



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.190651

## 中国SPG11患者的临床与分子遗传学研究

杜鹃

(中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410078)

**[摘要]** 遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)是一类主要由皮质脊髓束受损引起的罕见的神经系统遗传性疾病。HSP遗传方式多样,可以呈常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁遗传,某些病例呈线粒体遗传。目前HSP至少分为80余种亚型,SPG11是常染色体隐性遗传HSP中最常见的亚型,其致病基因为*KIAA1840*,编码spatacsin蛋白。国内已发现有52例SPG11患者,发病年龄4~24岁。其首发症状为走路不稳和/或智力障碍,临床表现包括智力障碍、括约肌功能障碍、视力下降、共济失调、弓形足、肌萎缩、眼肌麻痹及周围神经病等。除胼胝体变薄及脑室周围白质改变外,患者还可表现为大脑皮质萎缩、小脑萎缩、脑室扩大等。中国SPG11患者具有明显的临床及遗传异质性,其发病率并无明显的性别差异。在中国SPG11患者中共检测出*KIAA1840*基因致病突变37个,均可导致spatacsin蛋白截短突变,其中*KIAA1840*基因移码突变是最常见的突变类型。

**[关键词]** 遗传性痉挛性截瘫 11型; 基因突变; 常染色体隐性遗传; *KIAA1840*基因; spatacsin

## Research on clinical and molecular genetics of hereditary spastic paraplegia 11 patients in China

DU Juan

(Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China)

### ABSTRACT

The hereditary spastic paraplegia (HSP) is a rare hereditary disease in nervous system due to the damage of corticospinal tract. HSP has various inheritance modes, including autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance, X-linked inheritance, and mitochondrial inheritance in some cases. At present, there are at least 80 subtypes of HSP. Hereditary spastic paraplegia type 11 (SPG11) is the most common subtype in autosomal recessive inheritance, and its pathogenic factor is *KIAA1840* gene, which encodes spatacsin protein. A total of 52 SPG11 patients aged from 4–24 years old have been reported. Their initial symptoms were gait disturbance and/or mental retardation. As the disease develops,

收稿日期(Date of reception): 2022-01-30

第一作者(First author): 杜鹃, Email: 30670496@qq.com, ORCID: 0000-0002-0051-6125

通信作者(Corresponding author): 杜鹃, Email: 30670496@qq.com, ORCID: 0000-0002-0051-6125

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81100845)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100845).

they may present with mental retardation, sphincter disturbance, decreased vision, ataxia, amyotrophy, pes arcuatus, ophthalmoplegia, peripheral neuropathy, and others. Except agenesis of the corpus callosum and periventricular white matter changes, patients might show cortical atrophy, ventricular dilation, and cerebellar atrophy, and so on. Chinese SPG11 patients manifested significant clinical and genetical heterogeneity and no obvious gender difference. Of them, 37 pathogenic mutations of *KIAA1840* gene were detected, which all introduced truncated mutation of spatacsin protein. *KIAA1840* gene frameshift mutation is the most common type of mutation.

**KEY WORDS** hereditary spastic paraplegia type 11; gene mutation; autosomal recessive hereditary spastic paraplegia; *KIAA1840* gene; spatacsin

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)又名家族性 Strümpell-Lorrain 痉挛性截瘫, 是一类主要由皮质脊髓束受损引起的遗传性神经退行性疾病, 具有明显的临床及遗传异质性。HSP 患病率为 1.3/100 000~9.6/100 000<sup>[1]</sup>, 临床表现主要为进行性加重的双下肢痉挛状态、肌无力、振动觉减退、病理征阳性及括约肌功能障碍等; 此外, HSP 患者还可伴有多指(趾)并指(趾)、脊柱侧弯等骨骼畸形。根据临床表现可以将 HSP 分为单纯型和复杂型, 单纯型仅有双下肢痉挛状态表现, 复杂型还可合并智力障碍、痫性发作、视神经萎缩、视网膜色素变性、白内障、神经性耳聋、小脑性共济失调、锥体外系症状、肌萎缩、周围神经病等神经系统或神经系统外表现。大部分 HSP 患者头部 MRI 正常, 少数可表现脑白质病变、胼胝体发育不良、脑萎缩等。HSP 的病理学改变主要是脊髓前角细胞减少, 皮质脊髓束及脊髓后柱的轴突纤维变性; 复杂型还可合并有小脑、基底核、大脑皮质和白质、胼胝体的异常改变<sup>[1-4]</sup>。

