

伴神经病变和前庭反射消失的小脑性共济失调综合征 (CANVAS) 诊断标准建议

David J. Szmulewicz, FRACP; Leslie Roberts, FRACP; Catriona A. McLean, FRCPA; Hamish G. MacDougall, PhD;
G. Michael Halmagyi, FRACP; Elsdon Storey, FRACP

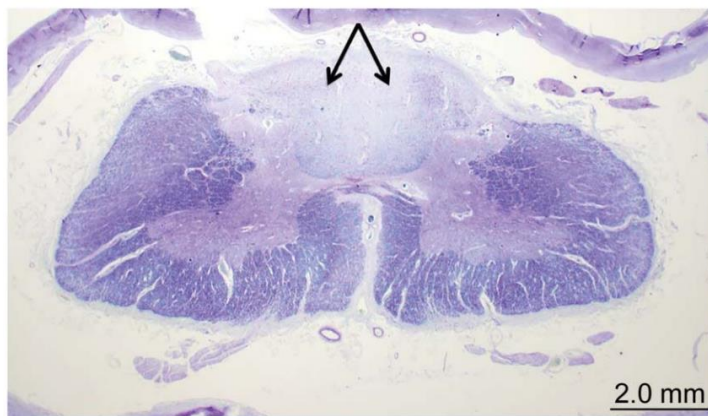
摘要

综述目的：对共济失调症的诊断是一个重要的临床挑战，因为对疾病的预后、管理、病人的安慰，以及最重要的未来治疗方案的希望等均依据于此。遗传性疾病及其影响后代的可能性，增加了预示着健康隐患、社会和经济等分支的额外负担。

近期发现：CANVAS 是一种遗传性的多系统共济失调综合征，小脑、前庭及感觉功能均受损害。这种情况并不少见，但是，尽管有早期的尝试，本病的遗传缺陷仍尚未确定。随着持续进行的对于致病基因的寻找，我们发现按照该疾病可能的表型来定义这种综合征很有必要。

总结：我们基于该疾病确定的病理提出分期的诊断标准建议。我们相信这些标准将有助于临床医生诊断该病，同时帮助研究者进一步阐明这一复杂的疾病。

Neurol Clin Pract 2016;6:61–68



该疾病是一种少见的共济失调，包含共济失调的三个关键病因，小脑、前庭和感觉。尽管该疾病涉及掌管平衡的4个主要功能当中的3个（仅视觉不受影响），与其他类似的共济失调，比如说 Friedreich 共济失调及脊髓小脑性共济失调3型相比，本病的进展仍属缓慢。针对该疾病致病基因的寻找正在进行，但我们的初步尝试表明，遗传的模式不太可能是直接的。

迄今为止，我们的经验表明，作为一个临床综合征，该病可能包括超过一个的致病基因，显示出了相当大的表型异质性及拟表型，存在一种复杂的遗传形式。那些患该病的患者从单发患病到兄弟姐妹共患病，极大程度的接近一种晚发形式的隐性遗传模式。对那些怀疑患有 CANVAS 的患者，我们应用这个诊断标准进行严格的筛查，有助于致病基因的分离。我们这个临床标准排除性不是很强，可以减少漏诊那些可能患有 CANVAS 患者的机率，特别是当该病已经被证实了具有较大幅度的表型异质性。

相反的是，如果我们的临床标准太过宽泛。就可能难以鉴别出潜在的基因异常。因此我们提出了分级标准，这样就可以在诊断疑似病例的同时保留一些我们所怀疑的 CANVAS 患者。这些患者中出现的感觉运动病变和小纤维神经病变混合型的存在进一步强化了表型可变的可能性。我们揣测，一旦确定了基因的异常，回顾这些可变的表型，对更完整的定义表型（或可能确定不止一种疾病）是有价值的。

为临床可能的 CANVAS 分型建立一个较宽泛定义的另一原因是能获得可取的变异性，以及专长于

解释和特定的核型调查。这取决于 MRI、前庭功能检测和神经生理评估等检查结果。而且仅以现有这些检查来说明该病的神经生理学，证据尚不足。更重要的是，希望应用这些检查来区分神经病和神经元病（神经节病），检查手段也是有限的。根据我们的经验，如果神经元病的诊断被排除，就能很容易诊断神经病。类似的情况也出现在周围感觉检查中。检查下肢的感觉时，通过在特定的解剖位置感觉消失来确定感觉平面。然而在某些病例中沿着肢体（事实上是躯干）从近端检查感觉的缺失可能会发现散在的感觉缺失，与神经元病更接近，而不是神经病。

