

一例以共济失调、震颤为突出表现的遗传性痉挛性截瘫54型

刘颖洁

中山大学附属第一医院神经内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年1月20日; 录用日期: 2025年2月16日; 发布日期: 2025年2月24日

摘 要

报道一例以共济失调、全身震颤、眼肌麻痹、痉挛性截瘫为临床表现的成人起病的常染色体隐性遗传的复杂型遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegias, HSP)。患者通过全外显子基因测序, 找到DDHD2基因[c.335G>A, p.R112Q]的纯合突变, 提示该突变可能与该患者的临床表现相关。本例报告为复杂型HSP的遗传基础提供了新的见解, 并强调了基因检测在此类罕见疾病诊断中的重要性。

关键词

遗传性痉挛性截瘫, DDHD2基因, 共济失调, 震颤, 眼肌麻痹

A Case of Hereditary Spastic Paraplegia Type 54 Characterized by Ataxia and Tremor

Yingjie Liu

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong

Received: Jan. 20th, 2025; accepted: Feb. 16th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

Abstract

We report a case of adult-onset autosomal recessive complex hereditary spastic paraplegia (HSP), characterized by a combination of ataxia, generalized tremor, ophthalmoplegia, and spastic paraplegia. Genetic analysis through whole-exome sequencing identified a homozygous mutation in the DDHD2 gene (c.335G>A, p.R112Q), which is likely responsible for the observed clinical manifestations. This case report provides new insights into the genetic basis of complex HSP and highlights the importance of genetic testing in the diagnosis of such rare diseases.

Keywords

Hereditary Spastic Paraplegia, DDHD2 Gene, Ataxia, Tremor, Ophthalmoplegia

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

遗传性痉挛性截瘫是一组遗传和表型异质性疾病，其特征是皮质脊髓束逐渐退化。目前 HSP 的致病基因谱尚未完全明了，仍有很多 HSP 患者未检出明确的致病基因。现已发现有超过 80 个基因与该疾病相关，涵盖所有可能的遗传形式，其中常染色体显性遗传最为常见，约占病例的 70% [1] [2]。大量已知的 HSP 致病基因编码蛋白主要涉及微管动力学、内质网形态发生、囊泡形成、脂质代谢和内体功能的蛋白质[3]。

HSP 患者通常隐匿起病，缓慢渐进加重，虽在各个年龄阶段均可起病，但更常见于儿童期或成年早期。步态障碍是最常见的初始症状[4]。单纯型 HSP 通常表现为进行性下肢痉挛、排尿功能障碍以及深感觉障碍。而复杂型 HSP 会伴随各种其他的神经系统体征和症状，包括共济失调、构音障碍、认知障碍、智力低下、癫痫、周围神经病变以及眼肌麻痹等[5] [6]。

本文收集一例复杂型 HSP 的患者，相较于痉挛症状，患者的共济失调、震颤和眼肌麻痹更为突出。通过患者的全外显子测序结果以及既往文献报道，明确了患者的致病突变位点。并结合既往文献对 HSP54 型的表型描述，探讨了该例患者的临床特征。扩大了对 HSP54 型临床表型的认识。

2. 研究内容

方法：收集患者在中山大学附属第一医院东院神经一科住院的临床资料、家系图、颅脑磁共振影像、腰穿脑脊液结果、血清学检验结果、全外显子测序结果以及治疗经过、预后。本研究获得中山大学附属第一医院伦理委员会批准，患者同意并签署知情同意书。

