

病例报告

伴直立性震颤的脊髓小脑性共济失调28型1例报道

汪群峰, 刘时华

安徽医科大学附属宿州医院神经内科, 宿州 234000

[摘要] 脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCA) 是一组罕见的常染色体遗传的神经退行性疾病, SCA28 型是其罕见的亚型, 由致病基因 *AFG3L2* 的杂合突变引起。临床上通常表现为缓慢进行性步态和肢体共济失调、构音障碍、下肢反射亢进、凝视诱发的眼球震颤、上睑下垂、眼肌麻痹、踝反射减弱、帕金森综合征、肌张力障碍或认知障碍。该文报道 1 例伴直立性震颤的 SCA28 型患者, 经基因检测发现患者 *AFG3L2* 基因存在 c.2098G>A 错义突变; 同时回顾既往文献, 总结 79 例 SCA28 型病例的临床症状和致病基因变异情况, 以加强临床医师对该病的认识, 辅助临床诊断。

[关键词] 脊髓小脑性共济失调; *AFG3L2* 基因; 错义突变; m-AAA 蛋白酶

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.04.016 **[中图分类号]** R742 **[文献标志码]** B

A case of spinocerebellar ataxia type 28 with orthostatic tremor

WANG Qunfeng, LIU Shihua

Department of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000, China

[Abstract] Spinocerebellar ataxia (SCA) is a rare autosomal neurodegenerative disease. SCA28 is a rare subtype, caused by heterozygous mutation of the pathogenic gene *AFG3L2*. The clinical features usually include slowly progressive gait and limb ataxia, dysarthria, hyperreflexia of the lower limbs, gaze-evoked nystagmus, ptosis, ophthalmoplegia, decreased ankle reflex, Parkinsonism, dystonia and cognitive impairment. In this paper, a case of SCA28 with orthostatic tremor is reported. The gene detection showed that there was a missense mutation of c. 2098G>A in the *AFG3L2* gene of the patient. The clinical symptoms and pathogenic gene mutations of 79 cases of SCA28 type in the previous relevant literature are summarized to strengthen the understanding and clinical diagnosis of the disease.

[Key words] spinocerebellar ataxia; *AFG3L2* gene; missense mutation; m-AAA protease

脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCA) 是一组罕见的常染色体遗传的神经退行性疾病, 具有复杂的基因型-表型谱^[1], 主要临床特征是进行性步态共济失调、平衡障碍和构音障碍^[2-3]。迄今为止, SCA 共报道了 48 个亚型, 鉴定了 35 个基因^[4-5]。根据系统的回顾调查, SCA 的全球发病率约为 3/100 000^[6-7]。SCA28 是该病罕见的一种亚型, 其发病率约为 0.045/100 000^[4,8-9]。CAGNOLI 等^[7]在 2006 年将 SCA28 描述为一种新的青少年期发病、缓慢进展的常染色体显性遗传性小脑性共济失调。SCA28 是由致病基因 *AFG3L2* 的杂合突变引起, 致病

性变异大多为错义突变^[10-11]。*AFG3L2* 基因的外显子 15 和 16 是突变热点^[8,11]。SCA28 的临床特征通常表现为缓慢进行性步态和肢体共济失调、构音障碍、下肢反射亢进、凝视诱发的眼球震颤、上睑下垂、眼肌麻痹、踝反射减弱、帕金森综合征、肌张力障碍或认知障碍^[7-8]。有些 SCA28 患者也表现出一些复杂的临床症状。

本文报道 1 例伴直立性震颤的 SCA28 型患者, 并在临床诊断和基因分析的基础上, 对既往报道的 79 例 SCA28 患者进行回顾总结, 以加强临床医师对该病的认识, 辅助临床诊断。

[作者简介] 汪群峰 (1996—), 男, 硕士生; 电子信箱: wangqf@rjlab.cn。

[通信作者] 刘时华, 电子信箱: 674863312@qq.com。

[Corresponding Author] LIU Shihua, E-mail: 674863312@qq.com.

