

以痉挛性截瘫为首发症状的早发型家族性阿尔茨海默病 3 型一家系

李海江 王朝东

【摘要】 目的 总结以痉挛性截瘫为首发症状的早发型家族性阿尔茨海默病(EOFAD)3 型一家系临床表现及基因变异特征。方法与结果 首都医科大学宣武医院 2021 年 3 月 30 日收治 1 例以痉挛性截瘫为首发症状的 29 岁男性患者,头部 MRI 显示双侧额叶皮质下和颞叶多发缺血灶,胸椎 MRI 呈轻度萎缩性改变。追问病史,患者之父首发症状与之相似且迅速进展,表现为痉挛性瘫痪、言语障碍、认知功能障碍和精神行为异常,发病至死亡时间 7 年,呈相对恶性病程。全外显子组测序(WES)显示患者存在 *PSEN1* 基因外显子 7 c.668A>G(p.Gln223Arg)错义突变,经 Sanger 测序验证其母和其姐未携带该变异,推测该变异源自其父,根据美国医学遗传学和基因组学会分级该突变位点为可能致病。患者诊断为痉挛性截瘫,该家系诊断为 EOFAD3 型家系。结论 *PSEN1* 基因外显子 7 c.668A>G(p.Gln223Arg)错义突变为该家系致病性变异,导致以痉挛性截瘫为首发症状的罕见 EOFAD3 型,详细的家系调查结合 WES 测序有助于提高疾病诊断率。

【关键词】 阿尔茨海默病; 截瘫; 基因; 突变,误义; 系谱

A pedigree of early-onset familial Alzheimer's disease type 3 with spastic paraplegia as the primary manifestation

LI Hai-jiang, WANG Chao-dong

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Chao-dong (Email: cdongwang01@126.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical and genetic mutation characteristics of a family of early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD) type 3 with spastic paraplegia as the first symptom. **Methods and Results** A 29-year-old male patient with spastic paraplegia as the first symptom was admitted to Xuanwu Hospital, Capital Medical University on March 30, 2021. Head MRI showed multiple ischemic foci in bilateral subfrontal cortex and bilateral temporal lobes. Thoracic MRI showed mild atrophic changes. Follow-up medical history showed the first symptom of the his father were similar and progressed rapidly, including spastic paralysis, speech disorders, dementia, and mental and behavioral abnormalities. The duration from onset to death was 7 years, showing a relatively malignant course. Whole exome sequencing (WES) revealed a missense mutation of *PSEN1* gene exon 7 c.668A>G (p.Gln223Arg) in the patient. The results of Sanger sequencing showed the mother and sister of the patient did not carry this mutation, and it was speculated the mutation came from the father of the patient. According to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), the above mutation was classified as likely pathogenic (PS3 + PM2 + PS4_Moderate). The patient was diagnosed with spastic paraplegia, and the family was diagnosed with EOFAD3. **Conclusions** A missense mutation of *PSEN1* gene exon 7 c.668A>G (p.Gln223Arg) was identified, which was the pathogenic variant of this family, resulting in a rare EOFAD3 with spastic paraplegia as the first symptom, detailed family investigation combined with WES would help improve the efficiency of early diagnosis.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.014

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171412);云南省重大科技专项计划(项目编号:202102AA100061);昆明医科大学—云南省科技厅联合专项(项目编号:202201AY070001-090)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科[李海江(现在昆明医科大学第一附属医院神经内科,邮政编码:650032)]

通讯作者:王朝东,Email:cdongwang01@126.com

【Key words】 Alzheimer disease; Paraplegia; Genes; Mutation, missense; Pedigree

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82171412), Major Science and Technology Special Project of Yunnan (No. 202102AA100061), and Kunming Medical University and Yunnan Provincial Department of Science and Technology Joint Special Project (No. 202201AY070001-090).

