

薄胼胝体和“猞猁耳征”——遗传性痉挛性截瘫11型一家系报告[☆]

于宗泳* 武紫阳* 田霏霏* 栗静[△] 袁薇[△] 李鑫[△] 魏海萍[△] 武国德[△] 刘珺^{※◎}

【摘要】报道1例MRI影像表现为典型薄胼胝体(thin corpus callosum, TCC)和“猞猁耳征(ears-of-the-lynx sign)”的遗传性痉挛性截瘫11型(spastic paraplegia 11, SPG11)病例。患者为13岁男孩,主要表现走路不稳容易跌倒,症状逐渐加重伴双手书写不灵、学习能力下降1年;父母无血缘关系。患儿头颅MRI表现为胼胝体变薄,双侧脑室前角旁白质T₂、Flair轴位对称性高信号,全外显子组测序检测到SPG11基因NM_025137:c.2073delT和c.257+5G>A两处杂合突变分别来自父母,先证者最终诊断为SPG11,并给予对症治疗。脑MRI影像表现TCC和“猞猁耳征”对诊断SPG11具有高度敏感性和特异性,对于有痉挛性截瘫表现的患者要考虑到SPG11的可能。

【关键词】遗传性痉挛性截瘫11型 薄胼胝体 猞猁耳征 SPG11基因 复合杂合突变

【中图分类号】R741.02

【文献标识码】A

Thin corpus callosum and “lynx ear sign”: A report of a family of hereditary spastic paraplegia type 11. YU Zongyong, WU Ziyang, TIAN Feifei, LI Jing, YUAN Wei, LI Xin, WEI Haiping, WU Guode, LIU Jun. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Department of Respiratory and Critical Care, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730030, China. Tel: 0931-5190514.

【Abstract】 To report a case with hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) in association with typical thin corpus callosum (TCC) and “Ears-of-the-lynx sign” on MRI imaging. The patient was a 13-year-old boy. The main symptoms are walking instability and falling easily. Over the period of one year, the symptoms gradually progressed when accompanied by poor handwriting and a decrease in learning ability. The parents are not related. Brain MRI shows a thin corpus callosum, and high symmetric signals in the anterior horn of the lateral ventricles on T2 and Flair sequence. WES detected two heterozygous mutations in the SPG11 gene, NM_025137:c.2073delT and c.257+5G>A, respectively from the parents. The proband was finally diagnosed with SPG11. Brain MRI found that TCC and “lynx ear sign” are highly sensitive and specific for the diagnosis of SPG11. The patients with spastic paraplegia should be considered the possibility of SPG11.

【Keywords】 Hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) Thin corpus callosum (TCC) Ears-of-the-lynx sign SPG11 Complex heterozygous mutation

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP或称SPG)是一组具有高度临床和遗传异质性的单基因遗传性神经退行性疾病,单纯型HSP多为常染色体显性遗传,主

要表现进展性双下肢无力和痉挛性截瘫,而复杂常染色体隐性遗传HSP(AR-HSP)亚型通常还存在智力减退、癫痫和特征性MRI等表现。SPG11是AR-HSP最常见的类型,由SPG11基因突变所致,MRI可表现为薄胼胝体(thin corpus callosum, TCC)、脑萎缩和脑白质病变,“猞猁耳征(ears of the lynx sign)”是SPG11脑白质病变的一种表现。本文就1例具有典型TCC和“猞猁耳征”影像表现的SPG11报道如下。

1 临床资料

先证者(Ⅱ-1):男,13岁,2年前父母发现其走路不稳,

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.10.012

[☆] 甘肃省自然科学基金(编号:22JR5RA994);兰州大学第二医院萃英科研创新项目(编号:CY2022-MS-A07)

^{*} 兰州大学第二临床医学院(兰州730030)

[△] 兰州大学第二医院神经内科

[※] 甘肃省人民医院呼吸与危重症科

[◎] 通信作者(E-mail:2227453714@qq.com)

