得注意的是,个别患者在放射冠和半卵圆中心的 DWI 呈斑点样的高信号并对应着 ADC 低信号,提示说明脱髓鞘的病理过程活跃且进展迅速,研究证实这些位点存在乳酸堆积且 Cho/Cr 比值较高,提示该部位与氧化应激和线粒体功能障碍相关;而这种异常表现只存在于正常的脑白质周围,其他位点并没有<sup>[14]</sup>。此外,部分患者可出现显著的小脑萎缩<sup>[25]</sup>。

## 5 病理学特征

AARS2-L 的病理表现包括髓磷脂丢失、白质稀疏、胶质细胞增多、轴突球体增多。但也有研究对患者额叶的皮质和白质进行了活检,发现<sup>[7]</sup>:苏木精-伊红染色未见坏死损伤、炎症浸润、神经元改变或血管病变。通过 Klüver-Barrera 髓鞘染色和免疫染色方法对髓磷脂碱性蛋白和神经丝进行染色,没有观察到选择性脱髓鞘和轴突变化。CD3(T 细胞)、CD8(细胞毒性 T 细胞)、CD20(B 细胞)免疫染色完全阴性。缺乏巨噬细胞活性(CD68),只有非常微弱的胶质细胞反应(HLA-DR)。使用泛素和 P62 免疫染色筛选病理蛋白包涵体并没有发现明确的病理沉积。所有 AARS2-L 病例病理检查均未发现脑炎的表现。

## 6 诊断与鉴别诊断

AARS2-L 的诊断依据包括:①女性患者常伴有卵巢功能衰竭。②神经系统症状包括:上运动神经元体征、共济失调和痴呆的可变组合。③病理表现包括髓磷脂丢失,白质稀疏,胶质细胞增多,轴突球体增多。④MRI 表现为顶叶及室周白质弥漫不对称高强度 T2 信号,累及锥体束;可有小脑萎缩。

⑤大多数病例携带 AARS2 的复合杂合突变。

目前遗传性脑白质病的诊断有赖于基因学的检测方法。需要与以下遗传性脑白质病相鉴别:①脑白质形成不良:低髓鞘化脑白质营养不良比较常见,其特点是髓磷脂的显著和永久性缺失。②脑白质脱髓鞘:如亚历山大病<sup>[25, 26]</sup>、X-连锁肾上腺脑白质营养不良、白质消融性白质脑病(leukoencephalopathy with vanishing, VWM)和儿童共济失调伴中枢神经系统脱髓鞘(childhood ataxia with central nervous system hypomyelination, CACH)<sup>[27]</sup>。此外,ALSP 是最常见的成人脑白质营养不良疾病<sup>[28, 29]</sup>,由集落刺激因子 1 受体基因(CSF1R)常染色体显性突变引起<sup>[30]</sup>。ALSP 可见明显脑部中央萎缩和胼胝体变薄,而 AARS2 相关性白质脑病的表现则相对轻微且不成比例;ALSP 偶尔也会在额叶表现出脑室周围脑白质异常和钙化<sup>[31]</sup>。且 AARS2-L 的女性病例常见卵巢萎缩<sup>[11]</sup>。线粒体白质脑病(mitochondrial leukoencephalopathy)<sup>[32]</sup>头颅 MRI 可见异常的白质囊性病变,也可以有灰质病变、弥散受限、对比度增强、乳酸升高等。临床最常见表现为单相或反复发作的神经退行性症状,如肌张力低、运动障碍、共济失调等,也可出现视力下降、眼肌麻痹,全身多系统均可受累<sup>[33]</sup>。

