

家族性肌萎缩侧索硬化症一家系两例

李 曾, 章军建

武汉大学中南医院神经内科 (武汉 430071)



【摘要】肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是成人最常见的运动神经元病, 其病理特征表现为上下运动神经元进行性丢失。超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase1, *SOD1*) 基因突变约占家族性 ALS 病例的 20%。本文报道了两例家族性 ALS 患者, 均为 *SOD1* 基因外显子的 Gly148Asp 突变, 临床表现为病程进展迅速, 主要影响下运动神经元, 均在发病一年内进展为严重的全身肌肉萎缩、呼吸衰竭, 生存期较短。

【关键词】家族性肌萎缩侧索硬化症; *SOD1 G147D*; Gly148Asp; 基因; 突变

Familial amyotrophic lateral sclerosis: a report of two cases

Zeng LI, Jun-Jian ZHANG

Department of Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Jun-Jian ZHANG, Email: xsssm@sina.cn

【Abstract】Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the most common motor neuron disease in adults, is characterized by progressive loss of upper and lower motor neurons. Mutations in the superoxide dismutase gene (*SOD1*) account for about 20% of familial ALS cases. Here, we report Gly148Asp mutations in the exons of the *SOD1* gene in two patients with familial ALS characterized by rapid progression of the disease, primarily affecting inferior motor neurons. Both patients developed severe systemic muscle atrophy and respiratory failure within one year of onset, having a short survival time.

【Keywords】Familial amyotrophic lateral sclerosis; *SOD1 G147D*; Gly148Asp; Genes; Mutation

随着遗传学研究的进展, 越来越多的肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 被证明与基因突变相关。不同的基因有不同的临床表型, 了解这些致病基因有助于疾病的精确诊断、预后判断等。本文报告了两例家族性 ALS 患者, 均为 *SOD1* 基因 p.Gly148Asp 突变, 症状在一年内快速进展, 危及生命。本文对其临床表现和遗传评估进行分析, 有助于加深对 ALS 的认识。

1 临床资料

先证者, 女, 28 岁。于 2016 年出现无明显诱因的左下肢与右上肢无力、言语不清、饮水呛咳、吞咽困难, 无大小便障碍、肢体麻木等。家族中无近亲结婚史及神经肌肉疾病家族史。查体见延髓麻痹、呼吸肌无力, 四肢及躯干肌肉萎缩, 四肢远端肌力 4- 级、近端肌力 4+ 级; 四肢腱反射活跃, 双下肢巴宾斯基征阳性, 余

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202111059

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81771151)

通信作者: 章军建, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: xsssm@sina.cn

<http://www.jnewmed.com>

无明显异常。肌电图见高波幅、宽时限的运动电位，累及球段、颈段、胸段、腰段，提示广泛神经源性病变。基因检测提示 *SOD1* 基因存在 c.443G>A 杂合突变。完善头部及脊髓 MRI、脑脊液相关检查，均未见明显异常。排除其他疾病后，根据修订版 El Escorial 诊断标准^[1] 考虑为拟诊型 ALS。后患者症状进行性加重，于 2017 年出现全身肌肉严重萎缩，咽喉肌和舌肌无力、萎缩，呼吸困难，以呼吸机维持通气。发病 2 年后死于呼吸衰竭。

先证者母亲，女，54 岁。于 2020 年 6 月出现无明显诱因左上肢无力，伴全身肉跳感，不伴感觉障碍。既往糖尿病病史、肠息肉手术史、女儿 ALS 病史，家族无近亲结婚史。查体：体温 36.7℃，脉率 79 次/min，呼吸 20 次/min，收缩压/舒张压 111/68 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚，左上肢近端肌力 3 级、远端肌力 4+ 级，右上肢近端肌力 5 级、远端肌力 4+ 级，双下肢近端肌力 4 级、远端肌力 5 级。左侧肩胛肌萎缩，左侧肱二头肌、双侧第一骨间肌容积减少，可见肌束震颤。双上肢腱反射(++)，双下肢腱反射等称降低，腹壁反射消失。无巴宾斯基征、霍夫曼征等病理反射征。其他神经系统评估包括认知、颅神经功能、感觉系统、言语和吞咽