跑步时易跌倒,症状逐渐明显,1年前发现右手书写不灵,学习能力下降,成绩较以前下降,注意力不集中,多动,无抽搐,无视觉、听觉和精神行为异常。发病以来患儿体质量无明显变化,饮食、睡眠及二便正常。患儿双眼近视,6岁时被牛顶伤右侧腹股沟部;其母孕期无特殊,生产时脐绕颈,无缺氧,正常喂养,否认家族史。

体格检查:体型偏胖,容貌正常,右侧颜面1处咖啡斑,右手示指、小指关节磨损样茧,双膝部新旧不同的伤疤,双踝关节轻度变形,双足内旋内翻。专科:神志清楚,精神正常,高级神经活动正常;脑神经检查正常;四肢肌容积、肌力和肌张力正常,双手轮替不协调,痉挛步态;深、浅感觉正常;双上肢腱反射正常,双侧膝腱反射亢进,双侧踝阵挛阳性,双侧病理征阳性;自主神经功能正常;眼科检查未见K-F环。

辅助检查:血浆氨、叶酸、Vit B12、铜蓝蛋白、血清铜、血乳酸、同型半胱氨酸正常;血清 AQP-4、MOG、GFAP 抗体阴性。超声检查提示右侧腹股沟局部皮下脂肪层回声增强(外伤有关)。脑电图、肌电图正常;双眼 VEP:双眼 P100 潜伏期明显延长,波幅正常。小学文化程度,MMSE 评分 28(参考值 30),MoCA 评分 28(参考值 30)。颅脑 MRI 检查示胼胝体嘴、膝及前体部纤细, T₂、Flair 显示双侧脑室前角邻近白质对称性高信号。胸椎 MR 平扫和增强显示胸段脊髓略变细,见图 1。

基因检测:征得患儿及家属同意,采集 EDTA 抗凝外周血进行了全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)检测,发现患儿 *SPG11* 基因 NM_025137: c. 2073delT 和 c.257+5G>A 两个位点杂合变异。为进一步遗传学分析,对患儿父母也进行了 *SPG11* 基因 Sanger 测序验证,父亲存在 c.2073delT 杂合变异,母亲存在 c.257+5G>A 杂合变异,患儿两处变异来自父母,呈复合杂合突变,支持 AR 遗传模式,见图 2。c.2073delT 为移码变异,会使终止密码子提前出现,导

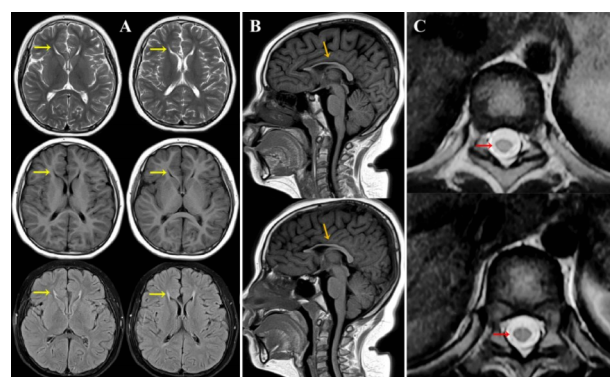


Fig.1 MRI performance

图 1 头颅 MRI 表现 轴位(A),双侧脑室邻近前角白质 T₂、Flair 高信号, T₁ 低信号,呈“猢猻耳征”(黄箭头);矢状位(B),薄胼胝体(棕箭头);冠状位(C):胸髓轻度萎缩(红箭头)。

致截短蛋白质或无义介导的 mRNA 降解, MAZZONI 等^[1]认为提前终止编码的 mRNA 很不稳定,表达的蛋白也是异常的。该变异在正常人群数据库频率小于 0.001 (AR), 根据 ACMG《序列变异解读标准与指南》等相关证据, c.2073delT 变异被判断为可能致病(LP)。另外一个 c.257+5G>A 变异位于经典剪接位点附近, 通过 MaxentScan、dbSNV、splice-Port 软件预测, 提示该位点可能影响剪接, 对基因/基因产物有害或影响剪接的程度达到支持阈值水平, 属于有害突变。根据 ACMG《序列变异解读标准与指南》等相关证据, 该变异被判断为意义不明(VUS)。