Conflicts of interest: none declared

早发型家族性阿尔茨海默病(EOFAD)是一种以早发性痴呆(发病年龄 < 65 岁)和痴呆家族史为特征的疾病,较散发性阿尔茨海默病,具有多种非认知功能障碍的神经系统症状与体征、病情进展更迅速等特点^[1-3]。EOFAD 主要与 *PSEN1*、*PSEN2* 和 *APP* 基因变异相关,不同基因变异导致的临床表型不同,EOFAD1 型与 *APP* 基因变异相关、EOFAD3 型与 *PSEN1* 基因变异相关、EOFAD4 型与 *PSEN2* 基因变异相关,临床诊断困难^[4-8]。遗传性痉挛性截瘫(HSP)是以皮质脊髓束进行性退行性变为特征的上运动神经元疾病,发病隐匿,进展缓慢,呈相对良性病程,通常发病 20 年后丧失独立行走能力、30 年后依赖轮椅^[9-11],分为单纯型和复杂型。其中,复杂型遗传性痉挛性截瘫临床可以表现为认知功能障碍、癫痫发作、精神障碍和周围神经病变等,与 EOFAD 早期鉴别诊断困难。本文回顾总结首都医科大学宣武医院神经内科诊断与治疗的以痉挛性截瘫为首发症状的 EOFAD3 型一家系的临床和基因变异特征,以期提高临床医师对疾病的认识,减少误诊及漏诊。

病例资料

先证者(Ⅱ3) 男性,29 岁,因双下肢僵硬、行走缓慢 5 个月,于 2021 年 3 月 30 日入院。患者入院前 5 个月在工作中被同事发现行走姿势异常,行走缓慢,患者自觉双下肢僵硬,以左下肢显著,行走时双下肢不协调,无晨轻暮重、肢体麻木无力、肌肉跳动感、胸腹部束带感等,无意识障碍、反应变慢、记忆力减退、肢体抽搐等。症状进行性加重,2 个月前(2021 年 1 月)出现行走拖曳,影响工作,外院头颈部 MRI 检查显示双侧额颞叶皮质下多发异常信号影,考虑缺血性改变,颈椎生理曲度变直,C₅₋₆椎间盘轻度后凸,临床诊断为痉挛性截瘫,予巴氯芬 5 mg/次、3 次/d 口服,症状无明显缓解。为求进一步诊断与治疗,至我院就诊。患者既往身体健康;出生史和生长发育正常,否认围生期产伤史和窒息史,各项

生长发育指标与同龄儿童无异常,智力可,初中学历,小学和初中学习成绩较差;预防接种史不详,否认毒物和有害化学物质接触史。祖籍河北省河间市,父母非近亲婚配并育有一女一子,其母和其姐身体健康;其父(Ⅰ3)有类似病史,呈相对恶性病程:28 岁出现双下肢僵硬、行走不稳并进行性加重,33 岁无法独立行走(卧床)并逐渐出现言语障碍、认知功能障碍、精神行为异常和大小便障碍,不能生活自理、自主进食,35 岁死亡(死于肺部感染和营养不良);患者育有一女(5 岁),其姐育有一子(8 岁),均身体健康。

诊断与治疗经过 入院后神经系统查体:神志清楚,语言流利,高级皮质功能初测正常,脑神经检查正常;双上肢肌力和肌张力正常,双下肢肌力正常、肌张力增高;双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准,双下肢痉挛步态;双侧针刺觉对称存在,触觉、温度觉和深感觉检查正常;双上肢腱反射活跃,双下肢腱反射亢进,引出持续性髌阵挛和踝阵挛,下颌反射亢进,左上肢 Rossolimo 征阳性,左下肢 Babinski 征、Chaddock 征阳性,脑膜刺激征阴性。简易智能状态检查量表(MMSE)评分 29 分,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 26 分。实验室检查:血尿便常规、血液生化、凝血功能、甲状腺功能、血清叶酸、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、乳酸(Lac)、铜蓝蛋白(CP)、同型半胱氨酸(Hcy)、抗核抗体(ANA)谱、狼疮抗凝物(LAC)、抗髓过氧化物酶(MPO)抗体、抗蛋白酶 3(PR3)抗体、乙肝五项、丙型肝炎病毒抗体、梅毒螺旋体特异性抗体(TPHA)、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、肿瘤标志物筛查均于正常值范围;腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,常规、生化和免疫球蛋白均于正常值范围,结核分枝杆菌、细菌和真菌涂片无异常;血清和脑脊液寡克隆区带阴性,血清和脑脊液抗神经元抗体谱、自身免疫性脑炎抗体谱、中枢神经系统脱髓鞘疾病抗体[抗水通道蛋白 4(AQP4)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)、髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体]均呈阴性;血尿

