

# 脊髓小脑性共济失调 2 型 1 例报告

程媛 李子青 寇晓慧

通讯作者: 慕廷民 主任医师 硕士研究生导师

延安大学咸阳医院 陕西 咸阳 712000

**【摘要】**患者男性, 24岁。主因逐渐行走不稳1年, 于2020年10月入院。患者1年前无明显诱因出现行走不稳、双下肢无力, 伴有双下肢远端抽搐, 多发生于晨起及睡眠中, 行走稍长距离即感双下肢乏困无力, 上述症状与体征呈进行性加重, 无肢体疼痛, 遂以“遗传性小脑性共济失调”收入院。既往体健, 无外伤史, 有吸烟史, 不饮酒, 未婚, 患者母亲有小脑萎缩病史10余年, 患者姐姐有行走不稳5年病史。入院后治疗上给予改善脑细胞代谢、营养神经及对症治疗。出院后随访2个月, 患者目前行走不稳较前无明显加重。

**【关键词】**脊髓小脑共济失调; 异常扩增; 遗传早现; 常染色体显性遗传

脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar ataxia, SCA) 是常染色体显性遗传的遗传性小脑共济失调的一个主要类型。它们是进行性神经退行性疾病, 具有共济失调的临床特征, 共济失调由小脑的进行性退化引起, 但也可能影响其他相连的区域, 包括脑干, 它们是一组高度异质性的疾病, 具有复杂的基因型-表型谱<sup>[1]</sup>。该病已明确的致病基因达48个, 目前对不同基因型的自然史研究逐步深入, 不同基因背景下疾病进展速度和主要临床表现各异。本篇报道1例我科收治确诊为脊髓小脑性共济失调2型 (Spinocerebellar ataxia type 2, SCA2) 病例的临床表现、家族史及相关文献:

## 1 临床资料

患者(先证者), 男, 24岁, 主因“逐渐行走不稳1年”于2020年10月入住我院神经内科, 患者于1年前无明显诱因逐渐出现行走不稳, 伴有双下肢远端抽搐, 多发生于晨起及睡眠中, 行走稍长距离即感双下肢乏困无力, 无肢体疼痛, 无头痛、恶心、呕吐, 无意识障碍及视物模糊等不适, 前往当地医院骨科就诊, 给予口服“维生素、钙”等治疗, 症状稍好转, 近一月患者感行走不稳较前加重, 伴有头晕, 有头重脚轻感。既往体质健康, 无外伤史, 有吸烟史, 不饮酒, 未婚, 患者母亲有小脑萎缩病史10余年, 患者姐姐有行走不稳5年病史。图1为家系图谱。查体: 内科检查: 发育正常, 营养中等, 查体合作。神经系统检查: 神志清楚, 言语正常, 双眼球各向活动正常。双上肢轮替试验、指鼻试验不稳, 双下肢跟膝胫试验不准, 双侧位置觉减退, R omberg征(+), 闭目难立征阳性。实验室检查: 血常规、肝功六

项、肾功三项、葡萄糖测定、电解质、凝血系列、血脂未见明显异常。辅助检查: 窦性心律, 心电图大致正常。视觉诱发电位: 双眼 PVEP AP100 波振幅低, 体感诱发电位: 双下肢体感诱发电位 P37 潜伏期延长, 左上肢体感诱发电位 P37 潜伏期延长, 左上肢体感诱发电位 N20 潜伏期延长, 双侧脑干听觉诱发电位未见明显异常。头部 MRI 平扫: 桥间池增宽, 双侧小脑半球及小脑蚓部、第四脑室扩大。脊髓小脑共济失调 SCA2 型 ataxin-2(ATXN2) 基因 GAG 拷贝数为 22/43 次, 一个等位基因正常, 另一个异常扩展。结合患者病史、体征、辅助检查及基因检测结果, 临床诊断: 脊髓小脑性共济失调 2 型, 其母基因检测结果: CAG 异常扩增数为 38 次(图 3), 其姐基因检测结果: CAG 异常扩增数为 38 次(图 4), 治疗上给予改善脑细胞代谢、营养神经及对症治疗。出院后随访 2 个月, 患者目前行走不稳较前无明显加重。

