

以癫痫发作为首发症状的舞蹈病-棘红细胞增多症一例临床表型及基因突变分析

金迪 孙慧 孙璇 董钊 于生元 黄德晖 武雷

【摘要】 目的 总结以癫痫发作为首发症状的舞蹈病-棘红细胞增多症的临床表型和基因突变特点。方法与结果 女性患者, 37 岁, 临床主要表现为发作性意识障碍、抽搐发作 9 年, 肢体不自主运动、言语不清 6 年, 舞蹈样动作 4 年; 两次血涂片棘形红细胞比例为 13.50% 和 12.60%; 外周血扫描电子显微镜观察可见大量棘形红细胞; ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET 显示, 双侧壳核和尾状核萎缩, 葡萄糖代谢明显降低; 基因检测显示, 患者第 9 号染色体 79824439 位点(GRCh37.hg19)T>G 纯合突变, 导致 *VPS13A* 基因无义突变。最终明确诊断为舞蹈病-棘红细胞增多症, 仅服用维生素 E 0.20 g/次、3 次/d 对症治疗。随访 3 年, 症状轻度加重。结论 舞蹈病-棘红细胞增多症临床表现多样, 以癫痫发作为首发症状罕见, 目前尚无治愈方法, 早期明确诊断、及时对症治疗有助于改善生活质量。

【关键词】 神经棘红细胞增多症; 癫痫; 基因; 突变

Analysis of clinical phenotype and gene mutation in chorea - acanthocytosis with epilepsy as the initial onset: one case report

JIN Di¹, SUN Hui¹, SUN Xuan², DONG Zhao¹, YU Sheng-yuan¹, HUANG De-hui¹, WU Lei¹

¹Department of Neurology, ²Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WU Lei (Email: wlyingsh@163.com)

【Abstract】 **Objective** To report one case of chorea-acanthocytosis (ChAc) with initial onset of epilepsy and summarize the characteristics of clinical phenotype and gene mutation. **Methods and Results** A 37-year-old female suffered from paroxysmal disturbance of consciousness and convulsive seizures for 9 years, involuntary movement of limbs and slurred speech for 6 years, and choreic movement of four limbs for 4 years. Proportions of acanthocytes in peripheral blood smear were 13.50% and 12.60%, respectively. Scanning electron microscopy also found a large amount of acanthocytes in peripheral blood. ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) PET showed obvious atrophy and hypometabolism in bilateral caudate nuclei and putamen. Gene sequencing showed T>G homozygous mutations located in chromosome 9: 79824439 (GRCh37.hg19) which led to nonsense mutation of *VPS13A* gene. The definite diagnosis was ChAc and the patient took oral vitamin E 0.20 g/time and 3 times/d. The symptoms were slightly exacerbated after 3-year follow-up. **Conclusions** ChAc has various types of clinical manifestation. Epilepsy is a rare onset symptom. Currently there is no effective treatment. Early definite diagnosis and timely symptomatic treatment is helpful for improving the life quality of patients.

【Key words】 Neuroacanthocytosis; Epilepsy; Genes; Mutation

This study was supported by Science and Technology Innovation Nursery Fund of Chinese PLA General Hospital (No. 16KMM09).

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.009

基金项目: 解放军总医院科技创新苗圃基金资助项目(项目编号: 16KMM09)

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院神经内科[金迪(现在航天中心医院神经内科, 邮政编码: 100080)、孙慧、董钊、于生元、黄德晖、武雷], 南楼神经内科(孙璇)

通讯作者: 武雷(Email: wlyingsh@163.com)

神经棘红细胞增多症(NA)是棘红细胞增多相关性神经系统疾病,主要包括舞蹈病-棘红细胞增多症(ChAc)、McLeod 综合征(MLS)、2 型类亨廷顿病(HDL2)和泛酸激酶相关性神经变性病(PKAN)等。舞蹈病-棘红细胞增多症是该疾病谱中最常见的神经变性病,高峰发病年龄为 30~40 岁,症状进行性加重,通常于数年至数十年内出现舞蹈样动作、口面部肌张力障碍、舌唇咬伤等自毁症、癫痫发作、精神行为异常和认知功能障碍等;实验室检查外周血棘红细胞比例增加,血清肌酸激酶(CK)水平显著升高而血清脂质正常;肌电图呈现神经轴索损害和肌肉病改变;影像学表现为双侧尾状核和壳核对称性萎缩;VPS13A 基因是目前已知的唯一致病基因。舞蹈病-棘红细胞增多症早期临床表现多样,但以癫痫发作为首发症状者罕见。本文报告 1 例以癫痫发作为首发症状的舞蹈病-棘红细胞增多症患者的临床表现、实验室和影像学特点、基因检测结果,并结合近年相关文献进行复习,以期提高临床对该病的认识。

