

脊髓小脑性共济失调 6 型一家系

杨云鹏 刘佳 王鲁宁

【关键词】 脊髓小脑共济失调； 基因扩增； 系谱； 病例报告

【Key words】 Spinocerebellar ataxias; Gene amplification; Pedigree; Case reports

Clinical and imaging features of a pedigree with spinocerebellar ataxia type 6

YANG Yun-peng¹, LIU Jia², WANG Lu-ning³

¹Department of Neurology, Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali 671000, Yunnan, China

²Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

³Department of Neurology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Jia (Email: jason-liu1984@163.com)

Conflicts of interest: none declared

先证者 女性, 41 岁。主因头晕、行走不稳、言语不清 4 年并进行性加重 2 年, 于 2016 年 5 月 21 日入院。患者 4 年前无明显诱因出现头晕、步态不稳、步基增宽等症状, 但尚能独立行走, 同时伴有言语不清, 语调、语速改变, 近 2 年来不仅新增饮水呛咳, 而且上述症状呈进行性加重, 多次于外院就诊, 均以脑供血不足而予血塞通、天麻素等药物治疗, 但病情仍不断进展, 为求进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊, 门诊以头晕原因待查收入神经内科。自患病以来, 精神稍差, 睡眠可, 饮食正常, 大小便正常, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 既往身体健康, 否认特殊慢性疾病病史, 父母非近亲婚配。其父现年 73 岁, 身体健康, 其母 71 岁, 于 33 岁出现行走不稳症状; 另有兄弟姊妹 5 人, 除三兄 30 岁时死于车祸, 长兄目前尚未发病, 其余 3 人中二姐现年 51 岁、四兄 43 岁、六弟 39 岁, 均于 36 岁时出现与先证者相类似的状况; 先证者母亲及二姐因下肢运动障碍失去行走能力。

诊断及治疗经过 入院后体格检查: 神志清楚, 对答切题, 呈爆破性语言, 双眼各向活动正常,

可见粗大的水平眼震。行走时步基增宽, 四肢肌力正常, 肌张力减低; 双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、跟-膝-腱反射存在。双侧指鼻试验欠稳准, 双侧快复轮替试验笨拙, 跟-膝-胫试验欠稳准, 直线行走不能, Romberg 征阳性, 肌回缩实验(反击征)阳性。双上肢意向性震颤。双侧掌颌反射阳性, 右侧 Babinski 征阳性, 左侧 Babinski 征、双侧 Chaddock 征阴性。深浅感觉正常, 脑膜刺激征阴性。洼田饮水试验 2 级。神经功能量表检查: 经征得先证者及其母、二姐、四兄、六弟知情同意, 均于我院接受国际协作共济失调评价量表(ICARS)检查, 检查结果显示: 总评分分别为 44、84、64、26 和 25, 其中姿势和步态障碍静态评分为 18、32、26、9 和 8, 动态肢体协调评分为 21、44、30、13 和 13, 语言障碍评分为 3、4、4、2 和 2, 眼球运动障碍评分为 2、4、4、2 和 2(表 1)。先证者实验室各项检查指标均无明显异常。心脏、颈部血管及腹部彩超检查无异常发现。影像学检查: 先证者 T₂WI 平扫显示小脑萎缩, 以小脑蚓部明显, 脑干轻度萎缩(图 1a)。根据家族史分别对先证者之母、二姐、四兄、六弟进行 MRI 检查, 其四兄及六弟既往保存有完整的 MRI 检查资料, 亦呈小脑萎缩表现(图 1b, 1c)。结合先证者家族史、临床特征、影像学检查结果, 考虑遗传性共济失调疾病, 且符合常染色体显性遗传性疾病遗传特点。在征得先证者及其子女, 家族中其父母、长兄及其子、二姐及其女、三兄之子女、四兄及其子、六弟及其子女共 16 人知情同意, 采集静脉血 5 ml, 采