根据临床表现和基因检测结果, 该患儿最后诊断为 SPG11, 给予巴氯芬、胞磷胆碱口服, 同时进行物理康复、股四头肌电刺激治疗, 症状略有缓解, 建议半年复诊一次。

2 讨论

遗传性痉挛性截瘫(HSP或称SPG)表型和基因型复杂多样^[2], 临床以双下肢痉挛性无力为核心症状。常染色体显性遗传的 HSP (AD-HSP) 占有 HSP 的 70%~80%, 其中

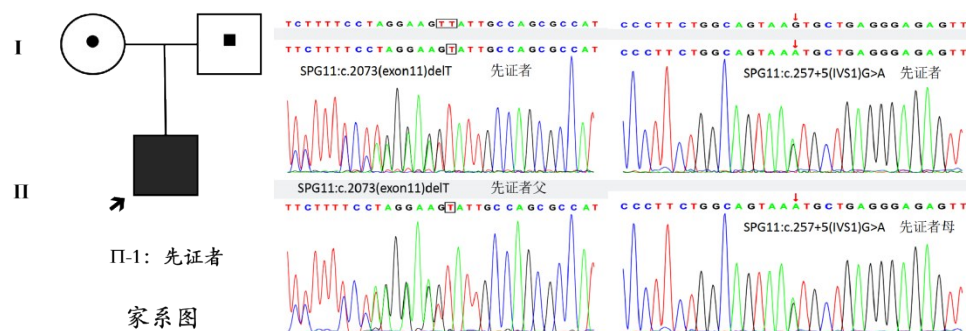


Fig.2 Genetic pedigree diagram and genetic test results

图 2 家系图和基因突变分析 先证者 *SPG11* 基因 c.2073delT 和 c.257+5G>A 两个位点的变异分别来自父母, 为复合杂合突变。

SPG4 约占 AD-HSP 的 40%。SPG11 是最常见的 AR-HSP, 占所有 AR-HSP 患者的 18.9%^[3]。HSP 伴薄胼胝体 (hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, HSP-TCC) 在 AR-HSP 中很常见, 其特征性影像表现是 TCC, 主要见于 SPG11 和 SPG15^[4]。SPG11 临床表现复杂, 与其他 SPG 亚型表型有重叠^[5], 除了有典型 SPG 的特点, 还可见有构音和吞咽障碍、智力发育迟缓或减退、视听觉异常、癫痫发作、共济失调、皮肤病变等表现^[6], 少数患者可伴有多巴反应性帕金森叠加综合征和周围神经病^[7]。DU 等^[8]对 339 例 SPG11 患者临床特征、基因型与表型相关性研究发现 SPG11 具有明显的临床和遗传异质性, 表型与基因型无明确相关性。该患儿临床表现为双下肢痉挛性无力, 伴有智力发育减退和亚临床视神经损害, 仅凭症状诊断 SPG 有一定难度, 需要与许多疾病如脊髓压迫症、多发性硬化、神经梅毒、脊髓亚急性联合变性以及 ALS、SCA、Krabbe 病等^[9]进行鉴别。

SPG11 由 *SPG11* 基因缺陷所致, 机制复杂, 目前仍不完全清楚。SPG11 的病理表现以胸段脊髓运动神经元轴索变性和神经元丢失为主, 可伴有脱髓鞘改变^[10], 外侧膝状体、下丘脑变性是特征性病变部位, 其神经细胞存在 p62 反应性包涵体和 α -突触核蛋白相关的路易小体^[11], 这些变化使得 SPG11 的临床表现更加复杂, 因此确诊 SPG11 仍有赖于基因检测。*SPG11* 基因位于 15q13-15, 2007 年被克隆, 已确认的突变位点有 180 多个^[12], 国内已报道致病突变位点有近 40 个, 多为移码突变^[6]。*SPG11* 基因编码的 Spatacsin 是一种潜在的跨膜蛋白, 在小脑、大脑皮质、海马和松果体等处神经细胞核周及膜上有广泛表达, 轴突、树突以及突触连接处更显著。Spatacsin 可能通过基因调控、蛋白修饰、溶酶体-自噬及细胞分裂参与维持细胞骨架稳定性、调控突触小泡转运与可塑性等功能, Spatacsin 异常会造成细胞功能障碍及髓鞘形成不良而致病^[13]。最近有研究认为异常 Spatacsin 神经毒性也是疾病发生发展的机制之一, 遗憾的是 Spatacsin 具体定位与功能目前仍不明确^[11,13]。