1 临床资料

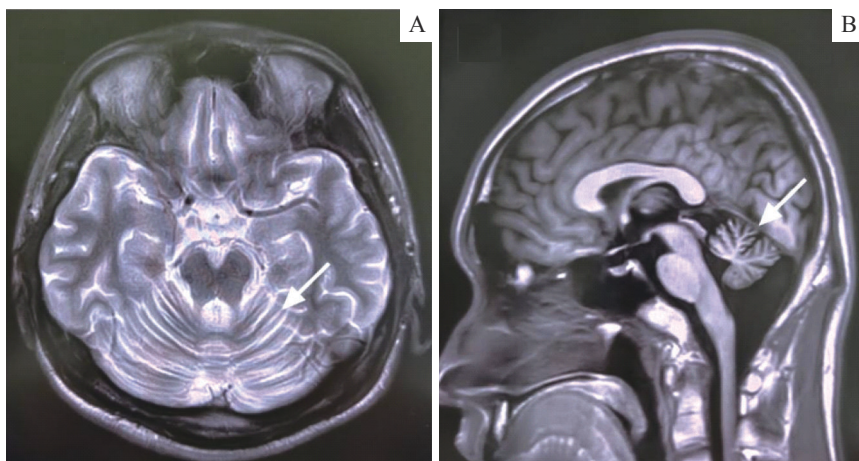
1.1 先证者

1.1.1 临床表现 先证者男性,18岁,因“行走不稳伴躯体不自主抽动6月余”于2022年4月10日就诊。患者6个月前无明显诱因下出现站立时躯体不自主抽动,无法自行控制,抽动频率约为每2秒1次,躯体抽动在坐卧时可完全消失。曾于外院诊断为椎体外系综合征而接受溴隐亭治疗,具体剂量不详,治疗效果不佳而自行停药。6个月中,患者病情逐渐进展,行走时出现步态不稳,不能直线行走。病程中,患者无肢体麻木无力,无晨轻暮重,无认知障碍,平素情绪低落,饮食尚可,夜间多梦,醒后有乏累感,小便正常,大便干结。患者既往体健。该患者为过期妊娠10余日顺产出生,生长发育未见异常。患者母亲有类似症状。

1.1.2 体格检查 患者神志清楚,表情淡漠,言语清晰,对答切题,查体合作,站立位时躯体不自主抽动。额纹对称;双瞳孔等大等圆,直径2.5 mm,对

光反射灵敏。凝视性眼球震颤,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,示齿无歪斜,咽反射正常。四肢肌力5级;上肢肌张力减弱,腱反射未引出;下肢肌张力正常,腱反射活跃。双侧指鼻试验欠稳准,双侧跟-膝-胫试验不准,轮替试验笨拙,闭目难立征阴性。

1.1.3 辅助检查 入院后行血常规、肝肾功能、电解质、血糖、甲状腺功能、C反应蛋白等检查,未见明显异常。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示双侧小脑半球明显萎缩(图1)。裂隙灯检查未见角膜色素环。四肢肌电图检查,左右正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经运动传导速度、潜伏期及波幅处于正常范围。国际合作共济失调量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)评分26分,简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分29分,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分29分,抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)评分50分。



Note: A. MRI horizontal section. B. MRI sagittal section. The arrows indicate cerebellar atrophy.