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.009

作者单位: 671000 云南省大理白族自治州人民医院神经内科(杨云鹏); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(刘佳); 100853 北京, 解放军总医院第二医学中心神经内科(王鲁宁)

通讯作者: 刘佳, Email: jason-liu1984@163.com

表 1 SCA6 型家系 ICARS 量表检查结果

Table 1. Results of ICARS scale of SCA6 pedigree

患者	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	ICARS 量表				总评分
			姿势与步态障碍静态评分 (共 34)	动态肢体协调性评分 (共 52)	语言障碍评分 (共 8)	眼球运动障碍评分 (共 6)	
先证者	41	37	18	21	3	2	44
母亲	71	33	32	44	4	4	84
二姐	51	36	26	30	4	4	64
四兄	43	36	9	13	2	2	26
六弟	39	36	8	13	2	2	25

ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale, 国际协作共济失调评价量表

用聚合酶链反应(PCR)联合毛细管电泳(CE)法对临床常见脊髓小脑性共济失调(SCA)1、2、3、6、7、12、17 型,以及齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)等常染色体显性遗传性共济失调(ADCA)亚型进行基因检测(北京金准基因科技有限责任公司),结果显示:先证者(Ⅱ9)CACNA1A 基因的 1 个等位基因 CAG 拷贝数超出正常范围,为 23 次;家族中先证者之母(Ⅰ2)、二姐(Ⅱ3)、四兄(Ⅱ7)、先证者之女(Ⅲ9)、六弟(Ⅱ11)及其子(Ⅲ)11 共 6 人存在 CACNA1A 基因 CAG 重复扩增,扩增次数均超出正常范围,为 23 次,符合 SCA6 型致病特点,该家系明确为 SCA6 型家系(图 2)。治疗原则以营养神经、促进神经细胞代谢为主,予以胞二磷胆碱 0.50 g/d 静脉滴注、辅酶 Q10 口服 10 mg/次(3 次/d)、丁苯酞口服 200 mg/次(3 次/d)。患者共住院 10 天,出院时头晕、行走不稳、构音障碍等症状无明显改善,出院后继续口服胞二磷胆碱 200 mg/次(3 次/d)和银杏叶提取物 40 mg/次(3 次/d)。3 个月复诊时,症状与体征仍如前。

讨 论

遗传性共济失调是一大类具有高度临床和遗传异质性、病死率和病残率均较高的遗传性神经系统退行性疾病,占神经系统遗传性疾病的 10%~15%^[1]。遗传性共济失调多于成年期(>30 岁)发病,以小脑性共济失调为主要特征,表现为平衡障碍、进行性肢体协调运动障碍、步态不稳、构音障碍、眼球运动障碍等,同时可伴有舞蹈症、帕金森样症状、肌张力障碍等锥体外系症状^[2],以及锥体系、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。

本文家系三代共 16 人接受基因检测,其中先证者母亲、二姐、四兄、六弟及其子、先证者及其女共 7 例存在 CACNA1A 基因变异,其中先证者及其母、二姐、四兄、六弟共 5 例已经出现不同程度的小脑性共济失调症状,发病年龄为 33~37 岁,该家系第三代 2 例 CACNA1A 基因变异携带者年龄 <18 岁(分别为 9 岁和 12 岁),目前尚无临床症状,符合成年期发病之特点。与其他 SCA 类型相比,SCA6 型发病较晚。本文家系中 5 例患者均接受 ICARS 量表检查,该量表是半量化的神经功能评价量表,可以描述和定量评价典型的小脑性共济失调症状,包括姿势和步态障碍评分、动态功能评分、语言障碍、眼球运动障碍评分,总分为 100,评分越高,提示协调功能障碍越严重,本文家系中以先证者母亲 ICARS 量表评分最高,其次为其二姐、先证者、四兄、六弟,5 例患者的评分均与其病程相关。该家系患者语言障碍和眼球运动障碍相对步态障碍、肢体协调症状要轻,且均以步态异常为首发症状并进行性加重,其中年龄较大的先证者之母及其二姐目前已不能独立行走,提示 SCA6 型病例大多以步态共济失调发病且可导致严重残疾。研究表明,SCA6 型患者在临床症状出现之前即已存在选择性步态障碍,其步态障碍对疾病进展具有较高的敏感性^[3],且平衡障碍与其疾病严重程度呈正相关,是 SCA6 型临床综合征进展的特征性表现^[4]。本文先证者洼田饮水试验为 2 级,家系中所有患者均无明显吞咽困难、饮水呛咳主诉。来自日本的一项研究表明,SCA6 型患者所表现的吞咽困难通常比 SCA3 型轻,该研究经对 14 例 SCA6 型患者进行反复的荧光透视检查(videofluoroscopic examinations)发现,其吞咽困难总体进展十分缓慢^[5]。国内文献曾报道 SCA6 型两家

