

其他神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003039

舞蹈症-棘红细胞增多症的早期识别和筛查

吴竞婧¹,倪冠中²,莫 蓉²,洗文彪²,陈子怡²

(1. 遵义医科大学第三附属医院/遵义市第一人民医院神经内科,遵义 563000;2. 中山大学附属第一医院神经内科、广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室、国家临床重点专科和国家重点学科,广州 510080)

【摘要】目的:探讨舞蹈症-棘红细胞增多症(chorea-acanthocytosis, ChAc)临床特点,为该病早期诊断提供思路和方法。**方法:**通过回顾性研究,总结 ChAc 临床特点。**结果:**符合舞蹈样运动障碍的患者中,ChAc 占 29%,确诊时间中位值为 5.5 年。患者的发病年龄为(33.57±12.23)岁;7 例(100%)均有口腔运动障碍,4 例(57%)出现癫痫(全面强直阵挛发作),6 例(86%)出现腱反射减弱或消失,5 例(71%)肌酸激酶增高;头颅磁共振可见尾状核尤其尾状核头(57%)和豆状核(29%)萎缩,侧脑室前角扩大(57%);正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)-电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)可见双侧基底节区低代谢表现(43%)。所有患者均可见棘红细胞比例大于 3%,基因测序 29% 可发现责任基因 VPS13A 突变。**结论:**ChAc 的确诊时间长,口腔运动障碍、肌酸激酶增高有助于尽早识别。建议舞蹈症患者常规进行 2 次以上的外周血涂片,进而再进行基因检测确立诊断。

【关键词】舞蹈症;舞蹈症-棘红细胞增多症;外周血棘红细胞;癫痫**【中图分类号】**R742.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-11-29

Early detection and screening for chorea-acanthocytosis

Wu Jingjing¹, Ni Guanzhong², Mo Rong², Xian Wenbiao², Chen Ziyi²

(1. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/The First People's Hospital of Zunyi; 2. Department of Neurology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University)

【Abstract】Objective: To explore the clinical characteristics of chorea-acanthocytosis (ChAc) and provide ideas and methods for early diagnosis of the disease. **Methods:** We summarized the clinical characteristics of ChAc through the retrospective cohort study. **Results:** In all the patients diagnosed with chorea, ChAc counted for 29%. The median time of diagnosis was 5.5 years. The mean onset age was (33.57±12.23) years. Seven cases (100%) had oral dyskinesia. Epilepsy occurred in 4 cases (57%), and the seizure type was generalized tonic-clonic seizure. Hypotonia and hyporeflexia were reported in 6 cases (86%). Plasma creatine kinase increased in 5 cases (71%). Cranial MRI showed atrophy of caudate nucleus (57%) and putamen (29%), and enlargement of both anterior horns of lateral ventricle (57%). Positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) showed decreased metabolism of bilateral basal ganglia (43%). All cases were confirmed by the proportion of acanthocytes in peripheral blood smear higher than 3%, and 29% gene sequencing revealed mutation of responsible gene VPS13A. **Conclusion:** The diagnosis time of ChAc is long, and early diagnosis depends on clinical manifestations of oral dyskinesia and creatine kinase elevation. We suggest that chorea patients routinely undergo more than twice of peripheral blood smears, followed by genetic testing to confirm the diagnosis.

【Key words】chorea; chorea-acanthocytosis; acanthocyte in peripheral blood; epilepsy

舞蹈症(chorea)是中枢神经系统锥体外系新纹状体损害所致的运动障碍,表现为肢体及头部的不自主舞蹈样动作。舞蹈症的病因多样,包括遗传

性、神经退行性、代谢性、自身免疫性、感染性以及肿瘤相关性等^[1]。临床实践中,舞蹈症的临床表现和伴随的神经系统症状、体征均有较大异质性,临床表型确定困难,因此病因诊断具有挑战性。舞蹈症-棘红细胞增多症(chorea-acanthocytosis, ChAc)起病隐匿,缺乏特异性病史和影像学特征,容易误诊或漏诊。本文回顾性分析舞蹈样运动障碍患者的病因,侧重分析 ChAc,通过回顾性队列对比分析,将患者的临床资料进行统计学分析并结合文献,探讨 ChAc 的首次诊断和鉴别要点,以加强神经内科医生对这类疾病的认识。

