

脊髓小脑共济失调2型的临床及基因研究(附一家系报道)

Clinical and Genetic Research of Spinocerebellar Ataxia Type 2 (with a Family Report)

姚玉学 周汝泉 章海燕 胡俊 唐章龙*

Yuxue Yao Ruquan Zhou Haiyan Zhang Jun Hu Zhanglong Tang*

安徽宣城市同瑞医院内科 中国·安徽 宣城 242000

Department of Internal Medicine, Tongrui Hospital, Xuancheng City, Anhui Province, Xuancheng, Anhui, 242000, China

摘要: 遗传性脊髓小脑共济失调2型(SCA2)是一组具有临床和遗传异质性的神经系统遗传疾病,多呈常染色体显性遗传,主要表现为成年期发病、慢性进行性加重的肢体共济失调、构音障碍、眼扫视减慢及脑干“十字征”影像学症状。病变主要累及大脑、小脑、脑干及脊髓等,该病因 ATXN2 基因编码区 CAG 重复序列异常增多,导致细胞内包含体中突变蛋白(ataxin-2)的异常积累。目前尚无有效的治疗手段,早期干预和对症治疗为主。

Abstract: Hereditary spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is a group of nervous system genetic diseases with clinical and genetic heterogeneity, most of which are autosomal dominant inheritance, mainly manifested as adult onset, chronic progressive aggravation of limb ataxia, dysarthria, saccade slow down and brainstem “cross sign” imaging symptoms. The lesions mainly involved the brain, cerebellum, brainstem and spinal cord. The abnormal increase of CAG repeats in the coding region of atxn2 gene led to the abnormal accumulation of mutant protein (ataxin-2) in intracellular inclusion bodies. At present, there is no effective treatment means, early intervention and symptomatic treatment.

关键词: 遗传性脊髓小脑共济失调2型; ataxin-2; 共济失调; 眼扫视减慢; 脑干“十字征”

Keywords: hereditary spinocerebellar ataxia type 2; ataxin-2; ataxia; the saccade slowed down; “cross sign” of brain stem

DOI: 10.12346/pmr.v3i3.3749

1 引言

遗传性脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)是一组具有临床和遗传异质性的神经系统遗传疾病,多呈常染色体显性遗传,主要表现为成年期发病、慢性进行性加重的肢体共济失调、构音障碍及眼球运动障碍,影像学研究表明病变主要累及大脑、小脑、脑干及脊髓。

本病分为多种亚型,其中SCA3型常见于中国,而SCA2型在中国少见,我们于2020年10月发现1例经基因检测证实的SCA2病例,现结合其家系分析,并查阅文献报道如下。

2 病例摘要

先证者(IV 1),男,29岁,因渐进性行走不稳5年余,并言语不清、易跌倒近一年,于2020年8月来该院就诊。患者于5年前出现行走不稳,逐渐加重,以至出现两手笨拙、

不灵、颤抖,行走似醉酒步态,一年来渐行出现言语不清、经常跌倒。家族史中有5代10人相似病史(见图1),二年前其祖父因行走不稳、口齿不清,跌倒致股骨颈骨折,卧床一年并发多脏器衰竭死亡,当时查头部CT(见图2A)提示小脑萎缩。家系调查(见图1):5代共58人,分别为先证者的祖爷(I 1),症状类似,高度疑似,已早亡,无详细资料;其余4代9例类似病史,5代共10例患者(男8例女2例),爷爷(II 1)、3爷爷早亡未成家,系可疑(II 3)、2叔叔(III 2)、堂叔叔(III 5)、堂姑(III 7)、堂姑(III 8)等症状相似;堂姑(III 9)病死,无明确病征;堂兄(IV 7)症状相似;目前第V代尚未见类似病史。第I代发病年龄51岁,第II代平均发病年龄50岁,第III代平均发病年龄43岁,第IV代发病年龄24岁。先证者及先证者父亲(III 1)、先证者叔叔(III 2)等均曾行基因检测,确诊为脊髓小脑性共济失调2型。