临床资料

患者 女性,37 岁,主因发作性意识障碍、抽搐发作 9 年,肢体不自主运动、言语不清 6 年,舞蹈样动作 4 年,于 2014 年 12 月 23 日入院。患者 9 年前妊娠 20 周时无明显诱因出现夜间意识障碍伴抽搐发作,此后反复发作,均于夜间发作,发作频率 1 次/2~3 个月,足月妊娠前再次出现抽搐发作伴小便失禁,剖宫产术后服用苯妥英钠(具体剂量不详),但效果欠佳;6 年前出现发作性头颈部和口角不自主运动,期间仍间断出现抽搐发作,外院诊断为“癫痫”,予多种抗癫痫药物(具体方案不详)后未再出现抽搐发作,口面部不自主运动减轻;同月出现不自主发笑,言语低沉、欠流利,进食时诱发挤眉弄眼、撅嘴、磨牙、咬舌等动作,伴不自主摇头、转颈、耸肩、四肢不自主屈伸、躯体扭动,行走尚稳,紧张和活动时加重、睡眠时消失,进行性加重;4 年前出现记忆力减退,易遗落物品,吞咽困难,行走不能,弯腰时前倾、易跌倒,舞蹈样动作,基本丧失生活自理能力。为求进一步诊断与治疗,遂至我院就诊。

既往史、个人史及家族史 患者既往身体健康。头胎首产,自然顺产,无窒息史和产伤史,生长发育里程碑正常,学习成绩一般,小学受教育程度。已婚,2000 年自然分娩 1 名健康女婴;2006 年

剖宫产分娩 1 名健康男婴,子女均无类似表现。父母身体健康,为近亲婚配(姨表兄妹),有兄弟 2 名,兄弟及其子女均无类似表现。

入院后体格检查 神志清楚,构音障碍,记忆力、计算力减退,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 21 分;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,各向眼动充分,伸舌居中,可见撅嘴、吐舌等不自主动作以及不自主转颈、屈颈、耸肩、四肢不自主伸屈和躯体扭动,坐位间断性出现快速屈颈、躯体屈曲动作,四肢肌力 5 级,双下肢肌张力降低,双侧跟-膝-胫试验欠稳准,并足站立不稳,无法独立站立和行走,深浅感觉无明显异常,四肢腱反射减弱,双侧 Babinski 征阴性,脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查:血常规红细胞计数 $3.07 \times 10^{12}/L$ [$(4 \sim 5) \times 10^{12}/L$],血红蛋白为 92 g/L (110~150 g/L);血清肌酸激酶为 403.70 U/L (18~198 U/L),乳酸脱氢酶(LDH)为 258.20 U/L (109~245 U/L),铜蓝蛋白(CP)282 mg/L (150~600 mg/L), β -脂蛋白于正常值范围;红细胞表面 Kell 抗原表达正常(Kell 抗原表型为 K-k⁺、Kpa-Kpb⁺)。两次血涂片棘形红细胞比例为 13.50% 和 12.60%;外周血扫描电子显微镜观察可见大量棘形红细胞(图 1)。肌电图呈双下肢周围神经损害,尤以左侧显著。¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 显像显示,双侧壳核和尾状核萎缩,葡萄糖代谢明显降低,双侧侧脑室扩张(图 2)。肱二头肌肌肉组织活检未见明显异常。

基因检测 分别采集患者及其父外周静脉血各 4 ml,送检北京金准基因科技有限责任公司进行二代基因测序,对已知的 4 个棘红细胞增多症致病基因 VPS13A、XK、JPH3 和 PANK2 进行筛查,结果显示,患者第 9 号染色体 79824439 位点(GRCh37. hg19)T>G,导致 VPS13A 基因无义突变且为纯合子;其父于该位点检出相同突变但为杂合子(图 3)。

诊断与治疗 最终明确诊断为舞蹈病-棘红细胞增多症。因经济原因仅予以维生素 E 0.20 g/次、2 次/d 口服和对症治疗。患者共住院 24 d,出院后电话随访 3 年,末次随访 2018 年 3 月 27 日,症状较入院时轻度加重。