作者介绍:吴竞婧, Email: 66939280@qq.com,

研究方向:神经变性疾病。

通信作者:陈子怡, Email: chenzyi@mail.sysu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81000554、81801287、81971203);广东省自然科学基金资助项目(编号:2017A030310079、2018A030313345、2021A1515011275)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220616.1403.006.html>

(2022-06-19)

1 方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日就诊于中山大学附属第一医院的以“舞蹈样运动障碍”就诊的病例。

1.2 纳入标准

①符合舞蹈样运动障碍的患者,主要表现为肢体不规则、无节律和无目的的自主运动,上肢重于下肢,远端重于近端,可出现耸肩、转颈、伸手、抬臂、屈伸手指、挤眉弄眼、噘嘴伸舌等动作,主动运动或激动时加重,安静时减轻,入睡后消失^[2];②未用多巴胺受体拮抗剂、抗精神病药或雌激素的患者;③患者的临床资料、实验室检验以及影像学检查结果资料完整。

1.3 排除标准

①排除手足徐动症、扭转痉挛、偏身投掷、抽动障碍及节段性肌张力障碍;②排除小脑性共济失调;③排除临床资料不全的患者。

1.4 观察指标

住院期间收集以下指标:基本情况(性别、年龄);临床症状(有无肢体自主运动、有无口腔症状、有无肢体抽搐、有无家族史);查体(肌力是否正常、肌张力是否正常、腱反射是否正常);实验室检查[肌酸激酶、红细胞形态检查、基因检测];辅助检查[头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)-电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、血细胞形态学检查和超微病理、脑电图、肌电图]。

2 结果

2.1 患者基本情况

符合舞蹈样运动障碍的患者共 24 例(图 1),其中糖尿病性非酮症性偏侧舞蹈病 10 例(42%),ChAc 7 例(29%)、亨廷顿病 4 例(17%)、妊娠舞蹈病 1 例(4%)、真性红细胞增多症伴舞蹈病 1 例(4%)、小舞蹈病 1 例(4%)。

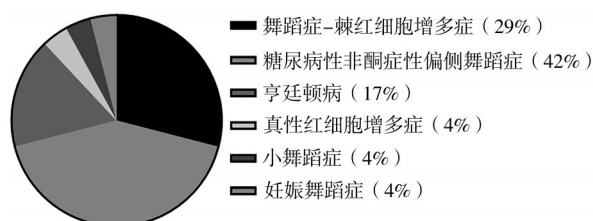


图1 舞蹈样运动障碍的患者的病因构成比

以上病例中,ChAc 所需确诊时间最长,达 13.00 年,确诊时间中位值 5.00 (2.00, 12.00) 年,妊娠舞蹈症最短,仅 2 个月。亨廷顿病可以早期确诊,确诊时间中位值 2.00 (2.00, 4.25) 年。糖尿病性非酮症性偏侧舞蹈病的确诊时间跨度较大,全距 9.92 年,中位值 0.75 (0.14, 2.00) 年。真性红细胞增多症伴舞蹈症和小舞蹈症所需确诊时间中等,分别为 2.00 年和 4.00 年(图 2)。

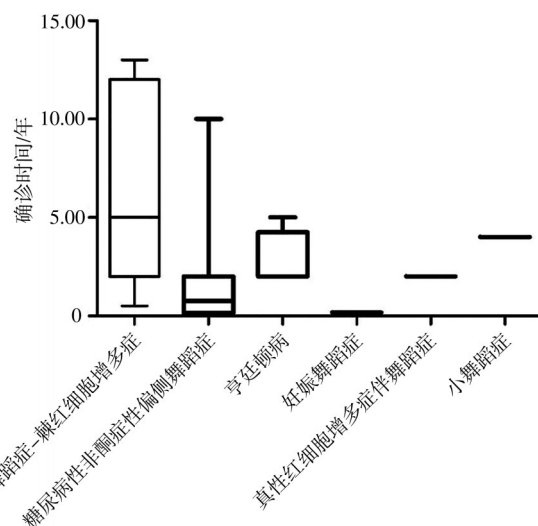


图2 舞蹈样运动障碍的确诊时间(年)

