

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2016)02-0133-03

## 4 例脊髓小脑性共济失调 3 型患者的临床特征及遗传学分析

尚贤金<sup>1</sup> 苏秋妮<sup>2</sup> 周志明<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科, 安徽 芜湖 241001; 2. 厦门大学附属第一医院 检验科, 福建 厦门 361003)

**【摘要】**目的: 探讨安徽南部地区 4 例脊髓小脑性共济失调 3 型(SCA3) 患者的临床特点及遗传学特征。方法: 详细收集 4 例住院治疗 SCA3 家系患者临床病史资料, 对其临床特点进行归纳分析, 利用基因测序方法检测患者及家系成员的 *ATXN3* 基因(CAG)<sub>n</sub> 突变特征。结果: 4 例 SCA3 患者, 包括 3 例家族遗传发病和 1 例散发发病, 均以进行性共济失调为首发症状, 包括共济失调步态、辨距不良、吞咽困难等显著症状, 伴随病理征阳性、反射亢进、肌张力升高等锥体及锥体外系体征, 部分患者出现明显的眼部症状, 甚至肌肉痛性痉挛, 皮肤感觉功能障碍和认知功能障碍等少见临床表现, 还有肌肉萎缩等晚期疾病表现。基因测序证实 4 例患者(CAG)<sub>n</sub> 扩增数均大于 60 次, 诊断脊髓小脑性共济失调 3 型明确。结论: 脊髓小脑性共济失调 3 型患者临床表现复杂, 基因检测仍是疾病诊断的金标准。

**【关键词】**脊髓小脑性共济失调 3 型; 马查多-约瑟夫病, SCA3/MJD; CAG 动态突变

**【中图分类号】**R 744 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.02.008

## Spinocerebellar ataxia type 3: Clinical pictures and mutation in 4 cases

SHANG Xianjin, SU Qiuni, ZHOU Zhiming

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical and genetic features of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) in population living in southern area of Anhui province. **Methods:** The clinical data together with the family history were collected in 4 hospitalized patients with SCA3 and clinical characteristics were analyzed. Direct sequencing of *ATXN3* was performed in the probands and the family members of the four patients to reveal the pattern of CAG trinucleotide repeat expansion [(CAG)<sub>n</sub>]. **Results:** In the four SCA3 cases, 3 were inherited from the kindreds and one sporadic. Initial onset was generally characterized by progressive ataxia including ataxic gait, dysmetria and dysphagia or cerebellar and brainstem dysfunction, with pyramidal and extrapyramidal signs such as Babinski signs, hyperreflexia and dystonia. Some patients developed marked oculomotor alteration, and even minor but specific features typical of cramp, skin sensory neuropathy and mild cognitive impairment. In advanced stages of disease, patients developed amyotrophy. Molecular diagnosis revealed the pattern of CAG repeat units of four probands being more than 60. **Conclusion:** SCA3 can be complex in clinical manifestation and DNA-based testing can confirm the diagnosis.

**【Key words】** spinocerebellar ataxia type 3; Machado-Joseph disease, SCA3/MJD; CAG repeats

脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA) 是一组罕见的以共济运动功能障碍为主要表现的神经系统变性疾病, 包含众多亚型, 其中 SCA3 是最常见的亚型<sup>[1-2]</sup>。SCA3 又称马查多-约瑟夫病 (Machado-Joseph disease, MJD), 该病发病年龄跨度较大 (5~70 岁), 常见于 20~50 岁起病, 以进行性共济失调、锥体及锥体外系、眼外肌麻痹、眼球震颤

为主要表现, 伴随面部肌肉运动障碍及睡眠障碍等典型特征, 致病基因 *ATXN3* 定位于染色体 14q32.1, 该基因 10 号外显子区的 (CAG)<sub>n</sub> 重复序列可发生异常扩增突变, 导致编码产物多聚谷氨酰胺在神经组织内异常聚集, 是该病发生的遗传学病因<sup>[3]</sup>。文献报道该病无明显种族发病差异<sup>[4-6]</sup>, 但安徽省内报道少见, 本文基于我院近年收治的 4 例 SCA3 患