均未发现异常。血常规、血生化、血脂、风湿免疫全套、微量元素、肿瘤全套未见明显异常。脑脊液蛋白轻度增高 (0.476 g/L)，脑脊液压力、常规、免疫、细菌检查未见明显异常。颈椎平扫与臂丛神经 MRI 检查提示颈椎退行性病变，颈椎间盘 (C3/4、C4/5、C5/6) 稍突出。头部弥散张量成像未见双侧皮质脊髓束明显异常。肌电图可见大的运动单位电位、纤维性颤动和正锐波的去神经支配电位，四肢周围神经神经源性损害，主要累及运动髓鞘 (包括球段、颈段、胸段、腰段)。肌电图提示 ALS 或其他运动神经元疾病。获患者知情同意后进行基因检测，结果与先证者相同，*SOD1* 基因存在 c.443G>A 杂合突变，导致其编码氨基酸发生 p.Gly148Asp 错义突变 (图 1)。根据患者隐匿性起病，病程进行性加重，临床症状如上、下运动神经元均受累并累及多个部位，肌电图呈典型的神经源性损害，有阳性家族史，基因检测提示 *SOD1* 基因突变，排除其他相关疾病，诊断为家族性肌萎缩侧索硬化症 (familial amyotrophic lateral sclerosis, fALS)。发病 2 个月时 ALS 功能评分为 38 分。一年后随访，患者症状迅速进展，包括全身肌肉萎缩、构音障碍、吞咽与呼吸困难，于当地医院重症监护室内以呼吸机辅助通气等维持生命，ALS 功能评分下降到 5 分。

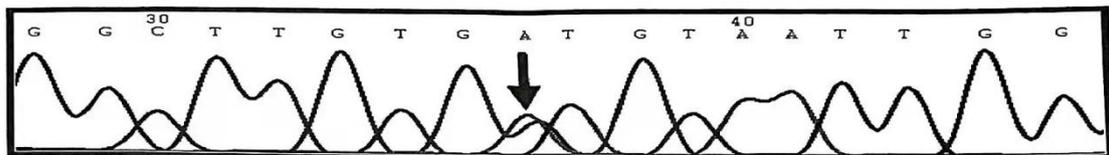


图1 *SOD1*基因中c.443G>A杂合突变

Figure 1. C.443G>A heterozygous mutation in *SOD1* gene

2 讨论

ALS 是运动神经元病中一种致死性的神经退行性疾病，主要累及上、下运动神经元，导致进行性肌肉萎缩和痉挛，上肢远端尤其突出。流行病学研究表明，ALS 平均发病年龄为 65 岁，其中男性为 55 岁，女性为 60 岁，80 岁以上人群发病率迅速下降，35 岁前发病为早发性 ALS^[2]。ALS 患病存在性别差异，男女患病比例约为 1.3:1。绝大多数病例为散发性 ALS (sporadic amyotrophic lateral sclerosis, sALS)，但仍有约 5%~10% 的患者为 fALS，呈常染色体显性或隐性遗传模式。该

病为节段性起病，随着病情的发展，患者逐渐出现典型的上下运动神经元损害体征，表现为严重且广泛的全身肌肉萎缩、肌张力增高、病理征阳性，并在发病 3~5 年后死于呼吸衰竭或肺部感染^[3]。神经肌肉电生理改变主要表现为广泛的神经源性损害，通常累及 3 个及以上区域 (延髓、颈髓、胸髓、腰骶髓)。头部及脊髓 MRI 无特征病灶。目前临床上主要应用修订版 El Escorial 标准诊断 ALS，其根据患者的临床表现、体征、病变累及范围和肌电图分为确诊型、拟诊型、实验室支持的拟诊型及可能型四个等级。对于 fALS 的诊断除依赖上述检查手段外还需结合家族史、基因检

