



·论著·

痉挛性截瘫并共济失调表型的家系基因分析

符星¹, 杜鹃²

1. 南华大学附属长沙中心医院神经外科, 湖南 长沙 410000

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

摘要:以该院门诊收治的5例具有痉挛性截瘫合并共济失调表型的家系先证者为研究对象,运用高通量测序芯片结合毛细管电泳技术对这些家系先证者进行致病基因动态突变检测。发现了一个家系先证者携带有ATXN3/MJD1基因CAG重复84次,其妹妹CAG重复82次,其父CAG重复73次,该家系拟诊为遗传性脊髓小脑共济失调3型(SCA3/MJD)家系,并具有明显的临床异质性及遗传早现现象。建议对于兼有痉挛性截瘫及小脑性共济失调表型的患者,特别是具有显性遗传家族史的患者,应进行SCA3致病基因的动态突变检测,同时对家系内表型正常的成员应仔细查体,以防漏诊。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 456-460.]

关键词:脊髓小脑共济失调3型;遗传性痉挛性截瘫;表型;高通量测序芯片;毛细管电泳技术

中图分类号:R745.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.010

A genetic analysis of families with spastic paraplegia and ataxia phenotype

FU Xing¹, DU Juan²

1. Department of Neurosurgery, Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha, Hunan 410000, China

2. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: FU Xing, Email: 38085717@qq.com

Abstract: Five probands with spastic paraplegia and ataxia phenotype in the outpatient department were selected as subjects. High-throughput sequencing chips combined with capillary electrophoresis were used to detect the dynamic mutations of pathogenic genes in the probands. One proband was found to carry 84 CAG repeats in the ATXN3/MJD1 gene, and his sister and father carried 82 and 73 CAG repeats, respectively; thus, this family was suspected to have a hereditary spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD) pedigree, and had obvious clinical heterogeneity and anticipation. It is suggested that patients with spastic paraplegia and cerebellar ataxia phenotype, especially those with a family history of dominant inheritance, shall undergo adynamic mutation detection of SCA3 pathogenic genes; at the same time, members with normal phenotype in their families should undergo a careful physical examination to avoid missed diagnosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(5): 456-460.]

Keywords: spinocerebellar ataxia type 3; hereditary spastic paraplegia; phenotype; high throughput sequencing chips; capillary electrophoresis

遗传性小脑性共济失调(spino-cerebellar ataxia, SCA)是一大类病死率和致残率较高的,神经系统遗传性疾病,约占神经系统遗传性疾病的10%~15%。SCA患者多于成年期发病,临床以小脑共济失调为主要特征,表现为进行性加重的平衡障碍、步态不稳、协调运动障碍、构音障碍、

眼球运动障碍等,并可伴有锥体系、锥体外系、视觉、听觉、脊髓、周围神经损害,亦可伴大脑皮质功能损害如认知功能障碍和(或)精神行为异常等。其遗传方式以常染色体显性遗传为主,部分可呈常染色体隐性遗传,极少数为X连锁遗传和线粒体遗传,散发病例亦不少见。该病

收稿日期:2021-01-05;修回日期:2021-04-13

通信作者:符星(1983—),男,主治医师,主要从事神经外科特别是小儿神经外科学研究。Email:38085717@qq.com。

可见于全世界各种族人群。在常染色体显性遗传性共济失调中,遗传性脊髓小脑共济失调3型或马查多—约瑟夫病(SCA3/Machado-Joseph disease, MJD)最为常见;在常染色体隐性遗传性共济失调中,Friedreich共济失调(FR-DA)为最常见亚型^[1-2]。

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP或SPG),又名家族性Strümpell-Lorrain痉挛性截瘫,是一类主要由皮质脊髓束受损所引起的遗传性、神经退行性变的疾病,具有明显的遗传及临床异质性。临床表现主要为进行性的痉挛步态、肌无力、膀胱功能障碍(约77.6%的患者有小便困难,表现为尿频、尿急、尿失禁、排尿困难、排尿不尽,其中女性患者膀胱功能障碍表现更加明显)、直肠功能异常等,体格检查可见双下肢肌张力增高、腱反射亢进、踝阵挛、病理征阳性、踝关节振动觉减退、弓形足、脊柱侧弯等。根据其临床表现可以将HSP分为单纯型和复杂型,单纯型仅表现以上临床症状体征,复杂型还可合并精神发育迟滞、痫性发作、肌萎缩、小脑性共济失调、锥体外系症状、视神经萎缩、视网膜色素变性、