HSP 可呈常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁遗传, 某些病例呈线粒体遗传。随着分子遗传学的发展, HSP 的致病基因定位与克隆取得了很大的进展, 至少定位 HSP 相关致病基因位点 78 个, 克隆 HSP 相关致病基因 59 个<sup>[1-4]</sup>。根据其致病基因的不同, HSP 目前至少有 80 余个亚型, 遗传性痉挛性截瘫 11 型 (SPG11) 是常染色体隐性遗传 HSP (autosomal recessive hereditary spastic paraplegia, ARHSP) 中最常见亚型, 其致病基因为 *KIAA1840*。已知的 *KIAA1840* 基因突变类型有错义突变、剪切点突变、插入缺失突变、大片段缺失突变及拷贝数异常等<sup>[1-16]</sup>。*KIAA1840* 基因定位于染色体 15q21, 含 40 个外显子, 编码区序列由 7 322 个碱基组成, 编码含 2 443 个氨基酸组成的 spatacsin 蛋白, 分子量约为

278 kD(1 D=1 u)<sup>[11]</sup>。Spatacsin 蛋白包含 4 个跨膜区、1 个糖基化酶信号区、1 个富亮氨酸拉链区、1 个螺旋结构、1 个 Myb 功能区、2 个相似的疏水区域<sup>[11]</sup>及 1 个高度保守 WD 重复序列<sup>[17]</sup>, 在不同种属间具有高度保守性, 推测 spatacsin 蛋白可能是一个膜蛋白或受体, 参与基因表达的调节、细胞分裂、mRNA 修饰等过程。SPG11 发病年龄 4~40 岁, 大部分为复杂型 HSP。除痉挛性截瘫的核心症状外, 患者十几岁时可出现智力下降, 超过 50% 的患者可出现构音障碍、共济失调、周围神经病及显著的括约肌功能障碍, 部分患者表现为帕金森综合征, 癫痫发作、视神经萎缩等。影像学上常可见胼胝体发育不良、脑白质变性、脑萎缩等。目前在世界各地均有 SPG11 的报道, 本综述总结目前已报道的中国 SPG11 患者的临床表现及分子遗传学特点。

## 1 中国 SPG11 患者的临床表现

迄今为止, 国内已经报道 52 例 SPG11 患者<sup>[5-16]</sup>, 其中男 29 例、女 23 例, 男女比例 1.26:1; 发病年龄 4~24(12.71±4.48)岁, 病程(12.46±8.43)年, 均表现为复杂型 HSP。患者首发症状可表现为走路不稳(41/52, 78.85%)和/或智力障碍(11/52, 21.15%); 临床表现除双下肢痉挛状态外, 还可合并智力障碍(41/52, 78.85%)、括约肌功能障碍(18/52, 34.62%)、视力下降(16/52, 30.77%)、共济失调(16/52, 30.77%)、癫痫(2/52, 3.85%)、震颤(2/52, 3.85%)、皮肤色素沉着(1/52, 1.92%)等。患者除双下肢肌张力增高、腱反射亢进及病理征阳性外, 常合并延髓麻痹(38/52, 73.08%)、弓形足(14/52, 26.92%)、扁平足(1/52, 1.92%)、足内翻(2/52, 3.85%)、肌萎缩(22/52, 42.31%)、眼肌麻痹(14/52, 26.92%)、脊柱侧弯(1/

52, 1.92%)及皮肤鱼鳞样改变(1/52, 1.92%)等;肌电图常合并有轴索损害和/或髓鞘脱失等周围神经病表现(32/52, 61.54%)。除胼胝体发育不良(48/52, 92.31%)及脑室周围白质改变(13/52, 25.0%)外,患者还表现为大脑皮质萎缩(17/52, 32.69%)、小脑萎缩(9/52, 17.31%)、脑室扩大等。

