

# 遗传性痉挛性共济失调 2 型一家系临床表型及基因突变分析

李争运 顾卫红 张瑾 丁铭

**【摘要】目的** 总结 1 例常染色体隐性遗传性痉挛性共济失调 2 型(SPAX2 型)患者临床表型和基因型特点,以期提高临床医师对疾病的认识。**方法与结果** 男性患者,35 岁。临床以姿势性震颤、共济失调、腱反射亢进为主要表现,呈缓慢进展病程。Sanger 测序显示,患者存在 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G(p.Ile363Met)纯合错义突变,分别来自其父母,符合常染色体隐性遗传规律,患者确诊为 SPAX2 型,该家系证实为 SPAX2 型家系。**结论** 对于青少年期发病,临床表现为姿势性震颤、共济失调、腱反射亢进等症状的患者,应考虑 *KIF1C* 基因相关 SPAX2 型的可能。

**【关键词】** 痉挛性截瘫,遗传性; 共济失调; 震颤; 基因; 突变; 纯合子; 系谱

## Clinical phenotype and gene mutation analysis on a family of hereditary spastic ataxia type 2

LI Zheng-yun<sup>1</sup>, GU Wei-hong<sup>2</sup>, ZHANG Jin<sup>2</sup>, DING Ming<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grade 2016, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

<sup>2</sup>Movement Disorder & Neurogenetics Research Center, Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: GU Wei-hong (Email: jane55.gu@vip.sina.com)

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical phenotype and genotype manifestations of autosomal recessive hereditary spastic ataxia 2 (SPAX2), to help physicians recognize this disease. **Methods and Results** A 35-year-old male patient presented with postural tremors, ataxia, hyperreflexia and then got worse progressively. Sanger sequencing found a homozygous missense mutation in the exon 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) of *KIF1C* gene. It came from his parents respectively and was consistent with the autosomal recessive genetic law. The patient was clearly diagnosed as SPAX2, and his family was diagnosed as SPAX2 pedigree. **Conclusions** *KIF1C*-related SPAX2 may be considered as a candidate diagnosis for adolescent patients with postural tremor, ataxia and hyperreflexia.

**【Key words】** Spastic paraplegia, hereditary; Ataxia; Tremor; Genes; Mutation; Homozygote; Pedigree

This study was supported by Grant Awarded 2010–2012 from Ministry of Health Foundation of China.

**Conflicts of interest:** none declared

遗传性痉挛性共济失调 2 型(SPAX2)又称痉挛性截瘫 58 型(SPG58),系 *KIF1C* 基因突变所致,通过

干扰 ATP 水解和微管结合致基于微管的运动蛋白功能障碍。临床特征呈缓慢进展的下肢痉挛和肌无力,以及典型的小脑性共济失调,伴痉挛性截瘫步态、构音障碍、腱反射亢进和足底伸肌反应。该病由 Bouslam 等<sup>[1]</sup>于 2007 年首次报告,此后国外陆续有个案报道<sup>[2-5]</sup>,属罕见的遗传性疾病。本文回顾分析 1 例 35 岁男性 SPAX2 型患者的临床资料,总结其临床表型和基因型特征,以期提高临床医师对该病的认识。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.008

基金项目:卫生部部属(管)医院 2010–2012 年度临床学科重点项目

作者单位:100029 北京中医药大学中医学 2016 级(李争运,丁铭);100029 北京,中日友好医院神经科运动障碍与神经遗传病研究中心(顾卫红,张瑾)

通讯作者:顾卫红,Email:jane55.gu@vip.sina.com

## 临床资料

患者 男性, 35 岁。主因行走不稳伴肢体震颤 15 年并呈进行性加重, 于 2017 年 12 月 12 日至我院运动障碍与神经遗传病研究中心门诊就诊。患者 15 年前(20 岁)无明显诱因出现行走困难, 双下肢强直内收, 呈“剪刀”样步态, 伴代偿性躯干运动, 无感觉异常, 当地医院诊断为“共济失调”, 未予以治疗; 12 年前(23 岁)紧张时出现头部、躯干和上肢大幅度震颤, 症状呈进行性加重, 当地医院诊断为“遗传性小脑性共济失调”, 予多奈哌齐 5 mg/晚、胞磷胆碱 0.20 g/次(3 次/d)、普萘洛尔 5 mg/次(3 次/d)口服, 连续治疗 6 个月后因症状无改善, 遂自行停药; 3 年前(32 岁)自觉四肢乏力, 无明显诱因出现全身震颤, 以右侧明显, 一般持续数分钟后可自行缓解, 反复发作; 此后病情进行性加重, 为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊。