对于 CANVAS 的 3 个主要特征（小脑损伤，双侧前庭机能减退，躯体感觉缺失）没有可识别的出现顺序，病人在满足该综合征诊断所需要的最小标准之前可能多年里仅存在上述 3 种机能损害当中的 2 种。病理上，该病是由多个颅神经^[1]和后根神经^[2]神经元病及相应的小脑萎缩来确定的^[3]。听力丧失和锥体束征不是该病的必要条件。病人可能有无关的听力损失，大部分通常是老年性神经性聋或者是噪音诱发的听力损失。一致的双侧前庭损伤和小脑损伤将会排除该病，特别是在那些缺少阳性家族史的病人^[4]。其中有一个病例是有一个 Chiari 畸形行后颅窝减压术的患者，因为术后败血症接受庆大霉素治疗合并了双侧外周前庭神经病。

表一 建议的诊断标准

临床可能的诊断标准

双侧前庭功能减退的临床证据，并且

小脑损伤的临床证据，并且

与感觉功能减退相一致的异常神经传导，但是要排除神经卡压神经病或者其他已知的病理改变，并且排除了能检测到致病基因的遗传性共济失调，特别是脊髓小脑共济失调 3 型及 Friedreich 共济失调

临床很可能的诊断标准

异常视觉增强前庭眼反射的临床证据，并且

磁共振上可见的小脑萎缩或者查体发现的小脑受损表现，并且

异常的神经传导检测，主要表现是感觉障碍，同时运动异常很少或没有，并且

排除了能检测到致病基因的遗传性共济失调，特别是脊髓小脑共济失调 3 型及 Friedreich 共济失调

临床确诊的诊断标准

在视频眼电图^[3]（见图 2）、视频眼震电图、转椅试验上可见的异常前庭眼反射异常，并且

磁共振上显示的小脑蚓部的前背侧萎缩（蚓部小叶 VI, VIIa, 和 VII）和主要影响上半球小叶(与蚓部小叶 VII 一致)^[2]的小脑半球萎缩，并且

神经元病的神经生理学证据^[25]，并且

排除了能检测到致病基因的遗传性共济失调，特别是脊髓小脑共济失调 3 型及 Friedreich 共济失调

病理确定诊断标准

颞骨病理发现前庭神经元病^[1]

尸检证实有典型的病理特征：

大体解剖可见小脑萎缩模式符合主要是小脑蚓部前背侧萎缩（蚓部小叶 VI, VIIa, 和 VII）和主要影响上半球小叶(与蚓部小叶 VII 一致)的小脑半球萎缩（见图 4A），并且

