

## • 短篇 •

## SPG11 型遗传性痉挛性截瘫伴薄胼胝体 1 例报道

邓建 陈晓宇 范彩丽 刘君玲 韩国胜 李雪梅

【中图分类号】 R744.8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)06-0697-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.06.019

遗传性痉挛性截瘫伴薄胼胝体(Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, HSP-TCC)为临床罕见的神经系统遗传疾病,41%~77%的 HSP-TCC 是由 SPG11 基因突变所致,本研究报道中年起病的以双下肢痉挛无力伴薄胼胝体为主要临床表现的 SPG11 型 HSP-TCC 患者 1 例,并复习相关文献,以期有助于该病的鉴别与诊断。

遗传性痉挛性截瘫(Hereditary spastic paraplegia, HSP)是一类以双下肢缓慢进展性痉挛性截瘫及无力为共同特征的一组遗传性神经系统疾病,其具有显著的临床特征及遗传异质性,临床罕见。病理改变以广泛轴索变性和脱髓鞘为主,主要累及脊髓长的上、下行纤维束的远端。目前尚无特效治疗方法,但随着基因分析的日益普及,对 HSP 产前基因检测及对疾病的精准治疗也将成为现实。本院收治复杂型 HSP 即遗传性痉挛性截瘫伴薄胼胝体(HSP-TCC)1 例并文献复习,现报道如下。

## 1 临床资料

患者,男,49 岁,2007 年 6 月曾因左膝关节疼痛、双下肢痉挛无力、走路不稳于本院就诊。2005 年患者无明显原因及诱因出现左膝关节周围疼痛伴肿胀感,伴双下肢僵硬、无力,左下肢为著,且有迈步费力、足拖曳、行走不稳,症状持续存在并缓慢加重,逐渐发展为下楼需扶持,不能工作,于外院行膝关节正侧位片未见异常。入院查体:神志清楚,精神可,言语流利,反应较慢,颅神经检查未见明显异常,左下肢肌力 4<sup>+</sup> 级,双下肢肌张力增高,左上肢、双下肢腱反射(+++),双侧踝阵挛、髌阵挛(+),双侧病理征(+),余神经系统查体无

明显异常,简易认知状态评价量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分 27 分。入院后辅助检查:头颅磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)显示胼胝体膝部及体部变薄,未见异常信号;双侧侧脑室前后角周围白质内片状略长 T<sub>2</sub> 信号;胸椎 MRI 显示脊髓变细(图 1)。依据其临床特点初步诊断为遗传性痉挛性截瘫,未行基因检测,经对症支持治疗后症状未见明显改善。出院后患者病情仍进行性加重,未再诊治。

现因进行性双下肢无力,行走困难,频繁跌倒于 2018 年 9 月 19 日再次就诊于本院。患者近 1 月以来频繁跌倒,行走时身体呈扭曲状态,症状较 10 年前明显加重,无肌萎缩及足畸形。否认高血压病、糖尿病、冠心病史;否认外伤史。患者自幼智力、生活自理能力较同龄人低下,学习成绩差;否认化工毒物、特殊药物及毒品接触史;否认吸烟、酗酒史。已婚未育。父母非近亲结婚,双亲否认家族性遗传病史及类似疾病史。本次入院查体:神志清楚,精神欠佳,言语含糊,吐词欠清晰,记忆力、计算力、理解力及判断力均减退,颅神经检查未见明显异常,双下肢肌力 4<sup>-</sup> 级,双下肢肌张力增高,双下肢腱反射(+++),双侧踝阵挛及髌阵挛(+),双侧病理征(+),余神经系统查体无明显异常,MMSE 评分 21 分。

