

双手活动不利 行走不稳 声音嘶哑

乔晓会 乔雷 彭斌 崔丽英

【关键词】 脊髓小脑共济失调; 眼球运动; 眼扫视; 病例报告

【Key words】 Spinocerebella ataxias; Eye movements; Saccades; Case reports

A 19-year-old female with awkward hands, gait disturbance and hoarseness

QIAO Xiao-hui, QIAO Lei, PENG Bin, CUI Li-ying

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcly@yahoo.com.cn)

病历摘要

患者 女性, 19 岁。主因双手活动不利 4 年、行走不稳 3 年、声音嘶哑 1 年, 于 2012 年 9 月 14 日入院。患者于 4 年前出现双手活动不利, 表现为手颤抖、不能持物, 持筷或切菜时动作笨拙, 不能顺利夹中或切中目标, 但书写能力无明显改变。3 年前出现行走不稳, 行走时躯体晃动, 并向一侧倾倒, 不能走直线。上述症状呈缓慢加重, 2 年前于外院行血常规、肝功能试验, 各项指标均于正常值范围, 但血清铜蓝蛋白降低, 为 167 mg/L (220 ~ 580 mg/L); 头部 MRI 检查未见明显异常, 未予明确诊断和治疗。1 年前逐渐出现声音嘶哑伴语速减慢、语音延长, 但不伴饮水呛咳或吞咽困难。家属诉其“反应有些缓慢”, 如看电视、看书时对他人的呼唤反应迟钝。否认病程中伴肢体麻木、无力, 复视、视物模糊及听力异常等症状; 否认口干眼干燥、反复口腔溃疡、光过敏、关节肿痛、雷诺现象等。为求进一步明确诊断与治疗入院。发病以来精神、饮食可, 否认入睡困难、早醒等睡眠障碍, 但家属诉其睡眠中可出现肢体不自主运动, 大小便正常; 发病以来体质量无明显变化。

既往史 患者 1 岁时行左侧面部“血管瘤冷冻术”, 因术后瘢痕形成, 18 岁时行瘢痕切除术。否认高血压、冠心病、糖尿病病史, 否认肝炎、结核等传染病病史及接触史, 否认外伤、输血史, 否认食物、药物过敏史。

个人史 足月顺产, 生长发育似同龄儿。生长于原籍, 否认疫区、疫水接触史, 否认毒物、放射线接触史, 否认烟酒

嗜好, 无挑食、偏食习惯。

月经婚育史 初潮 15 岁, 月经天数 7 ~ 14 d, 周期 25 ~ 40 d, 末次月经 2012 年 7 月 20 日, 未婚未育。

家族史 患者父亲有轻微的行走不稳、语速缓慢、构音欠清晰表现。其母体健, 胞弟 16 岁, 发育正常, 体格健康。否认家族中其他遗传性疾病病史。

入院后体格检查 患者发育正常, 体型偏瘦。心、肺、腹部检查未见明显异常。神志清楚, 构音不清, 简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分 26 分 (计算力减 4 分)。双眼外展露白约 4 mm, 余各向眼动充分, 水平扫视运动缓慢, 无眼震。其余脑神经检查未见异常。四肢近端及远端肌力均为 5 级, 肌张力降低。头部及四肢可见肌阵挛。双侧上肢腱反射对称性降低, 双侧膝腱反射及跟腱反射未引出。双侧 Hoffmann 征、Rossolimo 征、Babinski 征、Chaddock 征阴性, 深浅感觉未见异常。双侧指鼻试验及跟-膝-胫试验欠稳准, 轮替动作缓慢, 反击征可疑阳性; 行走不稳, 步基宽, 足尖足跟行走不能, 直线行走不能, Romberg 征阳性。脑膜刺激征阴性。

