

以口舌不自主运动起病的舞蹈病-棘红细胞增多症 1 例临床分析

颜谈 许静 汝宁 冯颖 王国防 王幼萌

【中图分类号】 R742.2 R555 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)06-0619-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.06.016

舞蹈病-棘红细胞增多症(Chorea-acanthocytosis, ChAc)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,由 VPS13A 基因突变引起,临床症状逐渐加重,主要表现为基底节神经退行性病变和外周血涂片棘红细胞增多。由于该病发病率低(全世界估计不足 1000 例),目前对于该病的认识主要是基于少量个案报道及包含病例较少的回顾性病例分析。本病临床异质性强,很容易出现漏诊、误诊。本研究报道 1 例经基因检查确诊的舞蹈病-棘红细胞增多症患者,分析其独特的临床表现、实验室数据、影像学检查、相关的基因及其两位女儿的基因检测情况,并结合既往文献,分析该病的特点,以提高对该病的认识,避免漏诊、误诊。

1 临床资料

患者,女,31 岁,已婚。因“口舌不自主运动 7 个月”于 2022 年 4 月 27 日收入本科。患者于 7 个月前无明显诱因出现口唇、舌部、下面部肌肉不自主运动,表现为不自主咬口唇及舌部,伴口腔、舌部溃疡,言语、咀嚼和吞咽功能障碍,喝水进食呛咳,伴有口角流涎,发音、进食受影响;伴有双上肢远端活动障碍,表现为握杯子困难,伸展费力,精细动作欠佳;无四肢不自主运动等舞蹈样动作,病前无腹泻、感冒、咳嗽、咳痰、发热等;4 个月前曾就诊外院予以中医调理(具体治疗不详),患者张口困难较前稍好转,患者自觉天气变冷时症状加重。现为求进一步诊治,拟“不自主运动”收住本科,病程中患者神志清楚,精神一般,睡眠尚可,流质饮食,大小便正常,体重较轻。既往史:平时健康状况良好,无疾病史,无药物过敏史。婚育史:适龄结婚,育有 2 女(体健),2021 年 9 月有流产史 1 次;月经周期及经量正常;否认近亲结婚、家族性遗传病史。体格检查:神志清楚,构音障碍,下唇、舌体前部多处咬伤,继发性溃疡,下唇左侧较右侧变薄,咀嚼肌、下面部肌肉、口唇、舌体不自主运动;双上肢远端肌力 IV 级,双上肢近端肌力 V 级,四肢腱反射(-),余查体未见异常。实验室检查:血常规红细胞 $3.58 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 103 g/L,白细胞 $3.93 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 58.2%,血小板 $230.0 \times 10^9/L$;血液生化检查总蛋白 63.2 g/L,白蛋白 39.9 g/L,肌酐 $39.4 \mu\text{mol}/L$,尿酸 $143.14 \mu\text{mol}/L$,总胆红素、直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、葡萄糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、钠、氯、C-反

应蛋白水平正常;高密度脂蛋白胆固醇 1.00 mmol/L,钾 2.89 mmol/L;免疫八项、糖基化血红蛋白、甲状腺功能正常;尿常规、凝血五项未见明显异常;抗核抗体全套为抗核抗体(+)1:320,颗粒型,抗干燥综合征 A(+++),抗 Ro-52(+++);Anca 系列正常;血沉 19.00 mm/h;铜蓝蛋白测定正常。血细胞涂片:光学显微镜镜见大量异形红细胞,可见棘红细胞,占比 4%。二代测序先证者在 VPS13A 基因发现两处可能致病突变,位点 1 核苷酸变化、氨基酸变化、染色体位置分别为 c. 2778_2781dup, p. A928fs, chr9:79891090, 位于第 26 个外显子,为移码突变;位点 2 核苷酸变化、氨基酸变化、染色体位置分别为 c. 8215G>T, p. E2739X, chr9:79980379, 位于第 60 个外显子,为无义突变。补送患者 2 个女儿的样本行一代测序验证显示其 2 个女儿均携带其中一处杂合突变(VPS13A 基因 c. 2778_2781dup);另一位点均为野生型(VPS13A 基因 c. 8215G>T)(图 1)。影像学检查:头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)平扫未见明显异常。诊断为舞蹈病-棘红细胞增多症、干燥综合征、低钾血症,治疗上给予 A 型肉毒毒素、氯硝西泮片、盐酸苯海索、醋酸泼尼松片等对症处理,患者症状有所改善。

2 讨论

ChAc 是常染色体隐性遗传性神经系统疾病,由 VPS13A 突变引起,该基因全长约 250kb,位于染色体 9q21 上,由 73 个外显子组成。VPS13A 突变类型包括错义、无义、移码、剪接位点、复制和缺失突变,VPS13A 编码的蛋白质被命名为“Chorein”,这些突变能够削弱或改变 Chorein 的表达。Chorein 蛋白表达于多个组织,尤其是脑组织及红细胞,但在 ChAc 患者的组织中表达缺失或严重下调。Chorein 蛋白参与了很多跨膜蛋白的细胞内转运,且影响肌动蛋白聚合,而肌动蛋白是对红细胞形态的骨架维持起重要作用。另外,PtdIns 磷酸化水平调节质膜和细胞骨架之间的相互作用,VPS13A 参与调节红细胞质膜上 PtdIns 磷酸化水平。因此,VPS13A 表达的异常可以导致红细胞破坏及形态的变化。本例患者为散发性病例,无阳性家族史。二代测序显示患者在 VPS13A 基因发现两处可能致病突变,位点 1 核苷酸变化、氨基酸变化、染色体位置分别为 c. 2778_2781dup, p. A928fs, chr9:79891090, 位于第 26 个外显子,为移码突变;位点 2 核苷酸变化、氨基酸变化、染色体位置分别为 c. 8215G>T, p. E2739X, chr9:79980379, 位于第 60 个外显子,为无义突变。一般情况下这些突变可能导致翻译提前终止,无意义介导的 mRNA 衰变途径诱导 VPS13A-mRNA 降解。