辅助检查:血常规、尿常规、血糖、血脂、肝肾功能、电解质、凝血功能、D-二聚体、甲状腺功能三项大致正常。颅脑 MRI 显示胼胝体膝部、体部变薄(图 2);双侧侧脑室周围脑白质脱髓鞘性病变(图 3);轻度脑萎缩改变。颈椎 MRI 显示颈椎退行性变;C6-7 椎间盘突出;C7-T1 椎间盘膨出。经颅多普勒检查显示右锁骨下动脉盗血综合征 I 期;盗血途径为



图 1 胸椎 MRI 显示脊髓变细,无明显异常信号

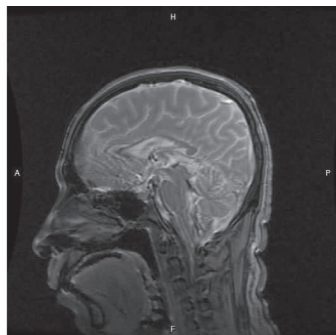


图 2 颅脑 MRI 显示胼胝体膝部、体部发育不良

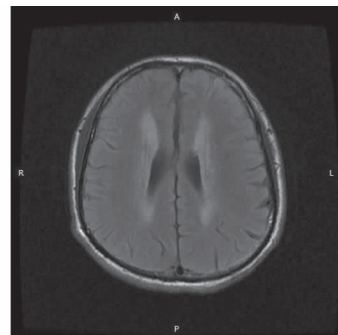


图 3 颅脑 MRI 显示脑白质周围脱髓鞘改变

左侧椎动脉-右侧椎动脉。痉挛性截瘫相关基因检测[测序+多重连接探针扩增(Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)],证实基因变异(表 1)。

表 1 基因检测

基因	染色体位置	参考转录本	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	变异分类
SPG11	15q21	NM_025137.3	Exon4	c. 751C>T	p. (Gln251*)	杂合	致病性

基因检测显示①受检者携带 SPG11 基因 1 个杂合变异及 1 个杂合致病变异;②SPG11 基因如发生致病性变异可引起遗传性痉挛性截瘫 11 型,遗传方式为常染色体隐性遗传。携带致病变异基因的父母每次生育子女均有 25%的可能为患者。主要表现为缓慢渐进性下肢无力和痉挛。

所检测到的基因变异的解释:该变异(翻译产物蛋白质第 251 位氨基酸残基由 Gln 变为终止密码子)预计会导致所编码蛋白质发生截短,从而影响其正常功能。综合分析,认为该变异为致病性变异。

本例患者自幼智力及自理能力较同龄人低下,并于中年出现进行性的步态障碍及双下肢痉挛,否认双亲近亲结婚及家族遗传病史,基因检测示 SPG11 基因的杂合变异,变异位点 HDMG 数据库尚未见文献收录;ESP6500siv2\_ALL、db-SNP147 和千人基因组(1000g2015aug\_ALL)均未见收录。在具备典型的临床表现的基础上结合其基因检测,诊断为 HSP-TCC。

2 讨论

HSP 根据遗传方式可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁隐性遗传和母系遗传。其根据临床表现又可分为单纯型和复杂型,HSP-TCC 是复杂型 HSP 中常见的 1 个特殊的类型,为常染色体隐性遗传疾病,HSP-TCC 患者常表现为慢性进展性双下肢无力、痉挛、癫痫、构音障碍、大小便障碍、足畸形等,因失去行动能力而导致瘫痪,但并不影响患者寿命。Pascua 等人研究指出“山猫耳”征对 HSP-TCC 诊断有很高的特异性,且与 SPG11 突变密切相关,本病例颅脑 MRI 亦可见“山猫耳”(图 4)。

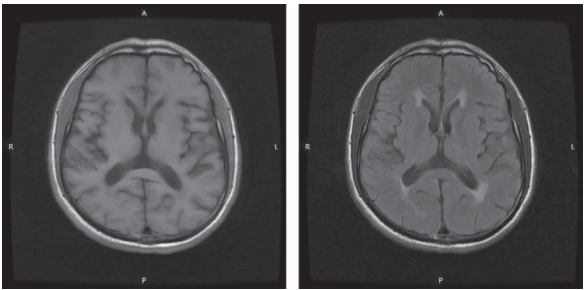


图 4 颅脑 MRI 显示“山猫耳”征

SPG11(KIAA 1840)基因突变是 HSP-TCC 最常见的类型之一,通常表现为儿童早期认知功能障碍,随后在青、中年出现步态障碍和痉挛。41%~77% 的 HSP-TCC 是由