2.2 ChAc 患者临床特点汇总

ChAc 所需的确诊时间最长,本文侧重探讨该病的临床特点。ChAc 主要表现为肢体运动障碍、癫痫发作和智力障碍。口腔运动障碍在所有患者中均出现。同期糖尿病性非酮症性偏侧舞蹈症患者中口腔运动障碍仅 2 例,显著低于 ChAc 患者。口腔自噬动作常常导致唇舌咬伤,甚至口腔溃疡。查体时,除了舞蹈样不自主运动、肌张力降低外,大部分患者腱反射减弱或消失,仅有少数患者腱反射活跃或亢进。1 例患者有明确家族遗传史,其父母亲及姐姐均有该病病史,1 例患者父母为近亲结婚,1 例患者弟弟有癫痫病史,病因不详(表 1)。

表 1 ChAc 患者临床特征(n, %)

类别	表现	人数
临床线索	肢体运动障碍	4(57)
	口腔运动障碍	7(100)
	口腔自噬动作(唇舌咬伤/口腔溃疡)	3(43)
	癫痫发作	4(57)
	智力障碍	2(29)
	腱反射减弱或消失	6(86)
影像学特点	腱反射活跃或亢进	1(14)
	尾状核和豆状核萎缩、低代谢(MRI/CT/PET); 双侧脑室前角扩大(MRI/CT)	
	尾状核萎缩	4(57)
	豆状核萎缩	2(29)
	侧脑室前角扩大	4(57)
	PET 示基底节低代谢	3(43)
肌电图	周围神经损害	4(57)
	肌源性损害	2(29)
实验室检测	肌酸激酶升高	5(71)
	外周血涂片检测到棘红细胞	5(71)
	扫描电镜检测到棘红细胞	2(29)
肌活检	左肱二头肌轻微肌病样病理改变	1(14)
基因检测	VPS13A 基因测序阳性	2(29)

临床表现,尤其导致唇舌咬伤的自残行为^[8]。这种明显自残行为及唇舌咬伤患者还应与 Lesch-Nyhan 综合征鉴别。Lesch-Nyhan 综合征国内报道较少,也是容易误诊及漏诊的疾病。该病以高尿酸血症、中枢神经系统功能障碍和家族遗传三联征为特征,发病率为 1:10 万至 1:30 万^[9-10]。神经异常包括痉挛、认知障碍、冲动、血液学障碍(如巨幼细胞性贫血或小细胞性贫血)和强迫性自残行为,特别是唇舌咬伤和(或)咀嚼手指^[11-12],应结合性别、尿酸、基因检查等进一步鉴别^[13]。目前还有研究显示,该病晚期可发展为帕金森病,这可能与疾病进展时黑质纹状体通路受累有关^[14]。

ChAc 患者第二常见临床主要症状是癫痫。本研究中 4 例出现癫痫,发作类型均为全面强直阵挛发作,其中 1 例与舞蹈样症状同时出现,1 例以癫痫为首发症状起病,且为颞叶癫痫,另 2 例分别在舞蹈样症状出现 4 年及 13 年后出现。ChAc 患者中有 2 例出现智力低下。值得注意的是,一些可疑精神症状往往先于运动障碍,也是导致误诊的高风险,以至于之后没有进行彻底的检查和持续的随访^[14]。本研究中的 2 例智力低下患者,1 例合并癫痫,可能与反复发作癫痫有关;另 1 例虽在病程中无癫痫,但可能与其父母为近亲结婚有关。智力是否为该病特征性的症状需要扩大样本量进一步研究及观察。ChAc 患者中有 4 名患者出现癫痫,ChAc 患者癫痫发作可以出现在疾病过程的早期,甚至在运动障碍出现之前^[15-16],同时也可以出现在病程中的任一时刻,其发作类型可以是全面强直阵挛发作、单纯或复杂部分性发作^[17]。由此来看,若患者相对年轻并且出现明显的口腔运动障碍,若在病程中出现了癫痫发作,需高度警惕 ChAc 的可能,及早进行红细胞形态学检测和基因检测。

从神经系统查体方面来看,ChAc 患者易出现腱反射减弱或消失,这可能与周围神经损害有关^[18]。虽目前腱反射减弱或消失并未列入 ChAc 特征性改变,但有可能为支持标准之一,还有待扩大样本量进一步研究。

外周血涂片证实棘红细胞比例大于 3%,可以确立诊断。该检查简单易行,费用便宜,因此建议对舞蹈症患者常规筛查。本研究 ChAc 患者中 5 例出现明显的棘红细胞,2 例并未发现异形红细胞,进一步戊二醛处理后血细胞电镜检查证实棘红细胞增多>5%。因而,建议在临床过程中若考虑 ChAc,应重复细胞涂片,并进行电镜检查。扫描电子显微镜是发现棘红细胞形态特征最可靠的工具,但目前还不常用^[14]。有研究发现,外周血涂片发现棘红细