存在小脑浦肯野细胞层神经元缺失的微观证据，并且

明显的后根神经节神经元丢失的微观证据（见图 4B），通常伴随着位于脊髓后索有髓神经元的损失（见图 4C），并且

排除了能检测到致病基因的遗传性共济失调，特别是脊髓小脑共济失调 3 型及 Friedreich 共济失调

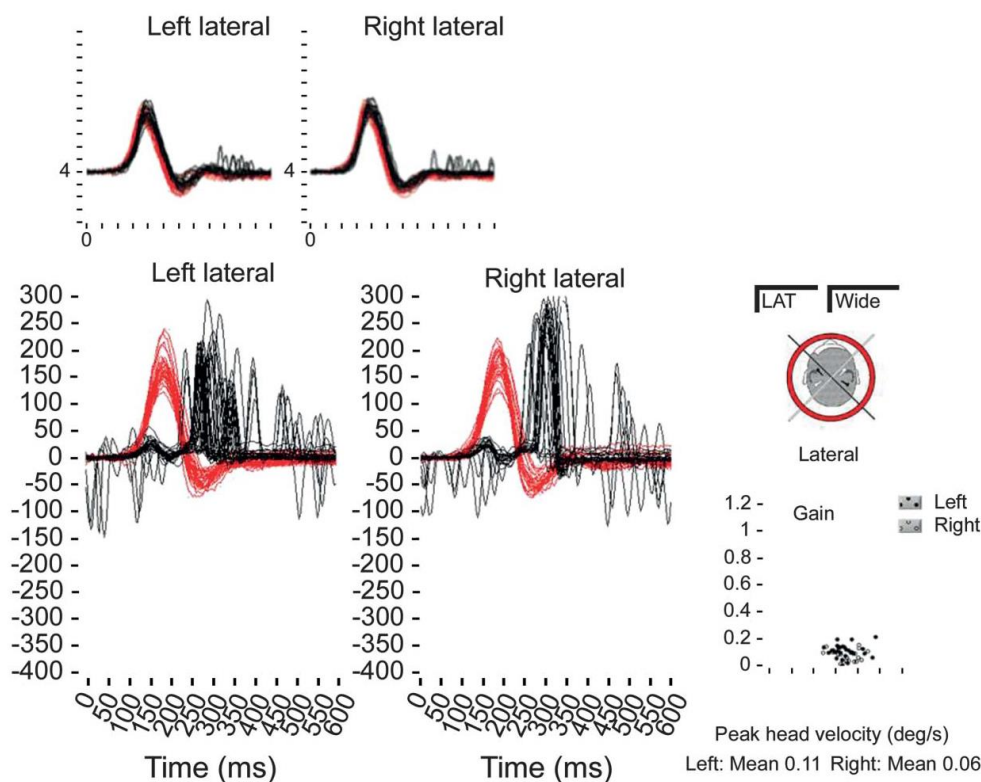
虽然建议的诊断标准都是围绕该病的三个主要特征提出的，但是我们仍然不能忽视该病可能发生的其他症状，包括吞咽困难，咳嗽，植物神经功能紊乱（如体位性低血压），躯体异常性疼痛和感觉迟钝^[5]。

神经传导研究应包括至少一个上肢和一个下肢神经异常的感觉神经动作电位，以满足临床可能 CANVAS 诊断标准的最低要求。

临床可能的 CANVAS

双侧前庭功能减退的临床证据最常用的获得方式是通过前庭眼反射 (VOR) 增益减少 (表 1) 来评价的^[6]。可用的方法包括头脉冲试验 (见图 1)，异常动态视敏度^[7]，和异常眼底检查 (Zee 的测试)^[8]。

图 1 在患该病的病人中通过视频头脉冲试验记录到的水平甩头试验显示出双侧前庭病



头扭转用黑线表示，眼球运动反应用红线表示，前庭眼反射的最大增益在每一个方向和紧随在甩头之后的代偿性“追踪”扫视小于0.2（正常>0.68）。小图标：正常的双侧水平前庭眼反射（增益约等于1）。