SGP11 基因突变所致。SGP11 基因位于 15q21 染色体,全长 8 kb,包含有 40 个外显子,其编码的 SPTACSIN(Spasticity with thin or atrophied corpus callosum syndrome protein)蛋白由 2443 个氨基酸组成,包括 1 个短螺旋结构域、1 个糖基化酶 F1、1 个亮氨酸拉链、1 个 Myb 结构域及 4 个跨膜结构域,在多数患者的中枢神经系统中都有表达,特别是小脑和大脑皮层神经元中。在整个进化过程中 SPTACSIN 的序列一直非常保守,在哺乳动物及其他脊椎动物中均有同源,表明其具有重要的生物学功能。SPTACSIN 病变由多系统参与而导致认知功能障碍、薄胼胝体、痉挛性截瘫和周围神经病变等多种疾病,目前 SPTACSIN 的具体功能尚未完全了解。SPTACSIN 的破坏损害了糖原合成酶激酶 3 (Glycogen synthase kinase 3, GSK 3)信号系统的微妙平衡,而 GSK 的激活又促进了神经祖细胞的增殖、神经发生和神经元的成熟,导致皮层神经祖细胞(Neural progenitor cells, NPCs)自我更新能力受损,由于对称分裂和不对称分裂的增加,从而导致皮层神经母细胞和神经元的过早生成,并依赖于 GSK 3 信号,使神经元存活率逐渐降低。现有研究表明美国食品及药物管理局(Food and drug administration, FDA)批准的 GSK 3 调节剂 Tideglusib 可以遏制早期神经发生并增加细胞器大小。基因组编辑技术的进步为进一步确定 SPTACSIN 的定位及其发病机制起到了重要作用。HSP-TCC 特异影像学表现为胼胝体变薄、脊髓萎缩退变、脑白质多对称改变,疾病后期可出现轻中度大小脑萎缩;除胼胝体变薄及弥漫性的白质高信号外,大部分患者还有侧脑室扩大、脑沟增宽的影像学表现。在 SPG11 突变患者中胼胝体薄、小脑性共济失调、早期认知功能障碍可能是其早期发病的特征,但因其广泛的表型谱,还可以表现为青少年肌萎缩侧索硬化、青少年帕金森综合征、夏柯氏病等,应注意与脑和脊髓结构病变(如退行性脊髓病变、压迫性脊髓病变、脊髓空洞症等)、中枢神经系统白质病变(如异染性脑白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良、Krabbe 病等)、感染性疾病(如人类免疫缺陷病毒、梅毒、莱姆病等)及其他神经退行性病变(如维生素 B2 缺乏症、铜缺乏症、有机磷诱导的迟发性神经病、Wilson 病等)相鉴别。

目前暂无针对 HSP-TCC 特效治疗方法,通常以对症支持治疗为主,并根据个体化给药。临床常用巴氯芬(口服或鞘内注射)、丹曲林、替扎尼定、苯二氮卓类药物、肉毒毒素来缓解痉挛,奥昔布宁、托特罗定可缓解尿急。药物并不能改变病情发展,目前主张长期口服药物配合物理康复(理疗、针灸、按摩、锻炼等)来保持或改善肌肉灵活性和活动范围、提高肌肉力量、维持日常活动,避免因不活动或跌倒而引起严重并发症。

本病临床较罕见,现报道本病例并文献复习,以期提高临床医生对此类疾病的认识,减少误诊或漏诊,为今后的诊治提供一定的帮助。

(2021-04-14 收稿)