既往史、个人史及家族史 既往史无特殊。头胎首产, 足月顺产, 无窒息史和产伤史, 生长发育正常, 自幼较同龄儿童体弱, 自 7 岁出现持物时双手颤抖, 紧张时加重。父母为表兄妹近亲婚配, 目前身体健康。家族中无类似疾病。

体格检查 神志清楚, 轻度构音障碍, 颤音。双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动充分, 无眼震、复视。四肢肌力 5 级, 双上肢肌张力正常、双下肢肌张力呈“折刀”样增高; 行走姿势异常, 跟腱挛缩, 头部、躯干和上肢大幅度姿势性震颤; 双侧指鼻试验重度不稳准, 双侧跟-膝-胫试验中度不稳准, 恢复轮替动作重度笨拙, 闭目难立征(Romberg 征)阳性, 四肢腱反射亢进, 双侧 Babinski 征强阳性。简易智能状态检查量表(MMSE)评分 29 分。

辅助检查 (1)实验室检查: 血尿便常规、甲状腺功能试验、自身免疫性抗体、肿瘤标志物筛查均于正常值范围, 血清甘油三酯(TG)3.27 mmol/L(< 1.70 mmol/L)。(2)影像学及电生理学检查: 胸部 X 线、腹部 B 超未见明显异常, 心电图正常。头部 MRI 扫描可见双侧侧脑室增宽, 脑干、小脑呈轻度萎缩(图 1)。(3)基因检测: 分别采集患者及其父母外周静脉血各 5 ml, 进行第二代高通量测序[简称第二代测序技术(NGS), 北京金准基因科技有限责任公司], 测序结果与人类参考基因组序列(hg19)进行对比; 根据人群频率数据库[如千人基因组 III 期数据

库(<http://www.internationalgenome.org/>)、gnomAD r2.0.1 数据库(<http://gnomad-old.broadinstitute.org/>)、dbSNP 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)、HGMDpro 数据库专业版(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>)、ClinVar 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、dbNSFP3.5 数据库(<https://sites.google.com/site/jpopgen/>)]信息进行变异位点注释和分析。筛选人群频率 < 5% 且符合孟德尔遗传性疾病遗传规律的变异位点, 对致病性和疑似致病性变异位点进行 Sanger 测序验证, 根据家系共分离现象和变异序列同源性分析判断其致病性。结果显示, 患者存在 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G(p.Ile363Met)纯合错义突变, 其父母均携带该位点杂合突变(图 2)。检索 gnomAD r2.0.1 数据库、千人基因组 III 期数据库、dbSNP 数据库未见该突变位点的报道, 检索 HGMDpro 数据库和 ClinVar 数据库尚未收录该变异位点。经致病性分析和变异序列同源性分析, 疑似致病性变异, 符合美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)中等致病性证据(PM)1 和 2 级, 以及支持致病性证据(PP)3 级; 经表型相似性分析, 为高度相似。最终确诊为 SPAX2 型, 该家系证实为 SPAX2 型家系(图 3)。

治疗与随访 治疗以氯硝西泮 0.50 mg/晚、丙戊酸钠 500 mg/d、苯海索 1 mg/次(3 次/d)、明目地黄丸 6 g/次(3 次/d)口服为主, 同时辅助关节功能训练、平衡训练、移乘训练、步行训练等康复治疗。治疗 3 个月随访时, 自觉四肢无力症状有所减轻, 睡眠改善, 继续服用上述药物。此后每 3 个月随访一次, 病情平稳。目前继续行上述药物和康复治疗方案, 仍在随访中。

## 讨 论

SPAX2 型系 *KIF1C* 基因突变所致, 迄今文献仅报道 7 家系共 21 例患者<sup>[1-5]</sup>, 结合本文患者归纳其临床表型和基因型特点。2007 年, Bouslam 等<sup>[1]</sup>报告一近亲婚配的摩洛哥家系, 4 例罹患痉挛性共济失调, 均于 14 岁时出现构音障碍, 随后出现共济失调性步态、肌束颤动; 3 例表现为四肢轻度痉挛, 包括下肢腱反射亢进(2 例)、Babinski 征阳性(2 例)和远端肌萎缩(3 例); 2 例以水平性眼震为主要症状; 均无骨骼畸形、括约肌功能障碍、锥体外系症状、认知功能障碍; 经基因检测发现新的致病基因 *SAX2*, 根据该家系的发病特点、遗传模式和致病基因, 诊断

