

SPG7新发复合杂合突变相关小脑性共济失调2例报道

并文献复习

赵保华 赵薇 胡雅倩 周亚婷 赵亚雯

475300 开封,兰考县中心医院神经内科(赵保华、胡雅倩、周亚婷); 453003 新乡医学院

三全学院(赵薇); 100034 北京大学第一医院神经内科(赵亚雯)

通信作者:赵亚雯, Email: 18813187041@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.013

【关键词】 小脑性共济失调; 遗传性痉挛性截瘫7型; SPG7基因; 新发突变

Novel compound heterozygous SPG7 mutations-related cerebellar ataxia: two cases and literature review

Zhao Baohua, Zhao Wei, Hu Yaqian, Zhou Yating, Zhao Yawen

Department of Neurology, Lankao County Central Hospital, Kaifeng 475300, China (Zhao BH, Hu YQ, Zhou YT); Sanquan Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Zhao W); Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Zhao YW)

Corresponding author: Zhao Yawen, Email: 18813187041@163.com

【Key words】 Cerebellar ataxia; Hereditary spastic paraplegia 7; SPG7 gene; Novel mutations

遗传性痉挛性截瘫7型(spastic paraplegia type 7, SPG7, OMIM#607259)是SPG7基因突变所致的神经退行性疾病,占常染色体隐性遗传痉挛性截瘫(autosomal recessive hereditary spastic paraplegias, ARHSPs)的5%~21%,人群患病率为(2~6)/10万^[1-2]。SPG7临床可以表现为单纯型和复杂型。单纯型以痉挛性截瘫为主要表现,即出现进行性双下肢痉挛及锥体束功能障碍;复杂型除有痉挛性截瘫表现外,还可伴随小脑性共济失调、尿失禁、深感觉障碍,少数可伴有智力障碍、锥体外系体征、视觉功能障碍、癫痫、周围神经病及眼肌麻痹等症状^[3-4],临床症状多样。随着更多患者的表型与基因型特点被报道,对SPG7的认识与研究也在不断深入。然而在亚洲人群中,该病的报道较少,国内仅有少数个案报道,且多为痉挛性截瘫合并共济失调、认知功能障碍等复杂表型^[5-8]。本研究报道2例2022年10月就诊于兰考县中心医院神经内科,以小脑性共济失调为突出表现的SPG7患者的临床资料及基因特征,并进行文献复习,旨在为临床提供该病的相关证据。本病例报告已获得兰考县中心医院伦理委员会的审批(伦理批号:2022科研第001号),患者已签署知情同意书。

临床资料 患者1,先证者,女,41岁,初中文化程度。患者27岁时出现发作性眩晕,伴恶心,症

状与体位变化相关;28岁时出现走路不稳,不能走直线,伴语速慢、吐字不清晰;症状逐渐发展至站立、走路需扶,易摔倒,否认视物不清、尿便障碍。生长发育正常;否认特殊既往及个人史。家族史:父母非近亲结婚,父亲无类似症状,母亲53岁因肝癌去世,生前无类似症状;弟弟症状见下述,先证者育有1子1女,均无类似症状。查体:发育正常,营养中等;平卧位、坐立位血压及心率无明显变化,四肢关节无畸形。神志清楚,小脑性构音障碍,双眼右视时可见水平粗大眼震,四肢肌力及深浅感觉正常,双上肢肌张力低,双下肢肌张力正常,双侧指鼻试验,跟膝胫试验均不稳,反击征阳性,宽基底步态, Romberg征睁闭眼均不稳,四肢腱反射对称引出,病理征阴性。量表结果显示MMSE得分为24分, MoCA得分为19分,以近期记忆力及结构能力下降为主;神经病联合会国际合作共济失调量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)得分为42分(姿势与步态障碍21分,动态功能16分,语言障碍3分,眼球运动障碍2分),共济失调等级表(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA)得分为20分(步态3分,站姿5分,坐姿1分,构音不良1分,手指追踪2分,指鼻试验3分,快速轮替试验3分,跟膝胫试验2分)。