【作者简介】姚玉学(1976-),男,中国安徽宣城人,本科,主治医师,从事大内科及神经系统疾病临床研究。

【通讯作者】唐章龙(1950-),男,中国安徽宣城人,本科,主任医师、教授,任职于安徽宣城市同瑞医院,从事神经系统疾病基础与临床研究。

入院查体：体温 36.3℃，血压 120 / 80mmHg。消瘦，构音含糊，吟诗样语言，呈暴发式并伴有某些怪相，舌体瘦小，软腭上提对称，悬雍垂居中，咽反射减弱。记忆力以近似记忆为主减退，计算力慢，定向力均未见异常，粗测视力未见异常，双眼有水平眼震，余颅神经检查大致正常，颈软，两上肢肌力正常，两下肢肌力 5 级，双侧下肢肌张力可疑增高；共济运动相关检查：指鼻试验不准，轮替运动差，双跟膝胫试验不稳，直线行走困难，闭目难立征阴性，快复轮替动作笨拙，针刺及轻触觉等浅感觉正常，双下肢音叉振动觉减退，四肢腱反射对称活跃，双踝阵挛阳性，双侧 Hoffmann 征阴性，脑膜刺激征阴性，双侧 Babinski 征阳性。辅助检查：血常规正常，尿酸 520 μmol/L，血糖、血脂及肝功能正常，甲状腺功能检查正常；头颅 MRI（见图 2）

T1 加权像、T2 加权像显示脊髓萎缩变性、桥脑、橄榄、小脑半球、小脑中脚明显萎缩、桥脑横截面可见“十字征”，MRA 显示两侧大脑后交通动脉发育不良及缺如（图 2E）。脑电图显示双侧大脑弥漫性的慢活动。先证者（IV 1），基因检测结果（见图 3）显示 ATXN2 基因编码区（CAG） n 三核苷酸重复数目异常，为 24 / 43 次，该突变为杂合突变。诊断：① SCA2；②高尿酸血症。维持用药胞二磷胆碱、甲钴胺等神经营养药，丁螺环酮、普瑞巴林治疗共济失调症状。

基因检测说明：先证者（IV 1）（毛细血管电泳法）：基因编码区（CAG）三核苷酸重复数目异常，为 24 / 43 次（SCA2 诊断参考值：正常重复次数 ≤ 31 ），该突变为杂合突变，根据检测结果，确认该家族基因型为 SCA2。

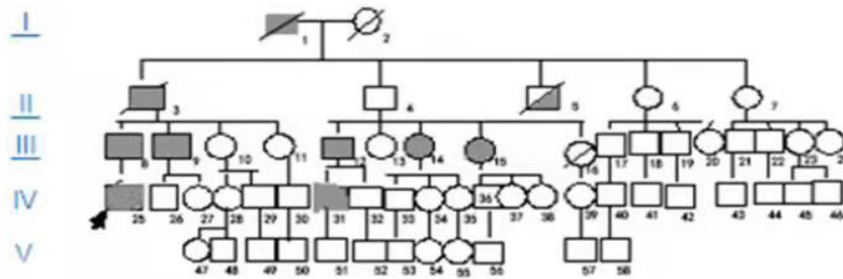


图 1 家系图

□—健康男性；○—健康女性；■—男性患者；●—女性患者；
 ↗—先证者；☒—死亡；▨—疑似患者

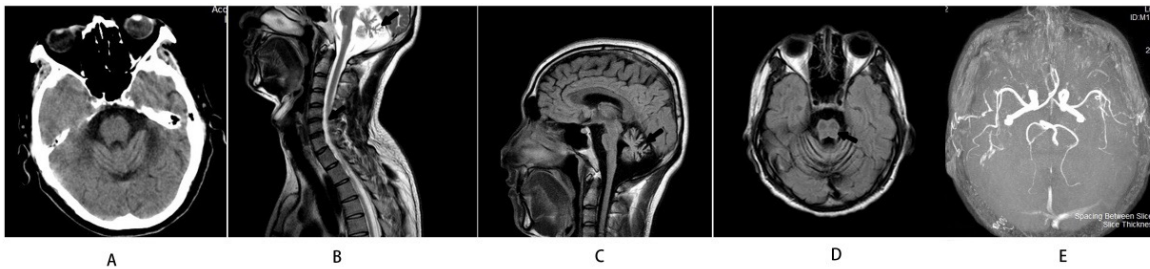
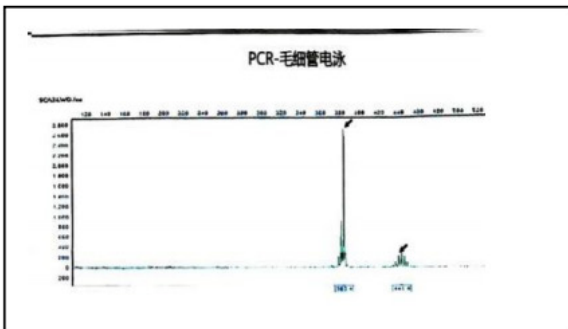