该患儿 WES 检测 and 家系共分离验证发现 *SPG11* 基因存在 c.2073delT 和 c.257+5G>A 变异, 这两处变异分别来自父亲和母亲。文献复习未发现这两个位点变异的 SPG11 个案或家系报道, 可能为新发变异位点, 有关人群携带率和突变对基因序列和蛋白质结构的影响尚不清楚。*SPG11* 基因变异关联的疾病为 SPG11、腓骨肌萎缩症轴索型 X 型 (CMT2X) 和青少年型肌萎缩侧索硬化 5 型 (ALS5)。CMT2X 是轴索损害为主的周围神经病, 极罕见, 临床以四肢远端进行性肌无力、肌萎缩和腱反射减退或消失为主要表现, 神经

传导速度减慢, 与该患儿不符, 可以排除; 青少年型 ALS5 肌萎缩明显, 肌电图有广泛神经源性损害可资鉴别。综合分析, *SPG11* 基因变异符合复合杂合突变, 具有致病性, 结合患儿临床表现及典型影像特点并排除 CMT2X 和青少年型 ALS5, 确诊为 SPG11 (OMIM: 604360)。该患儿 *SPG11* 基因两个变异位点目前尚未见有报道, 其表型与已经报道的其他变异位点的表型并无不同。来自母亲的 c.257+5G>A 变异不是经典剪切突变位点, 有进一步验证变异对基因功能影响的必要。

“猞猁耳征”又称“山猫耳征”, 是脑白质病变的一种表现形式, 指邻近侧室前角白质在 T₂ 和 Flair 成像呈现对称高信号, 因轴位形似猞猁耳尖簇状毛而得名。TCC 和“猞猁耳征”对诊断 SPG11 和 SPG15 的敏感性和特异性高^[14], 研究发现 60% 的 AR-HSP 患者是 HSP-TCC, 其中 41%~77% 是 SPG11 和 SPG15, 因此有 TCC 表现的痉挛性截瘫患者, 即便没有家族史也要考虑 AR-HSP 可能^[15]。约有 5% 的 AR-HSP 患者有“猞猁耳征”, 仍以 SPG11、SPG15 多见, 但研究发现同时具有 TCC 和“猞猁耳征”的 SPG11 患者并不多见^[16]。除了 SPG11 和 SPG15, 部分 Marchiafava-Bignami 病、遗传性脊髓小脑性共济失调等疾病也有类似 TCC 和“猞猁耳征”的影像表现, 可单独或同时出现, 需要注意鉴别。该患儿临床考虑 SPG11 并确诊主要是基于影像学线索, 因此, 临床实践中重视和强调神经影像在 SPG11 诊断中的作用是恰当的。

SPGs 目前无有效治疗方法, 口服巴氯芬、替扎尼定等可缓解肌痉挛症状, 口服无效或运动严重受损的患者可注射肉毒毒素或鞘内注射巴氯芬; 有尿急的患者可用奥昔布宁、索利那新和抗胆碱能药物治疗^[17]。针对单个 SPG 亚型治疗的研究如靶向分子疗法和个体化药物治疗取得了一些进展^[18], 有研究发现 SPG11 患者中存在较高的肥胖率, 而肥胖与 SPG11 下丘脑神经变性之间存在联系, 推测通过特定代谢干预控制肥胖可能延缓 SPG11 的运动受损^[19]。对于运动功能严重受损的 SPG 患者需要多学科联合全程化病情评估和管理, 多数 SPG11 患者发病后 10~20 年需要坐轮椅, 死因为并发症如肺炎等。预防 SPG 主要是针对患者家系的筛查、遗传咨询和婚育指导。