讨论

舞蹈病-棘红细胞增多症是罕见的常染色体隐性遗传性疾病,发病率约为 3/1000 万,好发于中年人,临床主要表现为进行性神经退行性变和外周血

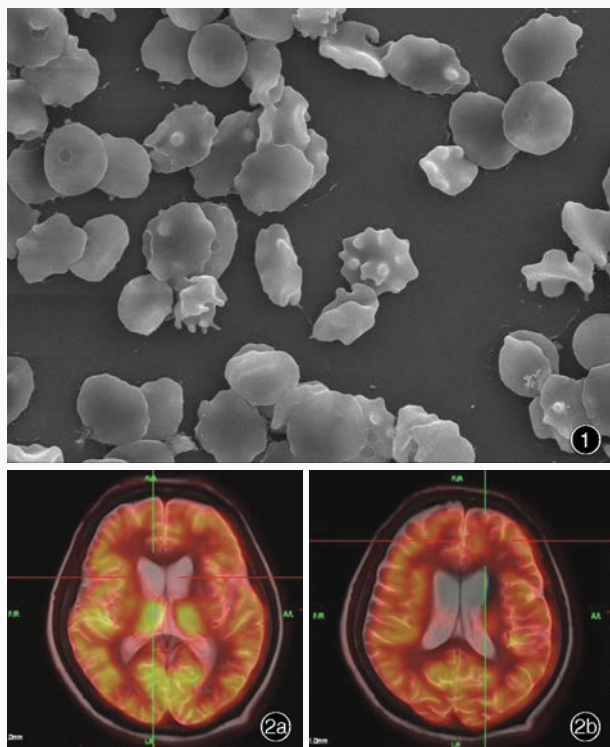


图 1 扫描电子显微镜观察可见外周血大量棘形红细胞 × 2000 图 2 ¹⁸F-FDG PET 显像所见 2a 双侧尾状核明显萎缩, 双侧尾状核和壳核代谢降低 2b 大脑皮质形态相对正常, 双侧侧脑室扩张

Figure 1 Scanning electron microscopy showed a large amount of acanthocytes in the peripheral blood smear. × 2000 **Figure 2** ¹⁸F-FDG PET findings Obvious atrophy of bilateral caudate nuclei and hypometabolism in bilateral caudate nuclei and putamen were shown (Panel 2a). Relatively normal morphology of cerebral cortex and expanded bilateral lateral ventricles were shown (Panel 2b).