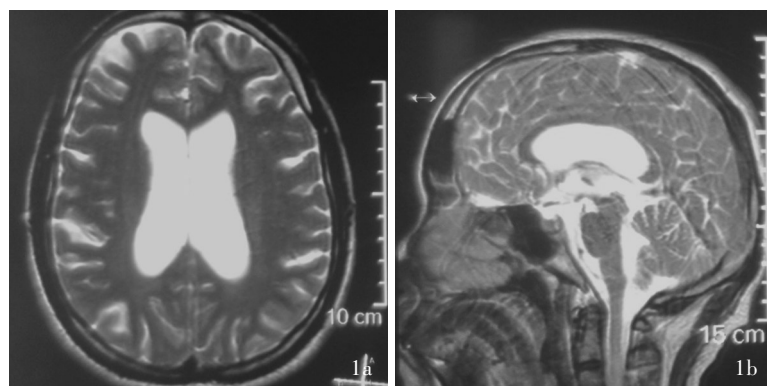


图 1 头部 MRI 检查 1a 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示双侧侧脑室增宽 1b 矢状位 T<sub>2</sub>WI 显示脑干、小脑轻度萎缩  
**Figure 1** Head MRI findings Axial T<sub>2</sub>WI showed widening of bilateral lateral ventricles (Panel 1a). Sagittal T<sub>2</sub>WI showed mild atrophy of brain stem and cerebellum (Panel 1b).

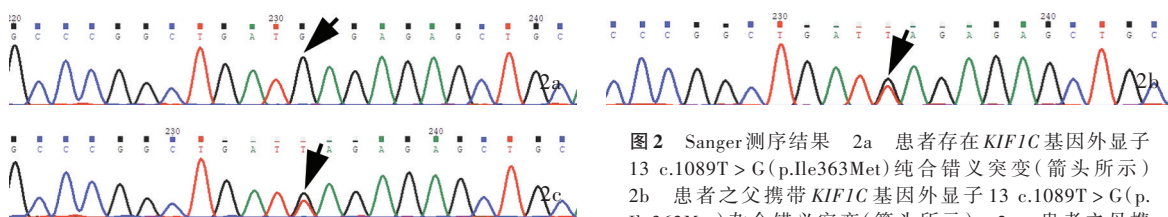


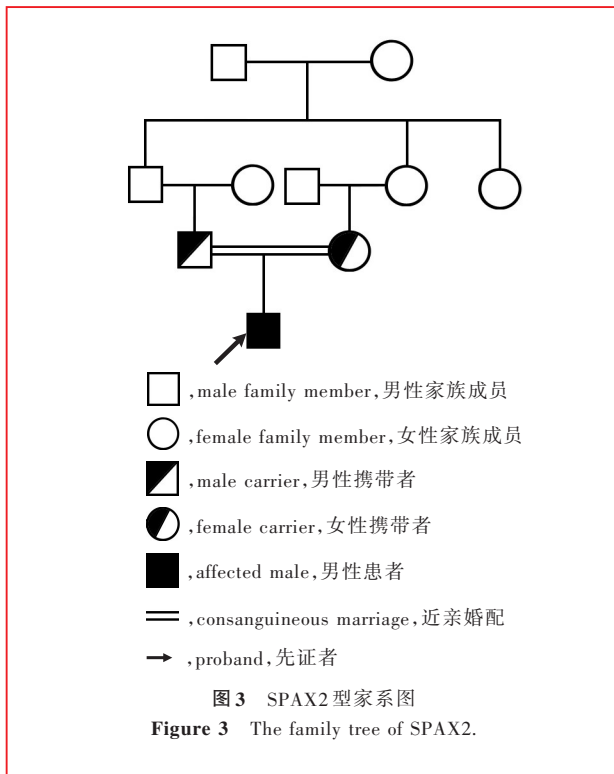
图 2 Sanger 测序结果 2a 患者存在 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) 纯合错义突变 (箭头所示) 2b 患者之父携带 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) 杂合错义突变 (箭头所示) 2c 患者之母携带 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) 杂合错义突变 (箭头所示)  
**Figure 2** Sanger sequencing The proband had a homozygous missense mutation in the exon 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) of *KIF1C* gene (arrow indicates, Panel 2a). The proband's father carried a heterozygous missense mutation in the exon 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) of *KIF1C* gene (arrow indicates, Panel 2b). The proband's mother carried a heterozygous missense mutation in the exon 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) of *KIF1C* gene (arrow indicates, Panel 2c).