患者2, 先证者弟弟, 37岁, 高中文化程度。患者28岁时出现走路不稳, 症状呈缓慢进行性加重, 35岁时出现言语不清, 否认记忆力减退、视物不清及泌尿障碍, 生长发育里程碑正常, 无特殊既往史及个人史。查体可见小脑性构音障碍, 双眼左右视时可见水平粗大眼震, 双上肢指鼻试验不稳, 轮替笨拙, 反击征阳性, 双下肢跟膝胫试验稍不稳, 宽基底步态, Romberg征阴性, 四肢肌力5级, 肌张力正常, 双上肢腱反射对称引出, 双下肢腱反射对称活跃, 病理征阴性。量表结果显示MMSE得分为29分, MoCA得分为24分, ICARS得分为43分(姿势与步态障碍21分, 动态功能17分, 语言障碍3分, 眼球运动障碍2分), SARA得分为8分(步态3分, 站姿1分, 坐姿0分, 构音不良1分, 手指追踪1分, 指鼻试验1分, 快速轮替试验0分, 跟膝胫试验1分)。

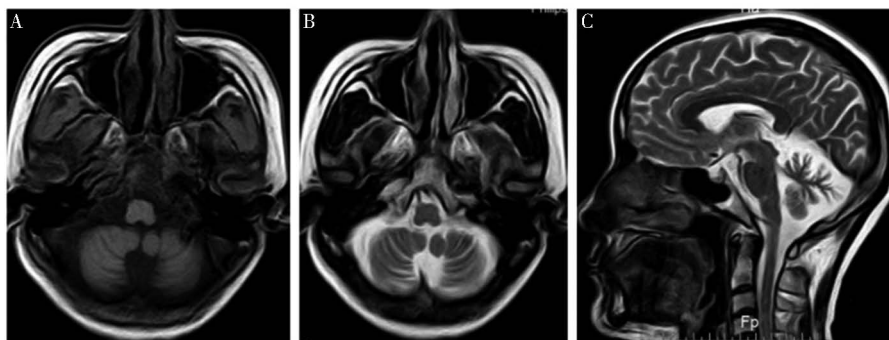
辅助检查: 患者1, 血常规提示小细胞低色素性贫血, Hb 87 g/L; 血生化示血清肌酸激酶194 IU/L(参考值: 0~200 IU/L), 同型半胱氨酸14.7 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 0~15 $\mu\text{mol/L}$), 电解质、肝肾功能正常; 自身抗体谱系示抗核抗体谱ANA 1:100, 其他正常; 血气分析、尿便常规、红细胞沉降率、CRP、出凝血功能、铜蓝蛋白、维生素B₁₂、叶酸、补体及免疫球蛋白均正常。神经电生理检查示运动诱发电位, 提示左上肢及双下肢锥体束传导异常(患者未提供详细报告), 体感诱发电位、视听诱发电位及四肢神经传导正常。入院后完善头颅核磁平扫, 可见小脑萎缩, 见图1A~1C, 对比患者入院21个月前头颅核磁平扫, 小脑萎缩较前略进展, 见图2A~2D; 头颅MRA正常。脑脊液常规检查可见白细胞计数 $2 \times 10^6/\text{L}$ [参考值: $(0 \sim 5) \times 10^6/\text{L}$], 其中淋巴细胞70%, 单核细胞28%, 激活单核细胞2%; 红细胞计数 $2 \times 10^6/\text{L}$, 脑脊液生化检查示脑脊液蛋白265.8 mg/L(参考值: 150~450 mg/L); 糖2.68 mmol/L(参考值: 2.5~4.5 mmol/L), Cl⁻ 127 mmol/L(参考值: 120~130 mmol/L), 脑脊液细胞学正常。心电图、超声心动图、胸部CT、颈椎及胸椎MRI未见明显异常。

患者2, 血生化示血清肌酸激酶412 U/L, 羟丁酸脱氢酶217 U/L(参考值: 76~195 U/L), 同型半胱氨酸76.4 $\mu\text{mol/L}$, 电解质、肝肾功能正常; 血尿便常规、红细胞沉降率、出凝血功能未见明显异常。头颅核磁平扫可见小脑轻度萎缩, 见图3A~3C, 头颅MRA正常, 心电图、超声心动图、四肢神经传导正常。

基因测序结果: 患者1首先进行了SCA(SCA1, 2, 3, 6, 12, 17)基因动态突变筛查, 未见异常突变; 之后进行全外显子基因测序, 显示SPG7基因存在c.2014G > A p.G672R(chr16-89620279)和c.2062-