## 2 中国 SPG11 患者合并胼胝体发育不良

胼胝体畸形是中枢神经系统常见畸形,它分为胼胝体缺如、胼胝体部分缺如及胼胝体变薄。在妊娠 8~10 周,胼胝体前体在终板内出现,与终板背侧的前联合、穹窿共同形成联合块,联合块诱导大脑半球轴突纤维交叉到对侧,同时终板内的胼胝体纤维进一步发育形成胼胝体,并在妊娠 20 周左右发育成熟。胎儿若在妊娠 8~10 周发生宫内感染或缺血,轴突纤维将不能交叉,从而导致胼胝体缺如,而在妊娠 12~20 周时胎儿受到不利因素的影响,则会造成胼胝体部分缺如或胼胝体变薄<sup>[17-18]</sup>。笔者发现国内报道的 48 例合并有胼胝体发育不良的 SPG11 患者,均表现为胼胝体变薄,从而推测致病因素作用的时间为妊娠 12~20 周。除胼胝体发育不良外,患者还可有大脑皮质萎缩、小脑萎缩、脑白质改变及脑室扩大等影像学异常,而患者的智力障碍严重程度与其影像学改变并不一致,部分胼胝体发育不良的 SPG11 患者并无智力障碍的表现,推测可能与其他大脑结构代偿有关。

## 3 中国 SPG11 患者的分子遗传学特点

在中国 SPG11 患者中共检测出 *KIAA1840* 基因致病突变 37 个,其中错义突变 10 个、移码突变 23 个、剪切点突变 4 个。这些突变分布在 3 号外显子(3 个)、4 号外显子(1 个)、6 号外显子(1 个)、7 号外显子(1 个)、9 号外显子(2 个)、10 号外显子(1 个)、11 号外显子(1 个)、16 号外显子(3 个)、22 号外显子(2 个)、23 号外显子(1 个)、24 号外显子(1 个)、25 号外显子(2 个)、26 号外显子(1 个)、27 号外显子(1 个)、29 号外显子(1 个)、31 号外显子(1 个)、32 号外显子(2 个)、37 号外显子(1 个)、38 号外显子(3 个)、39 号外显子(4 个)、12 号内含子(1 个)、29 号内含子(1 个)、30 号内含子(1 个)、39 号内含子(1 个),均导致编码的 spatacsin 蛋白截短突变<sup>[4-15]</sup>。与 SPG6 及 SPG3A 不同<sup>[1-3]</sup>,尚未发现 *KIAA1840* 基因突变热点及突变好发外显子。目前发现的中国 SPG11 患者大部分携带的是 *KIAA1840* 基因的复合杂合突变。在这 37 个致病突

变中,大部分为移码突变(23/37, 62.16%),其次为错义突变(10/37, 27.03%)及剪切点突变(4/37, 10.81%)<sup>[5-16]</sup>。与西方人群不同,目前暂无中国 SPG11 患者大片段缺失及拷贝数异常的报道。不同的 SPG11 家系可携带相同的致病突变,如 c.733\_734delAT/p.M245VfsX246<sup>[6-7]</sup>、c.2983\_2984delTA/p.L934LfsX1010<sup>[8-9]</sup>、c.5977C>T/p.Q1993X<sup>[11-12]</sup>、c.6856C>T/p.Arg2286<sup>[14-15]</sup>等,而他们的临床表现却不尽相同,这进一步验证了 SPG11 的临床异质性。

## 4 结 语

SPG11 约占所有 HSP 的 8%,占 ARHSP 的 21%,而在 ARHSP 合并胼胝体发育不良患者中约占 59%,是 ARHSP 最常见的亚型。虽然目前国内各研究机构陆续有 SPG11 患者的报道<sup>[4-16]</sup>,但尚缺少对该亚型患者临床表型及遗传学特点系统性的研究。本文通过综述国内报道的 52 例 SPG11 患者的临床与遗传学资料发现:1)中国汉族 SPG11 患者男女比例为 1.26:1,发病率并无明显的性别差异。2)SPG11 患者发病年龄平均 12 岁,较 SPG7(平均 37 岁)和 SPG5(平均 20 岁)都早,和 SPG15(平均 14 岁)及 SPG35(平均 13 岁)相仿<sup>[4]</sup>,这可能与 SPG7 及 SPG5 患者可表现为单纯型 HSP,而 SPG11、SPG15 及 SPG35 患者为复杂型 HSP 有关,因为通常复杂型 HSP 患者发病年龄较早<sup>[1-5]</sup>。3)除核心症状双下肢痉挛状态外,进行性加重的智力障碍是患者最常见的临床表现,此外患者常常合并括约肌功能障碍、周围神经病、视力下降、共济失调等,部分患者可有癫痫、震颤及皮肤改变;头部 MRI 可见胼胝体发育不良、脑室周围白质改变、皮质萎缩及脑室扩大等<sup>[4-16]</sup>。4)虽然就患者自身而言,其临床表现随着病程进展进行性加重,但是家系内患者同一临床表型的进展速度不一致,并且家系内患者可有不同的临床表型,如癫痫、震颤、皮色素沉着、鱼鳞样皮肤改变等<sup>[4-16]</sup>,这进一步证实了中国 SPG11 患者具有明显的临床异质性。

