

# 前驱期亨廷顿病 1 例报道

马志 王小玉 王荣 王建国

【中图分类号】 R742.2    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2021)01-0105-02  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.023

亨廷顿病是常染色体显性遗传的累及基底节和大脑皮层的单基因神经变性疾病,临床上多隐匿起病,进展缓慢,以舞蹈样运动障碍、精神异常和痴呆为特征,可分为症状前期、前驱期和显性期。本研究报道 1 例临床为前驱期的亨廷顿病患者。

## 1 病例

### 1.1 先证者的临床特征

患者,女,37 岁,小学文化程度,因“进行性肢体不自主活动 1 年余”于 2019 年 10 月 24 日入院。患者 1 年前被人发现四肢不自主活动,有时可见头颈部不自主活动,四肢动作过多,后症状逐渐加重,动作笨拙,精细活动完成困难,出现行走不稳,行走时腰部前挺,步基增宽,左右摇晃,偶有跌倒,但一般工作、生活能自理,同时有言语表达欠流利;患者常有疲乏感,肌肉酸胀不适,以腰骶部肌肉酸痛明显;病程中患者神志清楚,自觉易冲动,情绪易不稳,无幻视、幻听,社交活动基本正常,无肢体抽搐、饮水呛咳、呼吸困难,近 2 年来自觉记忆力明显下降,食欲尚可,睡眠较差,易醒,再次入睡困难,大小便正常。查体:内科系统查体无异常,神志清楚,精神尚可,时间、地点定向力正常,记忆力及计算力有所下降,精细动作执行力下降,言语欠流利,听理解正常,对答切题,颅神经检查(-),四肢肌力 5 级,肌张力下降,四肢关节活动范围增大,深反射肱二、三头肌腱、桡骨膜、膝反射及踝反射活跃到亢进,双侧踝阵挛(±),双侧巴氏征(-),浅深感觉正常,共济失调步态,双侧指鼻试验准确,跟膝胫不准,Romberg 征摇晃明显不能完成。血常规、小便常规、大便常规、血生化常规、甲状腺功能未见异常,血清铜蓝蛋白 16.9 mg/dL(参考范围女 16.0~45.0 mg/dL)。心电图:窦性心律,Ⅰ度房室传导阻滞。头颅 MRI 示右侧半卵圆中心小缺血灶;胸椎 MRI 未见异常。基因检测:亨廷顿病 HTT 基因片段分析(CE)显示 HTT 基因外显子 1 的 CAG 重复数,其中 1 个位点为 18 次,属于正常范围;另 1 个为 49 次,属于全突变范围。符合亨廷顿病的基因突变特征(图 1)。针对遗传性共济失调相关基因检测:利用片段分析技术发现 SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, DRPLA 相应基因及 Friedreich 共济失调(FRDA)FXN 基因重复片段的重复数目均在正常范围。检测到受检者携带 CCDC88C 基因 1 个临床意义未明的杂合变异。入院后 MMSE 26/30 分(<27 分,认知功能障碍),MoCA 21/30 分,焦虑自评量表(SAS)29 分、抑郁自评量表(SDS)36 分(总分>41 分提示需就医)。

1.2 家族史 其爷爷、父亲、二叔、大姑、小姑及其姐姐有类似“肢体不自主活动”情况,其中爷爷情况不明确,父辈发病年龄大约 40 岁,大姑和本征者父亲已病故,父亲死于跌伤,其二叔目前生活不能自理,小姑症状较轻,能基本正常生活,两位目前年龄 60 多岁(病程在 15 年左右)。其姐姐发病年龄与本征者接近,程度较重,易跌倒,其大伯及本征者弟弟未发病,以上皆未就医明确(图 2)。

## 2 讨论

亨廷顿病是 1 个自然病程在 15~20 年内逐渐进展的涉及运动、精神和认知功能的单基因神经变性疾病,呈常染色体显性遗传,是由位于 4 号染色体短臂上编码亨廷顿蛋白的基因第 1 外显子中 CAG 三核苷酸重复扩增所产生的。由于在减数分裂过程中 CAG 的扩增存在先天的不稳定性,会导致连续几代人遗传的 CAG 重复数逐渐扩大(有时还会减少)。较多的 CAG 扩增数与较早的疾病发病年龄相关,因此当疾病传代时家族成员中发病年龄会逐代提前,这一现象被称为遗传早现,这在本例患者家系中得到了体现。另外,有研究显示 CAG 扩增数也与运动症状发病后的临床疾病进展率相关,但从诊断到死亡的病程长短与 CAG 重复数无关,可能除了 CAG 重复数以外的遗传因素在疾病修饰中也发挥了作用。本例患者,CAG 重复数为 42,属于全穿透,这对于该患者以上内容的遗传咨询具有较大的参考价值。