入院后辅助检查及治疗经过 血液一般检查: 白细胞计数 $3.88 \times 10^9/L$ [(4 ~ 10) $\times 10^9/L$], 中性粒细胞比例 0.46 (0.50 ~ 0.75), 血红蛋白 (Hb) 117 g/L (110 ~ 150 g/L), 平均红细胞体积 (MCV) 78.6 fl (82 ~ 97 fl), 平均红细胞血红蛋白含量 (MCH) 26.3 pg (27 ~ 32 pg), 血小板计数 $206 \times 10^9/L$ [(100 ~ 300) $\times 10^9/L$]。尿便常规、肝肾功能试验、血清脂质、红细胞沉降率 (ESR)、高敏 C-反应蛋白 (hsCRP)、血清叶酸水平、血清维生素 B₁₂ 水平、甲状腺功能试验、铜蓝蛋白等实验室检查均无明显异常。铁四项检测: 血清铁 5.32 $\mu\text{mol/L}$ (8.95 ~ 30.43 $\mu\text{mol/L}$)、转铁蛋白 3.18 g/L (2.0 ~ 3.60 g/L)、总铁结合力 75.54 $\mu\text{mol/L}$ (53.70 ~ 76.97 $\mu\text{mol/L}$)、铁饱和度 0.07 (0.25 ~ 0.50)、转铁蛋白饱和度 0.07 (0.25 ~ 0.50)、铁蛋白 5 $\mu\text{g/L}$ (14 ~ 307 $\mu\text{g/L}$)。腰椎穿刺脑脊液压力、一般性状、化合物、细胞学、寡克隆区带 (OB) 检查, 以及髓鞘碱性蛋白 (MBP) 均于正

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.03.019

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcly@yahoo.com.cn)

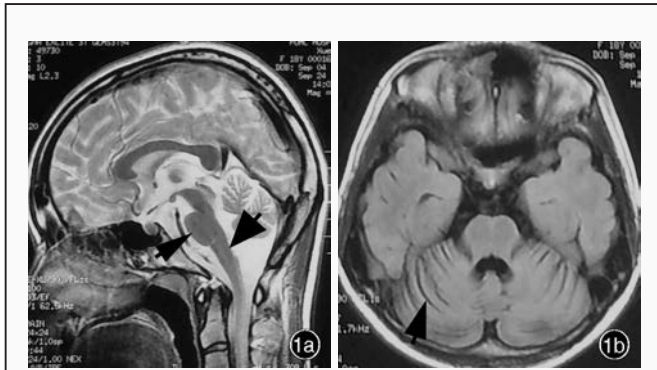


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 矢状位 T₂WI 序列显示延髓变细(粗箭头所示),脑桥腹侧块变小(细箭头所示) 1b 横断面 T₂-FLAIR 序列小脑沟裂增宽,邻近脑池增宽(箭头所示)

Figure 1 Cranial MRI findings. Sagittal T₂WI revealed the lessening of medulla (thick arrow indicates) and pontine ventral mass (thin arrow indicates, Panel 1a). Axial T₂-FLAIR revealed the widening of sulci cerebelli and adjacent cistern (arrow indicates, Panel 1b).

常水平。心电图扫描呈窦性心律,正常心电图。超声心动图:心脏结构和功能未见明显异常。腹部超声:左肾囊肿。胸部 X 线正侧位片:胸椎侧弯,心肺未见明显异常。肌电图:上下肢呈周围神经源性损害;脑干听觉诱发电位(BAEP)呈双侧可疑中枢性损害(V波分化不良)。脑电图显示异常(前部阵发性慢波)。颈椎 MRI 扫描未发现明显异常。头部 MRI 检查显示延髓变细,脑桥腹侧块缩小,T₂WI 脑桥呈“十字征”;小脑体积缩小、沟裂增宽,邻近脑池增宽(图 1),符合橄榄体脑桥小脑萎缩(OPCA)。外周血基因检测显示:SCA2 基因编码区[胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)]_n三核苷酸重复数目异常,呈 14/39 次;SCA1、SCA3、SCA6、SCA17 和 DRPLA 基因编码区(CAG)_n三核苷酸重复数目正常;SCA8 基因 3' 非翻译区(CTG)_n三核苷酸重复数目正常;SCA12 基因 5' 非翻译区(CAG)_n三核苷酸重复数目正常。结合患者临床表现、家族史、影像学特征及基因检测结果,临床诊断:脊髓小脑共济失调 2 型(SCA2)。予以 B 族维生素、维生素 E 胶囊、辅酶 Q₁₀ 治疗,明确诊断后出院。

