

• 病例报告 •

NAXE(APOAIBP)突变致早发型进行性脑病伴脑水肿和/或脑白质病临床特征及基因分析

丁 乐, 梁 超*, 张 刚, 郭 虎, 卢孝鹏, 郑 帆

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] NAXE(或APOAIBP)基因; 早发型进行性脑病伴有脑水肿和/或脑白质病; 全外显子测序

[中图分类号] R748

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2024)10-1466-07

doi: 10.7655/NYDXBNSN230763

Clinical features and genetic analysis of NAXE (APOAIBP) mutation in early - onset progressive encephalopathy with cerebral edema and / or leukoencephalopathy

DING Le, LIANG Chao*, ZHANG Gang, GUO Hu, LU Xiaopeng, ZHENG Guo

Department of Neurology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Key words] NAXE (APOAIBP) gene; early - onset progressive encephalopathy with brain edema and/or leukoencephalopathy 1 (PEBEL1); whole exome sequencing

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(10): 1466-1472]

早发型进行性脑病伴脑水肿和/或脑白质病(early - onset progressive encephalopathy with brain edema and/or leukoencephalopathy 1, PEBEL1)是一种罕见的常染色体隐性遗传严重神经代谢病。全球自2016年首次报道至今仅有30余例案例,国内仅有1例报道。本研究对2021年7月—2022年10月南京医科大学附属儿童医院神经内科收治的2例PEBEL1患儿的临床资料进行回顾性分析,并复习相关文献,提高临床工作者对该疾病的认识及诊治。

1 临床资料

例1:女,2岁10个月,因“行走障碍40余天”就诊入院。40 d前出现行走不稳,疑诊“滑膜炎”,于家中卧床制动。30 d前出现发热,热峰38℃,就诊门诊查血常规示白细胞增高,予“头孢”口服1周后热退。制动期间未再下床行走,半个月前出现双眼球

运动障碍,眼球追视缓慢,眼睑轻微下垂,逐渐出现扶坐摇晃,同时抗拒坐及小便时哭闹明显,遂就诊收住入院。既往史:3个月前出现1次进食时突发可疑哽噎,表现双目凝视、呼之不应、牙关紧闭,持续约6~7 min,给予拍背呕吐后缓解,当时就诊当地医院行头颅及胸部CT检查未见异常。2个月前有被猫抓伤,于2周内注射3次狂犬疫苗;50 d前玩耍中突发全身瘫软、低头随后四肢强直,呼之不应,持续约1 min缓解,后出现呕吐、大小便失禁,后续基本如常,家长门诊预约视频脑电图检查后制动在家未完善。个人史无特殊,自幼智力运动发育里程碑基本正常。父母体健,有一哥哥11岁体健。入院体格检查:体温36℃,心率130次/min,呼吸23次/min,体重10.5 kg。神志清,精神欠佳,不能独坐,呼吸平稳,双侧眼睑下垂,双侧瞳孔等大等圆,左侧眼球向内下偏斜,对光反射存在,眼球追视缓慢,咽反射存在,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,心肺腹查体无异常,四肢肌力IV级+,肌张力减低,双侧膝腱反射存在,左侧踝阵挛阳性,双侧巴氏征阳性,脑膜刺激征

[基金项目] 南京市卫生局重点项目(ZKX21047)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: Liangchaonj@163.com

阴性。入院后完善血常规、生化组套、血氨、血乳酸、血沉、降钙素原、凝血6项、自身抗体全套、细胞免疫、体液免疫、传染病4项、甲功7项均正常;血尿遗传代谢病筛查未见异常;脑脊液细胞数 3×10^6 个/L,蛋白0.27 g/L,葡萄糖4.82 mmol/L;脑脊液-肺炎支原体(*mycoplasma pneumoniae*, MP)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒(*cytomegalovirus*, CMV)、单纯疱疹病毒(*herpes simplex virus*, HSV)-DNA均阴性;均阴性;脑脊液和血自身免疫性脑炎抗体、中枢神经脱髓鞘抗体、周围神经病谱抗体均阴性;脑脊液病原学高通量测序(NGS)阴性;胸腹部CT平扫示胸部未见异常,腹部肠道内容物多,膀胱充盈明显;入院第2天头颅MRI+MRA+MRV均未见明显异常,脊柱MRI平扫可见T7~T10椎体水平脊髓内可疑T2高信号(配合不佳,伪影较重)(图1);脑电图示背景慢化,节律性及反应性差;睡眠期双侧前、中颞区棘波、棘慢波发放,左右不同步。