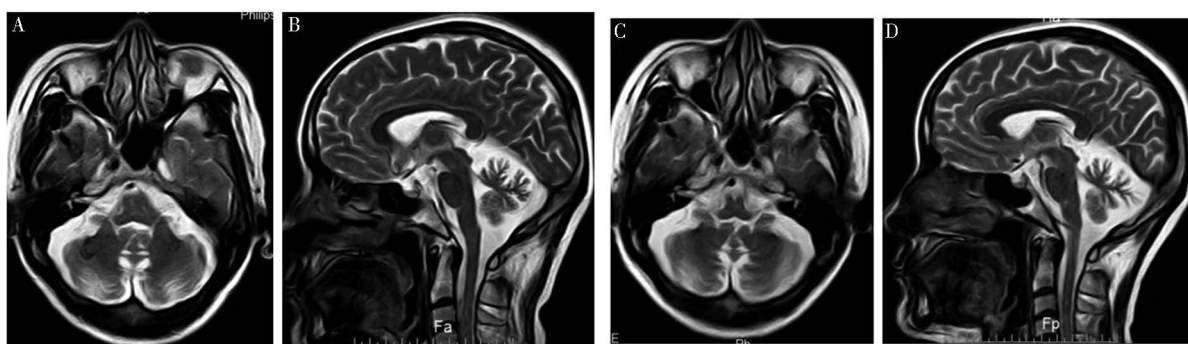
2063delinsTA, p.R688*(chr16: 89620327~chr16: 89620328)共2处杂合突变, 二代测序bam图显示此两处杂合突变分别位于两条染色体上; 经Sanger测序验证显示先证者弟弟携带SPG7基因c.2014G > A p.G672R和c.2062~2063delinsTA, p.R688*复合杂合突变, 先证者儿子携带c.2062~2063delinsTA, p.R688*c.1047dupC单杂合突变, 先证者女儿携带c.2014G > A p.G672R单杂合突变。查询人类基因组突变数据库(HGMD)、ClinVar等专业数据库显示: c.2014G > A p.G672R突变为已报道致病突变^[3, 9], c.2062~2063delinsTA, p.R688*突变位点既往无相关文献报道及收录, 但该位点变异为无义突变, 可引起基因开放阅读框改变, 导致相应蛋白功能变化, 根据美国医学遗传学与基因组学分会遗传变异分类标准与指南, 该变异被定义为致病性变异^[10]。

讨论 本文报道的2例SPG7患者以小脑性共济失调为首发症状, 既往文献报道SPG7患者的平均起病年龄为39(18~52)岁^[3], 而以共济失调为主要表现的SPG7患者平均起病年龄为36.3岁^[11], 本文中的2例患者起病年龄相对较早。2例患者的病程分别为13年和9年, 以小脑性共济失调为突出表现, 伴有轻度认知功能损害, 但锥体功能障碍不明显, 这与其他多数亚型的遗传性痉挛性截瘫存在差异。Pfeffer等^[11]研究也发现约65%的患者在较长病程内不出现锥体束受累, 在经过平均16.8年的随访后, 76%的患者才逐渐出现锥体功能障碍。因此, 尽管在大型队列研究中报道痉挛性截瘫是SPG7最常见的临床表型^[9], 但31%~39%的SPG7患者存在小脑性共济失调^[3, 9], 常被误诊为脊髓小脑共济失调或多系统萎缩C型^[12-13]。患者1的头颅MRI检查结果可见小脑萎缩, 但患者2的小脑萎缩不明显, 而既往文献中报道47%~93%的患者头MRI出现不同程度的小脑萎缩^[3, 11]。SPG7最初被认为是ARHSPs, 随后被认为是常染色体隐性遗传小脑性共济失调的常见病因之一^[11, 14]。遗传性痉挛性截瘫和常染色体隐性遗传小脑性共济失调是临床和遗传异质性疾病的不同群体, ARHSPs的特征是皮质脊髓运动神经元的长度依赖性远端轴突病变, 导致下肢痉挛和肌无力, 而常染色体隐性遗传小脑性共济失调的典型表现为小脑退行性变导致的进行性小脑共济失调综合征, 但之后研究对两种疾病中痉挛性截瘫和小脑性共济失调外的其他临床表现的报道使其临床表型复杂化^[4]; 本文报道的2例患者尽管不排除在长期随访后可能逐渐出现锥体功能障碍, 但目前以小脑性共济失调为首发及突出症状的临床表型, 更倾向于常染色体隐性遗传小脑性共济失调。