临床讨论

神经内科主治医师 (1)定位诊断:患者自发病以来表现为双手活动不利、行走不稳、声音嘶哑和语速缓慢等症状;四肢肌张力降低,行走步基宽、直线行走不能,为小脑共济失调步态。其指鼻试验及跟-膝-胫试验欠稳准、轮替动作差,反击征可疑阳性、Romberg 征阳性,而深感觉检查未见异常,定位于小脑及其联系纤维;双眼水平扫视运动缓慢,定位于脑干;计算能力下降,定位于大脑皮质;四肢腱反射减低,不排除周围神经受累;头部及四肢肌阵挛考虑锥体外系受损可能。结合患者头部 MRI、肌电图和脑电图检查,提示小脑及其联系纤维、脑干、大脑皮质、周围神经等多发神经系统受

累。(2)定性诊断:患者为青少年女性,具有可疑家族史,隐匿发病,呈慢性病程,突出表现为小脑共济失调,脑干、大脑皮质和周围神经均受累,考虑为遗传性共济失调。首先考虑脊髓小脑共济失调(SCA),患者表现为小脑共济失调和眼球水平扫视运动缓慢,有大脑皮质功能受损表现,比较符合脊髓小脑共济失调的临床表现。虽然脊髓小脑共济失调患者大多发病年龄较晚,但也有青少年发病者。其次,考虑橄榄体脑桥小脑萎缩。该病分为散发性和家族性。家族性患者以男性较为多见,发病较早且有阳性家族史,以小脑共济失调为主要表现,MRI 提示延髓、脑桥和小脑均明显萎缩,需考虑橄榄体脑桥小脑萎缩的可能,但患者眼球扫视运动缓慢十分明显,更支持脊髓小脑共济失调。另外,诊断还应考虑肝豆状核变性(HLD)。该病于青少年期发病,可表现为小脑、锥体外系的症状与体征,本文患者外院血清铜蓝蛋白检查异常,不能完全排除肝豆状核变性。但患者双眼未见 K-F 环,且锥体外系症状与体征并不突出,故不支持诊断。患者血清叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能试验均于正常值范围,不支持营养代谢性疾病的诊断。

神经内科教授 患者为青年女性,慢性病程,行走摇晃、慌张步态、构音不清,尤以小脑体征较为明显。查体构音欠清,慌张步态,指鼻试验及跟-膝-胫试验欠稳准,头部及四肢表现有肌阵挛样动作,小脑定位明确,小脑体征亦较全面;深浅感觉正常存在,肌力正常,病理征未引出,因此无明确的脊髓体征;四肢张力低、腱反射明显降低,小脑病变亦可解释。综上,小脑共济失调诊断明确。患者病程共 4 年,发病年龄较早,病情呈缓慢进展,首先应考虑遗传变性疾病,脊髓小脑共济失调可能性较大,可完善相关基因检查。小脑共济失调的鉴别诊断应考虑:(1)慢性进行性共济失调。若青少年期发病,更多考虑遗传性疾病的可能;若发病年龄较大则应考虑问题较多,需注意与多系统萎缩(MSA)、橄榄体脑桥小脑萎缩等疾病相鉴别。(2)亚急性发病,需考虑获得性自身免疫性相关疾病,尤其应注意副肿瘤综合征。(3)急性发病病程,需考虑炎症性血管性原因。本文患者发病年龄较早,病情缓慢进展,无有效治疗方法。脑电图检查异常,表现为额区阵发性慢波。计算力差,MMSE 评分为 26 分,亦可通过该病解释:变性病累及广泛,可影响到高级皮质功能。此外可完善肌电检查,尤其是感觉诱发电位(SEP)等电生理检查。