图 2 头颅 MRI

A—先证者爷（II 1）提示小脑明显萎缩；B、C、D—显示脊髓萎缩变性、桥脑、橄榄、小脑半球、小脑中脚明显萎缩、桥脑横截面可见“十字征”；E—MRA 显示两侧大脑后交通动脉发育不良



| 亚型 | 致病基因 | 重复序列 | 重复次数 |
|-------|---------|---------------|---------|
| SCA1 | ATXN1 | (CAG) n | 30 / 33 |
| SCA2 | ATXN2 | (CAG) n | 24 / 43 |
| SCA3 | ATXN3 | (CAG) n | 15 / 31 |
| SCA6 | CACNA1A | (CAG) n | 11 / 12 |
| SCA7 | ATXN7 | (CAG) n | 11 / 11 |
| SCA8 | ATXN8 | (CAG/TAG) n | 18 / 18 |
| SCA10 | ATXN10 | (ATTCT) n | 13 / 15 |
| SCA12 | PPP2R2B | (CAG) n | 10 / 14 |
| SCA17 | TBP | (CAG) n | 34 / 34 |

图 3 基因检测结果

3 讨论

3.1 流行病学特点

小脑性共济失调 (SCAs) 是以进展性的小脑共济失调为表现的常染色体显性遗传性神经系统退行性疾病, 分为多种亚型, 其中在全世界范围内^[1]及中国流行最多的是 SCA3 型^[2], 而 SCA2 型主要分布在英国、古巴、印度和意大利南部等地区^[3,4], 尤其是古巴霍尔金省等地区可高达每 10000 名居民中就有 4 人得 SCA2^[5]。全球范围 SCA2 占全部病例的 15%, 其单一患病率为 1 : 35000 人^[6]。

3.2 SCA2 基因 CAG 三核苷酸重复片段分析

该病由染色体 12q23-q24.1 上 ATXN2 基因编码区 CAG 重复序列扩增, 引起蛋白多聚谷氨酰胺 (polyQ) 的异常积累。polyQ 聚集引起细胞毒性, 并丧失其生物学功能, 导致小脑、脑干、脊髓和脑皮质中大量神经元的功能障碍和死亡, 从而引起以小脑共济失调为主的疾病^[7,8]。SCA2 由 ATXN2 基因第 1 外显子的编码区 CAG 重复序列异常扩增引起, 正常等位基因 N 末端区域为 13 到 31 个 CAG 序列重复, 90% 的人群为 22 个序列的重复扩增: [(CAG)₈-CAA-(CAG)₄-CAA-(CAG)₈], 其中 CAA 的中断被认为在稳定 CAG 重复扩增和影响次级 RNA 结构方面起着关键作用, 因而可能与表型变异有关^[9]。

本例血液标本送至中国广州欧医学检蒙未一医学检验实验室采用 PCR-STR 分析法, 检查 SCAs 相关基因, 先证者基因编码区 (CAG) 三核苷酸重复数目为 24 / 43 次, 符合脊髓小脑共济失调 2 型基因型, 该突变为杂合突变 (见图 3)。

3.3 脊髓小脑共济失调 2 型的临床表现

本例 SCA2 家系平均发病年龄 44 岁左右, 随着下一代的发现, 其发病年龄有提前趋势, 本例第 IV 代发病年龄 23.8 岁, 男女比例为 4 : 2。SCA2 的临床表现包括广泛的运动和非运动特征, 累及小脑、脑干、大脑皮层、基底神经节、脊髓和周围神经等组织。虽然 SCA2 的明确诊断依赖于分子检测, 但进行性共济失调和早期慢眼动、眼肌麻痹、眼扫视减慢、视神经萎缩、构音障碍、感觉性周围神经病、锥体外系症状以及伴有智力障碍, 然而, 眼震电图检测发现几乎所有 SCA2 患者 (98%) 均有眼扫视减慢, 是明确 SCA2 疾病的特异性眼球运动标志^[10]。眼扫视速度慢是 SCA2 敏感的临床表型, 可反映早期脑桥变化, 可能是共济失调发作前有用的诊断参数。并且认为这是脑干动眼神经以及相关脑额叶、小脑等执行区域萎缩相关^[11]认为这是 SCA2 临床特征。中国也有人提出, 眼球震颤和慢眼动及进行性共济失调是 SCA2 特征性临床表现, 可与 SCA1 和 SCA3 进行初步鉴别^[12]。该家系现征患者中有 4 例均出现眼震和进行性共济失调, 3 例可见头部静止性震颤。先证者 5 年前开始行走不稳, 渐行加重并出现持物手抖、眼颤, 双侧下肢发僵, 记忆减退, 构音含糊, 吟诗样语言, 呈暴发式伴有某些怪相等症, 符合 SCA2 的临床特征。