病历资料：患者 2012 年 44 岁时无明显诱因走路时出现双膝关节疼痛，休息时可缓解，47 岁时出现走路时双膝关节抖动，伴下肢僵硬感，伴行走不稳，动作缓慢，尚能独立生活。后逐渐出现视力下降，右眼内斜视。而后逐渐开始出现走路时头部不自主向左后仰，自觉晨起时症状较清，下午、晚上症状较重，另外情绪激动或劳累时肢体抖动加重，2018-07 曾行全外显子基因测序，结果提示 DDHD2 基因 c.335G>A 出现错义突变，当时该变异为意义不明变异。后于 2019-07 行 SCA 相关基因检测，结果未见异常。2022-12 行颅脑 MR 平扫结果未见明显异常。患者虽基因检测检测到 HSP 相关的突变，但因变异致病性不明确，故多次外院就诊未能确诊 HSP。患者曾使用“美多芭 62.5 mg tid、奋乃静 + 左乙拉西坦”等改善症状，但效果欠佳。2023-02 起多次于中山大学附属第一医院东院住院治疗，前后予“左乙拉西坦、郝智、氯硝安定、安坦”等药物治疗，全身抖动症状仍较前加重，坐位及倚靠物体时抖动减少，走路后倾。为改善患者颈部肌张力障碍，曾在双侧头夹肌、半棘肌、最长肌分 2 点各注射肉毒素 10 U 治疗，但效果不佳。现患者运动能力严重减退，需依靠轮椅活动。

个人史：文化程度大专，职业会计。否认特殊化学品及放射性物质接触史。无吸烟饮酒等嗜好。

家族史：患者父母为近亲结婚，1 哥 1 姐因精神疾病去世，家系图如图 1。

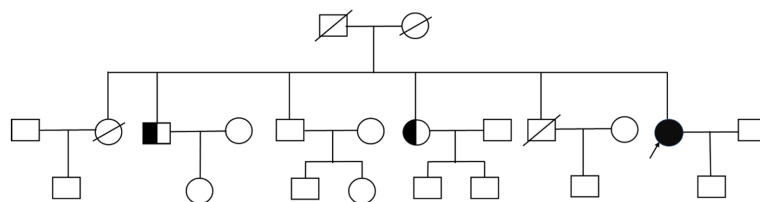


Figure 1. Family tree

图 1. 家系图

体格检查：高级神经系统阴性；颅神经：右眼内收位，双眼球外展不到边，言语欠流利；运动系统：四肢肌张力正常，四肢肌力 4-级，行走时全身不自主抖动，指鼻试验、跟膝胫试验欠稳准，双手轮替试验笨拙，Romberg 征不能完成，痉挛步态；腱反射：四肢腱反射(++++); 感觉系统：双侧深浅感觉对称存在；双侧霍夫曼、罗索里莫阳性；脑膜刺激征阴性；自主神经系统阴性。

辅助检查：糖化血红蛋白：5.70%；尿沉渣定量检测：尿粒细胞酯酶阳性(1+), 白细胞 58 个/UL ↑, 基础代谢生化组合 I + II + 血脂组合：总胆固醇 CHOL 6.0 mmol/L ↑, 低密度胆固醇 LDL-c 3.60 mmol/L ↑；急诊心酶组合、感染筛查组合 4 项、急性/术后感染组合、出、凝血常规 II、粪便常规 + 隐血 + 转铁蛋白组合、同型半胱氨酸、25 羟基维生素 Vit-D、甲状腺功能组合 II 未见明显异常。

脑脊液检查：脑脊液生化组合：乳酸脱氢酶 LDH 47 U/L ↑；CSF 蛋白组合 II：白蛋白 ALB 34.4 g/L ↓, 脑脊液常规未见明显异常。脑脊液细胞学报告：可见较多淋巴细胞，提示明显炎症反应。

肝胆胰脾 + 双肾输尿管膀胱 B 超、心电图、胸部 CT 平扫无明显异常。

电生理检查：脑电图报告：BEAM：各频段慢波功率值增高。结论：异常脑电图和脑电地形图。肌电图：双下肢、腰椎旁肌慢性神经源性改变。

影像学检查：颅脑 MR 平扫 + MRA：1) 双侧额叶皮层下小缺血灶。2) 脑 MRA：轻度脑动脉硬化。左侧椎动脉 V4 段纤细。3) 颈椎轻度反弓；颈 3/4、颈 6/7 椎间关节不稳；颈椎骨质增生；颈椎间盘变性；颈 3/4~颈 7/胸 1 椎间盘膨出并向后突出。4) 双侧副鼻窦炎。未见明显白质异常信号，如图 2。