神经内科主治医师 患者 SCA 基因检测提示为 SCA2,诊断明确。血常规和铁四项检查显示存在缺铁性贫血,无皮肤、指甲角化不全等表现,无口眼干燥、皮疹、关节痛、反复口腔或外阴溃疡、雷诺现象等,不支持结缔组织病。目前亦未发现 SCA2 可合并血液系统方面的疾病,因此考虑为营养不良,治疗原则为补充铁剂,并随访观察。虽然体格检查未发现存在深感觉异常,但肌电图检查呈现明确的周围神经受损且以感觉神经受损为主,血糖、血清叶酸和维生素 B₁₂等均于正常值范围,仍应考虑为 SCA2 引起的周围神经受累。双

眼水平扫视运动缓慢是 SCA2 的突出表现,但这些体征亦可出现在亨廷顿病(HD)、SCA1 和 SCA7 病例中,但在 SCA2 出现特别早,且症状与体征尤为严重,该患者可能因家属未仔细观察而在主诉中未曾提及。但入院后体格检查提示双眼水平扫视运动缓慢,可能与其父母所述“患者反应缓慢”有关。脊髓小脑共济失调目前尚无有效治疗手段,营养支持、康复锻炼可能对改善生活质量能起到一定作用,但不能延缓其缓慢持续进展的病程,应定期随访。

讨 论

脊髓小脑共济失调是一类以小脑功能失调,同时合并其他神经功能异常为特征的进行性神经系统遗传性退行性疾病,大多数为常染色体显性遗传(AD),少数为散发型。脊髓小脑共济失调具有明显的临床和遗传异质性,目前根据突变基因的不同分型,已经确认的突变基因共有 30 余种,小脑共济失调是其共同的临床特征。其中 SCA2 是最常见的 3 种类型(SCA3、SCA2 和 SCA6)之一,在印度和古巴人群中较为常见,以墨西哥人最常见^[1-4]。在我国人群中,SCA2 仅次于 SCA3,为第 2 常见类型^[5]。SCA2 在 1971 年由印度的 Wadia 和 Swami^[6]首先报告,因此也被称为 Wadia-Swami 型共济失调。当时他们注意到 SCA2 患者早发且具有显著的眼球扫视运动缓慢之特点。SCA2 突变基因 *ATXN2* 定位于 12q24.1,由该基因的 CAG 重复序列病理性扩增而致病。CAG 扩增次数 > 31 次即可致病,而且扩增次数越多、发病年龄越早、病情进展越迅速^[7-8]。

SCA2 平均发病年龄为 35 岁(7~66 岁),但当 CAG 扩增次数 > 200 次时则刚出生数月即会发病。若发现以下症状与体征的组合通常提示 SCA2:共济失调步态/构音障碍,或帕金森样的强直/运动过缓,早期和严重的眼球扫视运动缓慢,严重的姿势性或动作性震颤,初始反射亢进而后迅速转为反射减弱,早期呈肌阵挛或束样运动,肌肉痛性痉挛。实际上,随着病情的进展,远端肌萎缩、吞咽困难、眼肌麻痹、大小便失禁、精神症状均可能相继出现,从而使患者逐渐丧失独立能力,这一过程可能出于发病后 12~25 年。至病程晚期,SCA2 患者通常会出现自主神经功能紊乱,产生血管收缩功能、心功能、消化功能、外分泌腺功能等异常;虽然患者人格和认知功能相对保留较好,但一些患者可出现短时记忆功能、额叶执行功能、注意力和情绪控制水平下降^[9-10]。在古巴的 SCA2 患者中,有 10%~33% 可出现抑郁、焦虑、自杀倾向、失眠、性功能受损等表现^[11]。本文患者发病相对较早(15 岁),但其 *AXTN2* 基因 CAG 重复次数较少(39 次);临床表现以小脑共济失调和水平扫视运动缓慢更为突出,符合 SCA2 的临床特点。高级脑干、周围神经、大脑皮质亦均受累,符合变性病广泛的神经系统受损的特点。但该患者并未出现自主神经功能紊乱、睡眠障碍、精神症状、大小便失禁、额叶执行功能受损等症状与体征,但随着病情的进展有可能会出现在今后的随访中应密切关注。贫血和白细胞计数下