基金项目:安徽医科大学校科研基金(2022xkj089)

作者单位:236000 安徽医科大学附属阜阳市人民医院[颜谈 许静 汝宁 冯颖 王国防 王幼萌(通信作者)]

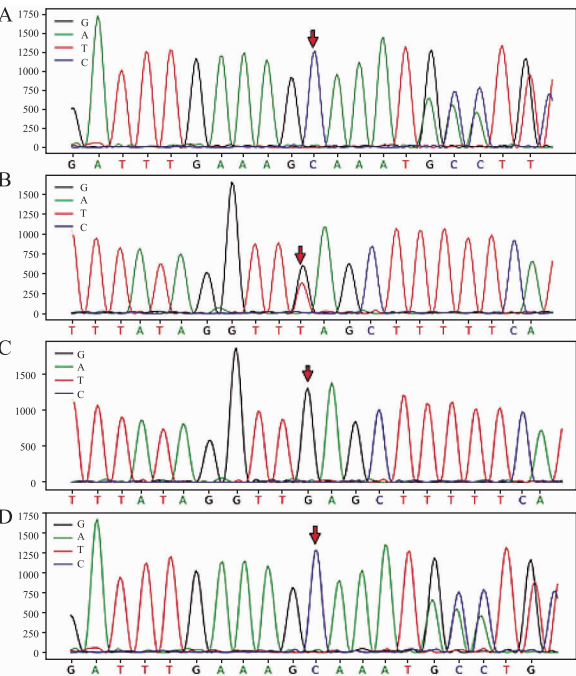


图1 患者及其两位女儿的 VPS13A 基因序列 A 为患者位于 chr9:79891090 上第 26 个外显子的移码突变;B 为患者位于位于 chr9:79980379 第 60 个外显子的无义突变;C 为两女儿在染色体位置 chr9:79980379 均为野生型;D 为两女儿在 chr9:79891090 上均携带其中一处杂合突变

补送患者 2 个女儿的样本行一代测序验证显示其 2 个女儿均携带其中一处杂合突变(VPS13A 基因 c. 2778_2781dup);另一位点均为野生型(VPS13A 基因 c. 8215G>T)。故可以推断患者此两处杂合突变分别位于两条等位染色体上,构成复合杂合突变。重新评估位点 VPS13A 基因 c. 8215G>T 处的 ACMG 分级为“致病”。此复合杂合突变符合“舞蹈病-棘红细胞增多(OMIM:200150,AR)”的常染色体隐性遗传模式。

ChAc 临床表现形式多样,主要为口舌面不自主运动、四肢舞蹈样运动等肌张力障碍,其次是周围神经病变、癫痫发作、精神异常、认知功能减退以及扩张型心肌病等其他系统的病变。口面部运动障碍及唇舌咬伤是舞蹈病一棘红细胞

增多症患者较特异性的临床表现。本例患者青年起病,具有口舌下面部不自主运动、唇舌咬伤等 ChAc 的典型临床表现,双上肢远端肌力差、四肢腱反射消失支持周围神经损害,因本例患者发病时间短,处于该疾病早期阶段,暂无其他明显阳性体征。

于外周血涂片中发现棘细胞有助于 ChAc 的诊断,但阳性率偏低,为 5%~50%,有患者的棘细胞可能只出现在病程的晚期,也有的报道显示棘红细胞非常少甚至没有。棘红细胞的检出率也与内源性因素、标本处理方式等有关。本例患者的棘红细胞阳性率为 4%,符合既往文献报道。神经影像学对 ChAc 的神经系统病变诊断起到很大的作用,病变主要累及基底节,其次是颞叶。一项基于体素的形态计量学研究表明,ChAc 患者脑部 MRI 显示尾状核头萎缩,侧脑室前角扩张。另有多项报道表明头颅 MRI 显示侧脑室有适度的前角扩张,尾状核头部、壳核萎缩性病变。一项包含 66 例 ChAc 患者神经影像学提示 64%患者尾状核萎缩和侧脑室扩大,实验室检查显示 52%患者肌酸激酶水平升高。另有病例报告显示,头颅 MRI 显示所有 7 例患者(100%)纹状体萎缩,其中 5 例患者(71%)海马/杏仁核异常。神经病理学检查显示壳核、苍白球、黑质神经元丢失及胶质细胞增生,尾状核核变更为明显。本例患者头颅 MRI 无明显异常,可能与其发病时间短有关,目前发病时间为 7 个月左右,尚处于该疾病的早期阶段,后期我们会继续跟踪随访进一步了解病情变化情况。

目前还没有任何治疗方法可以阻止或减缓这些疾病的发展,仅有对症支持治疗,比如药物及脑深部电刺激;可予以氟哌啶醇、丁苯那嗪、硫必利等药物控制其运动过多等锥体外系症状;也可局部注射肉毒毒素以减轻局部肌张力障碍;对于如本例存在明显的唇舌咬伤患者可给予舌部注射肉毒毒素,但应注意可能存在导致上呼吸道肌肉损伤,从而引起窒息的风险;脑深部电刺激术或神经核团损毁术的应用可改善患者运动障碍症状;为了提高患者的生活质量,可给予抗抑郁等心理治疗;精神症状较重且药物控制较差的时候可给予电休克治疗;四肢及吞咽、言语功能明显受累的时候,可定期给予四肢功能锻炼、语言康复、吞咽功能训练等辅助治疗。

(2023-05-13 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。

本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编,投稿时敬请说明。