但将遗传性脑白质病与后天性脑白质病变(如脑室周白质软化症、免疫性疾病、毒性或感染性所致)区分开来仍然具有挑战性<sup>[34]</sup>。在进行遗传性脑白质病的鉴别诊断之前,获得性病因应通过病史的询问、常规检查和实验室检测被排除。需要注意的是在内分泌功能障碍方面,先天和后天的甲状腺、肾上腺功能障碍都与白质异常有关,维生素 B12 缺乏等营养因素也与白质异常有关<sup>[34]</sup>。虽然病史和临床检查对于排除获得性脑白质病或继发性脑白质异常的疾病至关重要,但许多典型的脑白质营养不良与这些疾病有共同的临床表现。鉴于临床资料的异质性和局限性,MRI 模式识别是评估疑似脑白质营养不良患者非常有效的工具<sup>[35]</sup>。

## 7 治疗与预后

目前尚无特异性治疗,主要治疗手段包括激素替代治疗、饮食治疗、药物诱导基因等治疗。虽然有报道激素治疗可轻微缓解患者症状<sup>[36]</sup>,但停止激素治疗后症状迅速恶化,提示激素治疗可能不是 AARS2-L 的有效治疗方法。

综上所述,AARS2-L 为一种罕见、特殊类型的

白质消融性脑病,当注意到 MRI 的特征性表现,尤其是成年女性且存在卵巢衰竭的表现,应该进行 AARS2 基因的鉴定。通过早期干预、照料,减缓疾病进展从而改善患者预后。

## 参 考 文 献

- [1] Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4): 494-500.
- [2] Vanderver A, Simons C, Helman G, et al. Whole exome sequencing in patients with white matter abnormalities [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 1031-1037.
- [3] Konno T, Yoshida K, Mizuno T, et al. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 37-45.
- [4] Lynch DS, de Paiva ARB, Zhang WJ, et al. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults [J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1204-1211.
- [5] Seitelberger F. Structural manifestations of leukodystrophies [J]. *Neuropediatrics*, 1984, 15(Suppl): 53-61.
- [6] Dallabona C, Diodato D, Kevelam SH, et al. Novel (ovario) leukodystrophy related to AARS2 mutations [J]. *Neurology*, 2014, 82(23): 2063-2071.
- [7] Szpisjak L, Zsindely N, Engelhardt JI, et al. Novel AARS2 gene mutation producing leukodystrophy: a case report [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 329-333.
- [8] Gotz A, Tyynismaa H, Euro L, et al. Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(5): 635-642.
- [9] Lynch DS, Zhang WJ, Lakshmanan R, et al. Analysis of Mutations in AARS2 in a Series of CSF1R-Negative Patients With Adult-Onset Leukoencephalopathy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(12): 1433-1439.
- [10] Hamatani M, Jingami N, Tsurusaki Y, et al. The first Japanese case of leukodystrophy with ovarian failure arising from novel compound heterozygous AARS2 mutations [J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(10): 899-902.
- [11] Lakshmanan R, Adams ME, Lynch DS, et al. Redefining the phenotype of ALSP and AARS2 mutation-related leukodystrophy [J]. *Neurol Genet*, 2017, 3(2): e135.
- [12] Lee JM, Yang HJ, Kwon JH, et al. Two Korean siblings with recently described ovarioleukodystrophy related to AARS2 mutations [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(4): e21-e22.
- [13] Wang D, Yu M, Zhang W, et al. AARS2 Compound Heterozygous Variants in a Case of Adult-Onset Leukoencephalopa-