降可能与 SCA2 无关,胸椎侧弯可能与患者长期为维持身体平衡代偿的结果。

水平扫视运动缓慢是 SCA2 极为重要的特征。其在 SCA1、SCA7、亨廷顿病患者中也十分常见,但均不似 SCA2 出现早、表现如此突出。眼震电图检查显示,约有 99% 的 SCA2 患者可发现异常,甚至在一些无症状患者中也可见异常,此与 SCA2 早期的影像学改变相符,即脑桥/橄榄区域(尤其是小脑中脚)萎缩^[12-14]。定量研究表明,SCA2 中最大扫视速度(MSV)与 CAG 扩增次数相关,而与病程无关^[12],因而认为最大扫视速度作为受遗传学控制的、客观的、可量化的生理学参数,可以成为研究 CAG 扩增引起多聚谷氨酰胺毒性的标志物。这种慢水平扫视运动可能与脑桥的兴奋性爆发神经元(excitatory burst neurons)有关,对 SCA2 患者的尸检发现,脑桥此类神经元大量减少。实际上,本文患者眼球水平扫视运动缓慢十分突出,但在患者主诉中却并未体现,可能由于对其生活影响不显著而未引起注意。

深部腱反射降低或消失和感觉神经元神经病也是 SCA2 较常见的表现。对阿根廷一个较大 SCA2 家系的调查发现,大多数患者深部腱反射异常在病程的不同阶段均表现的异常活跃;但周围神经病表现不十分突出,仅有 3 例患者神经电生理检查提示感觉性周围神经病,相对应的深部腱反射降低^[15]。有趣的是,有些患者双侧上肢腱反射正常或消失,而双侧下肢腱反射增高^[16]。通常周围神经受累可引起腱反射降低或消失,而腱反射异常活跃多提示锥体束受累,周围神经和锥体束受损均可出现在 SCA2 人群中。但是,双侧下肢腱反射增高、肌阵挛和 Babinski 征在 SCA2 早期常见且表现突出,并可迅速转变为腱反射降低或消失^[1]。该例患者双侧上肢腱反射降低、双侧下肢腱反射未引出,与神经传导速度检查结果(下肢感觉神经诱发电位波幅均未引出、上肢感觉神经诱发电位波幅下降)相符,故考虑其腱反射异常与周围神经损害相关。SCA2 患者周围神经损害较为多见,表现为感觉神经元神经病,且常以双侧上肢为主,这也是 SCA2 与其他类型脊髓小脑共济失调的不同之处^[17],但本文患者周围神经损害表现为上下肢均受累、以下肢更重是例外。

绝大多数 SCA2 表现为小脑共济失调型,但部分患者表现为帕金森病的症状,少部分患者还可合并运动神经元病(MND)。帕金森型 SCA2 表现为帕金森病的典型症状而无明显的小脑体征,对左旋多巴治疗反应良好,还可出现药物引起的运动障碍;但是与经典的帕金森病相比,其临床症状较为对称^[18]。帕金森型 SCA2 具备以下特征:(1)发病更晚。(2)进程更慢。(3)运动缓慢和强直较静止性震颤更为常见。(4)对左旋多巴反应良好。(5)姿势不稳通常出现在病程较晚阶段^[19]。与经典的小脑共济失调型 SCA2 相比,帕金森型发病更晚,CAG 扩增次数更少(< 40 次),但是也有文献报道 1 例 12 岁发病、CAG 扩增 52 次的帕金森型 SCA2 病例^[20]。由此可见,帕金森型 SCA2 单从临床上不易与帕金森病相鉴别。因而,对于一些家族性的“帕金森病”应当筛查 SCA2 基