测等。该病应与多灶性运动神经病、脊髓空洞症、脊髓型颈椎病、平山病、ALS 综合征相区别。本文讨论的两名患者均以肢体远端无力起病,病程进展迅速,一年内累及球部、颈髓、腰髓三个部位,肢体及躯干肌肌肉萎缩,下运动神经元受损严重。上运动神经元受损体征不明显,仅表现为腱反射活跃、病理征阳性。肌电图提示神经源性损害,累及三个区域。患者具有锥体束受损表现,可排除多灶性运动神经病。无节段性痛温觉缺失、无感觉障碍,可排除脊髓空洞症及脊髓性颈椎病。患者无物理因素影响、无代谢异常、无免疫异常、无伴发肿瘤,可排除 ALS 综合征。在一年期随访时,先证者母亲已出现严重的咽喉肌萎缩、呼吸困难、肢体肌肉广泛萎缩,结合两名患者的病程、体征、肌电图、家族史、基因检测结果,排除其他疾病,最终诊断为 *SOD1* 基因突变的 fALS。

目前发现与 ALS 有关的基因有上百种^[4],但相关致病基因仅 30 余种。研究表明,约 68% 的 fALS 和 11% 的 sALS 与致病基因相关。约三分之一的 fALS 病例中未发现非特异性基因突变^[5]。已发现的致病基因中,最常见的是 *SOD1*、*TARDBP*、*FUS* 和 *C90ORF72*^[6]。其中 *SOD1* 基因是于 1993 年发现的第一个 ALS 致病基因^[7]。*SOD1* 基因位于 21 号染色体短臂,负责编码铜锌超氧化物歧化酶 (Cu/Zn-superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD)。Cu/Zn-SOD 是细胞内清除自由基和抗氧化的重要酶,在将高反应性活性氧超氧化物转化为氧分子和过氧化氢方面发挥着重要作用^[8]。*SOD1* 基因突变在 ALS 病例中占比较高,约 25% 的 fALS 和部分 sALS 均与其相关^[9]。目前已经发现了 *SOD1* 基因 180 多种不同的突变,经典的突变包括 p.D90A、p.A4V、p.G93A 等。大部分突变为错义点突变,呈常染色体显性遗传模式,它们并非聚集在基因的特定部分,而是散布在整个编码区,且多发生在外显子上,从而导致 *SOD1* 编码蛋白的功能失常。*SOD1* 基因突变相关的 ALS 患者病程进展缓慢,发病年龄较早,以下运动神经元体征为主,较少出现认知障碍^[10]。但 *SOD1* 基因不同位点的突变会导致患者临床特点、发病年龄、病程发展速度及生存期长短等有所不同。如携带 p.A4V、p.H43R、p.L84V、p.G85R、p.N86S 和 p.G93A 等突变的患者,疾病往往进展迅速,平均生存期小于 3 年;而携带 p.G93C、p.D90A 或 p.H46R 等突

变患者,以下运动神经元损害为主要表现,进展缓慢,生存期可达 10 年或更长。不同的突变方式临床表现差异显著,例如本文中两例患者的基因突变类型均是将 *SOD1* 蛋白的 148 号密码子上的甘氨酸替换为天冬氨酸,为 G147D 突变。该突变类型在国外 fALS 病例中已被报道,但尚未有关于此突变临床特点的阐述。本文中两名患者的临床表现类似,不同于大多数的 *SOD1* 突变表型,其病程进展迅速,均在发病一年内严重累及呼吸肌和全身肌肉。一定程度上说明,该位点突变导致的临床症状较一般 *SOD1* 突变更为严重,病程进展较快,以下运动神经元受损为主,引起全身肌肉特别是呼吸肌萎缩,且存活时间更短。但本文中两例患者发病年龄存在差异,即使为同一基因相同位点的突变,其临床表型,如临床症状、发病年龄、病程的进展速度等也有一定的家族间或家族内的显著区别。

ALS 的治疗方式包括药物干预以及呼吸管理、营养支持、生活护理等综合治疗,一定程度上可延长患者的生存时间,提高患者的生活质量。利鲁唑与依达拉奉联用是目前唯一被批准治疗 ALS 的药物^[11],但其只能延缓部分患者的病情进展,不能逆转疾病。迄今为止,ALS 尚无根治的方法^[12]。相关治疗的研究方向主要包括抗兴奋毒性药物、抗氧化和自由基清除剂、神经营养因子、基因治疗等。现阶段对于基因治疗的研究较多,部分动物实验已初显成效,如在由 *SOD1* 编码基因突变导致的 fALS 动物模型中,抑制突变基因可以提高存活率^[13-14]。分子遗传学研究发现遗传因素在 ALS 疾病发生发展中起了重要作用。ALS-*SOD1* 突变基因在脊髓运动神经元和中间神经元表达异常标志物,因此成为潜在的临床靶标。Bravo-Hernandez 等研究显示在某些 ALS 发病前,软脊膜下注射 AAV9-shRNA-*SOD1* 点基因治疗,能显著延长存活时间,大幅度保留运动神经元功能和运动能力,甚至在疾病发生后使用,也能阻止病程进展^[15-16]。