图1 先证者头颅MRI检查

Fig 1 Brain MRI of the proband

1.2 同一家系患者

同一家系另一患者是上述先证者的母亲,52岁,发病时间不详(图2A)。站立时无躯干不自主抽动症状,无眼球震颤,但眼睑下垂尤为明显,亦有步态共济失调。先证者母亲ICARS评分10分,MMSE评分25分,MoCA评分17分,SDS评分33.75分。

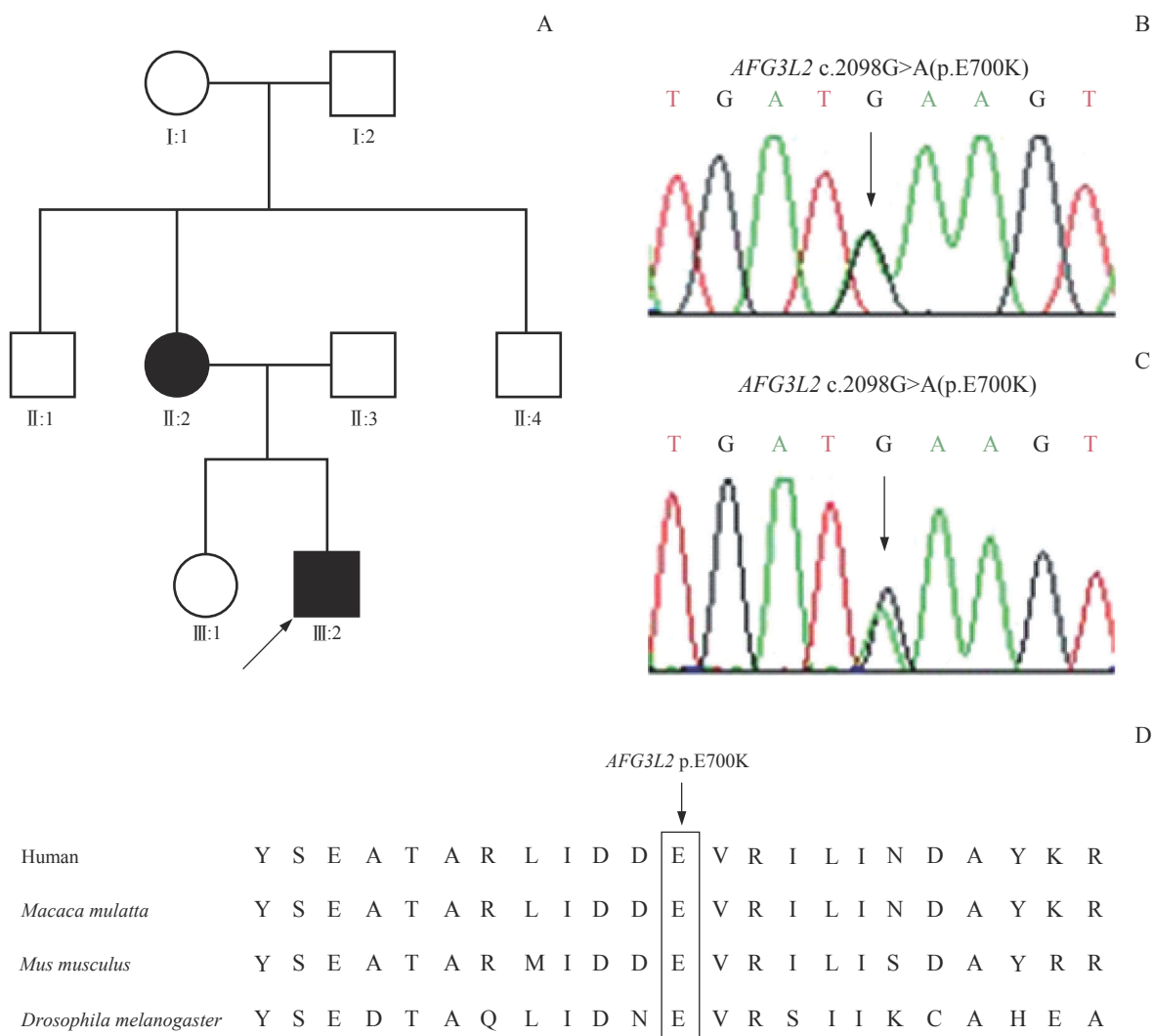
1.3 基因测序

抽取先证者外周血样本,采用重复引物PCR

(repeat-primed PCR, RP-PCR)和毛细管电泳技术筛查和排除了SCA1、2、3、6、7、8、10、12、17、36,以及齿状核红核苍白球路易体萎缩症(dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)和弗里德赖希共济失调(Friedreich ataxia, FRDA)的动态突变。为了明确先证者的致病基因,对先证者外周血DNA进行全外显子组基因测序,结果显示 $AFG3L2$ 基因(chr18:12337417)存在c.2098G>A(p.E700K)错义突变(图2B)。筛选先证者和其母亲的 $AFG3L2$