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81171110); 皖南医学院中青年科研基金 (WK2012F04)

收稿日期: 2015-10-24

作者简介: 尚贤金 (1984-), 男, 住院医师, (电话) 15155300503, (电子信箱) shangxj2013@wnmc.edu.cn;

周志明, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) neuro-depar@hotmail.com, 通讯作者。

者 探讨其临床及遗传学特征。

### 1 临床资料

研究收集 2012 ~ 2015 年在皖南医学院弋矶山医院神经内科确诊的 SCA3 患者共 4 例 ,其中家族常染色显性遗传发病 3 例 ,散发起病 1 例。取得先证者及亲属知情同意后 ,患者病史资料和外周静脉血用于研究分析。4 名患者男女比例 3 : 1 ,入组平均年龄为( 43 ± 7.3) 岁 ,起病平均年龄为( 39 ± 7.5) 岁。所有 SCA3 患者均以行走不稳 ,共济失调步态入院 ,伴轮替动作障碍( 1/4) 、辨距不良( 3/4) 、吞咽

困难( 2/4) 、病理性眼球震颤( 1/4) 一系列小脑性症状群。此外 ,部分患者出现反射亢进( 2/4) ,Babinski 征阳性( 3/4) 锥体束受损表现 ,有 1 例( 家系 2 : III 6) 患者出现舌肌震颤表现。半数患者表现以肌肉强直、痉挛为主的锥体外系症状 ,未发现以帕金森病症状或舞蹈症表现患者。仅有的 1 例散发患者发现有皮肤感觉功能障碍 ,家系 3 先证者发现有肌肉痛性痉挛伴肌肉萎缩 ,另 1 例患者( 家系 2 : III 6) 同时出现眼睑退缩合并眼球活动障碍 ,MMSE 评分 24 分 ,主要表现为计算能力明显下降( 图 1) 。