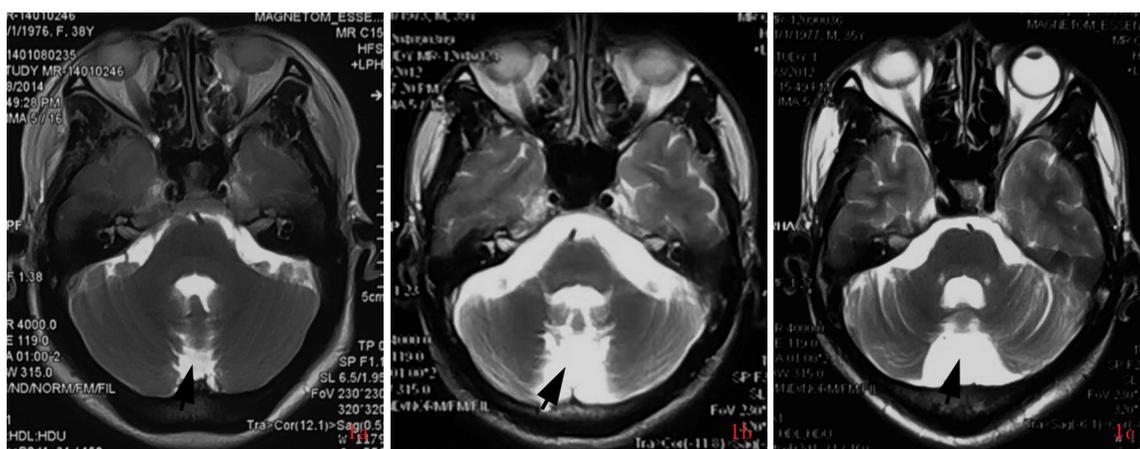


图 1 头部横断面 T₂WI 显示小脑萎缩,以小脑蚓部明显;脑干轻度萎缩(箭头所示) 1a 先证者 1b 先证者四兄 1c 先证者六弟

Figure 1 Brain imaging showed cerebellar atrophy on axial T₂WI, especially in vermis and mild atrophy in brainstem (arrows indicate) The proband (Panel 1a). The fourth brother of the proband (Panel 1b). The sixth brother of the proband (Panel 1c).