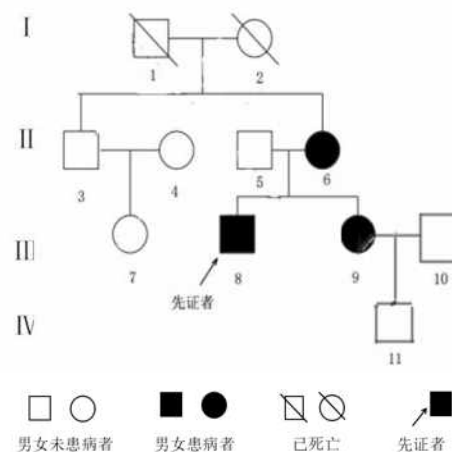


图1 家系图谱

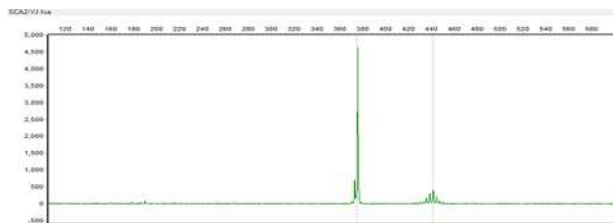


图2 先证者 SCA 2 毛细血管电泳检测结果, 正常数目为 22, 异常数目为 41

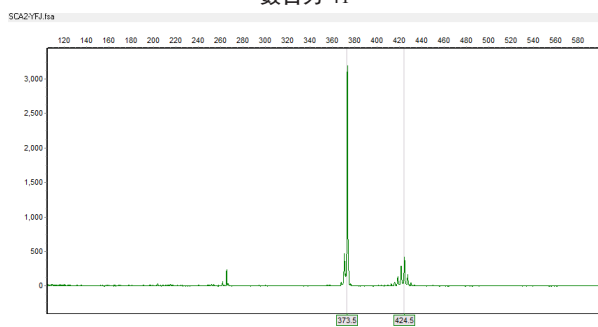


图3 先证者母亲 SCA 2 毛细血管电泳检测结果, 正常数目为 21, 异常数目为 38

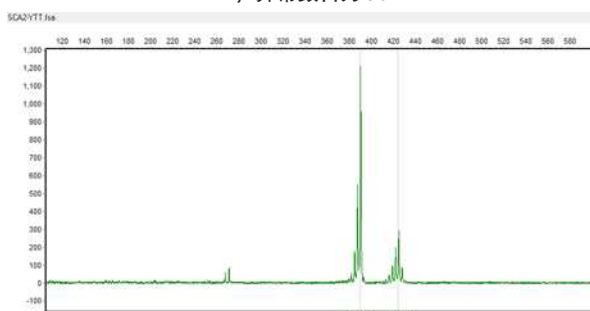


图4 先证者姐姐 SCA 2 毛细血管电泳检测结果, 正常数目为 26, 异常数目为 38

## 2 讨论

近来研究表明, 脊髓小脑性共济失调 2 型 (SCA2) 在 SCA 各型中是除 SCA3 外发病率最高者, 由于大部分流行病学研究都来自散发病例, 其全球发病率尚属未知, 是 SCAs 的最常见类型之一。脊髓小脑性共济失调 2 型 (SCA2) 是一种常染色体显性小脑共济失调, 由位于染色体 12q24.1 的 GAG 重复序列的异常扩增引起, SCA2 的主要临床特征是共济失调、姿势或意向震颤、眼球运动障碍和腱反射减退, 此外, 一些 SCA2 患者表现为帕金森综合征、肌阵挛、肌萎缩、认知功能障碍、自主神经功能障碍等<sup>[2]</sup>。SCA2 患者的尸检通常显示小脑和脑干萎缩、小脑浦肯野细胞和颗粒细胞严重变性, 伴有神经元丢失和下橄榄和脑桥胶质增生。该先证者符

合以共济失调为主要表现, 影像显示: 桥间池增宽, 双侧小脑半球及小脑蚓部、第四脑室扩大, 更进一步提示 SCA2 型。SCAs 各亚型的临床表现类似, 依据临床表现及影像学表现进行确诊较难。基因检测是诊断 SCA 的唯一金标准, 根据患者临床表现、影像学检查及基因检测, 该患者确诊为 SCA2 型。

由 ATXN2 基因的 CAG 重复扩增引起的 SCA2 与其他 polyglutamine (polyQ) 疾病不同, SCA2 患者主要表现为细胞质内含物, 而不是细胞核内含物, ATXN2 在大脑、心脏、骨骼肌、肝脏、胰腺和胎盘中广泛表达。正常的 ATXN2 等位基因包含 15 - 31 个重复, 研究表明, 虽然大多数 SCA2 疾病等位基因的范围从 36 到 43 个 CAG 重复, 但一些患者有更大的等位基因, 数量在 50 和 60 之间<sup>[3]</sup>。就起病时间而言, 此型患者有遗传早现现象, 即下一代发病时间比上一代提前, 病情严重程度相较上一代同期而言更加严重, 本文病例先证者 24 岁发病, 其母 42 岁发病, 其姐 27 岁发病, 符合遗传早现的特点, 此外发病年龄与 CAG 重复扩增的大小有关。发病年龄取决于 CAG 重复扩增的长度: polyQ 扩增越长, 疾病发病年龄越早<sup>[4]</sup>。我们的 SCA2 家系支持这一发现, 发病最早的患者 (先证者) 显示最大的 CAG 重复长度 (41 个 CAG), 先证者母亲于 42 岁发病, ATXN2 基因 CAG 拷贝数为 38 次, 先证者姐姐于 27 岁发病, ATXN2 基因 CAG 拷贝数为 38 次, 该家系病例特点符合发病年龄年轻化。且 CAG 重复次数越多, 发病越严重, 发病年龄越小。

SCA2 迄今尚无有效的治疗方法, 有研究表明, 正在探索使用反义寡核苷酸 (ASOs) 方法开发针对致病基因 ATXN2 的脊髓小脑性共济失调 2 型的治疗方法, 仍在探索中。临床治疗上仍局限于经验性对症治疗为主, 以理疗、康复及功能锻炼为辅, 因无有效治疗方法, 对症治疗不能改变疾病的进展, 为了进行遗传预期及早明确诊断, 可通过基因检测, 有助于预防下一代优生优育。

## 【参考文献】

- [1] Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments[J]. *Nat Rev Neurosci*. 2017.Oct,18(10):613-626.
- [2] 陈园园, 郝莹, 顾卫红, 张瑾, 王国相, 王康, 金森, 段晓慧. 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*. 2013,13:525-532.
- [3] Riess O, Laccone FA, Gispert S et al. (1997). SCA2 trinucleotide expansion in German SCA patients. *Neurogenetics* 1:59 - 64.
- [4] 荆凤, 杨丹, 陈涛. 脊髓小脑性共济失调 2 型的研究进展 [J]. *中华医学遗传学杂志*. 2018,35(2):284.