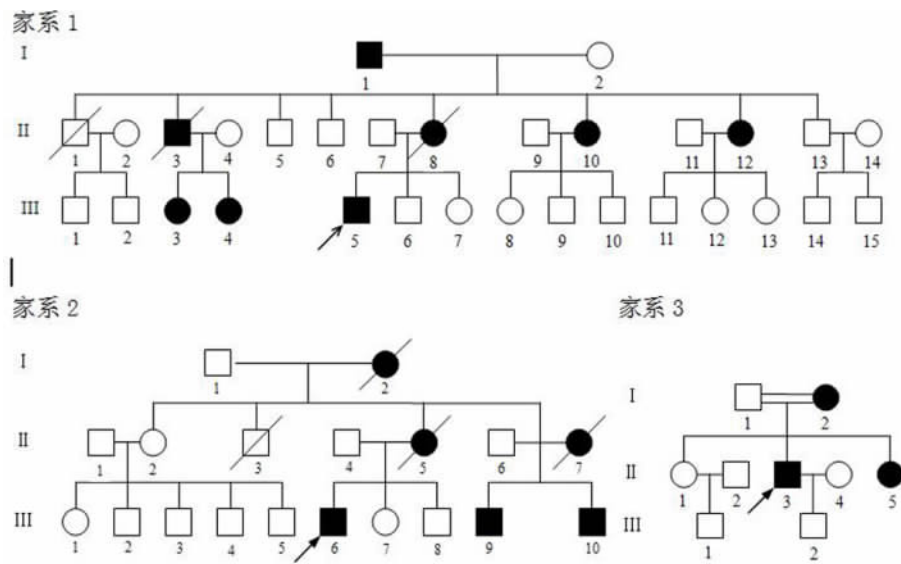


图 1 3 例家族遗传 SCA3 家系图

### 2 ATXN3 基因检测结果

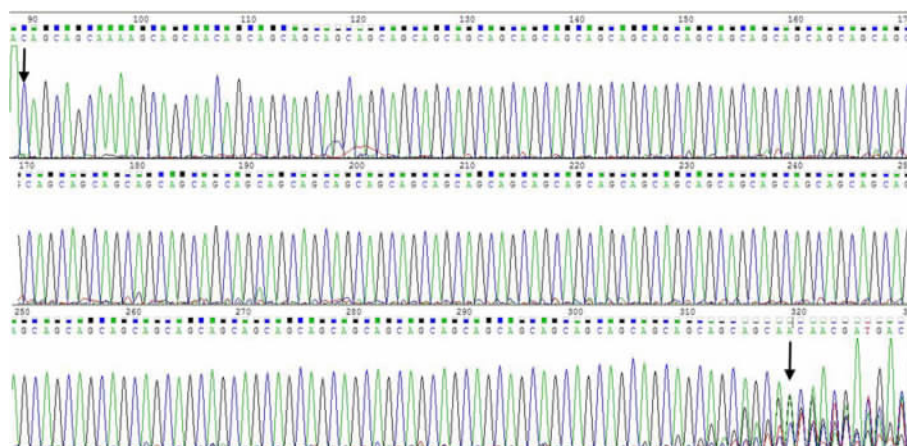
针对 ATXN3 基因 10 号外显子设计引物: 上游引物 CCAGTGACTACTTTGATTCG ,下游引物 TGGC-CTTTCACATGGATGTG 退火温度 62℃ ,PCR 扩增目的产物送北京六合华大基因科技股份有限公司基因测序 ,得出 4 例先证者及另 4 例家系成员( CAG) n 扩增数目: 1 号家系 III 5 为 77 次 ,II 10、III 3、III 4 异常扩增数为 74、77 和 78 次; 2 号家系 III 6 为 70 次 , III 7 家属 2 条染色体 ATXN3 基因 10 号外显子( CAG) n 为正常纯合子 ,说明遗传来自双亲的正常染色体; 3 号家系 II 3 扩增数为 66/68 ,为纯合子异常扩增; 唯一的散发性患者( CAG) n 扩增数为 74 次( 图 2) 。

### 3 讨论

脊髓小脑性共济失调 3 型是中国人中最为常见的 SCA 亚型 ,呈常染色体显性遗传 ,该病临床症状表现复杂多样 ,临床异质性明显 ,基因诊断是确诊该病的唯一手段。多数学者将 ATXN3( CAG) n 超过

60 次定为诊断该病的依据 ,但该标准近年来正受到挑战<sup>[7- 8]</sup>。本研究旨在探讨 4 例安徽南部地区 SCA3 患者临床特点和遗传学特征。

尽管文献报道 SCA3 发病年龄跨度较大 ,本文 4 例患者主要以青年和中年人起病多见 ,所有患者均以进行性步态异常为主诉 ,表现步态失衡及共济运动障碍 ,病情迁延进展 ,出现吞咽和语言功能障碍 ,有反射亢进、锥体束阳性和肌张力增高等锥体及锥体外系体征 ,与国内文献报道一致<sup>[9- 10]</sup>。本研究中 ,家系 2 III 6 出现眼球震颤、眼球运动障碍和眼睑退缩等明显眼部症状 ,其余患者均无明显眼部体征 ,考虑与该患者起病已有 6 年之久 ,病程相对较长有关。SCA3 患者疾病严重时 ,可出现构音障碍、吞咽困难 ,甚至进展至面部及颞部肌肉萎缩 ,肌痉挛等症状。除表现运动功能障碍之外 ,部分研究发现 SCA3 患者可有皮层下功能障碍和认知功能障碍<sup>[11- 13]</sup> ,是疾病进展的表现。本研究中患者也出现相似症状 ,说明 SCA3 患者临床表型有一定的同质性。



箭头标志 (CGA) n 起始及终止端。

图2 1号家系Ⅲ5测序图

SCA3患者中肌张力障碍通常与早发病以及(CAG)n大量扩增相关联<sup>[10-11]</sup>。本研究中3号家系先证者父母系近亲结婚,该患者是本研究中唯一的肌张力升高患者,目前临床症状表现最重,出现下肢乏力,双下肢张力升高,频繁跌倒及步行困难,基因检测发现其ATXN3基因10号外显子(CAG)n为异常扩增纯合子(66次和68次),尽管扩增数目不大,但患者临床症状却最严重,考虑与文献报道的基因突变纯合子易加重患者临床症状相关<sup>[14]</sup>。