2014 年雷尔曼等人依据患者临床特征提出了亨廷顿病症状前期、前驱期和显性期分期的诊断标准,在亨廷顿病(HD)的前驱期患者在运动技能、认知和人格方面可能有细微的变化,但通常能正常生活及工作;在显性期运动症状舞蹈变得更加突出,自主活动变得越来越困难,构音障碍和吞咽困难恶化,大多数个人被迫放弃就业,越来越依赖他人帮助,个人人格可有一定程度程度的保留;在显性期的晚期运动障碍更加严重,患者往往需要完全依赖他人,静默状态,可伴有大小便失禁。患者发病后的中位生存期为 15~18 年(范围 5~25 年),死亡的平均年龄为 54~55 岁。对该疾病分类诊断的认识可能对疾病进展病程的临床管理具有一定的意义,例如对症状前期和前驱期 HD 的认识可进行一定的预防性治疗。根据患者发病时程及临床特征,目前考虑为病程的前驱期,患者舞蹈症状不明显,以肌张力下降、运动增多及行走姿势异常为特征,与遗传性小脑性共济失调难以鉴别,故同时给予遗传性共济失调性疾病相关基因检查,结果发现 SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, DRPLA 相应基因及 Friedreich 共济失调(FRDA)FXN 基因重复片段的重复数目均在正常范围。检测到受检者携带 CCDC88C 基因 1 个临床意义未明的杂合

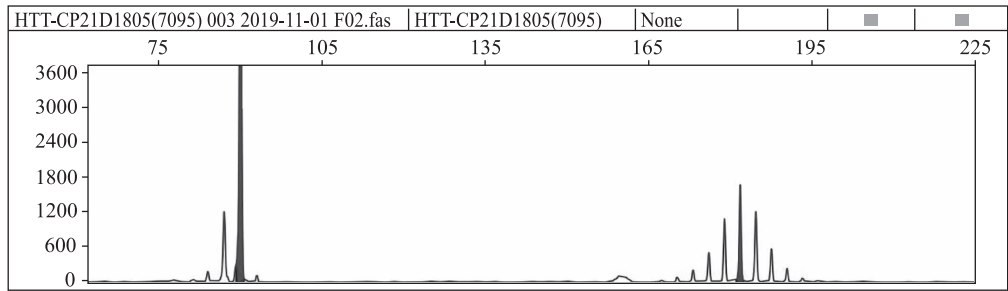


图1 应用荧光标记引物检测 HTT 基因的 CAG 重复片段,当仅检测到一种等位基因时,通过 TP-PCR 技术来检测是否存在超出正常范围的等位基因,其中 1 个位点为 18 次,属于正常范围,另 1 个为 49 次

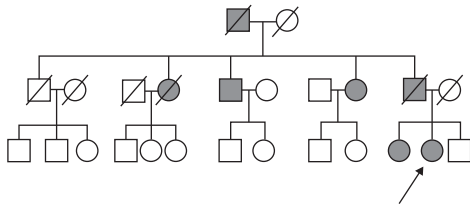


图2 该家谱系 第一代先证者爷爷,第二代先证者父亲、二叔、大姑、小姑及第三代先证者及其姐姐出现类似症状,但除先证者外皆未确诊

变异。CCDC88C 变异为错义突变,预计会使所编码蛋白质的第 489 位氨基酸由 Leu 突变成 Ser,发生致病变异可引起

脊髓小脑性共济失调,通常以常染色体显性方式遗传。CCDC88C 基因如发生致病变异还可引起非综合征性脑积水,通常以常染色体隐性方式遗传。本例患者临床症状是否与此变异相关或者混合机制所致目前仍未可知。

虽然自 1993 年鉴定出其致病基因突变以来已发现了多个潜在发病机制,但迄今为止尚无任何可用的可改善疾病的治疗方法。针对本例患者目前所处的前驱期,主要给予疏必利或者氟哌啶醇进行预防性治疗,试用辅酶 Q10 保护线粒体功能等。针对该类患者定期评估舞蹈的外观和严重程度、僵硬、步态问题、抑郁、行为变化和认知能力下降,疾病后期以加强陪护与护理为关键。