与其他复杂型 ARHSP 亚型如 SPG15 等相比,SPG11 表型并无特异性<sup>[1-4]</sup>,因此确诊须依靠基因检测。早期 SPG11 基因检测主要依靠 PCR 直接测序的方法,随着新一代测序技术的普及,基因芯片结合多重连接探针扩增技术能方便快捷地检测出 HSP 患者的致病突变,极大地提高了单基因遗传病的检出率。

作者贡献声明:杜鹃 论文构想、撰写、修改。作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

## 参考文献

- [1] Kara E, Tucci A, Manzoni C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt7): 1904-1918. <https://doi.org/10.1093/brain/aww111>.
- [2] Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, 171(6/7): 505-530. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.017>.
- [3] Shribman S, Reid E, Crosby AH, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12): 1136-1146. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30235-2).
- [4] Erfanian Omidvar M, Torkamandi S, Rezaei S, et al. Genotype-phenotype associations in hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis on 13 570 patients[J]. *J Neurol*, 2021, 268(6): 2065-2082. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09633-1>.
- [5] 王罗俊, 陈璇, 乔晓枝, 等. 遗传性痉挛性截瘫 SPG11 三家系 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(7): 707-708. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20200724-00550>.  
WANG LuoJun, CHEN Xuan, QIAO Xiaozhi, et al. Three families of hereditary spastic paraplegia type 11[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2021, 38(7): 707-708. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20200724-00550>
- [6] Du J. Hereditary spastic paraplegia type 11: Clinicogenetic lessons from 339 patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 85: 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.036>.
- [7] Dong Y, Li XY, Wang XL, et al. Genetic, clinical and neuroimaging profiles of sporadic and autosomal recessive hereditary spastic paraplegia cases in Chinese[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136108. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136108>.
- [8] Xing F, Du J. Expansion of the mutation and phenotypic spectrum of hereditary spastic paraplegia[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(8): 4989-4996. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05921-3>.
- [9] Zhang L, McFarland KN, Jiao J, et al. A case report of SPG11 mutations in a Chinese ARHSP-TCC family[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 87.
- [10] Tian X, Wang M, Zhang K, et al. Novel SPG11 mutations in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in a Chinese family[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(6): 833-840.
- [11] Zhang LW, McFarland KN, Jiao JS, et al. A case report of SPG11 mutations in a Chinese ARHSP-TCC family[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 87. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0604-5>.
- [12] Tian XJ, Wang M, Zhang KY, et al. Novel SPG 11 mutations in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in a Chinese family[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(6): 833-840. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.17>.
- [13] Yu AC, Chan AY, Au WC, et al. Whole-genome sequencing of two probands with hereditary spastic paraplegia reveals novel splice-donor region variant and known pathogenic variant in SPG11[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2016, 2(6): a001248. <https://doi.org/10.1101/mcs.a001248>.
- [14] Xiong J, Li J, Cui F. Novel mutations c. [453dupA] + [663G>A] of the SPG11 gene associated with hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum [J]. *Neurol India*, 2017; 65 (4):871-872.
- [15] Du J, Hu YC, Tang BS, et al. Identification of novel SPG11 mutations in a cohort of Chinese families with hereditary spastic paraplegia[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(2): 146-150. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1378878>.
- [16] Saputra L, Kumar KR. Challenges and controversies in the genetic diagnosis of hereditary spastic paraplegia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(4): 15. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01099-x>.
- [17] Ferreira Furtado LM, Bernardes HM, de Souza Félix Nunes FA, et al. The role of neuroplasticity in improving the decision-making quality of individuals with agenesis of the corpus callosum: a systematic review[J/OL]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26082 [2022-10-10]. <https://doi.org/10.7759/cureus.26082>.
- [18] Di Pasquo E, Kuleva M, Arthuis C, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with isolated agenesis of septum pellucidum: cohort study and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 59(2): 153-161. <https://doi.org/10.1002/uog.23759>.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 杜鹃. 中国 SPG11 患者的临床与分子遗传学研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(12): 1729-1732. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.190651

**Cite this article as:** DU Juan. Research on clinical and molecular genetics of hereditary spastic paraplegia 11 patients in China[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2022, 47 (12): 1729-1732. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.190651