多数研究认为,ATXN3(CAG)n扩增数与发病年龄成负性相关,与临床症状严重程度呈正相关。实际上,SCA3患者的临床表型变化多样,研究者通常依据临床表现异质性分成多个亚型:1型通常起病较早,平均年龄25岁左右,临床以肌肉痉挛、强直、运动迟缓为主,共济失调表现不明显;2型最常见,青年到中年起病多见,表现进行性共济失调和上肢运动神经元症状为特点;3型起病较晚(平均年龄50岁左右),共济失调和周围神经病变为主,有肌肉萎缩和全身反射减弱表现;4型以帕金森病症状为特点。遗憾的是本研究报道病例数相对较少,患者均以2型为主,无法研究年龄、临床表现特点和(CAG)n扩增数之间的相关关系,期望通过发现更多病例进一步证实。

总之,本文SCA3患者与国内其他地区发现病例临床特点并无明显差异,基因测序仍是诊断该病的金标准。同时,针对近亲结婚等有高遗传风险的家系提供生育指导显得尤为重要。

【参考文献】

[1] SCHOLS L,BAUER P ,SCHMIDT T ,et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features genetics and pathogenesis[J]. Lancet Neurol 2004 3( 5) : 291 - 304.  
 [2] SEQUEIROS J ,COUTINHO P. Epidemiology and clinical aspects

of Machado-Joseph disease[J]. Adv Neurol ,1993 61: 139 - 153.  
 [3] KAWAGUCHI Y ,OKAMOTO T ,TANIWAKI M ,et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32. 1 [J]. Nat Genet ,1994 8( 3) : 221 - 228.  
 [4] GAN SR ,NI W ,DONG Y ,et al. Population Genetics and New Insight into Range of CAG Repeats of Spinocerebellar Ataxia Type 3 in the Han Chinese Population [J]. PLoS One ,2015 ,10( 8) : e0134405.  
 [5] GONZALEZ-ZALDIVAR Y ,VAZQUEZ-MOJENA Y ,LAFFITA-MESA JM ,et al. Epidemiological ,clinical ,and molecular characterization of Cuban families with spinocerebellar ataxia type 3/ Machado-Joseph disease[J]. Cerebellum Ataxias 2015 2: 1.  
 [6] DURR A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond [J]. Lancet Neurol ,2010 ,9( 9) : 885 - 894.  
 [7] GAN SR ,SHI SS ,WU JJ ,et al. High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia [J]. BMC Med Genet 2010 ,11: 47.  
 [8] PADIATH QS ,SRIVASTAVA AK ,ROY S ,et al. Identification of a novel 45 repeat unstable allele associated with a disease phenotype at the MJD1/SCA3 locus [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005 ,133B( 1) : 124 - 126.  
 [9] 韩燕,管阳太,郑惠民,等. 脊髓小脑性共济失调3型的临床与分子生物学特征[J]. 临床神经病学杂志 2007 ,20( 6) : 417 - 419.  
 [10] 顾卫红,王国相,王康,等. 脊髓小脑共济失调3型临床变异型特征及突变分析[J]. 中国现代神经疾病杂志 2008 8( 2) : 134 - 138.  
 [11] Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Handb Clin Neurol 2012 ,103: 437 - 449.  
 [12] 汪南田,李淮玉,鲍民强,等. 伴认知功能障碍及痉挛性疼痛脊髓小脑性共济失调3型一家系研究[J]. 安徽医学 2015( 7) : 816 - 818 819.  
 [13] 吴超,张基伟,李洵桦. 脊髓小脑性共济失调3型的非共济失调症状[J]. 中国神经精神疾病杂志 2014 40( 9) : 569 - 572.  
 [14] ZENG S ,ZENG J ,HE M ,et al. Chinese homozygous Machado-Joseph disease ( MJD) /SCA3: a case report [J]. J Hum Genet , 2015 60( 3) : 157 - 160.