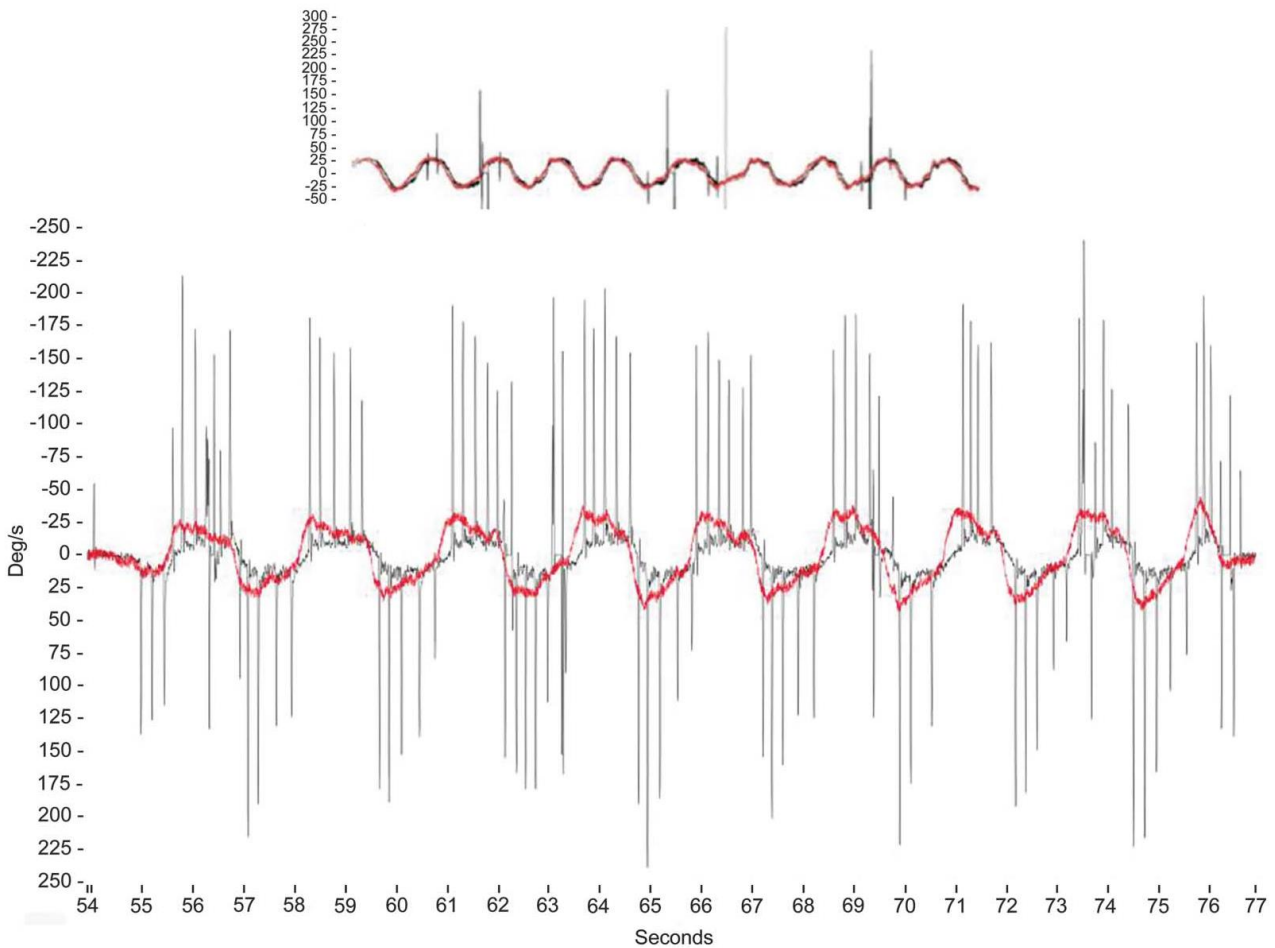
鉴于该病的3个主要特征（小脑受损，双侧前庭病变，躯体感觉减退）均可以独自导致共济失调（即小脑性共济失调，前庭性共济失调，感觉性共济失调），证明每一个成分是独立于另外两者是非常重要的。就小脑性共济失调而言，仅当存在小脑特异性损害时临床证据才可能会被确定。包括小脑眼球运动异常（例如，异常破碎的平滑追踪，因凝视诱发的或方向不定的眼震，非对称目标扫视，反跳性眼震），小脑构音

障碍，吟诗样语言，和躯体共济失调。共济失调步态是一种非特异性表现，可以由小脑、前庭或感觉障碍引起^[9]。同样，闭目直立试验阳性可能反映小脑、前庭或脊髓后索的功能障碍^[10]。

神经传导研究应包括满足临床可能 CANVAS 的最低诊断所需的至少一个上肢和一个下肢神经异常的感觉神经动作电位。躯体感觉减退的临床检查是不可靠的，尤其是有患者存在同侧肢体感觉神经动作电位的完整腱反射。异常的视觉增强的前庭眼反射（VVOR；先前被称为“娃娃头”或“娃娃眼”反射）的评估是通过在航道平面上以 0.5Hz 的速度从一侧转动患者的头部到另一侧，在此过程中患者始终盯住固定的视靶（如医生的鼻子），可以观察到代偿性的眼球运动是扫视性的而不是平滑追踪^[3]（见图 2 及视频）。

和 CANVAS 表现相似的共济失调还包括了脊髓小脑性共济失调(SCAs)，特别是 SCA3；可能出现小脑性共济失调，双侧周围性前庭病变^[11-14]和感觉神经病^[15,16]（表 2）。我们推荐筛查 SCA1, 2, 3, 6 和 7，因为这些疾病的临床表现是多样的^[17]，而且一般来说可以做基因检测。成年人发病的 Friedreich 共济失调可能由小脑损伤^[18-20]、双侧前庭神经病^[21,22]和感觉神经元病构成^[23,24]。所以我们建议所有怀疑该病的患者均接受共济失调基因突变的检测^[23]。

图2 视频眼震图对可见的增强的前庭眼反射的测量



上图：使用便携式的快速前庭眼震图设备记录正常的水平可见的增强的前庭眼反射增益（VVOR）（~1）。垂直轴代表速度（度/秒），水平轴代表时间（秒）。头部扭转刺激用红线表示，眼球运动用黑线表示。
 下图：在水平（横摆）面缓慢的正弦头部转动期间（0.5-1赫兹），一个减小的视觉前庭眼反射增益导致追踪扫视爆发出现。