为 SPAX2 型。与其他类型的遗传性痉挛性截瘫不同, SPAX2 型患者发病较早, 小脑症状与体征十分明显但锥体束征出现较晚, 主要以姿势性震颤、构音障碍、频繁跌倒为首发症状, 体格检查显示下肢痉挛、腱反射亢进、病理征阳性, 以及小脑性共济失调体征, 如共济失调、水平性眼震、头部震颤、辨距不准, 通常无认知功能障碍和深感觉障碍<sup>[2-5]</sup>。头部 MRI 表现无特异性, 可无明显异常, 亦可见白质异常和 (或) 小脑萎缩<sup>[1-5]</sup>。Dor 等<sup>[4]</sup> 报告 1 例 18 岁 SPAX2 型患者, 头部 MRI 未见明显的小脑萎缩征象, 因此认为痉挛性截瘫征象并非小脑直接病变所引起, 而是小脑传出通路或其与红核及丘脑连接病变所致结果。本文患者 MRI 可见侧脑室后角扩大, 脑干、小脑轻度萎缩, 是病变早期的特征性小脑体征, 与文献报道相似<sup>[1,3]</sup>。

本文患者 Sanger 测序显示存在 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G (p.Ile363Met) 纯合突变, 为错义突变, 分别来自其父母, 符合常染色体隐性遗传模式。Bouslam 等<sup>[1]</sup> 对 15 个痉挛性共济失调综合征家系进行全基因组测序 (WGS), 其中 4 个家系检出新的致病基因——*KIF1C* 基因。早在 1998 年, Ishikawa 等<sup>[6]</sup> 即开展对 *KIF1C* 基因进行克隆的遗传

学研究, 并通过辐射杂交分析将其定位于第 17 号染色体。有研究基于 *KIF1C* 基因序列 [GenBank 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>), 序列号: BC034993] 与基因组序列 (序列号: GRCh37) 的对比, 将 *KIF1C* 基因定位于染色体 17p13.2<sup>[7]</sup>。*KIF1C* 基因的转录本在其 3' 端含有数个重复元件, 编码的蛋白质包含 1103 个氨基酸, *KIF1C* mRNA 长度约为  $4.20 \times 10^3$  bp, 在心肌和骨骼肌中表达最为丰富。早在 1998 年, Dorner 等<sup>[8]</sup> 即通过间接免疫荧光法观察到 *KIF1C* 蛋白主要位于高尔基体。*KIF1C* 蛋白是高尔基体囊泡向内质网逆行转运所必需的蛋白质, 酪氨酸磷酸化是这种转运的调节因子, *KIF1C* 基因编码的驱动蛋白家族 (KIF) 是基于微管的运动蛋白<sup>[9-10]</sup>, 而 *KIF1C* 蛋白在分泌囊泡的逆行转运过程中发挥作用<sup>[11-12]</sup>。迄今已发现 *KIF1C* 基因有多种突变类型, 包括错义突变、无义突变、剪接突变或移码突变<sup>[1-12]</sup>。本文患者 *KIF1C* 基因外显子 13 c.1089T>G 突变, 导致异亮氨酸突变为蛋氨酸, 通过无义介导的 RNA 衰变机制使蛋白质产物表达缺失, 而且突变的致病性和保守性分析也提示该基因致病的可能性较大。

综上所述, 对于青少年期发病, 以共济失调、姿



势性震颤、下肢痉挛、腱反射亢进、肌无力等为主要表现，而且病情呈进行性加重的患者，应考虑 SPAX2 型的可能。SPAX2 型具有复杂的临床表型，遗传学和等位基因存在较大异质性，仔细询问病史、神经系统和影像学检查、采集详细的临床表型并结合基因检测，有助于明确诊断。

志谢 感谢北京金准基因科技有限责任公司张占辉给予的技术支持和帮助

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Bouslam N, Bouhouche A, Benomar A, Hanein S, Klebe S, Azzedine H, Di Giandomenico S, Boland - Auge A, Santorelli FM, Durr A, Brice A, Yahyaoui M, Stevanin G. A novel locus for autosomal recessive spasticataxia on chromosome 17p [J]. Hum Genet, 2007, 121(3/4):413-420.