- thy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia [ J ]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77 ( 11 ) : 997-1000.
- [ 14 ] Taglia I, AUID- Oho, Di DI, et al. AARS2-related ovarioleukodystrophy: Clinical and neuroimaging features of three new cases [ J ]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138 ( 4 ) : 278-283.
- [ 15 ] Zhao X, Han J, Zhu L, et al. Overexpression of human mitochondrial alanyl-tRNA synthetase suppresses biochemical defects of the mt-tRNA ( Ala ) mutation in cybrids [ J ]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14 ( 11 ) : 1437-1444.
- [ 16 ] Bindu PS, Sonam K, Chiplunkar S, et al. Mitochondrial leukoencephalopathies: A border zone between acquired and inherited white matter disorders in children [ J ]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20 : 84-92.
- [ 17 ] Pacitti D, Levene M, Garone C, et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: Into the Fourth Decade, What We Have Learned So Far [ J ]. *Front Genet*, 2018, 9 : 669.
- [ 18 ] Vanlander AV, Menten B, Smet J, et al. Two siblings with homozygous pathogenic splice-site variant in mitochondrial asparaginyl-tRNA synthetase ( NARS2 ) [ J ]. *Hum Mutat*, 2015, 36 ( 2 ) : 222-231.
- [ 19 ] Peragallo JH, Keller S, van der Knaap MS, et al. Retinopathy and optic atrophy: Expanding the phenotypic spectrum of pathogenic variants in the AARS2 gene [ J ]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39 ( 1 ) : 99-102.
- [ 20 ] Gotz A, Tynnismaa H, Euro L, et al. Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy [ J ]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88 ( 5 ) : 635-642.
- [ 21 ] Sommerville EW, Zhou XL, Olahova M, et al. Instability of the mitochondrial alanyl-tRNA synthetase underlies fatal infantile-onset cardiomyopathy [ J ]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28 ( 2 ) : 258-268.
- [ 22 ] Euro L, Konovalova S, Asin-Cayuela J, et al. Structural modeling of tissue-specific mitochondrial alanyl-tRNA synthetase ( AARS2 ) defects predicts differential effects on aminoacylation [ J ]. *Front Genet*, 2015, 6 : 21.
- [ 23 ] Calvo SE, Compton AG, Hershan SG, et al. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing [ J ]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 ( 118 ) : 118ra10.
- [ 24 ] Vasilescu C, Ojala TH, Brillhante V, et al. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies [ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 ( 19 ) : 2324-2338.
- [ 25 ] Gomez-Pinedo U, Duran-Moreno M, Sirerol-Piquer S, et al. Myelin changes in Alexander disease [ J ]. *Neurologia*, 2018, 33 ( 8 ) : 526-533.
- [ 26 ] Lee JS, Lee S, Lim BC, et al. Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome identified by whole exome sequencing in two boys with white matter changes and developmental retardation [ J ]. *Gene*, 2015, 569 ( 2 ) : 318-322.
- [ 27 ] Schiffmann R, Elroy-Stein O. Childhood ataxia with CNS hypomyelination/vanishing white matter disease-a common leukodystrophy caused by abnormal control of protein synthesis [ J ]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88 ( 1 ) : 7-15.
- [ 28 ] Konno T, Yoshida K, Mizuno T, et al. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation [ J ]. *Eur J Neurol*, 2017, 24 ( 1 ) : 37-45.
- [ 29 ] Knaap MS, TEM A. Ovarioleukodystrophy: Vanishing white matter versus AARS2-related ovarioleukodystrophy [ J ]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171 : 195.
- [ 30 ] Nicholson AM, Baker MC, Finch NA, et al. CSF1R mutations link POLD and HDLS as a single disease entity [ J ]. *Neurology*, 2013, 80 ( 11 ) : 1033-1040.
- [ 31 ] Konno T, Tada M, Tada M, et al. Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS [ J ]. *Neurology*, 2014, 82 ( 2 ) : 139-148.
- [ 32 ] Bindu PS, Sonam K, Chiplunkar S, et al. Mitochondrial leukoencephalopathies: A border zone between acquired and inherited white matter disorders in children [ J ]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20 : 84-92.
- [ 33 ] Tang Y, Qin Q, AUID- Oho, et al. AARS2 leukoencephalopathy: A new variant of mitochondrial encephalomyopathy [ J ]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7 ( 4 ) : e00582.
- [ 34 ] Makary MS, Awan U, Kisanuki YY, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia: Clinical and imaging characteristics [ J ]. *Neuroradiol J*, 2019, 32 ( 2 ) : 139-142.
- [ 35 ] Dong Q, Long L, Chang YY, et al. An adolescence-onset male leukoencephalopathy with remarkable cerebellar atrophy and novel compound heterozygous AARS2 gene mutations: a case report [ J ]. *J Hum Genet*, 2018, 63 ( 7 ) : 841-846.