白内障、神经性耳聋、周围神经病等其他神经系统或神经系统外的表现。SCA和HSP在临床表型上有重叠,因此,仅仅通过患者的临床表现有时难以进行诊断^[3-5]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究以我院门诊于2019年10月至2020年10月收治的5例具有痉挛性截瘫合并共济失调表型的家系先证者为研究对象,所有患者经两位以上神经内科医师诊断,均符合Harding诊断标准^[3]。该5全家系的先证者临床上具有以下特点:①临床表现为渐进性的双下肢僵硬、行走不稳,神经内科专科体查可见双下肢肌张力增高、病理征阳性、双侧指鼻试验不准、跟膝胫试验阳性;②所有患者均通过血清维生素B₁₂测定、肝肾功能、甲状腺功能、肾上腺功能检测及头部、脊髓磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI),排除B12缺乏、肾上腺脑白质营养不良、多发性硬化、原发性侧索硬化及中枢神经系统异常等所致的痉挛状态(表1)。

表1 5例家系先证者临床资料

项目	家系一	家系二	家系三	家系四	家系五
性别	男	女	男	女	男
近亲结婚	否	否	否	否	否
发病年龄	16	17	13	12	15
就诊年龄	24	21	20	19	22
首发症状	走路不稳	走路不稳	肢体僵硬	肢体僵硬	走路不稳
上肢腱反射	亢进	亢进	活跃	亢进	活跃
上肢肌张力	增高	增高	正常	增高	正常
上肢肌力	5级	5级	5级	4级	5级
下肢腱反射	亢进	亢进	亢进	亢进	活跃
下肢肌张力	增高	正常	增高	增高	正常
下肢肌力	5级	5级	5级	4级	5级
肌萎缩	舌肌、四肢近端	舌肌、四肢近端	无	双下肢近端	无
眼肌麻痹	上视不能	无	无	上视受限	上视受限
构音障碍	有	无	无	有	无
吞咽困难	无	有	无	无	无
步态	剪刀	正常	剪刀	剪刀	剪刀
指鼻试验	欠准	欠准	欠准	欠准	欠准
轮替运动	欠准	欠准	欠准	欠准	欠准
跟膝胫实验	欠准	欠准	欠准	欠准	欠准
走一字路	欠稳	欠稳	欠稳	欠稳	欠稳
巴氏征	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性
括约肌功能障碍	尿频	无	便秘	便秘	无
MMSE	28	30	27	27	29
头部MRI	正常	轻度小脑萎缩	正常	轻度小脑萎缩	轻度小脑萎缩

注:家系一为确诊的SCA3家系

1.2 研究方法

采用高通量芯片测序技术对5例家系先证者进行遗传性痉挛性截瘫致病基因,以及其他可致痉挛性截瘫表

型的遗传病如脊髓小脑性共济失调、肾上腺脑白质营养不良等的致病基因突变检测,并结合毛细管电泳技术对这些患者进行脊髓小脑性共济失调致病基因动态突变

检测。

2 结果

2.1 基因检测结果

5例家系先证者高通量芯片测序检测均未发现致病基因突变。在对1例表现为四肢痉挛状态的家系先证者行脊髓小脑性共济失调致病基因动态突变检测后,发现其携带有 *ATXN3/MJD1* 基因三核苷酸CAG重复84次,进一步分析其家系成员后发现,其妹妹CAG重复82次,其父CAG重复73次,故该家系拟诊为SCA3家系。见图1-2。