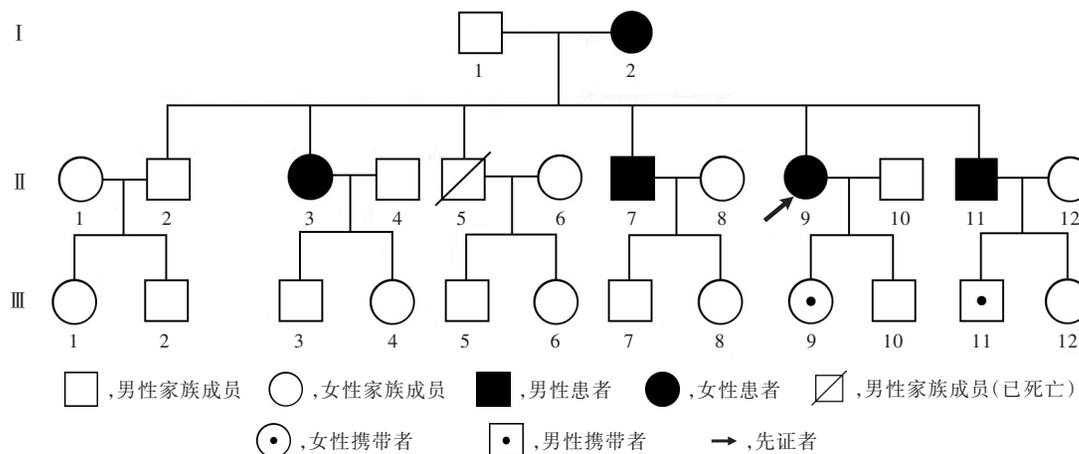


图 2 SCA6 型家系图

Figure 2 The SCA6 pedigree of three generations of the patient's family.

系临床表现特点:(1)遗传早现现象。(2)于中年期发病,病程进展缓慢,症状相对较轻。(3)躯干和(或)肢体共济失调。(4)慢眼活动。(5)假性延髓麻痹。(6)眼震。(7)意向性震颤。(8)腱反射减弱或活跃。(9)病理征阴性。(10)头部 MRI 显示小脑萎缩,而脑干基本正常^[6]。本文家系临床特点与上述基本相似,但也存在一些差异,本文家系未见明显的遗传早现现象,头部 MRI 可见小脑萎缩,以小脑蚓部明显,脑干轻度萎缩;且病理征呈阳性。国外也有文献报道,SCA6 型患者小脑蚓部萎缩较半球更为严重,且可累及脑干,类似于橄榄脑桥小脑萎缩(OPCA)改变^[7]。本文首次报告我国云南省大理白族自治州 SCA6 型家系且病例数较多,共 16 人行 SCA1、2、3、6、7、12、17,以及 DRPLA 亚型相关基因

检测,其中 7 例 *CACNA1A* 基因存在异常扩增,为大理地区遗传性共济失调流行病学研究奠定了基础。

SCA6 型目前尚无有效的治疗药物,临床上仍以对症和支持治疗为主,主要目的是减轻症状、延缓病情进展,改善日常生活自理能力。主要治疗药物包括神经保护剂辅酶 Q10、艾地苯醌、利鲁唑等,虽然这些药物的神经保护效果尚有待证实,但有研究显示,利鲁唑具有改善遗传性共济失调患者运动障碍症状的作用^[8-9]。对症治疗药物包括丁螺环酮、坦度螺酮,可改善患者共济失调症状;左旋多巴及其复合制剂、苯海索、金刚烷胺等则用于改善锥体外系症状。非药物治疗主要包括神经康复、经颅磁刺激、心理治疗等。此外,基因治疗和干细胞移植亦具有广阔的应用前景,尚待进一步研发。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Tang BS, Jiang H. Study on diagnosis and treatment of hereditary ataxia[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 12:266-274.[唐北沙, 江泓. 遗传性共济失调诊断与治疗专家策略[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:266-274.]
- [2] Liu J, Wang LN. Classification, differential diagnoses and therapy in patients with chorea[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2019, 58:689-692.[刘佳, 王鲁宁. 舞蹈症的临床分类和诊疗思路[J]. 中华内科杂志, 2019, 58:689-692.]
- [3] Rochester L, Galna B, Lord S, Mhiripiri D, Eglon G, Chinnery PF. Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6[J]. Mov Disord, 2014, 29:252-255.
- [4] Bunn LM, Marsden JF, Giunti P, Day BL. Stance instability in spinocerebellar ataxia type 6[J]. Mov Disord, 2013, 28:510-516.
- [5] Isono C, Hirano M, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y. Progression of dysphagia in spinocerebellar ataxia type 6[J]. Dysphagia, 2017, 32:420-426.
- [6] Xu B, Tang BS, Zhang YH, Jiang H, Guo JF, Liu XM, Tang JG, Shen L. Analysis of the clinical features and genetic mutation of spinocerebellar ataxia type 6 from Chinese kindreds [J]. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2006, 19:81-83.[许波, 唐北沙, 张玉虎, 江泓, 郭纪锋, 刘小民, 汤建光, 沈璐. 脊髓小脑型共济失调6型患者的临床特征及基因突变分析[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19:81-83.]
- [7] Jiang H, Tang BS, Xu HW, Shen L, Liang CH, Li XH, Duan HX. Comparative study of SPECT and MRI in examining 20 patients with olivopontocerebellar atrophy [J]. Zhonghua He Yi Xue Za Zhi, 2001, 21:87-88.[江泓, 唐北沙, 许宏伟, 沈璐, 梁昌华, 李新辉, 段华新. 橄榄桥脑小脑萎缩 SPECT 脑显像和 MRI 对比研究[J]. 中华核医学杂志, 2001, 21:87-88.]
- [8] Liu J, Wang LN. Mitochondrial enhancement for neurodegenerative movement disorders: a systematic review of trials involving creatine, coenzyme Q10, idebenone and mitoquinone[J]. CNS Drugs, 2014, 28:63-68.
- [9] Liu J, Wang LN. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis[J]. Drug Deliv, 2018, 25:43-48.