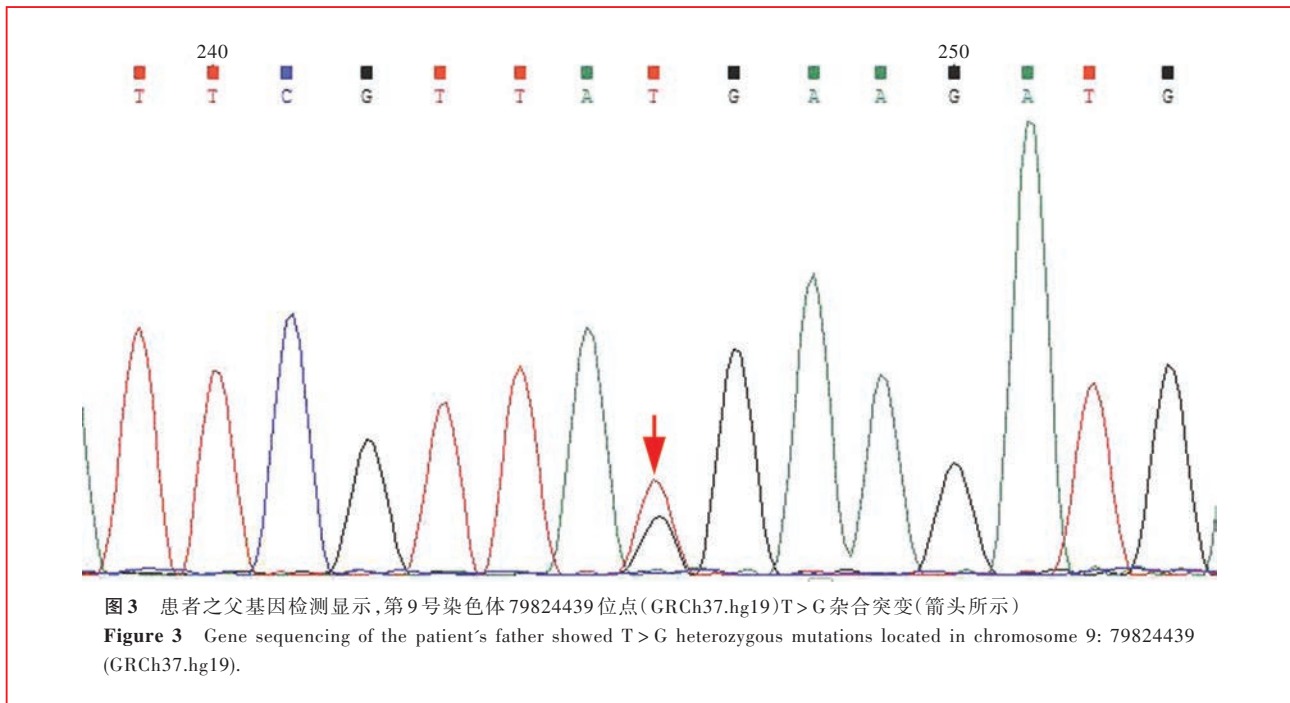
棘红细胞比例增加^[1]。在我国,舞蹈样动作是其最常见的临床表现(88%),其次为口面部肌张力障碍(80%),后者主要表现为面部表情增多,如做鬼脸、舔舌、咂舌和舌唇咬伤等^[2]。该例患者进食时频繁诱发不自主伸舌动作并将食物推向口外,认为是舞蹈病-棘红细胞增多症的特征性临床表现^[3]。尽管伸舌和进食障碍也见于泛酸激酶相关性神经变性病、Lesch-Nyhan 综合征(LNS)、缺氧缺血性脑病(HIE)、原发性或迟发性肌张力障碍^[4],但鲜见舌唇咬伤。此外,该例患者出现的突然快速屈颈和弯腰动作也是舞蹈病-棘红细胞增多症的典型症状^[5],与躯干肌失张力有关,也可见于 McLeod 综合征和亨廷顿病(HD)^[6]。

研究显示,我国约有 70% 的舞蹈病-棘红细胞增多症患者以口面部肌张力障碍和(或)四肢舞蹈样动作发病,表现为典型症状的患者易诊断,而部分

患者以精神心理症状、帕金森综合征和肌张力障碍等发病,早期明确诊断有一定困难^[2],约 42% 的患者病程中晚期出现至少 1 次癫痫发作^[7],极少数患者以全面性强直-阵挛发作(GTCS)或颞叶癫痫(TLE)发病^[8-10],数年后再出现口面部肌张力障碍或四肢舞蹈样动作,两种症状的时间间隔最短 1 年^[8]、最长达 27 年^[11],病程晚期出现的锥体外系症状常误认为癫痫伴随症状或抗癫痫药物不良反应。Connolly 等^[12]对 2 例以癫痫发作为首发症状的舞蹈病-棘红细胞增多症患者进行尸体解剖,发现大脑皮质和纹状体小清蛋白阳性中间神经元明显缺失,而小清蛋白正常表达对维持 γ-氨基丁酸(GABA)能神经元稳定性至关重要,其缺失可以导致海马癫痫,并破坏浦肯野细胞对放电频率节律性的调控,这可能是舞蹈病-棘红细胞增多症易伴发颞叶癫痫的病理生理学机制^[13]。舞蹈病-棘红细胞增多症需多种抗癫痫药物联合控制癫痫发作^[9]。目前国内仅有 4 例以癫痫发作为首发症状的病例报道,均为全面性强直-阵挛发作^[14-17]。该例患者以全面性强直-阵挛发作为首发症状,期间联合应用多种抗癫痫药物,未能完全控制发作,舞蹈样动作出现于病程第 4 年,但在很长一段时间内未予重视,提示难治性癫痫患者逐渐出现锥体外系症状,尤其是口面部肌张力障碍等典型表现时,应考虑舞蹈病-棘红细胞增多症的可能。