胞的阳性率为 5%~50%,棘红细胞可能只出现在疾病后期^[19],而且偶尔被发现出现在其他疾病,如线粒体疾病和代谢疾病^[20],所以建议盐水诱发试验具有更高的敏感性^[19]。如果怀疑是 ChAc,建议密切监测。

其他的实验室检查特异性相对较低。5 例患者肌酸激酶增高,最高为 3 071 U/L,故在临床中若患者有该项指标升高同时合并舞蹈样表现时应更警惕 ChAc。2 例患者完善腰穿检查,腰穿压力及脑脊液常规、生化正常。6 例患者完善肌电图检查,均提示周围神经损害。缺乏深部肌腱反射的外周感觉运动神经病在 NA 中很常见,且不易与运动神经元疾病鉴别^[18]。然而,在 ChAc 中,神经电生理异常主要被证明是轴突神经病变^[21],这与运动神经元疾病有很大的不同。ChAc 患者疾病后期大部分头颅磁共振可见明显尾状核(尤其尾状核头)和豆状核萎缩、侧脑室前角扩大,PET-CT 可见双侧基底节区低代谢表现,与既往文献报道相符^[22-23],此外,也有纹状体和苍白球铁积累的报道^[24]。ChAc 患者影像学特征为对称性改变,但多于疾病后期出现,因此早期往往容易漏诊或误诊,确诊时间的中位值长于其他原因引起的舞蹈症。

ChAc 的最终确诊有赖于基因检测。*VPS13A* 是目前唯一证实 ChAc 的致病基因。监测方法包括二代测序分析和拷贝数变异分析。*VPS13A* 常见的病理性突变包括错义突变、无义突变、框移突变、剪接突变、缺失或插入突变等^[25]。

目前,ChAc 的治疗主要是对症治疗。本研究纳入病例目前均预后不良,出现不同程度认知障碍、痉挛、自残行为等,该病是一个慢性进行性发展的过程,并可能在几年内导致严重的残疾。根据相关文献报道^[26],ChAc 病程为 12~20 年,死亡年龄为 28~61 岁^[27],最长生存期为 40 年。一般预后较差,多死于吸入性肺炎和严重营养不良,需要引起神经科医师的重视。

综上所述,ChAc 是一种罕见的进行性神经系统疾病。这种病变罕见,文献报道的病例只有 200 例^[28]。ChAc 是舞蹈样运动障碍中的常见类型,但临床容易漏诊、误诊,确诊时间中位值长达 5.5 年。口腔运动障碍肌酸激酶增高有助于尽早识别 ChAc。头颅影像学常在疾病后期方出现异常,因此建议舞蹈症患者常规进行 2 次以上的外周血涂片,进而再进行基因检测确立诊断。有研究表明,在对已发表的 ChAc 病例的回顾性研究中发现,只有少数病例来自中国^[2]。但考虑到中国庞大的人口基数、罕见的 ChAc 病例报告以及世界范围

内的总体流行情况,可以推测中国可能存在 ChAc 诊断不足的情况^[29]。本研究的不足之处是样本量偏少,这可能与诊断不足有关,下一步将扩大样本量探讨 ChAc 的诊断要点,建立筛查量表,以助神经科医师进一步增强对该病的认识,减少漏诊及误诊。