(收稿日期:2021-01-12)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

实时定量聚合酶链反应

quantitative real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)

酸性 α 葡萄糖苷酶 acid α -glucosidase(GAA)

髓过氧化物酶 myeloperoxidase(MPO)

碳质子磁共振波谱

carbon proton magnetic resonance spectroscopy(^{13}C -MRS)

糖原贮积病 glycogen storage disease(GSD)

糖原贮积病 II 型 glycogen storage disease type II (GSD II)

特发性震颤 essential tremor(ET)

体素内不相干运动成像 intravoxel incoherent motion(IVIM)

铜蓝蛋白 ceruloplasmin(CP)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

 α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn) ^{18}F -脱氧葡萄糖 ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose(^{18}F -FDG)

晚发型帕金森病 late-onset Parkinson's disease(LOPD)

腕管综合征 carpal tunnel syndrome(CTS)

无特定病原体 specific pathogen free(SPF)

细胞程序性死亡蛋白 1

programmed cell death protein 1(PD1)

细胞程序性死亡蛋白配体 1

programmed cell death protein ligand 1(PDL1)

细胞角蛋白 cytokeratin(CK)

T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3

T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3

(TIM-3)

细胞黏附分子 cell adhesion molecule(CAM)

细胞色素 C 氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)

下肢神经损伤评分

Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs(NIS-LL)

先天性肌病 congenital myopathies(CMs)

线粒体病 mitochondrial disease(MD)

线粒体脑肌病 mitochondrial encephalomyopathy(ME)

腺苷酸环化酶 adenylate cyclase(AC)

相对各向异性 relative anisotropy(RA)

小白菊内酯 parthenolide(PTL)

小干扰 RNA small interference RNA(siRNA)

小纤维神经病 small fiber neuropathy(SFN)

信号转导与转录激活因子 3

signal transducer and activator of transcription 3(STAT3)

Becker 型肌营养不良症 Becker muscular dystrophy(BMD)

Duchenne 型肌营养不良症

Duchenne muscular dystrophy(DMD)

兴奋性氨基酸转运体 2

excitatory amino acid transporter 2(EAAT2)

血管生成素基因 angiogenin(ANG)

血氧水平依赖 blood oxygenation level-dependent(BOLD)

血氧水平依赖性功能磁共振成像

blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging(BOLD-fMRI)

眼咽型肌营养不良症

oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)