因。SCA2 合并运动神经元病并不常见,在已报道的少数病例中,其运动神经元病的症状出现较晚,但病情进展相对迅速,多在出现症状后 2 年死于呼吸衰竭^[21]。该例患者符合小脑共济失调型的特点。

SCA2 影像学主要表现为橄榄、脑桥、小脑萎缩。最先出现脑桥/橄榄区域萎缩,尤其是小脑中脚部位,随后是小脑和中脑;进展至疾病晚期,可出现额颞叶萎缩和广泛性脑室扩大^[14]。SCA2 脑桥萎缩较 SCA1 和 SCA3 表现严重,而且其脑桥和小脑萎缩的程度似乎与临床严重程度相关。皮质萎缩也是 SCA2 特征之一,有些患者 MRI 还可出现基底节高信号,与小脑型多系统萎缩(MSA-C)相似^[22],该例患者的 MRI 改变即表现为典型的 SCA2 影像学特点。

目前对于 SCA2 患者的治疗仍局限于改善症状。其康复锻炼可以作为治疗的基石,可以改善临床症状,提高生活质量。药物治疗包括左旋多巴、抗胆碱能药物,可以改善震颤、肌张力障碍及运动过缓;镁制剂、奎宁、美西律或大剂量维生素 B 可缓解痛性肌肉挛缩;利鲁唑可通过降低小脑深部神经元过度兴奋性而改善症状;补充锌可降低患者的共济失调评分^[23]。针对发病机制的治疗目前仍处于展望阶段,希望在不久的将来能够应用于患者^[16]。本文患者入院后接受维生素、辅酶 Q₁₀ 等营养神经药物治疗,同时进行康复锻炼,虽然出院时症状改变不十分明显,但指鼻试验和跟-膝-胫试验较住院时稳准。