临床很可能的 CANVAS

在此诊断中，依照我们已经出版的标准，神经传导研究必须证明有神经元病的神经生理学证据^[25]。

在磁共振上小脑萎缩的早期迹象可能是细微的，以我们的临床经验，这些迹象经常会在小脑受损的临床表现之前出现。在该病中的小脑萎缩主要累及小脑蚓部^[2]，这也是早期改变能够被观察到的地方。

在此诊断中神经传导研究的结果可能需要与感觉神经病或者感觉神经元病，及感觉运动神经病，或者主要或全部是小纤维神经病或者小纤维神经元病相一致。运动检查是正常的或者显示出很小的异常（例如，异常明显小于那些神经在感觉检查当中发现的问题）。

值得注意的是，感觉神经元病的存在，可以通过感觉神经动作电位幅度降低或缺失来证实，一般上肢比下肢更容易受累。

表二 该病的关键的鉴别诊断

遗传型

Friedreich 共济失调

脊髓小脑性共济失调（特别是 SCA3, SCA6）

获得型

主要表现为小脑性共济失调的多系统萎缩

先天性的小脑性共济失调伴随双侧前庭病

Wernicke 脑病

临床确定的 CANVAS

在高速视频眼电图（见图 2）、转椅试验、视频眼震电图或者磁性巩膜搜索线圈技术（表 1）中可以发现异常的视前庭眼动反射的客观证据。我们发现敏感度最高的方法是一个使用视频甩头试验系统的高速视频眼电图。MRI 显示的小脑萎缩主要是小脑蚓部前背部萎缩（蚓部小叶 VI, VIIA 和 VIIB），和主要影响上半球小叶(与蚓部小叶 VII 一致)的小脑半球萎缩。这些变化在磁共振的矢状位和旁矢状位图像上显示最明显。同与冠状位的萎缩的表现一致（见图 3）。