肌肉病和周围神经病是舞蹈病-棘红细胞增多症区别于其他舞蹈病的特点之一。约 85% 的舞蹈病-棘红细胞增多症患者血清肌酸激酶水平明显升高,部分患者出现神经系统症状或肌肉病前即表达上调,因此高肌酸激酶血症可以作为舞蹈病-棘红细胞增多症亚临床肌肉病的生物学标记^[18]。癫痫发作间期血清肌酸激酶水平仍显著升高,可与癫痫发作后短暂性肌酸激酶水平升高相鉴别。多数患者常合并周围神经病,体格检查可见腱反射减弱或消失,肌电图表现为轴索损害、神经源性损害、肌肉病改变或正常^[19-20]。该例患者临床和神经电生理学表现均符合既往上述特点。

影像学方面,舞蹈病-棘红细胞增多症患者双侧尾状核和壳核体积显著缩小,尤以尾状核显著。Connolly 等^[12]进行的 ¹⁸F-FDG PET 显像研究显示,未出现舞蹈样动作前即已发生纹状体低灌注,提示纹状体神经元缺失可能在病变早期即已出现^[21]。



Scheid 等^[22]对 3 例颞叶癫痫患者进行头部 MRI 检查,可见进行性海马萎缩。Bader 等^[23]采用¹⁸F-FDG PET 显像发现,癫痫发作时颞叶内侧存在明显高代谢,而发作间期该区域呈现相对低代谢。该例患者¹⁸F-FDG PET 显示,双侧尾状核和壳核萎缩,海马无明显低代谢,其发作形式非颞叶癫痫,影像学特点与临床表现相符,支持上述观点。

Chorein 蛋白在红细胞成熟过程中参与自噬作用和囊泡运输,进而影响细胞质膜的功能^[7,24]。Rampoldi 等^[7]于 2001 年确定 Chorein 蛋白由定位于染色体 9q21 的 *VPS13A* 基因编码,该基因也是目前已知的舞蹈病-棘红细胞增多症唯一致病基因。*VPS13A* 基因包含 73 个外显子,突变位点多样,目前已发现,多个外显子插入/缺失突变、无义突变、错义突变或剪切位点突变均可以诱发舞蹈病-棘红细胞增多症^[25-27]。Tomiyasu 等^[25]研究显示,约 50% 日本舞蹈病-棘红细胞增多症患者存在外显子 37 和 60~61 突变,提示此类患者可能有共同的祖先,而余 50% 患者未见明显聚类现象。Al-Asmi 等^[9]报告以癫痫发作为首发症状的两家系共计 6 例舞蹈病-棘红细胞增多症患者,其中 5 例经基因检测证实外显子 70~73 缺失突变。Benninger 等^[10]报告 3 个家系共计 9 例舞蹈病-棘红细胞增多症患者,其中 8 例以癫痫发作为首发症状,均证实存在 c.2343del 突变。上述研究表明同一家系内可能存在相同的致病性

突变位点,而当家系成员出现癫痫发作时有必要行基因检测以明确病因。国内仅有少数个案报道经基因检测明确诊断^[28-30],多数病例主要依靠典型临床表现和血涂片诊断,而棘红细胞阴性的患者不能完全排除舞蹈病-棘红细胞增多症^[31],基因检测是诊断的“金标准”,但是由于受到临床认识和技术上的限制,目前全国范围内开展基因检测尚有一定困难。对于不能行基因检测的患者,可以采用 Western blotting 法判断是否存在 Chorein 蛋白低表达。该例患者基因检测显示,编码 Chorein 蛋白的 *VPS13A* 基因外显子 6 c.486T>G 纯合突变,导致 *VPS13A* 基因无义突变,使 Chorein 蛋白不表达或功能缺失,且经基因检测证实其父是该突变的杂合携带者,然而遗憾的是,未能获得其母的样本,但推测患者的突变基因来自父母双方。

舞蹈病-棘红细胞增多症应注意与其他神经棘红细胞增多症相鉴别。(1)McLeod 综合征:以口面部异常活动增多、血清肌酶谱和肝酶谱升高、外周血棘红细胞比例明显增加为主要表现,同时伴肌肉病和癫痫发作^[19],但为 X 连锁隐性遗传性疾病,仅发生于男性,鉴别诊断主要依靠红细胞表面 Kell 抗原,正常表达则可以排除 McLeod 综合征^[32]。(2)2 型类亨廷顿病:为常染色体显性遗传性疾病,由定位于染色体 16q24.3 的 *JPH3* 基因突变导致胞嘧啶-胸腺嘧啶-鸟嘌呤 (CTG)/胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 (CAG)