3.4 脊髓小脑共济失调 2 型的影像学表现

在大多数 SCA2 患者中磁共振成像 (MRI) 显示脑干、小脑萎缩 (图 4A、B、D)。严重的橄榄体小脑皮层萎缩 (OPCA), T1 加权分析 SCA2 患者显示中脑萎缩显著, 包括黑质、基底部、小脑中脚、后脚和延髓楔束核。在幕上观察白质 (WM) 或灰质 (GM) 体积变化没有差异, T2 加权相显示小脑蚓部、脑桥和岛状、额叶、顶叶和颞皮层的灰质减少, 双侧脑海绵状回的灰质损失不明显^[13]。扩散加权成像 (DWI) 显示底部结构的表观扩散系数增加, 包括小脑白质、脑桥、延髓、横向脑桥纤维^[14]。本例先证者祖父 (II 1) 头颅 CT 显示小脑明显萎缩 (见图 3A), 先证者本人 (见图 3B、C、D): 显示脊髓萎缩变性、桥脑、橄榄、小脑半球、小脑中脚明显萎缩、同时桥脑横截面可见“十字征” (见图 3D), MRA 显示两侧大脑后交通动脉发育不良及缺如 (见图 3E)。

3.5 治疗

截至今日, 对 SCA 尚无明确有效阻止疾病进展的治疗方法, 主要采用对症支持治疗、康复训练等方法以缓解患者的症状及改善生活质量。目前研究较为热门的治疗方法为干细胞移植^[15], 其基本原理是诱导多能干细胞分化为神经干细胞, 替换变性和凋亡细胞, 并通过局部神经细胞旁分泌作用为神经生长和传递提供更好的微环境, 但临床效果欠佳, 还有待进一步研究^[16]。

众多作者推荐的方法从不同作用点, 对 SCAs 可能有一定作用, 如运用巴氯芬对改善肌张力障碍、多巴胺能和抗胆碱能药物对减少震颤、运动迟缓, 辅酶 Q、丁螺环酮等药物治疗行走不稳有改善等^[17]; 利鲁唑是一种用于治疗肌萎缩性侧索硬化症的药物, 尚未完全了解其作用机制, 但已表明可通过调节谷氨酸神经递质传递和抑制电压门控钠离子通道发挥神经保护作用, 对共济失调严重程度具有积极的作用^[18]; 针对突变基因: 反义寡核苷酸 (ASO) 治疗可减少 polyQ 的表达, ASO 进入细胞后, 可与互补的 mRNA 和 DNA- 形成 RNA 双链, 识别和清除 RNaseH 酶。基于这种治疗方法, 在转基因小鼠动物模型上给予 ASO, 发现其部分逆转了运动性能和浦肯野细胞发射率的功效, 有希望在未来应用于临床试验^[19]; 反义寡核苷酸 (AON) 是一类通过序列特异地与靶基因 DNA 或 mRNA 结合而抑制该基因表达, 此项研究正在进行, 有望给 SCAs 患者带来福音^[20]; 自 2009 年以来, 欧洲脊髓小脑萎缩联合会进行的一项题为“脊髓小脑萎缩危险个体的欧洲前瞻性研究”的临床前期研究, 提出共济失调发病前疾病进展的模型。通过深入了解早期神经退行性疾病的机制, 从而通过确定开始治疗的最佳时机、合适的个体选择和敏感症状的确定来设计有希望的疾病改善临床试验。对 2 型前驱性脊髓小脑性共济失调患者的处理可能提高与预测性诊断和早期干预相关的伦理学困扰, 给临床和治疗研究带来新的挑战^[21]。尽管 SCA2 目前仍然是