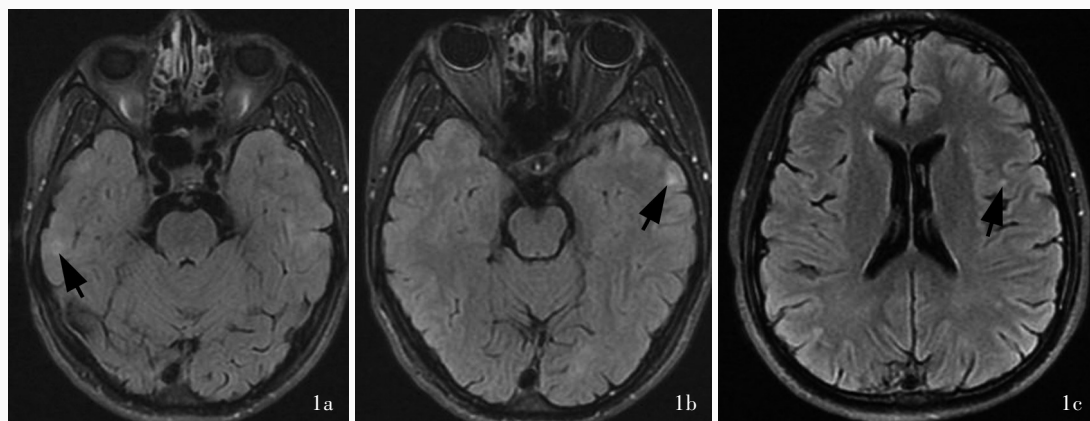


图1 头部横断面FLAIR成像显示,双侧额叶皮质下、双侧颞叶多发缺血灶(箭头所示) 1a 鞍上池及视交叉层面 1b 中脑层面 1c 侧脑室层面

Figure 1 Head axial FLAIR showed multiple ischemic foci in bilateral subfrontal cortex and bilateral temporal lobe (arrows indicate). Supratentorial level (Panel 1a). Mesencephalic level (Panel 1b). Lateral ventricle level (Panel 1c).

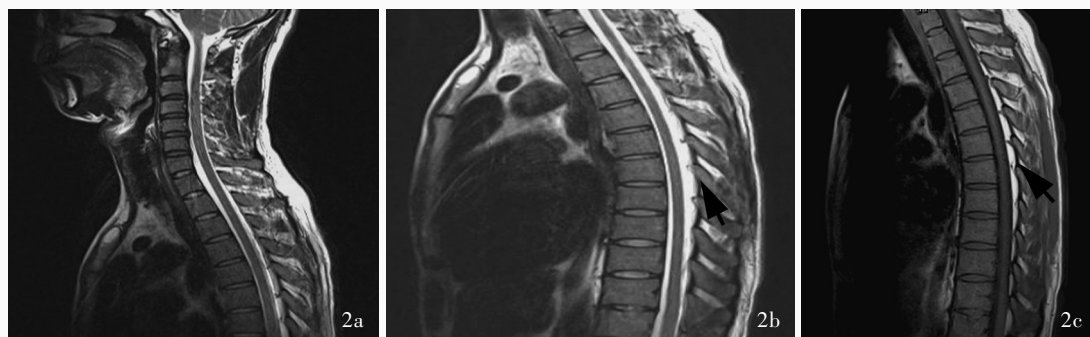


图2 脊椎MRI检查所见 2a 颈椎矢状位T₂WI显示髓内无明显异常 2b 胸椎矢状位T₁WI显示,胸髓轻度萎缩性改变(箭头所示) 2c 胸椎矢状位T₂WI显示,胸髓轻度萎缩性改变(箭头所示)

Figure 2 Spinal MRI findings Sagittal T₂WI of cervical spine showed no obvious abnormality (Panel 2a). Sagittal T₁WI (Panel 2b) and T₂WI (Panel 2c) of thoracic spine showed mild atrophic changes in thoracic spinal cord (arrows indicate).