三核苷酸动态重复突变,主要见于非洲裔,目前国内尚无报道。该病以肌张力障碍和认知功能障碍为主要表现,伴舞蹈样动作、精神症状和体重减轻,通常无癫痫发作,高峰发病年龄约 40 岁,生存期 < 20 年。头部 MRI 显示,纹状体明显萎缩伴大脑皮质部分萎缩^[33]。(3)泛酸激酶相关性神经变性病:通常于儿童期发病,进展迅速,主要表现为肌张力障碍、认知功能障碍和行为改变,无癫痫发作,血清肌酶谱于正常值范围。MRI 特征性表现为“虎眼征”。

舞蹈病-棘红细胞增多症目前尚无治愈方法,现有治疗方案多为对症治疗以改善生活质量^[34]。有文献报道,颊舌肌注射肉毒毒素可以显著改善口面部肌张力障碍^[35]。苍白球内侧部(Gpi)腹后外侧部脑深部电刺激术(DBS)可能是改善舞蹈样动作的唯一有效方法^[36],但目前对其操作标准和参数尚无统一共识,且脑深部电刺激术对构音障碍和失平衡等非纹状体症状无明显疗效^[37]。该例患者由于经济原因未行进一步治疗,仅服用维生素 E 和对症治疗,电话随访 3 年,症状轻度加重。

综上所述,舞蹈病-棘红细胞增多症是罕见的神经变性病,疾病早期临床表现多样,出现口面部肌张力障碍等典型锥体外系症状时,应考虑舞蹈病-棘红细胞增多症,基因检测有助于早期明确诊断,相应对症治疗和护理有助于提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Rubio JP, Danek A, Stone C, Chalmers R, Wood N, Verellen C, Ferrer X, Malandrini A, Fabrizi GM, Manfredi M, Vance J, Pericak-Vance M, Brown R, Rudolf G, Picard F, Alonso E, Brin M, Németh AH, Farrall M, Monaco AP. Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21 [J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61:899-908.
- [2] Liu J, Bader B, Danek A. Neuroacanthocytosis in China: a review of published reports [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2014, 4:248.
- [3] Bader B, Walker RH, Vogel M, Prosiegel M, McIntosh J, Danek A. Tongue protrusion and feeding dystonia: a hallmark of chorea-acanthocytosis [J]. *Mov Disord*, 2010, 25:127-129.
- [4] Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, Dupont E, Tisch S, Limousin P, Lee P, Quinn N, Bhatia KP. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment [J]. *Neurology*, 2006, 67:940-943.
- [5] Schneider SA, Lang AE, Moro E, Bader B, Danek A, Bhatia KP. Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis [J]. *Mov Disord*, 2010, 25:1487-1491.
- [6] Walker RH. Untangling the thorns: advances in the neuroacanthocytosis syndromes [J]. *J Mov Disord*, 2015, 8:41-54.
- [7] Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, Danek A, Chalmers RM, Wood NW, Verellen C, Ferrer X, Malandrini A, Fabrizi GM, Brown R, Vance J, Pericak-Vance M, Rudolf G, Carrè S, Alonso E, Manfredi M, Németh AH, Monaco AP. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis [J]. *Nat Genet*, 2001, 28:119-120.
- [8] Kazis A, Kimiskidis V, Georgiadis G, Voloudaki E. Neuroacanthocytosis presenting with epilepsy [J]. *J Neurol*, 1995, 242:415-417.
- [9] Al-Asmi A, Jansen AC, Badhwar A, Dubeau F, Tampieri D, Shustik C, Mercho S, Savard G, Dobson-Stone C, Monaco AP, Andermann F, Andermann E. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis [J]. *Epilepsia*, 2005, 46:1256-1263.
- [10] Benninger F, Afawi Z, Korczyn AD, Oliver KL, Pendziwiat M, Nakamura M, Sano A, Helbig I, Berkovic SF, Blatt I. Seizures as presenting and prominent symptom in chorea-acanthocytosis with c.2343del VPS13A gene mutation [J]. *Epilepsia*, 2016, 57:549-556.