基因进行 Sanger 测序和家系共分离, 结果显示 *AFG3L2* 基因是致病基因 (图 2C)。突变位点在不同物种间是非常保守的 (图 2D)。根据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 变异 c.2098G>A

(p.E700K) 被评为“可能致病”。结合患者临床特征和基因检测结果, 诊断该病为 SCA28。先证者接受了对症支持药物治疗, 其母亲未接受任何治疗。2 例患者共济失调症状持续恶化。



Note: A. Family diagram of the proband. B. Missense mutation c.2098G>A (p.E700K) in the proband. C. Missense mutation c.2098G>A (p.E700K) in the proband's mother. D. Conservative analysis of different species.

图2 先证者家系图和 *AFG3L2* 一代测序图

Fig 2 Pedigree of the proband and *AFG3L2* Sanger sequencing diagram

2 讨论

SCA28 是一种罕见的小脑性共济失调亚型, 发病年龄在 3~60 岁之间, 病情进展缓慢。大多数患者在 60 多岁时仍能行走, 即使发病数十年后也不会损害自主神经功能^[4]。国外陆续报道了一些家系和散发 SCA28 患者, 但中国报道 SCA28 较少^[2-3, 9-22]。在全球 79 例 SCA28 患者 (包括此先证者和先证者的母

亲) 中鉴定出 15 个 *AFG3L2* 基因突变。

本文报道 1 个中国 SCA28 家系, 通过基因检测发现 *AFG3L2* 基因是致病基因, 并与锥体外系综合征和帕金森综合征相鉴别。*AFG3L2* (NM_006796.2) 位于细胞遗传学条带 18p11.22~q11.2 上, 跨越 7.9 Mb 的基因组 DNA^[7]。致病基因 *AFG3L2* 是核基因组的一部分, 由 17 个编码外显子组成。*AFG3L2* 基因编码一种线粒体 ATP 依赖的金属蛋白酶 (m-AAA 蛋白酶),

在小脑浦肯野细胞中高度表达, m-AAA蛋白酶在蛋白质降解和核糖体装配调节中起重要作用^[8]。既往的研究^[3]表明神经元对降低的m-AAA蛋白酶水平高度敏感, 并且在*AFG3L2*基因缺陷时不能存活。此外, 对SCA28患者和*AFG3L2*基因敲除的小鼠进行研究, 发现了神经元的损伤和线粒体的肿胀^[8,23]。*AFG3L2*基因突变改变了m-AAA蛋白酶的蛋白水解能力, 最终导致细胞色素C氧化酶的活性缺陷和细胞呼吸功能受损^[8]。

虽然*AFG3L2*基因变异在变异类型和位置上相似, 但SCA28患者由于发病年龄和临床症状的严重程度不同导致临床表型各异, 包括缓慢进行性步态异常、共济失调、动眼神经麻痹和上睑下垂^[24]。本研究通过总结既往报道的79例SCA28患者(男性: 女性=1.27)的临床资料, 总结SCA28的表型特征。患者平均发病年龄为(30.90±15.92)岁(男性30.10岁, 女性32.38岁)。总体而言, 小脑萎缩(97.22%, 35/36)、步态共济失调(96.20%, 76/79)为最突出的症状, 其次是肢体共济失调(95.08%, 58/61)、构音障碍(83.54%, 66/79)、腱反射亢进(66.15%, 43/65)、凝视性眼球震颤(61.11%, 44/72)、吞咽困难(46.15%, 6/13)、上睑下垂(43.75%, 28/64)、眼肌麻痹(40.58%, 28/69)、震颤(21.43%, 3/14)、认知障碍(11.11%, 3/27)、病理征(10.34%, 3/29)、肌肉痉挛(9.76%, 4/41)、肌肉萎缩(7.69%, 3/39)。与既往的报道^[25]相似, 先证者除步态和肢体的不协调外, 有持续凝视诱发的眼球震颤。有报道^[25]称, 在病程超过20年的患者中主要观察到眼肌麻痹和上睑下垂。本例先证者的母亲发病时间不详, 也许是病程较长的原因, 上睑下垂尤为明显。