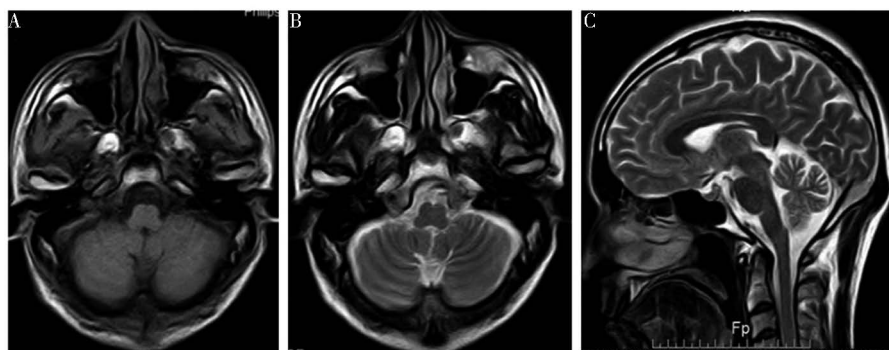
注: A在T1序列可见小脑蚓部及双侧小脑半球体积缩小; B在T2序列可见脑沟增宽, 脑池及脑室扩大; C在T2矢状位可见小脑中脚及小脑半球明显萎缩, 半球小叶变细变长, 呈树枝状; MRI磁共振成像

图1 患者1的入院时头颅MRI平扫结果



注: A和B为患者既往头部核磁(入院前21个月); C和D为患者入院后核磁; C在T2序列可见双侧小脑半球, 小脑蚓部及中脑萎缩较A进展, D在矢状位小脑半球萎缩较C更为显著; MRI磁共振成像

图2 患者1入院前21个月和入院时的头颅MRI平扫结果



注: A在T1序列可见小脑蚓部及双侧小脑半球体积轻度缩小; B在T2序列可见脑沟轻度增宽, 脑池及脑室轻度扩大; C在T2矢状位可见半球小叶变细变长; MRI磁共振成像

图3 患者2的入院时头颅MRI平扫结果

*SPG7*基因由17个外显子组成, 编码paraplegin蛋白, 与高度同源的AFG3L2蛋白作为复合体位于线粒体内膜, 该复合体在各种线粒体过程中起着重要作用, 包括线粒体蛋白质质量监测、蛋白质错位、酶处理、核糖体组装、蛋白质合成和线粒体融合, *SPG7*突变可引起线粒体DNA内稳态改变^[15]。paraplegin蛋白和AGF3L2蛋白均在小脑浦肯野神经元中高度表达, AGF3L2突变可引起脊髓小脑性共济失调28型, 这可能是*SPG7*表现出小脑性共济失调的机

制^[11]。既往报道提示*SPG7*基因可能存在地域热点突变, 如英国存在p.A510V热点^[4, 11], 挪威存在p.H701P热点^[2]。既往报道提示c.1150_1151insCTAC可能是中国患者的*SPG7*热点突变^[7, 16], 但本文中的患者并未出现该位点突变, 2例患者为*SPG7*基因复合杂合突变, 通过二代测序bam图和家系验证可证实两处杂合突变分别位于两条染色体上, 其中c.2062-2063delinsTA, p.R688*突变既往报道较少, 但该位点变异为截短型突变, 可以导致编码的

paraplegin蛋白功能发生变化,经mutation taster和SIFT程序检测,该突变均存在致病性,且该基因存在高度保守性,人群携带率低,考虑其致病性明确。结合患者临床症状及SCA动态突变筛查和二代测序均未发现SCA基因异常突变,考虑患者临床基因诊断明确。

鉴别诊断方面,本文中的1例患者出现肌酸激酶增高,需要与线粒体脑肌病、脂质沉积型肌病等骨骼肌疾病进行鉴别,但患者无四肢肌无力和肌痛症状,血乳酸和乳酸脱氢酶无升高;此外由于SPG7基因突变导致了线粒体相关功能蛋白障碍,既往研究在SPG7患者亦有出现肌酸激酶升高^[8]或肌肉病理中观察到如Gomeri染色中出现破碎红纤维或出现COX阴性肌纤维等病理改变特点^[17],考虑可能是SPG7突变在出现中枢神经系统受累的同时,也引起了骨骼肌线粒体功能障碍;建议继续监测患者的肌肉症状及血清肌酸激酶谱,如患者出现肌肉无力或疲劳不耐受等症状,必要时进行骨骼肌核磁共振或肌肉活检进一步明确病因及骨骼肌受累程度。此外,该患者出现血清同型半胱氨酸增高,这在先证者及既往报道中并未发现,不能除外甲基丙二酸血症可能,但患者未进行叶酸、维生素B₁₂、血尿酸代谢筛查及外显子测序进一步明确同型半胱氨酸增高的原因,在随访中会持续对该患者同型半胱氨酸进行监测,必要时完善上述检查进一步鉴别甲基丙二酸血症等其他病因。