本文报道 1 例典型的 SCA2 病例。该病以小脑共济失调、水平扫视运动缓慢、周围神经损害等为主要临床特征,病情缓慢进展,逐渐出现广泛性神经系统损害。该病是由 ATXN2 基因的 CAG 序列扩增次数病理性增多致病,部分患者表现为帕金森样症状与体征,少部分患者可合并运动神经元病。头部 MRI 检查表现为橄榄、脑桥、小脑萎缩。目前尚无特异性治疗手段,可采取康复锻炼和一些改善症状的药物辅助治疗以改善患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Velázquez Pérez L, Cruz GS, Santos Falcón N, Enrique Almaguer Mederos L, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R, Paneque Herrera M, Laffita Mesa JM, Rodríguez Díaz JC, Rodríguez RA, González Zaldivar Y, Coello Almarales D, Almaguer Gotay D, Jorge Cedeño H. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*, 2009, 454:157-160.
- [2] Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A, Maheshwari MC, Jain S, Brahmachari SK. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*, 2000, 106:179-187.
- [3] Gu WH, Wang GX, Wang K, Hao Y, Wang XG, Du HP, Yang SL. The characteristics of clinical variation and mutation analysis on spinocerebellar ataxia type 3. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:134-138.[顾卫红, 王国相, 王康, 郝莹, 王晓工, 杜皓萍, 杨斯柳. 脊髓小脑共济失调 3 型临床变异型特征及突变分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8: 134-138.]
- [4] Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, Gutiérrez R, White M, Ruano L, Frago-Benítez M, Ashizawa T, Bidichandani SI, Rasmussen A. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord*, 2007, 22:1050-1053.
- [5] Wang JL, Xu Q, Lei LF, Shen L, Jiang H, Li XH, Zhou YF, Yi JP, Zhou J, Yan XX, Pan Q, Xia K, Tang BS. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17 and dentatorubral-pallidoluysian atrophy in Chinese Han population. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2009, 42:672-675.[王俊玲, 徐倩, 雷立芳, 沈璐, 江泓, 李晓辉, 周亚芳, 易继平, 周洁, 严新翔, 潘乾, 夏坤, 唐北沙. 中国汉族人群 SCA1、2、3、6、7、8、10、12、17 亚型和齿状核-红核-苍白球-路易体萎缩亚型频率分布. *中华神经科杂志*, 2009, 42:672-675.]
- [6] Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo - familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain*, 1971, 94:359-374.
- [7] Wang JL, Wu YQ, Lei LF, Shen L, Jiang H, Zhou YF, Yi JP, Zhou J, Yan XX, Pan Q, Xia K, Tang BS. Polynucleotide repeat expansion of nine spinocerebellar ataxia subtypes and dentatorubral - pallidoluysian atrophy in healthy Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2010, 27: 501-505.[王俊玲, 吴允钦, 雷立芳, 沈璐, 江泓, 周亚芳, 易继平, 周洁, 严新翔, 潘乾, 夏坤, 唐北沙. 中国汉族人群脊髓小脑性共济失调 1、2、3、6、7、8、10、12、17 亚型和齿状核-红核-苍白球路易体萎缩亚型多核苷酸正常重复次数范围研究. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27:501-505.]
- [8] Andrés AM, Lao O, Soldevila M, Calafell F, Bertranpetit J. Dynamics of CAG repeat loci revealed by the analysis of their variability. *Hum Mutat*, 2003, 21:61-70.
- [9] Le Pira F, Zappalà G, Saponara R, Domina E, Restivo D, Reggio E, Nicoletti A, Giuffrida S. Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sci*, 2002, 201(1/2):53-57.
- [10] Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Zühlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*, 2003, 250:207-211.
- [11] Reynaldo - Armiñán RD, Reynaldo - Hernández R, Paneque - Herrera M, Prieto - Avila L, Pérez - Ruiz E. Mental disorders in patients with spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Rev Neurol*, 2002, 35:818-821.
- [12] Velázquez - Pérez L, Seifried C, Santos - Falcón N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martínez - Góngora E, Sánchez - Cruz G, Canales N, Pérez - González R, Velázquez - Manresa M, Viebahn B, von Stuckrad - Barre S, Fetter M, Klockgether T, Auburger G. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol*, 2004, 56:444-447.
- [13] Velázquez - Pérez L, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez - Labrada R, Santos - Falcón N, Sánchez - Cruz G, Almaguer - Mederos L, Tejada R, Canales - Ochoa N, Fetter M, Ziemann U, Klockgether T, Medrano - Montero J, Rodríguez - Díaz J, Laffita - Mesa JM, Auburger G. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120:632-635.
- [14] Lastres - Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum*, 2008, 7:115-124.
- [15] Rosa AL, Molina I, Kowaljow V, Conde CB. Brisk deep-tendon reflexes as a distinctive phenotype in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 2 pedigree. *Mov Disord*, 2006, 21:66-68.
- [16] Magaña JJ, Velázquez - Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and

- therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol*, 2013, 47:90-104.
- [17] van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, van Alfen N, Sinke RJ, Knoers NV, Zwarts MJ, Kremer BP. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol*, 2004, 61:257-261.
- [18] Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W, Adam A, Singleton A, Koroshetz W, Waters C, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology*, 2000, 55:800-805.
- [19] Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol*, 2004, 61:35-38.
- [20] Schöls L, Gispert S, Vorgerd M, Menezes Vieira-Saecker AM, Blanke P, Auburger G, Amoiridis G, Meves S, Epplen JT, Przuntek H, Pulst SM, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 2: Genotype and phenotype in German kindreds. *Arch Neurol*, 1997, 54:1073-1080.
- [21] Nanetti L, Fancellu R, Tomasello C, Gellera C, Pareyson D, Mariotti C. Rare association of motor neuron disease and spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): a new case and review of the literature. *J Neurol*, 2009, 256:1926-1928.
- [22] Döhlinger S, Hauser TK, Borkert J, Luft AR, Schulz JB. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*, 2008, 7:204-214.
- [23] Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Chanfau J, García-Rodríguez JC, Sánchez-Cruz G, Aguilera-Rodríguez R, Rodríguez-Labrada R, Rodríguez-Díaz JC, Canales-Ochoa N, Gotay DA, Almaguer Mederos LE, Laffita Mesa JM, Porto-Verdecia M, Triana CG, Pupo NR, Batista IH, López-Hernández OD, Polanco ID, Novas AJ. Oral zinc sulphate supplementation for six months in SCA2 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Res*, 2011, 36:1793-1800.

(收稿日期:2013-02-04)

· 临床医学图像 ·

非典型性脑膜瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.03.020

Atypical meningioma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

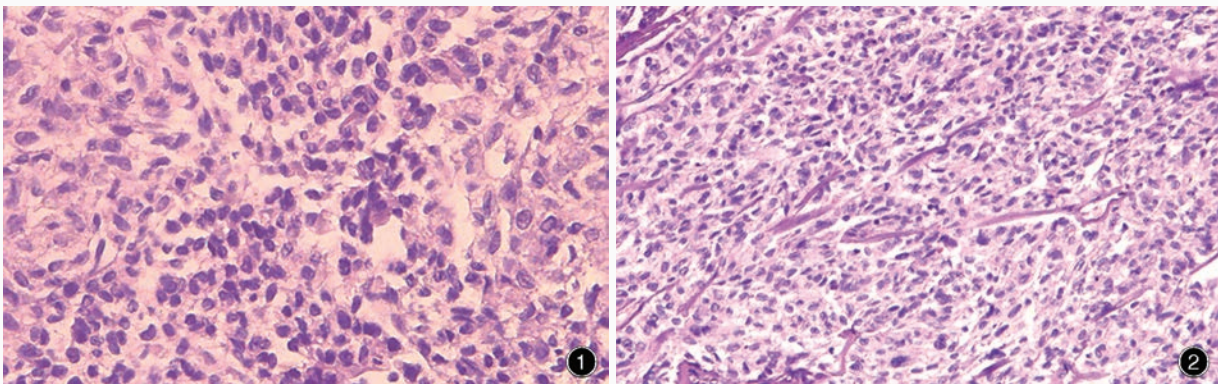


图1 光学显微镜观察,由失去大部分细胞质的簇状淋巴细胞样肿瘤细胞组成片状小细胞 HE染色 中倍放大 图2 光学显微镜观察,肿瘤细胞片状结构失去漩涡状原有排列 HE染色 低倍放大

Figure 1 Optical microscopy findings. Sheet-like small cells were composed of clusters of lymphocyte-like tumor cells that had lost most of their cytoplasm. HE staining medium power magnified **Figure 2** Optical microscopy findings. Sheeting structure of tumor cells lost the original whorl and fascicle formation. HE staining low power magnified

非典型性脑膜瘤在世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分级(分类)中属WHO II级脑膜瘤,其主要特点是肿瘤复发危险性增加,但在少数患者中生存率也有所降低。非典型性脑膜瘤是脑膜瘤亚型之一,其核分裂活性增加或显示以下组织病理学特征:细胞数量增多,小细胞、大核仁(图1);核质比、核仁明显,肿瘤细胞失去原有排列或呈片状生长(图2),并呈灶性地图样坏死。其中核分裂活性增加系指核分裂象 ≥ 4 个/10 HPF。非典型性脑膜瘤细胞Ki-67抗原标记指数呈中度表达,组织学分级为WHO II级。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)