[2] Caballero Oteyza A, Battaloglu E, Ocek L, Reichbauer J, Rebelo AP, Gonzalez MA, Zorlu Y, Ozes B, Timmann D, Bender B, Woehlke G, Züchner S, Schöls L, Schüle R. Motor protein mutations cause a new form of hereditary spastic paraplegia[J]. Neurology, 2014, 82:2007-2016.

[3] Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, Abdellateef M, Rosti B, Scott E, Mansour L, Masri A, Kayserili H, Al-Aama JY, Abdel-Salam GM, Karminejad A, Kara M, Kara B, Bozorgmehr B, Ben-Omran T, Mojahedi F, El Din

Mahmoud IG, Bouslam N, Bouhouche A, Benomar A, Hanein S, Raymond L, Forlani S, Mascaro M, Selim L, Shehata N, Al-Allawi N, Bindu PS, Azam M, Gunel M, Caglayan A, Bilguvar K, Tolun A, Issa MY, Schroth J, Spencer EG, Rosti RO, Akizu N, Vaux KK, Johansen A, Koh AA, Megahed H, Durr A, Brice A, Stevanin G, Gabrieli SB, Ideker T, Gleeson JG. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders[J]. Science, 2014, 343:506-511.

[4] Dor T, Cinnamon Y, Raymond L, Shaag A, Bouslam N, Bouhouche A, Gaussen M, Meyer V, Durr A, Brice A, Benomar A, Stevanin G, Schuelke M, Edvardson S. KIF1C mutations in two families with hereditary spastic paraparesis and cerebellar dysfunction[J]. J Med Genet, 2014, 51:137-142.

[5] Erlich Y, Edvardson S, Hodges E, Zenvirt S, Thekkat P, Shaag A, Dor T, Hannon GJ, Elpeleg O. Exome sequencing and disease-network analysis of a single family implicate a mutation in KIF1A in hereditary spastic paraparesis [J]. Genome Res, 2011, 21:658-664.

[6] Ishikawa K, Nagase T, Suyama M, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. X: the complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins in vitro[J]. DNA Res, 1998, 5:169-176.

[7] Yücel-Yılmaz D, Yücesan E, Yalınzöglü D, Oğuz KK, Sağiroğlu MŞ, Özbek U, Serdaroglu E, Bilgiç B, Erdem S, İşeri SA, Hanagasi H, Gürvit H, Özgül RK, Dursun A. Clinical phenotype of hereditary spastic paraplegia due to KIF1C gene mutations across life span[J]. Brain Dev, 2018, 40:458-464.

[8] Dorner C, Ciossek T, Müller S, Moller NP, Ullrich A, Lammers R. Characterization of KIF1C, a new Kinesin - like protein involved in vesicle transport from the Golgi apparatus to the endoplasmic reticulum [J]. J Biol Chem, 1998, 273:20267 - 20275.

[9] Lawrence CJ, Dawe RK, Christie KR, Cleveland DW, Dawson SC, Endow SA, Goldstein LS, Goodson HV, Hirokawa N, Howard J, Malmberg RL, McIntosh JR, Miki H, Mitchison TJ, Okada Y, Reddy AS, Saxton WM, Schliwa M, Scholey JM, Vale RD, Walczak CE, Wordeman L. A standardized kinesin nomenclature[J]. J Cell Biol, 2004, 167:19-22.

[10] Watters JW, Dewar K, Lehoczy J, Boyartchuk V, Dietrich WF. Kif1C, a kinesin - like motor protein, mediates mouse macrophage resistance to anthrax lethal factor [J]. Curr Biol, 2001, 11:1503-1511.

[11] Schlager MA, Kapitein LC, Grigoriev I, Burzynski GM, Wulf PS, Keijzer N, Graaff ED, Fukuda M, Shepherd LT, Akhmanova A, Hoogenraad CC. Pericentrosomal targeting of Rab6 secretory vesicles by Bicaudal-D-related protein 1 (BICDR-1) regulates neuritogenesis[J]. EMBO J, 2010, 29:1637-1651.

[12] Duchesne A, Vaiman A, Frah M, Floriot S, Legoueix-Rodriguez S, Desmazières A, Fritz S, Beauvallet C, Albaric O, Venot E, Bertaud M, Saintilan R, Guatteo R, Esquerré D, Branchu J, Fleming A, Brice A, Darios F, Vilotte JL, Stevanin G, Boichard D, El Hachimi KH. Progressive ataxia of Charolais cattle highlights a role of KIF1C in sustainable myelination[J]. PLoS Genet, 2018, 14:E1007550.

(收稿日期:2019-05-09)