一种无法治愈的进行性或退行性神经病变,但有一些治疗方法在 SCA2 患者在中获得了令人鼓舞的效果^[22,23]。

4 结论

SCA2 多呈常染色体显性遗传,散发病例罕见;进行 ATXN2 基因突变分析是临床诊断的金标准;临床表现复杂多样,但眼扫视减慢是 SCA2 敏感的临床表型,可反映早期脑桥变化,可能是共济失调发作前有用的诊断参数;MRI 显示小脑和脑干等多灶的萎缩,脑干“十字征”应该引起重视;反义寡核苷酸(AON)是一类通过序列特异地与靶基因 DNA 或 mRNA 结合而抑制该基因表达,此项研究正在进行,有望给 SCAs 患者治疗上带来福音。SCA2 患者后代发病率较高,且 SCA2 进展最为迅速,对家族成员尽早进行基因筛查对家庭及社会具有重要意义。

参考文献

- [1] Jacobi H, Minnerop M, Klockgether T. The genetics of spinocerebellar ataxias [J]. *Nervenarzt*,2013,84(2):137.
- [2] 吴英,魏倩倩,商慧芳.脊髓小脑共济失调基因型分布及临床特点分析[J].*中国实用内科杂志*,2014,34(5):512.
- [3] Antenora A, Bruzzese D, Lieto M, et al. Predictors of survival in spinocerebellar ataxia type 2 population from Southern Italy[J]. *Neurol Sci*,2018,39(11):1857-1860.
- [4] Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Torres-Vega R, et al. Abnormal corticospinal tract function and motor cortex excitability in non-ataxic, SCA2 mutation carriers: A TMS study[J]. *Clin Neurophysiol* 2016,127(8):2713-2719.
- [5] Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study[J]. *Lancet Neurol*,2014(13):482-489.
- [6] Figueroa KP, Coon H, Santos N, et al. Genetic analysis of age at onset variation in spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Neurol Genet*,2017,3(3):155.
- [7] Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Garcia-Rodriguez JC, et al. A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba[J]. *Cerebellum*,2011,10(2):184-198.
- [8] Figueroa KP, Coon H, Santos N, et al. Genetic analysis of age at onset variation in spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Neurol Genet*,2017,3(3):155.
- [9] Maas RP, Van Gaalen J, Klockgether T, et al. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias[J]. *Neurology*,2015,85(1):96-103.
- [10] Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, et al. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2016,22:87-92.
- [11] Ashizawa T, Figueroa KP, Perlman SL, et al. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2013(8):177.
- [12] 陈园园,郝莹,顾卫红,等.脊髓小脑共济失调2型临床和神经影像学特征分析[J].*中国现代神经疾病杂志*,2013,13(6):525-532.
- [13] Pulst SM. Degenerative ataxias, from genes to therapies: The 2015 Cotzias Lecture[J]. *Neurology*,2016,86(24):2284-2290.
- [14] Becker LA, Huang B, Bieri G, et al. Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice[J]. *Nature*,2017,544(7650):367-371.
- [15] Nakamura K, Mieda T, Suto N, et al. Mesenchymal stem cells as a potential therapeutic tool for spinocerebellar ataxia[J]. *Cerebellum*,2015,14(2):165-170.
- [16] 罗敏,胡丹,牛晓华,等.脊髓小脑共济失调3型诱导多能干细胞系的建立和神经分化[J].*中国组织工程研究*,2015,19(28):4555-4561.
- [17] 周玲.脊髓小脑共济失调2型的最新诊疗进展[J].*赤峰学院学报(自然科学版)*,2019,35(5):115-119.
- [18] Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*,2015,14(10):985-91.
- [19] Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*,2018, 90(10):464-471.
- [20] Scoles DR, Meera P, Schneider MD, et al. Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2[J]. *Nature*,2017,544(7650):362-366.
- [21] Luis Veis Velazquez-Perez, DSc, PhD, et al. Prodromal Spinocerebellar Ataxia Type 2: Prospects for Early Interventions and Ethical Challenges[J]. *Movement Disorders*,2017(1):201.
- [22] Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*,2015,14(10):985-991.
- [23] Egorova P A , Bezprozvanny I B. Molecular Mechanisms and Therapeutics for Spinocerebellar Ataxia Type 2[J].*Neurotherapeutics*,2019,16(10)81-88.