

· 短篇 ·

SCA3/MJD一家系4代5例报告

陆素琴* 董秋平 谈瑞生 朱学琴 陆斯旸
江苏省镇江市中医院神经内科(江苏 镇江 212000)

【摘要】 报告经江苏苏州、上海瑞金、江苏镇江基因检测确诊的一家系4代5例SCA3/MJD患者的临床表现，结合部分患者头颅磁共振检查结果，进一步验证SCA3/MJD除具有SCA共性外，SCA3还具有肌阵挛、舌颤、凸眼、凝视障碍等特有症状，颅脑影像学可完全正常，基因检测才是确诊及分型的“金标准”。

【关键词】 SCA3/MJD 家系报告 CAG 重复数

【中图分类号】 R744.7

【文献标识码】 D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.12.007

SCA3/MJD:Report of 6 Cases in 4 Generations of A Family

LU Su-qin*, DONG Qiu-ping, TAN Rui-sheng, ZHU Xue-qin, LU Si-yang.

Department of Neurology, Zhenjiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Abstract: This paper reports the clinical manifestations of five patients with SCA3 / MJD of four generations in a family confirmed by gene detection in Suzhou, Shanghai Ruijin and Zhenjiang, Jiangsu. Combined with the results of cranial magnetic resonance examination of some patients, it is further verified that SCA3 / MJD has the common characteristics of SCA, and SCA3 also has the unique symptoms of myoclonus, tongue fibrillation, convex eye, gaze disorder and so on. Brain imaging can be completely normal, and gene detection is the gold standard for diagnosis and typing.

Keywords: SCA3/MJD, Family Reports, The CAG Repeat Number

脊髓小脑共济失调(SCA)是一种少见的、常染色体显性遗传的单基因神经系统疾病，病变部位主要在脊髓、脑干、小脑，占神经系统遗传病的10%~15%^[1]。目前在全球已发现的SCAs家系中，已发现超过40种亚型^[2]，其中SCA3占比例最多。本文将本地一家4代6名成员罹患本病或基因携带者报告如下：

1 资料与方法

1.1 先证者资料 先证者Ⅲ₆，男，镇江人，1984年11月出生。患者因“行走摇晃伴言语不清晰8年”于2022年2月22日到我院就诊。患者述2014年9月发现自己不能跳跃，逐渐出现行走不稳，经常摔倒，言语拖音，未予重视及诊治，后病情逐渐加重，出现肢体肌束震颤，晨起偶有视物重影，饮食呛咳，反应迟钝，四肢酸痛，影响日常工作生活，2017年7月至苏州九龙医院就诊，查体：双上眼睑不能闭合，瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，四肢肌力尚可，双下肢腱反射亢进，串连步态不稳，肢体感觉正常，查头颅MRI无异常(未见报告及相关影像资料)，查脊髓小脑共济失调相关基因的CAG重复数，结果显示(见表1)：ATXN3基因(CAG)n三核苷酸重复数为26/75次，一个等位基因正常(26次；正常重复数≤44次)，另一个异常扩展(75次；异常重复数≥61次)，诊断为“遗传性脊髓小脑共济失调[Marie共济失调]”。

表1 SCA3基因检测表

家系患者	致病基因	重复序列	重复次数	判定结果	检测单位	检测时间
先证者Ⅲ ₆	ATXN3	(CAG)n	26/75	异常	北京康旭医学检验所	2017年
先证者母亲Ⅱ ₇	ATXN3	(CAG)n	25/71	异常	北京康旭医学检验所	2019年
先证者儿子Ⅳ ₁	ATXN3	(CAG)n	15/71	异常	广州欧蒙未一医学检验室	2021年

先后至上海瑞金医院、湖南湘雅医院等地求治，病情逐日加重，言语拖沓、音节卡顿，走路摇摆似企鹅状，予“安坦、巴洛芬”口服，初期症情明显好转，1周后症情反复又作。2021年随病情进展，严重影响日常生活工作，行走宽基底、前后摇晃，易跌倒，需搀扶或借助辅具行走，周身乏力，肌肉僵硬，轻度凸眼，不能上视，眼球轻度水平震颤，视物重影，后枕部昏沉不适，反应迟钝，饮食呛咳，言语拖沓卡顿，卧位时不会自主翻身，并感胸闷，呼