本例SCA28患者在发病早期主要表现为直立位时躯体震颤。回顾既往文献, 伴直立性震颤的SCA28患者极其罕见, 只发现1例与该先证者症状相似的SCA28患者^[19]。这例索马里患者是一名78岁的男性, 2005年出现平衡障碍, 2011年出现直立性震

颤。所不同的是, 本次报道的先证者在发病之初即出现直立性震颤和步态共济失调, 病情逐渐加重, 且发病年龄较早, 于18岁起病, 没有上睑下垂的症状, 有凝视诱发的眼球震颤。先证者的母亲上睑下垂尤为明显, 但没有凝视诱发的眼球震颤, 进一步证明SCA28是一种临床和遗传高度异质的疾病。

SCA28的临床表现多种多样, 虽然头颅MRI常显示小脑萎缩, 却不具代表性。某些临床特征可以表现在不同的SCA亚型中, 因此SCA28的诊断必须依靠基因检测, 而不是临床表现和头颅MRI检查。临床上有一些神经系统遗传性疾病的临床表现相互重叠, 也无特异性影像学表现, 即使临床经验十分丰富的神经科医师也难以鉴别诊断。为了明确诊断, 可以进行基因检测。目前, 尚没有针对SCA28的特异性治疗方法, 对症治疗和实现症状缓解是主要治疗策略, 但不能阻止疾病的进展^[12]。建议SCA28患者和其家属进行遗传咨询和产前筛查。

综上, 本文回顾分析了同一家系2例SCA28患者的病例资料, 同时回顾了既往报道中SCA28患者的临床症状和致病基因变异情况, 以期加强临床医师对SCA28的认识, 辅助临床诊断。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

刘时华负责论文构思; 汪群峰和刘时华负责收集患者临床资料; 汪群峰负责文章的写作及修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The paper was designed by LIU Shihua. The clinical data of the patient was collected by WANG Qunfeng and LIU Shihua. The manuscript was drafted and revised by WANG Qunfeng. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-01-03

• Accepted: 2023-02-28

• Published online: 2023-04-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] PAULSON H L, SHAKKOTTAI V G, CLARK H B, et al. Polyglutamine spinocerebellar ataxias: from genes to potential treatments[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(10): 613-626.
- [2] TULLI S, DEL BONDIO A, BADERNA V, et al. Pathogenic variants in the *AFG3L2* proteolytic domain cause SCA28 through

haploinsufficiency and proteostatic stress-driven OMA1 activation[J]. J Med Genet, 2019, 56(8): 499-511.

- [3] SVENSTRUP K, NIELSEN T T, AIDT F, et al. SCA28: novel mutation in the *AFG3L2* proteolytic domain causes a mild cerebellar syndrome with selective type-I muscle fiber atrophy[J]. Cerebellum,