有机酸于正常值范围。影像学检查:头部MRI显示双侧额叶皮质下、双侧颞叶多发缺血灶(图1);颈椎MRI未见明显异常(图2a);胸椎MRI呈轻度萎缩性改变,髓内未见异常信号(图2b,2c)。神经电生理检测:四肢神经传导速度(NCV)检查正常,F波、H反射未见异常,右侧胸锁乳突肌、右侧椎旁T₉和T₁₀呈神经源性损害。基因检测(2021年4月1日):采集患者及其母、其姐肘静脉血各4 ml,送检北京元码医学检验实验室行全外显子组测序(WES),并行Sanger测序验证,WES测序显示患者存在*PSEN1*基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg)错义突变;进一步Sanger测序验证其母和其姐未携带该突变位点(图3)。根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级,该突变位点为可能致病(PS3+PM2+PS4_Moderate)。综合患者临床表现、阳性家族史和基因检测结果,最终明确诊断为痉挛性截瘫;该家

系诊断为EOFAD3型家系,追溯该家系3代共8名家族成员,其中2名(先证者及其父)发病,呈常染色体显性遗传模式(图4)。患者住院期间予以巴氯芬10 mg/次(3次/d)、辅酶Q10 20 mg/次(3次/d)、甲钴胺500 μg/次(3次/d)、维生素B₁ 10 mg/次(3次/d)口服。共住院13天,出院后1年电话随访,逐渐出现记忆力减退,尤以近事记忆减退显著,伴日常生活活动能力、学习能力、工作能力和社交能力明显减退,遂加用多奈哌齐5 mg/晚以改善认知功能,2个月后增量至10 mg/晚并长期维持。多奈哌齐治疗后6个月电话随访,认知功能改善不明显,认知功能障碍亦无明显进展。

讨 论

本文先证者为青年男性,发病隐匿,首发症状为痉挛性截瘫,发病1年后出现认知功能障碍;其父

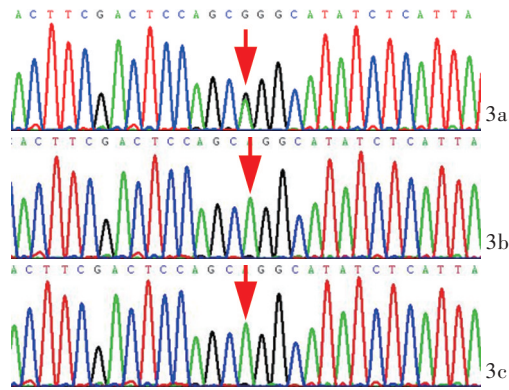


图3 Sanger测序所见 3a 先证者携带 *PSEN1* 基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg) 错义突变(箭头所示) 3b 先证者之母未携带 *PSEN1* 基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg) 错义突变(箭头所示) 3c 先证者之姐未携带 *PSEN1* 基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg) 错义突变(箭头所示)

Figure 3 Sanger sequencing findings The proband carried a missense mutation of c.668A>G (p. Gln223Arg) in exon 7 of *PSEN1* gene (arrow indicates, Panel 3a). The mother (Panel 3b) and sister (Panel 3c) of the proband did not carry the missense mutation of c.668A>G (p. Gln223Arg) in exon 7 of *PSEN1* gene (arrows indicate).