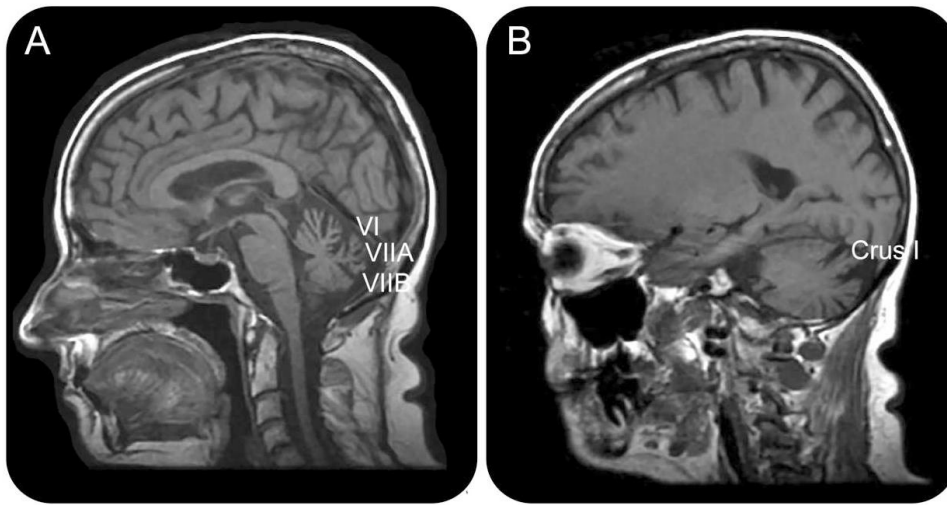
病理上确定的 CANVAS

我们已发表了颞骨组织病理学^[1]和神经和脊髓病理的结果^[2]（表 1）（见图 4）。

结论

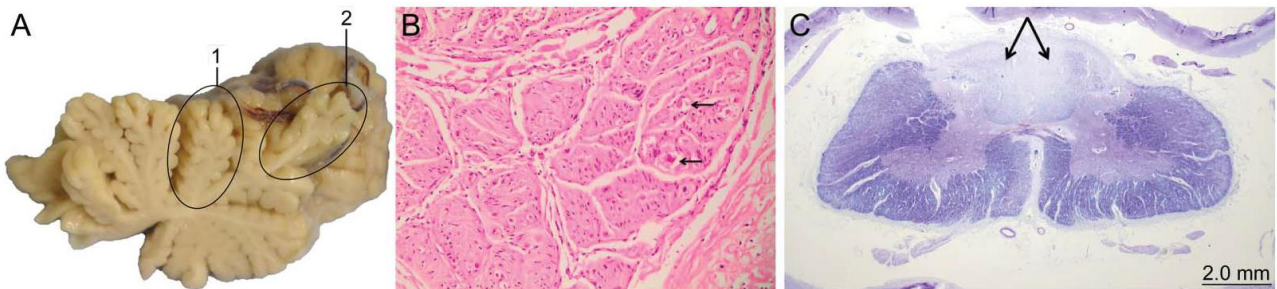
该病病理基因的识别将会促进确诊技术的发展，同时给治疗的进展带来希望。这样也可以改变该病的分类，无论是常染色体隐性小脑性共济失调或常染色体显性遗传 SCA（尽管合并明显降低的外显率）。该“综合症”将被明确为一个确切的综合征，不论有无亚型或拟表型。从短期来说，该病的诊断标准最大的益处可能是给临床医师更大的信心，能够告知他们的病人诊断，可能的预后，以及后代临床患病的可能性。

图3 磁共振T1加权说明了在CANVAS患者中发现的小脑萎缩的特点



(A) 在中央矢状位可见小脑蚓部前背侧的萎缩（蚓部小叶VI，VIIA，VIIB）。（B）在旁矢状位可见到主要影响上半球小叶的萎缩。

图4 尸检证明典型的病理特征



(A) 前部(1)和背部(2)的小脑蚓部萎缩。(B) 高倍视野下萎缩的背根神经节表现为明显的神经元的缺失，伴有少量残存的细胞轮廓(箭头)，苏木精伊红染色。(C) 低倍视野的颈髓横断面显示后索的有髓神经元的缺失(箭头)，固蓝染色。

参考文献

1. Szmulewicz DJ, Merchant SN, Halmagyi GM. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;30:e63–e65.
2. Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014;22:1410–1415.
3. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76:1903–1910.
4. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1233:139–147.

5. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.
6. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737–739.
7. Tian J-R, Shubayev I, Demer JL. Dynamic visual acuity during transient and sinusoidal yaw rotation in normal and unilaterally vestibulopathic humans. *Exp Brain Res* 2001;137:12–25.
8. Zee DS. Ophthalmoscopy in examination of patients with vestibular disorders. *Ann Neurol* 1978;3: 373–374.
9. Salzman B. Gait and balance disorders in older adults. *Am Fam Physician* 2010;82:61–68.
10. Rogers JH. Romberg and his test. *J Laryngol Otol* 1980;94:1401–1404.
11. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998;55:1353–1357.
12. Takegoshi H, Murofushi T. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with spinocerebellar degeneration. *Acta Otolaryngol* 2000;120:821–824.
13. Bürk K, Fetter M, Abele M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999;24:789–797.
14. Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N. Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1403–1406.
15. Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997;42:924–932.
16. Klockgether T, Schols L, Abele M, et al. Age related axonal neuropathy in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:222–224.
17. Rüb U, Schöls L, Paulson H, et al. Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, 6 and 7. *Prog Neurobiol* 2013;104:38–66.
18. Klockgether T, Petersen D, Grodd W, Dichgans J. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Clinical, electrophysiological and MRI observations in comparison with Friedreich's ataxia. *Brain* 1991;114:1559–1573.
19. Koeppen AH, Morral JA, Davis AN, et al. The dorsal root ganglion in Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol* 2009;118:763–776.
20. Koeppen AH, Davis AN, Morral JA. The cerebellar component of Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol* 2011;122:323–330.
21. Furman JM, Perlman S, Baloh RW. Eye movements in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 1983;40: 343–346.
22. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain* 2008;131:1035–1045.
23. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009;256(suppl 1):3–8.
24. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci* 2011; 303:1–12.
25. Szmulewicz DJ, Seiderer L, Halmagyi GM, Storey E, Roberts L. Neurophysiological evidence for generalized sensory neuronopathy in cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome. *Muscle Nerve* 2015;51:600–603.

张尧 (1310549221@qq.com) 王雪 徐冰 任莉 隋轶编译 姜扬 (andong2003@126.com) 隋轶审校 (沈阳市第一人民医院·沈阳脑科医院·沈阳市脑病研究所)

该诊断标准建议的中文翻译请求已经得到第一作者 David J. Szmulewicz 博士的书面同意