综上所述,本文报道了2例以小脑性共济失调为首发及突出症状的SPG7患者,提示即使患者表现为单纯性小脑性共济失调,锥体束受累不明显,依然要考虑到SPG7突变相关疾病可能。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为赵保华、赵亚雯,研究实施、资料收集为赵保华、赵薇、胡雅倩、周亚婷、赵亚雯,论文撰写为赵亚雯,论文修订为赵薇,审校为赵薇、赵亚雯

参 考 文 献

[1] Baviera-Muñoz R, Carretero-Vilarroig L, Vázquez-Costa JF, et al. Diagnostic efficacy of genetic studies in a series of hereditary cerebellar ataxias in eastern Spain[J]. *Neurol Genet*, 2022, 8(6): e200038. DOI: 10.1212/NXG.0000000000200038.

[2] Rydning SL, Wedding IM, Koht J, et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(4): 763-771. DOI: 10.1111/ene.12937.

[3] van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST, et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt10): 2994-3004. DOI: 10.1093/brain/aws224.

[4] Bogdanova-Mihaylova P, Chen H, Plapp HM, et al.

Neurophysiological and ophthalmological findings of SPG7-related spastic ataxia: a phenotype study in an Irish cohort[J]. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3897-3907. DOI: 10.1007/s00415-021-10507-8.

[5] 张麟伟, 矫毓娟, 李小璇, 等. 遗传性痉挛性截瘫7型临床特征及基因突变特点[J]. *中日友好医院学报*, 2019, 33(6): 331-334.

Zhang LW, Jiao YJ, Li XX, et al. Clinical features and gene mutation characteristics of hereditary spastic paraplegia type 7[J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*, 2019, 33(6): 331-334.

[6] 蒋凯丽, 朱泽宇, 钟平, 等. 中年男性, 进行性行走困难—遗传性痉挛性截瘫7型二家系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(5): 315-320. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2022.05.013.

Jiang KL, Zhu ZY, Zhong P, et al. Middle-aged male, progressive dyswalkia-hereditary spastic paraplegia type 7 bigenic[J]. *Chinese Journal of Neuropsychiatric Disorders*, 2022, 48(5): 315-320.

[7] Zhang X, Zhang L, Wu Y, et al. Identification of novel compound heterozygous SPG7 mutations-related hereditary spastic paraplegia in a Chinese family: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 196. DOI: 10.1186/s12883-018-1199-9.

[8] Mao F, Bao M, Fan Y, et al. Novel homozygous SPG7 missense mutation in a Chinese hereditary spastic paraplegia family[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(6): 1453-1455. DOI: 10.1007/s13760-020-01286-6.

[9] Coarelli G, Schule R, van de Warrenburg BPC, et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with SPG7[J]. *Neurology*, 2019, 92(23): e2679-e2690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007606.

[10] Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2021, 23(8): 1381-1390. DOI: 10.1038/s41436-021-01172-3.

[11] Pfeiffer G, Pyle A, Griffin H, et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia[J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1174-1176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001369.

[12] Yahikozawa H, Yoshida K, Sato S, et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7)[J]. *Hum Genome Var*, 2015, 2: 15012. DOI: 10.1038/hgv.2015.12.

[13] Salgado P, Latorre A, Del Gamba C, et al. SPG7: the great imitator of MSA-C within the ILOCAs[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 6(2): 174-175. DOI: 10.1002/mdc3.12711.

[14] Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(4): 301-309. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314863.

[15] Wedding IM, Koht J, Tran GT, et al. Spastic paraplegia type 7 is associated with multiple mitochondrial DNA deletions[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86340. DOI: 10.1371/journal.pone.0086340.

[16] Wang S, Wang Y, Wu Y, et al. A novel compound heterozygous SPG7 variant is associated with progressive spastic ataxia and persecutory delusions found in Chinese patients: two case reports[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 200. DOI: 10.1186/s12883-022-02706-1.

[17] Dong Y, Li XY, Wang XL, et al. Genetic, clinical and neuroimaging profiles of sporadic and autosomal recessive hereditary spastic paraplegia cases in Chinese[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136108. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136108.

(收稿日期: 2023-07-06)

(本文编辑: 郑圣洁)