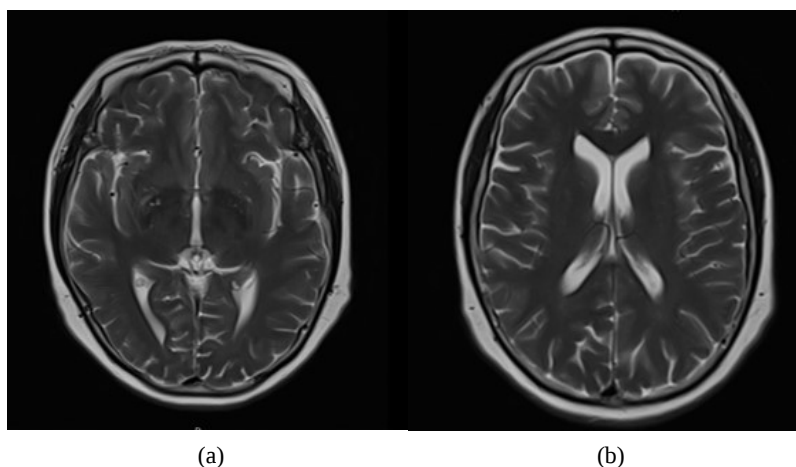


Figure 2. Brain MR

图 2. 颅脑影像学

视频眼震电图印象：全程扫视侵入，凝视稳定性下降，平滑跟踪 III 型，注意中枢调节异常可能。中耳分析检查报告：右侧鼓室图 A 型，同侧声反射 500、1、2、4 kHz 可引出，对侧声反射 2、4 kHz 可引

出, 声反射衰减阴性。左侧鼓室图 A 型, 同侧声反射 500、1、2、4 kHz 可引出, 对侧声反射 2、4 kHz 可引出, 声反射衰减阴性。纯音听阈测定检查: 双侧无听力损失。DPOAE: 右耳 500、1、2、4 kHz 可引出; 左耳 500、1、2、4 kHz 可引出。

全外显子测序 + Sanger 验证: 结果检测出 DDHD2 基因的 c.335G>A 纯合变异, 其大哥及二姐该基因为杂合变异, 其三哥该基因为野生型。SCA1、2、3、6、7、8、12、17、DRPLA 常染色体显性遗传性共济失调的亚型: 均为阴性。

眼科会诊诊断弱视、共同性内斜视。

3. 讨论

常染色体隐性遗传的复杂型 HSP54 型极为罕见, 它是由 DDHD2 基因的双等位基因突变引起的。DDHD2 基因编码含 DDHD 结构域的 2 蛋白, 与 DDHD1 和 SEC23IP 一起属于细胞内磷脂酶 A1 (PLA1) 家族[7]。DDHD2 具有作为脂肪酶的潜力, 生化分析已经证明 DDHD2 是主要的大脑脂肪酶。体外实验表明 DDHD2 p.R112Q 突变不会导致 DDHD2 基因的 mRNA 表达改变, 而是影响到了 DDHD2 蛋白的稳定性, 显著加速了 DDHD2 蛋白的降解[8]。DDHD2 蛋白减少会导致神经元中大量的脂滴积累和严重的神经退行性变[9]。

目前仅有少量的 HSP54 型个案报道。有文献总结复杂型 HSP54 型的核心表型为极早发性(<2 岁)痉挛性截瘫、智力残疾和脑磁共振波谱检测到指示脂质积聚的异常脂质峰[10]。也有文献报道, p.R112Q 纯合突变的 HSP54 型患者 54 岁起病, 5 年时间内运动障碍持续恶化, 进展至轮椅行走[8]。本案例患者中年时起病, 最突出的症状为共济失调、震颤、以及眼肌麻痹, 符合典型的复杂型 HSP 症状。但未观察到明显的智力残疾, 与已有文献中 HSP54 型早发且伴有智力残疾的描述存在差异。遗憾的是, 本例患者未行颅脑磁共振波谱检查, 未能明确患者是否有异常脂质峰。