随着研究的深入,越来越多的 ALS 致病及风险基因被发现,相关基因治疗临床试验的开展,促进了基因诊断应用于 ALS 临床实践的必要性。深入了解这些基因型对应的临床表型,有助于疾病的精准诊断、预后判断,并为今后的基因治疗提供依据。

参考文献

- 1 Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1(5): 293–299. DOI: [10.1080/146608200300079536](https://doi.org/10.1080/146608200300079536).
- 2 Li W, Gao H, Dong X, et al. SQSTM1 variant in disorders of the frontotemporal dementia–amyotrophic lateral sclerosis spectrum: identification of a novel heterozygous variant and a review of the literature[J]. *J Neurol*, 2021, 268(4): 1351–1357. DOI: [10.1007/s00415-020-10283-x](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10283-x).
- 3 Zarei S, Carr K, Reiley L, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 171. DOI: [10.4103/2152-7806.169561](https://doi.org/10.4103/2152-7806.169561).
- 4 Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(11): 1617–1628. DOI: [10.1016/j.mayocp.2018.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007).
- 5 Chesì A, Staahl BT, Jovičić A, et al. Exome sequencing to identify de novo mutations in sporadic ALS trios[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7): 851–855. DOI: [10.1038/nn.3412](https://doi.org/10.1038/nn.3412).
- 6 Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1): 17–23. DOI: [10.1038/nn.3584](https://doi.org/10.1038/nn.3584).
- 7 Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nature*, 1993, 364(6435): 362. DOI: [10.1038/364362c0](https://doi.org/10.1038/364362c0).
- 8 Anzai I, Tokuda E, Handa S, et al. Oxidative misfolding of Cu/Zn–superoxide dismutase triggered by non–canonical intramolecular disulfide formation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147: 187–199. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.017](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.017).
- 9 Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta–analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(7): 540–549. DOI: [10.1136/jnnp-2016-315018](https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018).
- 10 Pansarasa O, Bordoni M, Diamanti L, et al. SOD1 in amyotrophic lateral sclerosis: "ambivalent" behavior connected to the disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1345. DOI: [10.3390/ijms19051345](https://doi.org/10.3390/ijms19051345).
- 11 Mathis S, Couratier P, Julian A, et al. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(3): 263–276. DOI: [10.1080/14737175.2016.1227705](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1227705).
- 12 Yedavalli VS, Patil A, Shah P. Amyotrophic lateral sclerosis and its mimics/variants: a comprehensive review[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2018, 8: 53. DOI: [10.4103/jcis.JCIS_40_18](https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_40_18).
- 13 Deverman BE, Ravina BM, Bankiewicz KS, et al. Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(9): 641–659. DOI: [10.1038/nrd.2018.110](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.110).
- 14 Keeler AM, Zieger M, Semple C, et al. Intralingual and intrapleural AAV gene therapy prolongs survival in a SOD1 ALS mouse model[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019, 17: 246–257. DOI: [10.1016/j.omtm.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.12.007).
- 15 Bravo–Hernandez M, Tadokoro T, Navarro MR, et al. Spinal subpial delivery of AAV9 enables widespread gene silencing and blocks motoneuron degeneration in ALS[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 118–130. DOI: [10.1038/s41591-019-0674-1](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0674-1).
- 16 Bonafede R, Mariotti R. ALS pathogenesis and therapeutic approaches: the role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 80. DOI: [10.3389/fncel.2017.00080](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00080).

收稿日期: 2021 年 11 月 23 日 修回日期: 2021 年 12 月 30 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 李曾, 章军建. 家族性肌萎缩侧索硬化症一家系两例[J]. 医学新知, 2022, 32(3): 229–232. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202111059](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202111059)
Li Z, Zhang JJ. Familial amyotrophic lateral sclerosis: a report of two cases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(3): 229–232. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202111059](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202111059)