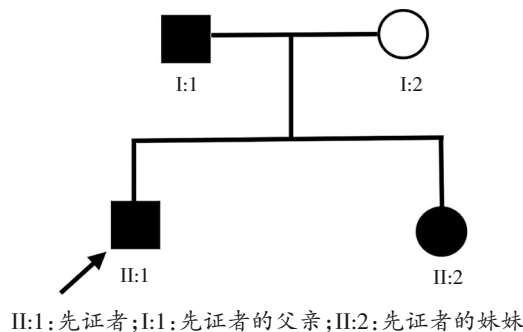
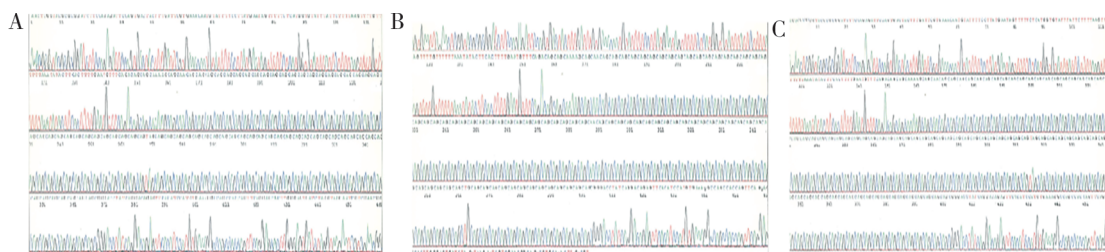


图1 家系一的家系图



A: 家系一先证者CAG重复84次; B: 先证者的妹妹CAG重复82次; C: 先证者的父亲CAG重复73次

图2 家系一3例患者的基因动态突变检测图

2.2 临床表现

家系一确诊的SCA3家系先证者为24岁青年男性,诉16岁左右出现行走困难,自觉双下肢僵硬感,行走时足尖点地,前脚掌部位鞋底磨损严重,症状进行性加重;19岁左右出现言语不清,吞咽、饮水尚可,有尿频症状,患者高中毕业,成绩中下水平。体格检查示:双眼上视不能、构音不良;舌肌萎缩及震颤;四肢近端肌萎缩;四肢肌张力增高、呈铅管样;四肢腱反射亢进;轮替(+)、指鼻(+)、剪刀步态、双侧巴氏征(+)。见表2。

先证者妹妹有类似病史,17岁发病,表现为走路不稳,病情较先证者轻,在初诊时否认父母有类似病史。在复诊时发现其症状明显加重,双下肢呈严重的痉挛状态,需完全卧床,伴智力障碍。体查可见眼肌麻痹(双眼上视、外展、内收均受限),共济运动障碍,四肢肌张力增高以双下肢明显。其妹妹症状亦较前加重,颈肌无力,抬头、转颈困难,左上肢肌张力增高。见表2。