- , 男性患者, 已死亡 (I 1 为先证者之父)
- , 女性家族成员 (I 2 为先证者之母, II 1 为先证者之姐, II 4 为先证者之妻, III 2 为先证者之女)
- , 男性家族成员 (II 2 为先证者姐夫, III 1 为先证者外甥)
- , 男性患者 →, 先证者

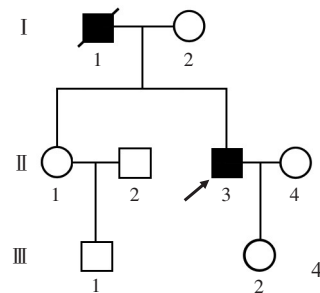


图4 *PSEN1* 基因变异致 EOFAD3 型一家系
Figure 4 The pedigree of EOFAD3 caused by *PSEN1* gene.

首发症状与之相似并快速进展,发病后5年无法独立行走(卧床),丧失日常生活活动能力和工作能力,随后出现言语障碍、认知功能障碍、精神行为异常和大小便障碍,发病至死亡时间7年,呈相对恶性病程。结合临床表现和阳性家族史,排除神经系统炎症性、免疫性、变性疾病,颅脑创伤和脊髓损伤,中枢神经系统肿瘤后,临床首先考虑常染色体显性遗传性痉挛性截瘫,但先证者之父的病程与典型遗传性痉挛性截瘫不同,引起我们的高度重视。鉴于原发性侧索硬化(PLS)、脊髓小脑共济失调(SCA)等多种遗传性疾病均可导致痉挛性截瘫表型,针对某些疾病的基因筛查策略极易漏诊、误诊,故行WES测序,结果显示先证者存在 *PSEN1* 基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg)杂合错义突变,根据ACMG分级该突变位点为可能致病;先证者之母和姐表型正常,经Sanger测序验证未携带 *PSEN1* 基因致病性变异,提示该家系存在共分离现象,并推测该变异遗传自其父。截至本文撰写时,先证者诊断为痉挛性截瘫伴认知功能障碍,该家系诊断为 EOFAD3 型家系。然而,该家系的临床表型与既往文献报道的 EOFAD 不同^[12],痉挛性截瘫发生于认知功能障碍前,导致早期诊断困难,临床极易误诊为复杂型遗

传性痉挛性截瘫。

神经元 tau 蛋白沉积是阿尔茨海默病及相关 tau 蛋白病的重要病理学特征^[13]。本文先证者早期仅以单纯痉挛性截瘫为主要表现,MMSE 和 MoCA 评分无明显异常,临床考虑遗传性痉挛性截瘫可能性大,故住院期间未行阿尔茨海默病相关脑脊液 β-淀粉样蛋白(Aβ)、总 tau 蛋白(t-tau)、磷酸化 tau 蛋白(p-tau)等测定。患者颈椎 MRI 未见髓内异常;胸椎 MRI 仅见轻度萎缩,无明显髓内异常。神经电生理检测显示右侧胸锁乳突肌、右侧椎旁 T₉ 和 T₁₀ 呈神经源性损害,提示颈髓和胸髓均存在神经源性损害。头部 MRI 显示双侧额叶皮质下、双侧颞叶多发缺血灶,提示 *PSEN1* 基因变异致 EOFAD 早期可有额颞叶皮质及皮质下受累,这可能是患者后期发生认知功能障碍的重要原因。¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) PET 在痴呆早期诊断中具有重要意义,脑结构损害前即已发生葡萄糖代谢降低^[14-16]。但遗憾的是,后续随访中患者拒绝完善¹⁸F-FDG PET 检查,无法了解其病程早期神经元代谢变化。

目前批准治疗阿尔茨海默病的药物包括胆碱酯酶抑制药和 N-甲基 D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断药两大类,仅对症状有效,而无法治愈或预防疾

病^[17-20]。本文先证者予巴氯芬 10 mg/次(3 次/d)并长期服用以改善双下肢痉挛;出院后随访过程中逐渐出现认知功能障碍,及时加用多奈哌齐 5 mg/晚,2 个月后增量至 10 mg/晚并长期维持以改善认知功能,阻止痴呆进展;多奈哌齐治疗后 6 个月随访,认知功能障碍无明显加重。