吸困难，大小便正常，睡眠障碍，易夜醒3~4次(02:00~04:00)，查体：宽基步态，舌头轻度颤动，构音障碍，双眼球轻度水平震颤，眼球上视受限，颅神经检查无异常，四肢肌力正常，上肢肌张力正常，双下肢肌张力亢进，四肢腱反射活跃，双侧肢体深、浅感觉基本正常，双侧巴氏征(+)，查多克征(+)，余病理征未引出。共济运动：双侧指鼻试验睁眼、闭眼均(+)，轮替试验可，双侧跟膝胫试验(+)。Romberg征睁眼、闭眼均(+)，一字步不能。2002年3月7日在该院查头颅及全脊髓MRI无明显异常(片号：2201899)。现服“安坦、巴洛芬、辅酶Q10”、B族维生素，并采用中药口服及我院进行康复PT(运动疗法)、经颅磁刺激等物理疗法。

1.2 家系调查 该家系江苏省镇江市人，非近亲婚配。全家系四代共17人，患病5人，其中男性2人，女性3人；另有1名未成年者为基因携带者，见图1。

I₁ 为家族中追溯到的第一个患者，起病年龄追问不清，初起走路不稳，渐出现语言不清，58岁摔跤后卧床不起，72岁故去。

II₇是先证者Ⅲ₆的母亲，现年61岁，45岁起病，目前可借助助行器行走。起病时从行走不稳开始，双膝关节疼痛，以右膝为重，活动略受限，行走时双膝疼痛加重，疼痛剧烈，伴腰背部僵紧，多方就医，曾在2016年7月在镇江市某院行“右膝关节镜手术”。术后症情不缓解，逐渐出现蹒跚步态，言语含糊，眼睛上视受限，2017年9月7日在镇江市中医院查头颅MRI提示：小脑萎缩(片号：109679，见图2~图3)。

2017年因其子、先证者Ⅲ₆确诊后，该患者于2019年2月在上海瑞金医院行分子遗传学检验(见表1)，报告提示：ATXN3基因(CAG)n三核苷酸重复数为25/71次，一个等位基因正常(25次；正常重复数≤44次)，另一个异常扩展(71次；异常重复数≥61次)，确诊为“脊髓小脑共济失调3型”。2020年12月又至中南大学湘雅医院诊治，查体：言语含糊，记忆力、定向力、计算力正常，双眼可见水平方向粗大震颤，眼球上视受限，颅神经检查无异常，双侧掌颈反射(-)，吸吮反射(-)，四肢肌力正常，上肢肌张力正常，双下肢肌张力稍弱，四肢腱反射减弱，双侧肢体深、浅感觉基本正常，双侧巴氏征(+)，查多克征(+)，余病理征未引出。共济运动：双侧指鼻试验睁眼、闭眼均欠准确，轮替试验可，双侧跟膝胫试验欠准确。宽基步态，痉挛步态，Romberg征睁眼、闭眼均(+)，一字步不能。肌电