- [11] Rodrigues GR, Walker RH, Bader B, Danek A, Marques W Jr, Tumas V. Chorea-acanthocytosis: report of two Brazilian cases [J]. *Mov Disord*, 2008, 23:2090-2093.
- [12] Connolly BS, Hazrati LN, Lang AE. Neuropathological findings in chorea-acanthocytosis: new insights into mechanisms underlying parkinsonism and seizures [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:613-615.
- [13] Nong XX, Bin SY, Meng T, Chen DX, Liu XL, Zhang JS. Research progress of parvalbumins [J]. *Sheng Wu Ji Shu Tong Xun*, 2011, 22:887-891. [农小献, 宾石玉, 蒙涛, 陈敦学, 刘希良, 张建社. 小清蛋白研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2011, 22:887-891.]
- [14] Zhou H, Zhang XH, Sun YL. Chorea-acanthocytosis: two cases report [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2007, 14:297-299. [周衡, 张星虎, 孙异临. 舞蹈病-棘状红细胞增多症(附二例报告) [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2007, 14:297-299.]
- [15] Cui AQ, Li YB, Liu YX, Chen YP, Li DR, Xu JL. A family of three cases of hereditary chorea-acanthocytosis [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2004, 21:421. [崔爱勤, 李扬波, 刘玉玺, 陈玉平, 李德让, 徐家立. 遗传性舞蹈样运动-棘红细胞增多症一家系三例 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21:421.]
- [16] Luo YC, Zhao B. One case report of chorea-acanthocytosis with onset of epilepsy [J]. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Xue Za Zhi*, 2005, 13:449. [罗艳春, 赵兵. 首发癫痫症状为表现的舞蹈病-棘红细胞增多症 1 例 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2005, 13:449.]
- [17] Li HY, Jin CH, Cui CS. One case report of chorea-acanthocytosis with onset of epilepsy [J]. *Shandong Yi Yao*, 2015, 55:107-108. [李海云, 金春海, 崔才三. 以癫痫为首发症状的神经棘红细胞增多症 1 例报告 [J]. *山东医药*, 2015, 55:107-108.]
- [18] Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, Soffer D, Rahamim E, Newman JP, Mohiddin S, Fananapazir L, Lerer I, Linetsky E, Reches A, Argov Z, Abramsky O, Gadoth N, Sadeh M, Gomori JM, Boher M, Meiner V. Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62:611-614.
- [19] Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Sano A, Tison F, Danek A. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis [J]. *Neurology*, 2007, 68:92-98.
- [20] Neutel D, Miltenberger-Miltenyi G, Silva I, de Carvalho M. Chorea-acanthocytosis presenting as motor neuron disease [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45:293-295.
- [21] Walterfang M, Looi JC, Styner M, Walker RH, Danek A, Niethammer M, Evans A, Kotschet K, Rodrigues GR, Hughes A, Velakoulis D. Shape alterations in the striatum in chorea-