4. 结论与展望

本文报道了一例临床罕见的基因确诊的纯合致病突变的 HSP54 型病例, 与既往文献报道不同, 本文患者成年起病, 主要以共济失调、震颤和眼肌麻痹为特征, 且药物治疗效果不佳。患者为 DDHD2 基因 p.R112Q 纯合突变, 目前认为该突变的致病机制为影响 DDHD2 蛋白的稳定性, 从而显著加速 DDHD2 蛋白的降解, 导致神经元脂滴沉积。

HSP 具有高度的临床和遗传异质性, 临床表型多变, 基因检测并不能完全诊断和排除 HSP, 临床上容易误诊。而本文的报道扩大了对复杂型 HSP54 型这一罕见疾病表型的认识, 并提示在成人起病的共济失调和震颤患者中应考虑 HSP54 型的可能性, 以防止漏诊。

参考文献

- [1] Panza, E., Meyyazhagan, A. and Orlacchio, A. (2022) Hereditary Spastic Paraplegia: Genetic Heterogeneity and Common Pathways. *Experimental Neurology*, **357**, Article 114203. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114203>
- [2] Dong, E., Wang, C., Wu, S., Lu, Y., Lin, X., Su, H., et al. (2018) Clinical Spectrum and Genetic Landscape for Hereditary Spastic Paraplegias in China. *Molecular Neurodegeneration*, **13**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0269-1>
- [3] Fink, J.K. (2013) Hereditary Spastic Paraplegia: Clinico-Pathologic Features and Emerging Molecular Mechanisms. *Acta Neuropathologica*, **126**, 307-328. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1115-8>
- [4] Pedroso, J.L., Vale, T.C., Freitas, J.L., Araújo, F.M.M., Meira, A.T., Neto, P.B., et al. (2023) Movement Disorders in Hereditary Spastic Paraplegias. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **81**, 1000-1007. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777005>
- [5] de Souza, P.V.S., de Rezende Pinto, W.B.V., de Rezende Batistella, G.N., Bortholin, T. and Oliveira, A.S.B. (2016) Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *The Cerebellum*, **16**, 525-551.

-
- <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0803-z>
- [6] Harding, A.E. (1983) Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias. *The Lancet*, **321**, 1151-1155. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92879-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92879-9)
- [7] Yaginuma, S., Kawana, H. and Aoki, J. (2022) Current Knowledge on Mammalian Phospholipase A1, Brief History, Structures, Biochemical and Pathophysiological Roles. *Molecules*, **27**, Article 2487. <https://doi.org/10.3390/molecules27082487>
- [8] Chou, Y., Hsu, S., Tsai, Y., Lu, Y., Yu, K., Wu, H., *et al.* (2023) Biallelic *DDHD2* Mutations in Patients with Adult-onset Complex Hereditary Spastic Paraplegia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **10**, 1603-1612. <https://doi.org/10.1002/acn3.51850>
- [9] Inloes, J.M., Kiosses, W.B., Wang, H., Walther, T.C., Farese, R.V. and Cravatt, B.F. (2017) Functional Contribution of the Spastic Paraplegia-Related Triglyceride Hydrolase *DDHD2* to the Formation and Content of Lipid Droplets. *Biochemistry*, **57**, 827-838. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01028>
- [10] Schuurs-Hoeijmakers, J.H.M., Geraghty, M.T., Kamsteeg, E., Ben-Salem, S., de Bot, S.T., Nijhof, B., *et al.* (2012) Mutations in *DDHD2*, Encoding an Intracellular Phospholipase A1, Cause a Recessive Form of Complex Hereditary Spastic Paraplegia. *The American Journal of Human Genetics*, **91**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.017>