参 考 文 献

- [1] 刘佳,王鲁宁.舞蹈症的临床分类和诊疗思路[J].中华内科杂志,2019,58(9):689-692.
- [2] Liu J, Wang LN. Classification, differential diagnoses and therapy in patients with chorea[J]. Chin J Intern Med, 2019, 58(9): 689-692.
- [3] Liu J, Bader B, Danek A. Neuroacanthocytosis in China: a review of published reports[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2014, 4: 248.
- [4] Liu Y, Liu ZY, Wan XH, et al. Progress in the diagnosis and management of chorea-acanthocytosis[J]. Chin Med Sci J, 2018, 33(1): 53-59.
- [5] 万亚楠,陶雯,顾晓苏,等. ChAc(附 1 例报告及文献复习)[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26(5): 555-558, 587.
- [6] Wan YN, Tao W, Gu XS, et al. Chorea-acanthocytosis: a case report and literature review[J]. Chin J Clin Neurosci, 2018, 26(5): 555-558, 587.
- [7] Zhu H, Feng XM, Zhao T, et al. Neuroacanthocytosis with unusual clinical features: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e14050.
- [8] Shah JR, Patkar DP, Kamat RN. A case of McLeod phenotype of neuroacanthocytosis brain MR features and literature review[J]. Neuroradiol J, 2013, 26(1): 21-26.
- [9] 江泓,唐北沙. ChAc 研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(2): 178-179.
- [10] Jiang H, Tang BS. Research progress of chorea-echinocytosis[J]. Chin J Neurol, 2004, 37(2): 178-179.
- [11] Gooneratne IK, Weeratunga PN, Gamage R. Teaching video neuroimages: orofacial dyskinesia and oral ulceration due to involuntary biting in neuroacanthocytosis[J]. Neurology, 2014, 82(8): e70.
- [12] Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function[J]. Am J Med, 1964, 36: 561-570.
- [13] Sikora P, Pijanowska M, Majewski M, et al. Acute renal failure due to bilateral xanthine urolithiasis in a boy with Lesch-Nyhan syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(7): 1045-1047.
- [14] Jinnah HA, de Gregorio L, Harris JC, et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases[J]. Mutat Res, 2000, 463(3): 309-326.
- [15] Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2: 48.
- [16] Shields LBE, Peppas DS, Rosenberg E. Xanthine calculi in a patient with Lesch-Nyhan syndrome and factor V Leiden treated with allopurinol: case report[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 231.
- [17] Huang SF, Zhang JL, Tao ML, et al. Two case reports of chorea-acanthocytosis and review of literature[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 22.
- [18] Doghmi N, Elkoundi A, Meskine A, et al. Epilepsy revealing chorea-acanthocytosis: about a case[J]. Pan Afr Med J, 2016, 24: 172.
- [19] Al-Asmi A, Jansen AC, Badhwar A, et al. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis[J]. Epilepsia, 2005, 46(8): 1256-1263.
- [20] 沈岩. 舞蹈病-神经棘红细胞增多症的临床特征、神经影像及遗传突变研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [21] Shen Y. Clinical features, neuroimaging and genetic mutation of chorea-neuroacanthocytosis[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2017.
- [22] Neutel D, Miltenberger-Miltenyi G, Silva I, et al. Chorea-acanthocytosis presenting as motor neuron disease[J]. Muscle Nerve, 2012, 45(2): 293-295.
- [23] Sorrentino G, de Renzo A, Miniello S, et al. Late appearance of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis[J]. J Neurol Sci, 1999, 163(2): 175-178.
- [24] Bayreuther C, Borg M, Ferrero-Vacher C, et al. Chorea-acanthocytosis without acanthocytes[J]. Rev Neurol (Paris), 2010, 166(1): 100-103.
- [25] Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis[J]. Neurology, 2007, 68(2): 92-98.
- [26] Henkel K, Danek A, Grafman J, et al. Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study[J]. Mov Disord, 2006, 21(10): 1728-1731.
- [27] Cui RX, You H, Niu N, et al. FDG PET brain scan demonstrated glucose hypometabolism of bilateral caudate nuclei and putamina in a patient with chorea-acanthocytosis[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(12): 979-980.
- [28] Kaul B, Goyal V, Shukla G, et al. Mineral deposition on magnetic resonance imaging in chorea-acanthocytosis: a pathogenic link with pantothenate kinase-associated neurodegeneration? [J]. Neurol India, 2013, 61(2): 169-170.
- [29] Walterfang M, Looi JC, Styner M, et al. Shape alterations in the striatum in chorea-acanthocytosis[J]. Psychiatry Res, 2011, 192(1): 29-36.
- [30] Dulski J, Sołtan W, Schinwelski M, et al. Clinical variability of neuroacanthocytosis syndromes: a series of six patients with long follow-up[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 147: 78-83.
- [31] Velayos Baeza A, Dobson-Stone C, Rampoldi L, et al. Chorea-Acanthocytosis[M]//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2022.
- [32] Urs AB, Augustine J, Khan AA. Chorea-acanthocytosis: a case report with review of oral manifestations[J]. Contemp Clin Dent, 2021, 12(1): 73-75.
- [33] Shen Y, Liu XM, Long X, et al. Novel VPS13A gene mutations identified in patients diagnosed with chorea-acanthocytosis (ChAc): case presentation and literature review[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 95.

(责任编辑: 冉明会)