- acanthocytosis[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 192:29-36.
- [22] Scheid R, Bader B, Ott DV, Merckenschlager A, Danek A. Development of mesial temporal lobe epilepsy in chorea-acanthocytosis[J]. *Neurology*, 2009, 73:1419-1422.
- [23] Bader B, Vollmar C, Ackl N, Ebert A, la Fougère C, Noachtar S, Danek A. Bilateral temporal lobe epilepsy confirmed with intracranial EEG in chorea-acanthocytosis[J]. *Seizure*, 2011, 20:340-342.
- [24] Lupo F, Tibaldi E, Matte A, Sharma AK, Brunati AM, Alper SL, Zancanaro C, Benati D, Siciliano A, Bertoldi M, Zonta F, Storch A, Walker RH, Danek A, Bader B, Hermann A, De Franceschi L. A new molecular link between defective autophagy and erythroid abnormalities in chorea-acanthocytosis [J]. *Blood*, 2016, 128:2976-2987.
- [25] Tomiyasu A, Nakamura M, Ichiba M, Ueno S, Saiki S, Morimoto M, Kobal J, Kageyama Y, Inui T, Wakabayashi K, Yamada T, Kanemori Y, Jung HH, Tanaka H, Orimo S, Afawi Z, Blatt I, Aasly J, Ujike H, Babovic-Vuksanovic D, Josephs KA, Tohge R, Rodrigues GR, Dupré N, Yamada H, Yokochi F, Kotschet K, Takei T, Rudzińska M, Szczudlik A, Penco S, Fujiwara M, Tojo K, Sano A. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A gene in patients with chorea-acanthocytosis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B:620-631.
- [26] Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Jansen A, Andermann F, Dubeau F, Robert F, Summers A, Lang AE, Chouinard S, Danek A, Andermann E, Monaco AP. Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis [J]. *Neurogenetics*, 2005, 6:151-158.
- [27] Dobson-Stone C, Danek A, Rampoldi L, Hardie RJ, Chalmers RM, Wood NW, Bohlega S, Dotti MT, Federico A, Shizuka M, Tanaka M, Watanabe M, Ikeda Y, Brin M, Goldfarb LG, Karp BI, Mohiddin S, Fananapazir L, Storch A, Fryer AE, Maddison P, Sibon I, Trevisol-Bittencourt PC, Singer C, Caballero IR, Aasly JO, Schmierer K, Dengler R, Hiersemenzel LP, Zeviani M, Meiner V, Lossos A, Johnson S, Mercado FC, Sorrentino G, Dupré N, Rouleau GA, Volkman J, Arpa J, Lees A, Geraud G, Chouinard S, Németh A, Monaco AP. Mutational spectrum of the CHAC gene in patients with chorea-acanthocytosis [J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10:773-781.
- [28] Wang CY, Liang J, Liu JH, Huang JH, Zhou LM, Bi X. One case report of chorea-acanthocytosis [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54:1048-1050. [王成银, 梁洁, 刘健红, 黄坚红, 周丽梅, 毕欣. 舞蹈病-棘红细胞增多症一例 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54:1048-1050.]
- [29] Chen Z. Using next-generation sequencing as a genetic diagnostic tool in some rare neurological Mendelian disorders [D]. Changsha: Central South University, 2013. [陈召. 二代测序在几个神经系统罕见孟德尔病的基因诊断中的应用 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.]
- [30] Chen YP, Wei QQ, Cao B, Yang L, Shang HF. Clinical and genetic characteristics of chorea-acanthocytosis [C]//Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Proceedings of the 8th National Youth Neurology Conference, Chongqing, 2015. Beijing: Chinese Medical Association, 2015: 373-374. [陈永平, 魏倩倩, 曹蓓, 杨靓, 商慧芳. 舞蹈症-棘红细胞增多症的临床及遗传学特点研究 [C]//中华医学会神经病学分会. 中华医学峰会暨中华医学会神经病学分会第八届全国中青年神经病学学术会议论文汇编, 重庆, 2015. 北京: 中华医学会, 2015: 373-374.]
- [31] Bayreuther C, Borg M, Ferrero-Vacher C, Chaussonnet A, Lebrun C. Chorea-acanthocytosis without acanthocytes [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2010, 166:100-103.
- [32] Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, Westbury S, Storch A, Erdmann T, Wroe SJ, Leenders KL, Lang AE, Dotti MT, Federico A, Mohiddin SA, Fananapazir L, Daniels G, Danek A, Monaco AP. Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis [J]. *Ann Neurol*, 2004, 56:299-302.
- [33] Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, Willour V, Holmes SE, Franz ML, Callahan C, Hwang HS, Troncoso JC, Ross CA. A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50:373-380.
- [34] Walker RH. Management of neuroacanthocytosis syndromes [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2015, 5:346.
- [35] Paucar M, Lindestad PA, Walker RH, Svenningsson P. Teaching Video NeuroImages: feeding dystonia in chorea-acanthocytosis [J]. *Neurology*, 2015, 85:E143-144.
- [36] Miquel M, Spampinato U, Latxague C, Aviles-Olmos I, Bader B, Bertram K, Bhatia K, Burbaud P, Burghaus L, Cho JW, Cuny E, Danek A, Foltynie T, Garcia Ruiz PJ, Giménez-Roldán S, Guehl D, Guridi J, Hariz M, Jarman P, Kefalopoulou ZM, Limousin P, Lipsman N, Lozano AM, Moro E, Ngy D, Rodriguez-Oroz MC, Shang H, Shin H, Walker RH, Yokochi F, Zrinzo L, Tison F. Short and long term outcome of bilateral pallidal stimulation in chorea-acanthocytosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8:E79241.
- [37] Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares B, Jiménez-Martín I, Blanco-Arias P, Corredera E, Relova JL, Gelabert M, Castro A. Deep brain bilateral pallidal stimulation in chorea-acanthocytosis caused by a homozygous VPS13A mutation [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23:E4-5. (收稿日期: 2018-04-08)

欢迎订阅 2018 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、流行病学调查研究、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、基础研究、临床研究、临床病理报告、综述、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、临床医学图像等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2018 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。