【第一作者】 陆素琴，女，主任中医师，主要研究方向：神经内科。E-mail：suqin0511@126.com
【通讯作者】 陆素琴

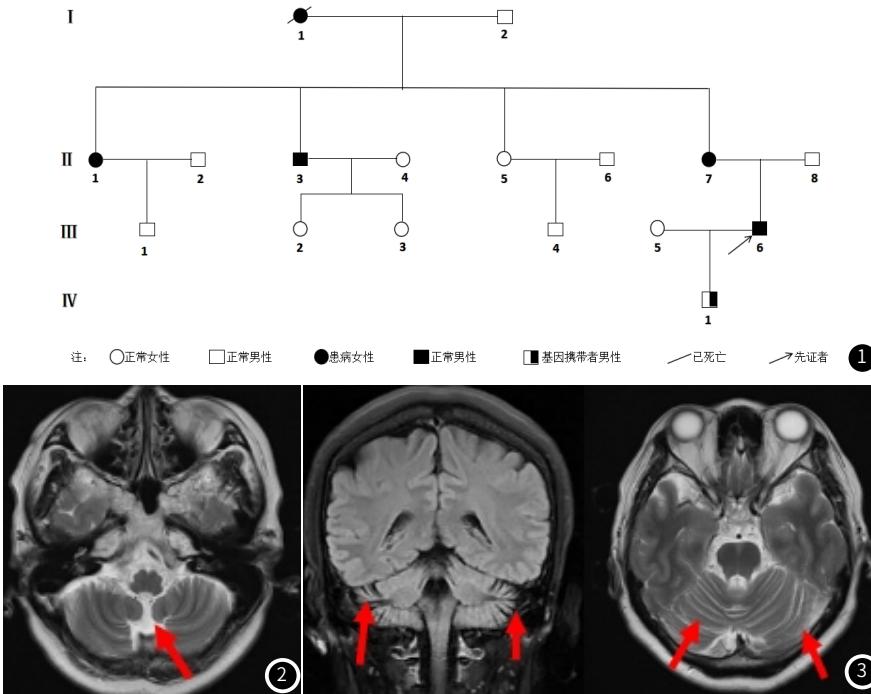


图1 SCA3先证者及其家系遗传谱图。图2 II₂,小脑蚓部间隙增宽(2017年)。图3 II₃,小脑扁桃体蛛网膜间隙增宽(2017年)

图：BAEP：双侧脑干听觉诱发电位未见明显异常；VEP：双侧视觉诱发电位未见明显异常；SEP：双下肢深感觉通路受累；NCV：所查上肢肌神经源性损害；SSR：双下肢皮肤交感反射异常。因头晕严重，未完成磁共振3D-T1加权成像，但平扫影像示小脑萎缩(摘录中南大学湘雅医院41病区住院病历，病历号：1601258)。

II₁是I₁长女、II₇的大姐，45岁后语言拖沓，行动缓慢，50岁卧床不起，现在76岁，目前是胃癌术后。

II₃是I₁长子，II₇的大哥，55岁起病，起病方式与临床症状与II₇相同，60岁卧床不起，现在72岁，目前是结肠癌术后。

IV₁是先证者III₆的儿子，4岁，家人担忧故而行脊髓小脑共济失调(SCA)基因动态突变检测(单项)，表1结果显示ATXN3基因(CAG)n三核苷酸重复数为15/71次，一个等位基因正常(15次；正常重复数≤44次)，另一个异常扩展(71次；异常重复数≥61次)；目前孩子无特殊不适症状和主诉。

2 讨论

脊髓小脑性共济失调(SCA)是一组具有遗传异质性的常染色体显性遗传神经退行性疾病，全球患病率为0.5例/10万人，我国患病率还没有相关数据^[3]。大多数国家以SCA3的比例最高，我国也不例外，在汉族人群SCA最新基因频率分布中，SCA3占比62.09%，而在我国南方SCA3型占比42.0%^[5]。

SCA3又称马查多-约瑟夫病(MJD)，是由于ATXN3基因编码序列中(CAG)三核苷酸重复数异常扩增，从而导致相应编码蛋白近羧基端多聚谷氨酰胺链(PolyQ)异常增多所致，主要损害桥脑和脊髓小脑束^[6]。其临床表现除了进行性共济失调，继而出现精细运动障碍，发音困难，眼震、复视及“anticipation(遗传早现)现象等SCA共性外，SCA3还具有肌阵挛、面肌及舌肌纤颤，凸眼、凝视障碍等特有症状。基因诊断已经成为SCA确诊及分型的金标准^[7]，多推荐采用系统的SCA基因检测，在已知家族中特定的SCA基因型等特殊情况下，或某一种SCA的地区流行率较高，也可进行有针对性的单一基因检测^[3]。正常时人群CAG重复次数不超过41次^[8]，SCA患者的CAG重复次数多数>60次^[9,10]，在有关中国汉族人群SCA亚型致病基因的CAG病理重复次数范围的研究表明，SCA3/MJD患者CAG病理重复次数在49~86次范围，平均(73.84 ± 5.07)次^[4]，且扩增次数与发病年龄呈负相关关系^[3]。