EOFAD3 型发病较早,进展迅速,首发症状不典型,基因检测具有重要诊断价值^[21]。本文报告 EOFAD3 型一家系,痉挛性截瘫发生于认知功能障碍之前,经基因检测证实存在 *PSEN1* 基因外显子 7 c.668A > G(p.Gln223Arg) 错义突变,该突变位点导致以痉挛性截瘫为首发症状的罕见 EOFAD3 型。因此,对于临床诊断遗传性痉挛性截瘫的患者,WES 测序筛查致病性变异是重要诊断手段,有利于提高疾病诊断的准确性,为遗传咨询和治疗提供选择。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Vasquez D, Castrillón MS, Vega MG, Henck CG, Aguillon D, Garcia-Cifuentes E, Jaramillo-Jimenez A, Velez JE, Madrigal L, Lopera F. Quality of life in early-onset Alzheimer's disease due to a PSEN1-E280A mutation[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:4637-4645.
- [2] Mao C, Li J, Dong L, Huang X, Lei D, Wang J, Chu S, Liu C, Peng B, Román GC, Cui L, Gao J. Clinical phenotype and mutation spectrum of Alzheimer's disease with causative genetic mutation in a Chinese cohort[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18: 265-272.
- [3] Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE, Jia J, Gauthier S. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD)[J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39:436-445.
- [4] Tortelli R, Seripa D, Zecca C, Dell'Abate MT, Bisceglia P, Barulli MR, De Blasi R, Logroscino G. A new Presenilin 1 (Psen1) mutation (p.Cys263Trp) as a cause of both early and late-onset Alzheimer's disease in a large Italian family[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:6215.
- [5] Zhou J, Chen Y, Meng F, Zhang K, Liu X, Peng G. Presenilin 1 and APP gene mutations in early-onset AD families from a southeast region of China[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17:540-546.
- [6] Qin Q, Yin Y, Wang Y, Lu Y, Tang Y, Jia J. Gene mutations associated with early onset familial Alzheimer's disease in China: an overview and current status[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8:e1443.
- [7] Zhang G, Xie Y, Wang W, Feng X, Jia J. Clinical characterization of an APP mutation (V717I) in five Han Chinese families with early-onset Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372:379-386.
- [8] Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Brice A, Frebourg T. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65:664-670.
- [9] Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzweil D, Henkel D, Rimmel F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Züchner S, Liepelt-Scarfone I, Schöls L. Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:646-658.
- [10] Loureiro JL, Brandão E, Ruano L, Brandão AF, Lopes AM, Thieleke - Matos C, Miller - Fleming L, Cruz VT, Barbosa M, Silveira I, Stevanin G, Pinto - Basto J, Sequeiros J, Alonso I, Coutinho P. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70:481-487.
- [11] McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, Cox LE, Rao DG, Hewamadduma C, Sharrack B, Hadjivassiliou M, Chinnery PF, Dalton A, Shaw PJ; UK and Irish HSP Consortium. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation[J]. *Neurology*, 2006, 67:45-51.
- [12] Uttner I, Kirchheiner J, Tuman H, Mottaghy FM, Lebedeva E, Ozer E, Ludolph AC, Huber R, von Arnim CA. A novel presenilin1 mutation (Q223R) associated with early onset Alzheimer's disease, dysarthria and spastic paraparesis and decreased Abeta levels in CSF[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:631-633.
- [13] Oakley DH, Klickstein N, Commins C, Chung M, Dujardin S, Bennett RE, Hyman BT, Frosch MP. Continuous monitoring of tau-induced neurotoxicity in patient-derived iPSC-neurons[J]. *J Neurosci*, 2021, 41:4335-4348.
- [14] Cistaro A, Quartuccio N, Cassalia L, Vai D, Guerra UP, Atzori C, Rainero I, Imperiale D. Brain ¹⁸F - Flortetapir PET/CT findings in an early-onset Alzheimer disease patient carrying presenilin-1 G378E mutation[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2022, 36:347-349.
- [15] Gordon BA, Blazey TM, Su Y, Hari-Raj A, Dincer A, Flores S, Christensen J, McDade E, Wang G, Xiong C, Cairns NJ, Hassenstab J, Marcus DS, Fagan AM, Jack CR Jr, Hornbeck RC, Paumier KL, Ances BM, Berman SB, Brickman AM, Cash DM, Chhatwal JP, Correia S, Förster S, Fox NC, Graff-Radford NR, la Fougère C, Levin J, Masters CL, Rossor MN, Salloway S, Saykin AJ, Schofield PR, Thompson PM, Weiner MM, Holtzman DM, Raichle ME, Morris JC, Bateman RJ, Benzinger TLS. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:241-250.
- [16] Yau WW, Tudorascu DL, McDade EM, Ikonovic S, James JA, Minhas D, Mowrey W, Sheu LK, Snitz BE, Weissfeld L, Gianaros PJ, Aizenstein HJ, Price JC, Mathis CA, Lopez OL, Klunk WE. Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:804-813.
- [17] Kondo T, Banno H, Okunomiya T, Amino Y, Endo K, Nakakura A, Uozumi R, Kinoshita A, Tada H, Morita S, Ishikawa H, Shindo A, Yasuda K, Taruno Y, Maki T, Suehiro T, Mori K, Ikeda M, Fujita K, Izumi Y, Kanemaru K, Ishii K, Shigenobu K, Kutoku Y, Sunada Y, Kawakatsu S, Shiota S, Watanabe T, Uchikawa O, Takahashi R, Tomimoto H, Inoue H. Repurposing bromocriptine for Aβ metabolism in Alzheimer's disease (REBRAND) study: randomised placebo-controlled double-blind comparative trial and open-label extension trial to investigate the safety and efficacy of bromocriptine in Alzheimer's disease with presenilin 1 (PSEN1) mutations[J]. *BMJ Open*, 2021, 11: e051343.
- [18] Revi M. Alzheimer's disease therapeutic approaches[J]. *Adv*