3 点评

SPG11 是 AR-HSP 中最常见的类型, 具有高度的临床和遗传异质性, 致病基因 *SPG11* 基因突变谱广且复杂, 以移码突变最常见。影像学 TCC 和“猞猁耳征”对诊断 SPG11 敏感性和特异性均高, 对有上述征象的痉挛性截瘫患者要考

虑SPG11和SPG15可能,确诊和分型需要基因检测。SPG11患者需要多学科全程化管理,有效治疗取决于靶向分子治疗的研究进展。

参 考 文 献

- [1] MAZZONI C, FALCONE C. mRNA stability and control of cell proliferation[J]. Biochem Soc Trans, 2011, 39(5): 1461-1465.
- [2] HEDERA P, ADAM M P, FELDMAN J, et al. Hereditary Spastic Paraplegia Overview[J]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- [3] FINK J K. Hereditary spastic paraplegia[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2006, 6(1): 65-76.
- [4] 李爽, 刘小民. 遗传性痉挛性截瘫伴胼胝体发育不良的遗传学研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 555-558.
- [5] PENSATO V, CASTELLOTTI B, GELLERA C, et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48[J]. Brain, 2014, 137(Pt 7): 1907-1920.
- [6] DU J. Research on clinical and molecular genetics of hereditary spastic paraplegia 11 patients in China[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2022, 47(12): 1729-1732.
- [7] HARDING AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias[J]. Lancet, 1983, 1(8334): 1151-1155.
- [8] DU J. Hereditary spastic paraplegia type 11: Clinicogenetic lessons from 339 patients[J]. J Clin Neurosci, 2021, 85: 67-71.
- [9] 姚莉, 田沃土, 曹立. 遗传性痉挛性截瘫诊断策略[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(2): 112-119.
- [10] MEYYAZHAGAN A, ORLACCHIO A. Hereditary Spastic Paraplegia: An Update[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1697.
- [11] HAYAKAWA M, MATSUBARA T, MOCHIZUKI Y, et al. An autopsied case report of spastic paraplegia with thin corpus callosum carrying a novel mutation in the *SPG11* gene: widespread degeneration with eosinophilic inclusions[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 2.
- [12] BOUTRY M, MORAIS S, STEVANIN G. Update on the Genetics of Spastic Paraplegias[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(4): 18.
- [13] REGENSBURGER M, KRUMM L, SCHMIDT M A, et al. Neuro-metabolic Dysfunction in SPG11 Hereditary Spastic Paraplegia [J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4803.
- [14] PATEL S, SETHI P K, ANAND I, et al. Hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum due to *SPG11* mutation [J]. Neurol India, 2016, 64(1): 171-172.
- [15] BOUKHRIS A, STEVANIN G, FEKI I, et al. Hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum in Tunisia: SPG11, SPG15, and further genetic heterogeneity[J]. Arch Neurol, 2008, 65(3): 393-402.
- [16] PASCUAL B, DE BOT ST, DANIELS MR, et al. “Ears of the Lynx” MRI Sign Is Associated with SPG11 and SPG15 Hereditary Spastic Paraplegia[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(1): 199-203.
- [17] 何秉涛, 黄美欢, 负国俊, 等. 遗传性痉挛性截瘫基因分型、分子诊断和治疗的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(3): 516-519.
- [18] SHRIBMAN S, REID E, CROSBY A H, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(12): 1136-1146.
- [19] CARDOZO-HERNANDEZ A L C, REZENDE T J R, FRANCA M C J R. Hereditary spastic paraplegia type 11(SP11) is associated with obesity and hypothalamic damage[J]. J Neurol Sci, 2020, 416: 116982.

(收稿日期:2024-03-21 录用日期:2024-10-27)

(责任编辑:甘章平)