先证者父亲首次就诊,主诉无异常,体格检查可见双眼上视、外展、内收受限,轻度构音不良、双侧巴氏征(+)。见表2。

2.3 检查结果

2.3.1 肌电图 先证者肌电图:慢性肌源性损害合并神经源性改变;先证者父亲肌电图:慢性肌源性损害合并神经源性改变。

2.3.2 肌肉活检 先证者肌肉活检:光镜下散在萎缩肌纤维呈轻度肌病改变;电镜下部分纤维内糖原增多,间质小血管增生,部分血管壁显著增厚,管腔狭窄甚至闭塞。

先证者父亲肌肉活检:光镜下呈轻度肌病改变;电镜下部分纤维内糖原增多,线粒体水肿,广泛空泡化,部分肌纤维细胞核增大。

2.3.3 MRI 先证者初诊时头部MRI未见异常;复诊时可见轻度小脑萎缩。先证者妹妹复诊时头部MRI可见轻度小脑萎缩。先证者父亲头部MRI除多发腔隙性脑梗塞改变外,余无异常。见表2、图3。

3 讨论

本研究采用高通量测序芯片结合动态突变检测对5个具有痉挛性截瘫表型的家系先证者进行基因检测,最终确诊了一个主要表现为痉挛性截瘫的SCA3家系。该家系先证者以双下肢僵硬,走路不稳起病,病程中出现了言语不清、尿频等症状,体格检查可见眼球上视受限,四肢肌张力增高,四肢近端肌萎缩、舌肌萎缩、病理征阳性等体征,考虑其妹妹有类似病史,并否认其父母有类似疾病并且无近亲结婚情况,故首诊时考虑为隐性遗传的痉挛性截瘫或痉挛性共济失调,并采用高通量芯片测序技术对其进行遗传性痉挛性截瘫致病基因,以及其他可致痉挛性截瘫表型的遗传病如脊髓小脑性共济失调、肾上腺脑白质营养不良等的致病基因突变检测突变筛查,未发现相关致病基因突变。在随访过程中,先证者病情明显加重,完全卧床,除之前症状外还出现了智力障碍症状;其妹妹症状也明显进展,出现颈肌无力,抬头、转颈困难,左上肢肌张力增高等;先证者父亲除轻度构音不良外,无其他临床症状,但体格检查可见眼球运动障碍、双侧巴氏征阳性。为排除遗传性肌病,对家系先证者及其

表2 SCA3家系(家系一)患者临床资料

项目	先证者初诊	先证者复诊	先证者妹初诊	先证者妹复诊	先证者父
性别	男	男	女	女	男
近亲结婚	否	否	否	否	否
发病年龄	16	16	17	17	—
就诊年龄	24	31	20	27	54
首发症状	走路不稳	走路不稳	走路不稳	走路不稳	无
上肢腱反射	亢进	亢进	活跃	亢进	活跃
上肢肌张力	增高	增高	正常	左上肢增高	正常
上肢肌力	5级	4级	5级	4级	5级
下肢腱反射	亢进	亢进	亢进	亢进	活跃
下肢肌张力	增高	增高	增高	增高	正常
下肢肌力	5级	3级	5级	4级	5级
肌萎缩	舌肌、四肢近端	舌肌、四肢近端	无	双下肢近端	无
眼肌麻痹	上视不能	眼球基本固定	正常	上视受限	眼球活动受限
构音障碍	有	严重	无	有	无
吞咽困难	无	有	无	无	无
步态	剪刀	卧床	剪刀	剪刀	正常
指鼻试验	欠准	无法完成	正常	欠准	正常
轮替运动	欠准	无法完成	正常	欠准	正常
跟膝胫实验	欠准	无法完成	欠准	欠准	正常
走一字路	欠稳	无法完成	欠稳	欠稳	正常
巴氏征	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性
肌电图	—	慢性肌源+神经源性	—	—	慢性肌源+神经源性
括约肌功能障碍	尿频	尿频、便秘	无	便秘	无
MMSE	28	18	29	28	29
头部MRI	正常	小脑萎缩	—	小脑萎缩	腔隙性脑梗塞

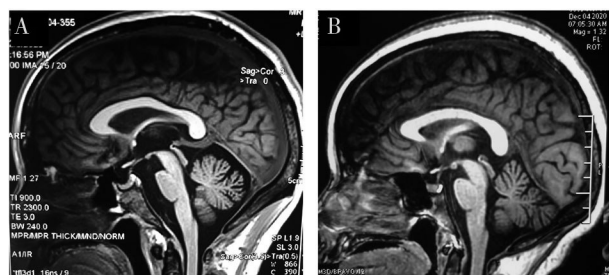


图3 患者头部MRI所示
A:先证者矢状位可见轻度小脑萎缩; B:先证者妹妹矢状位可见轻度小脑萎缩

图3 患者头部MRI所示

父亲行肌电图及肌活检检查,均无特殊发现。考虑患者父亲可能为表型较轻的患者,故家系的遗传方式不是初诊时我们考虑的常染色体隐性遗传而是常染色体显性遗传,在对其进行脊髓小脑性共济失调基因动态突变检测后最终诊断为SCA3/MJD,该病约占所有SCA患者的50%,是最常见亚型。

目前国际上公认根据其临床表现可分为4型:Joseph型小脑症状不明显或较轻,可有面、舌部肌束震颤和突眼;Thomas型20~45岁发病,有明显的小脑及锥体系或椎体外系症状,病情较轻;Machado型40~60岁发病,表

现为小脑症状及远端肌肉无力,感觉减退,深反射低下或消失,病情进展较慢;帕金森型以帕金森症状为特点^[1-2]。本研究发现的这一个SCA3家系,先证者以痉挛症状起病,共济失调症状并不明显,和之前公认的4种表型不一致,属于SCA3的第5种亚型痉挛性截瘫型,该亚型临床表型与遗传性痉挛性截瘫重叠,而目前已有数例该表型的患者报道^[5-6]。因此我们建议对于显性遗传及散发的遗传性痉挛性截瘫表型的家系,应排除SCA3基因型。