Exp Med Biol, 2020, 1195:105-116.

- [19] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25:5789.
- [20] Kovács T. Therapy of Alzheimer disease [J]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2009, 11:27-33.
- [21] Zhang Y, Sun MF, Jia ZY, Jiang JW, Wang YL, Xu J. Early-onset Alzheimer's disease caused by *PSEN1* gene mutation: two cases reports and literature review[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:967-975.[张源, 孙梦凡, 贾紫嫣, 姜季委, 王艳丽, 徐俊. *PSEN1* 基因变异致早发性阿尔茨海默病两例报道并文献复习[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:967-975.]

(收稿日期:2023-05-04)

(本文编辑:彭一帆)

【点评】 首都医科大学宣武医院王朝东教授团队报告以痉挛性截瘫为首发症状的早发型家族性阿尔茨海默病(EOFAD)3型一家系,并总结其临床表现及基因变异特征。该家系2例患者均主要表现为痉挛性瘫痪、言语障碍、认知功能障碍和精神行为异常,其中1例(先证者之父)发病至死亡时间

仅7年,呈相对恶性病程,遗传分析发现先证者存在 *PSEN1* 基因外显子7 c.668A>G(p.Gln223Arg)错义突变。该突变既往已有文献报道,在伴痉挛性截瘫的早发型阿尔茨海默病(EOAD)家系中被检出。根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级,该突变位点为可能致病(PS3+PM2+PS4_Moderate)。先证者最终诊断为痉挛性截瘫,该家系诊断为 EOFAD3型。值得注意的是,先证者痉挛性截瘫发生于认知功能障碍前,致使早期诊断困难,临床极易误诊为复杂型遗传性痉挛性截瘫。通过对该家系的临床和遗传分析,提示临床医师对于表现为痉挛性截瘫的青年患者,可能是家族性阿尔茨海默病的早期表现,应注意询问家族史并进行系统的认知功能评价,结合影像学检查、脑脊液生物学标志物测定、基因检测以明确诊断,避免误诊和漏诊。

(浙江大学医学院附属第二医院神经内科 柯青教授)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号码jiayou1583,昵称知了,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站www.xdjb.org,进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。