- 2017, 16(1): 62-67.
- [4] SOONG B W, MORRISON P J. Spinocerebellar ataxias[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 155: 143-174.
- [5] MANTO M, GANDINI J, FEIL K, et al. Cerebellar ataxias: an update[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(1): 150-160.
- [6] RUANO L, MELO C, SILVA M C, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies[J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 42(3): 174-183.
- [7] CAGNOLI C, MARIOTTI C, TARONI F, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-Q11.2[J]. *Brain*, 2006, 129(1): 235-242.
- [8] DI BELLA D, LAZZARO F, BRUSCO A, et al. Mutations in the mitochondrial protease gene *AFG3L2* cause dominant hereditary ataxia SCA28[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(4): 313-321.
- [9] EDENER U, WÖLLNER J, HEHR U, et al. Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel *AFG3L2* mutation[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(8): 965-968.
- [10] MARIOTTI C, BRUSCO A, DI BELLA D, et al. Spinocerebellar ataxia type 28: a novel autosomal dominant cerebellar ataxia characterized by slow progression and ophthalmoparesis[J]. *Cerebellum*, 2008, 7(2): 184-188.
- [11] CAGNOLI C, STEVANIN G, BRUSSINO A, et al. Missense mutations in the *AFG3L2* proteolytic domain account for 1.5% of European autosomal dominant cerebellar ataxias[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(10): 1117-1124.
- [12] LIU X, WANG L, CHEN J, et al. Spinocerebellar ataxia type 28 in a Chinese pedigree: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(50): e28008.
- [13] CHIANG H L, FUH J L, TSAI Y S, et al. Expanding the phenotype of *AFG3L2* mutations: late-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 428: 117600.
- [14] CALANDRA C R, BUDA G, VISHNOPOLSKA S A, et al. Spastic ataxia with eye-of-the-tiger-like sign in 4 siblings due to novel compound heterozygous *AFG3L2* mutation[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 73: 52-54.
- [15] TUNC S, DULOVIC-MAHLOW M, BAUMANN H, et al. Spinocerebellar ataxia type 28-phenotypic and molecular characterization of a family with heterozygous and compound-heterozygous mutations in *AFG3L2*[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(4): 817-822.
- [16] SZPISJAK L, NEMETH V L, SZEPPALUSI N, et al. Neurocognitive characterization of an SCA28 family caused by a novel *AFG3L2* gene mutation[J]. *Cerebellum*, 2017, 16(5/6): 979-985.
- [17] POLITI L S, BIANCHI MARZOLI S, GODI C, et al. MRI evidence of cerebellar and extraocular muscle atrophy differently contributing to eye movement abnormalities in SCA2 and SCA28 diseases[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(6): 2714-2720.
- [18] ZÜHLKE C, MIKAT B, TIMMANN D, et al. Spinocerebellar ataxia 28: a novel *AFG3L2* mutation in a German family with young onset, slow progression and saccadic slowing[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2015, 2: 19.
- [19] QU J, WU C K, ZUZUÁRREGUI J R, et al. A novel *AFG3L2* mutation in a Somali patient with spinocerebellar ataxia type 28[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 358(1/2): 530-531.
- [20] SMETS K, DECONINCK T, BAETS J, et al. Partial deletion of *AFG3L2* causing spinocerebellar ataxia type 28[J]. *Neurology*, 2014, 82(23): 2092-2100.
- [21] MUSOVA Z, KAISEROVA M, KRIEGEROVA E, et al. A novel frameshift mutation in the *AFG3L2* gene in a patient with spinocerebellar ataxia[J]. *Cerebellum*, 2014, 13(3): 331-337.
- [22] LÖBBE A M, KANG J S, HILKER R, et al. A novel missense mutation in *AFG3L2* associated with late onset and slow progression of spinocerebellar ataxia type 28[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(4): 493-496.
- [23] ALMAJAN E R, RICHTER R, PAEGER L, et al. *AFG3L2* supports mitochondrial protein synthesis and Purkinje cell survival[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4048-4058.
- [24] BRUSSINO A, BRUSCO A, DURR A, et al. Spinocerebellar ataxia type 28[M]. Seattle: University of Washington, 2018.
- [25] MARIOTTI C, BELLA D D, DI DONATO S, et al. Spinocerebellar ataxia type 28[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 103: 575-579.

[本文编辑] 吴 洋