除此之外,该SCA3家系还具有以下特点:①临床异质性明显:家系内患者表型不一致,先证者有明显的四肢近端肌萎缩、舌肌震颤、智力障碍,先证者妹妹仅有肢体痉挛状态,而患者父亲除构音障碍外,无临床主诉;②遗传早现现象:先证者及其妹妹在青少年期发病,而其父亲54岁时仍未出现典型的临床症状,因此我们建议,除外有近亲结婚史的家系,考虑为隐性遗传的痉挛性截瘫及共济失调家系,对家系内表型正常的成员更应仔细查体;③和本研究其他4例家系先证者相比,该SCA3家系患者并无特异性的临床表现,故不能通过临床表现进行SCA3的诊断。

SCA3的致病基因为ATXN3/MJD1基因,位于染色体14q32.1,编码Ataxin蛋白,ATXN3/MJD1基因10

号外显子的CAG重复扩增突变是SCA3最主要的基因突变形式。目前认为突变型Ataxin蛋白中的多聚谷氨酰胺链(polyglutamine, PolyQ)异常延长。含异常扩展突变型PolyQ蛋白可选择性在神经系统特定部位聚积形成神经元核内包涵体从而引起神经元死亡。有研究表明ATXN3基因CAG重复数与患者的发病年龄发生呈负相关,与共济失调等临床症状呈正相关。我们报道的SCA3家系先证者临床表现最为严重,其次为其妹妹,其父亲仅有轻度构音障碍,他们的CAG重复分别为84次、82次及73次,这与研究结果一致^[1-2,6-10]。

综上所述,SCA3是一类具有明显遗传及临床异质性的疾病,单靠临床表现无法进行诊断,由于其有明显的遗传早现现象,甚至无法确定其真正的遗传方式,临床医生应仔细体查必要时随访。而对于痉挛性截瘫合并小脑性共济失调表型的患者,推荐在采用高通量芯片测序或全外显子测序技术的基础上结合毛细管电泳进行相关致病基因的动态突变检测,以提高基因检测的阳性结果。

参 考 文 献

- [1] SULLIVAN R, YAU WY, O'CONNOR E, et al. Spinocerebellar ataxia: an update[J]. J Neurol, 2019, 266(2): 533-544.
- [2] PAULSON H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3[J]. Handb Clin Neurol, 2012, 103: 437-449.
- [3] SHRIBMAN S, REID E, CROSBY AH, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(12): 1136-1146.
- [4] DE SOUZA PVS, DE REZENDE PINTO WBV, DE REZENDE BATISTELLA GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks[J]. Cerebellum, 2017, 16(2): 525-551.
- [5] HOSSEINI BERESHNEH A, HOSSEIPOUR S, RASOULINE-ZHAD MS, et al. Expanding the clinical and neuroimaging features of NKX6-2-related hereditary spastic ataxia type 8[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(5): 103868.
- [6] WANG YG, DU J, WANG JL, et al. Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic[J]. J Neurol Sci, 2009, 285(1-2): 121-124.
- [7] RODRÍGUEZ-QUIROGA SA, GONZÁLEZ-MORÓN D, ARAKAKI T, et al. [The broad phenotypic spectrum of SCA-3: hereditary spastic paraplegia] [J]. Medicina (B Aires), 2013, 73(6): 552-554.
- [8] CHEN ML, LIN CC, ROSENTHAL LS, et al. Rating scales and biomarkers for CAG-repeat spinocerebellar ataxias: implications for therapy development[J]. J Neurol Sci, 2021, 424: 117417.
- [9] PARK JY, JOO K, WOO SJ. Ophthalmic manifestations and genetics of the polyglutamine autosomal dominant spinocerebellar ataxias: a review[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 892.
- [10] SSDOSCOOTT, PEDROSO JL, BARSOTTINI OGP, et al. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: Insights from the first description to nowadays[J]. J Neurol Sci, 2020, 417: 117082.

责任编辑:龚学民