(2020-05-06 收稿)

(上接第 104 页)

为双侧后部壳核对称性 Flair 及 T<sub>2</sub> 高信号, DWI 为高信号(图 2),经系统补充维生素 B1 治疗后 DWI 高信号消失,而 Flair 及 T<sub>2</sub> 高信号明显减低(图 3)。双侧壳核高信号在儿科 Wernicke 脑病患者中较为常见,是儿科 Wernicke 脑病患者的 1 个特征性的影像学表现,出现的概率高达 39%,然而在成年患者中则较为罕见。既往有学者认为壳核受累可以成为成人 Wernicke 脑病与儿童 Wernicke 脑病的鉴别点。既往国外曾有 1 例成年患者双侧后部壳核受累的报道,该患者为 1 例存在子宫肿瘤病史的 39 岁女性,因放射治疗而引起的肠穿孔及梗阻而住院,在住院期间出现恶心、呕吐、复视、水平眼震,该病例 MRI 除双侧壳核受累外,还有导水管周围灰质、乳头体、第三脑室周边部受累的表现。该例患者经维生素 B1 治疗后死亡。目前尚没有酒精中毒导致 Wernicke 脑病的患者壳核受累的报道。

壳核和苍白球线粒体及血管丰富,神经递质较多,导致该部位与脑内其他部位比较有较高的代谢活性。葡萄糖和氧气利用率的提高,使该部位更容易受到代谢异常和许多系统性或全身性疾病过程的影响,而双侧壳核病变也可以见于多种疾病,加多种中毒(一氧化碳、甲醇、氰化物),全身代谢异常(如肝病、高血糖或低血糖、缺氧),各种疾病如(Wilson 病、渗透髓核溶解)以及神经退行性疾病[如亨廷顿病、脑铁积聚的神经变性(NBIA)、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD),Fahr 病]等。本例患者同时存在高血糖情况,本次入院前曾有酮症酸中毒,本次入院时虽已无酸中毒,但血糖仍稍偏高,且尿中仍有酮体,高血糖也同样会导致基底节磁共振异常信号影,需与本病鉴别。既往研究显示,高血糖会导致纹状体异

常信号,称为糖尿病纹状体病,该病常见于高血糖非酮症舞蹈症,也偶见于酮症酸中毒患者。既往研究表明,糖尿病纹状体病影像学存在典型表现,为单侧或双侧纹状体 CT 高密度及磁共振 T<sub>1</sub> 序列高信号,而 T<sub>2</sub>, Flair 及 DWI 等序列则表现不一,本例患者双侧壳核 T<sub>1</sub> 序列未见高信号(图 2~3),可与之鉴别。既往研究认为小儿常见双侧壳核病变的原因可能与小儿壳核代谢较为旺盛有关。本例患者既往存在 30 余年饮酒史,提示可能既往即存在慢性硫胺素缺乏,加之近期的营养代谢异常,导致急性硫胺素摄入不足而引起症状。此外,该患者存在糖尿病史,且血糖控制不佳,提示脑内壳核局部葡萄糖水平可能高于普通人,而由于硫胺素缺乏导致葡萄糖代谢的相关酶缺乏,导致葡萄糖酵解产生的乳酸较其他患者更多,导致这一成年人罕见的部位受累。

2.5 治疗 Wernicke 脑病的治疗主要为维生素 B1 补充疗法,目前对维生素 B1 的用量仍有争议。2010 年发表的指南推荐 3 次/d, 200 mg/次,通过静脉注射补充维生素 B1。此外,必须在应用葡萄糖之前即开始补充维生素 B1。

Wernicke 脑病误诊率较高,临床上如出现急性起病,既往存在长期饮酒史或能够导致维生素 B1 缺乏的其他情况(如妊娠呕吐,胃肠道手术,恶性肿瘤)等时应高度怀疑本病。尽管本病经典临床体征为三联征,然而同时存在者较为少见。MRI 可对本病的诊断提供一些帮助,然而即使典型部位病变不明显时也不能排除本病。本研究表明,尽管 Wernicke 脑病中壳核受累更常见于儿童患者中,然而成人患者特别是酒精中毒的 Wernicke 脑病患者也可出现,需引起重视。此外,本病一经发现需尽早、及时、合理地补充维生素 B1,以降低病死率,获得更好的预后。

(2020-05-11 收稿)