本报告一家系4代起病特点：(1)起病隐匿，缓慢进展。(2)家系中患者以步态不稳起病，随着病情进展，精细运动障碍，言语障碍，也可有复视、眼球活动障碍，部分有凸眼、舌颤现象。(3)颅脑MRI主要表现为小脑萎缩，以蚓部萎缩显著，而脑干无萎缩，为较典型的SCA的影像学

表现^[11]；家系患者也有颅脑影像学完全正常的现象，与SCA3部分患者也可出现颅脑影像学完全正常的相关文献报道相符^[12-13]。(4)家系中多人发病，男女比例为2:3，三代SCA3型基因座位上的CAG重复数在71~75次之间，均超过正常范围，其中是第四代就采用了单一基因检测。此家系临床症状及三代基因检验结果均与SCA3相符，故此SCA3/MJD确诊。(5)anticipation遗传早现特点：同一家系中发病年龄逐代提前，第4代未成年孩子是基因携带者，目前无特殊表现，应在持续关注中。

目前没有可阻止或延缓SCA进展的方法，临主要采用保护神经、改善共济失调、肌阵挛等药物对症治疗，针对改善患者的步态、协调和平衡能力、姿势的康复治疗以及经颅磁刺激(TMS)等物理治疗，能够改善患者的平衡与协调功能，防止肌萎缩和关节挛缩，延缓病情恶化速度。干细胞移植治疗、深部脑刺激(DBS)神经调节治疗等还需要进一步的临床试验加以验证。随着基因技术的快速发展，未来基因修饰治疗等技术有望从根本上治愈该病。

参考文献

- [1]梁秀龄.神经病学·神经系统遗传性疾病[M].北京:人民军医出版社,2001: 79-108.
- [2]孙迪,胡兴越.多聚谷氨酰胺脊髓小脑性共济失调的治疗研究进展[J].全科医学临床与教育,2021,19 (4): 351-354.
- [3]吴方瑞,钟敏.脊髓小脑性共济失调的临床表现、发病机制及诊疗研究进展[J].山东医药,2021,61 (23): 112-115.
- [4]王俊岭,徐倩,雷立芳,等.脊髓小脑共济失调患者CAG病理重复次数检测[J].中南大学学报(医学版),2011,36 (6): 482-489.
- [5]谢秋幼,梁秀龄,李洵桦.我国南方汉族人脊髓小脑性共济失调不同基因亚型的频率分布[J].中华检验医学杂志,2004,27 (9): 555-557.
- [6]吴江.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2005: 319-320.
- [7]Storey E. Genetic cerebellar ataxias[J]. Semin Neuro, 2014, 34 (3): 280-292.
- [8]宋兴旺,王玉良,曾涛,等.多系统萎缩患者三核苷酸动态突变研究[J].罕少疾病杂志,2010,17 (3): 1-3.
- [9]Wiatr K, Piasecki P, Marczak L, et al. Altered levels of proteins and phosphoproteins, in the absence of early causative transcriptional changes, shape the molecular pathogenesis in the brain of young presymptomatic Ki19 SCA3/MJD mouse[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (12): 8168-8202.
- [10]Schols L, Reimold M, Seidel K, et al. No parkinsonism in SCA2 and SCA3 despite severe neurodegeneration of the dopaminergic substantia nigra [J]. Brain, 2015, 138 (Pt 11): 3316-3326.
- [11]董江宁,刘啸峰,马力.遗传性小脑共济失调的MRI表现附2个家系报告[J].中国CT和MRI杂志,2004,2 (4): 60-62.
- [12]Kourkouta E, Weij R, González-Brárriga A, et al. Suppression of mutant protein expression in SCA3 and SCA1 mice using a CAG repeat-targeting antisense oligonucleotide[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 7: 610-614.
- [13]Stefanescu M R, Dohnalek M, Maderwald S, et al. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3 SCA6 and Friedreich's ataxia[J]. Brain, 2015, 138 (Pt 5): 1182-1197.