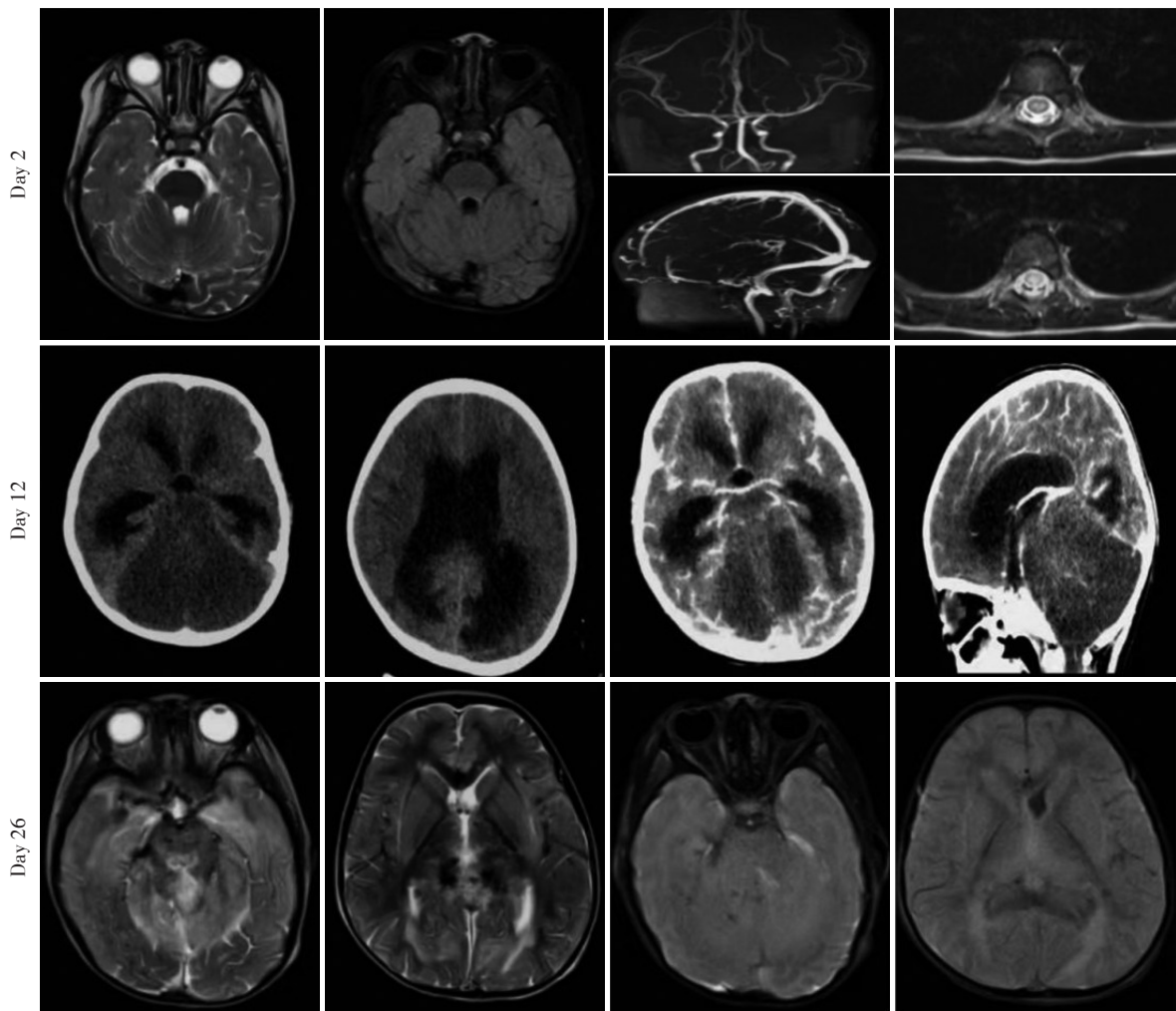
入院后积极完善检查予阿昔洛韦抗病毒、地塞米松(0.5 mg/kg)、丙种球蛋白(2 g/kg)等抗炎治疗。入院第3天出现尿潴留,予留置导尿。第5天病情进展,出现神志不清、呼吸节律不整、反应差,转至PICU,随即心率、血氧饱和度下降,予心肺复苏、机械通气。予左卡尼丁和辅酶Q₁₀营养支持治疗,同时予大剂量甲强龙(20 mg/kg)冲击3 d,第10天行血浆置换2.5 h,第12天出现双侧瞳孔扩大,对光反射消失,深昏迷,头颅CT提示弥漫性小脑肿胀伴脑积水,脑室扩张,进一步完善头颅CTA增强提示直窦显示不清,未见明显实质性强化肿块影(图1)。经重症医学科、神经外科、神经内科、影像科MDT讨论后第14天行脑室钻孔引流术+颅内压探头植入术,术后引流脑脊液约100 mL,监测颅内压20~74 mmHg。入院第17天基因回报NAXE复合杂合突变,加用烟酰胺100 mg静滴。逐渐出现心率慢,低血压、中枢性尿崩、电解质紊乱,给予扩容、血浆、白蛋白、补充电解质、输血等对症支持,多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、垂体后叶素维持血压等治疗。第26天复查脑MRI示小脑肿胀、小脑幕切迹疝可能,脑实质及颈髓多发异常信号(图1)。于入院第62天家长放弃治疗死亡。

例2:女,1岁8个月,因“双下肢乏力7 d,加重3 d”于2022年10月11日入院。患儿7 d前出现步态不稳,于外院查血常规、血生化、头颅MRI未见异常,脊MRI示颈部多发片状长T2信号影,本院肌电图示早期或轻度多发性周围神经源性损害待排,未予特

殊处理。后患儿双下肢乏力加重3 d,不能独站、独走,家长自觉双上肢肌力较前下降,为求进一步治疗入院。病初9 d前有发热1 d,热峰38.7℃,自行服用美林体温降至正常,偶有流涕,无咳嗽,无腹痛腹泻,精神欠佳,食纳睡眠一般,大便干结,小便量及外观未见异常。既往史无特殊。个人史:出生无窒息缺氧病史,14个月会独走,智力正常。家族史父母体健,非近亲结婚,有一姐姐7岁体健,否认家族遗传代谢病史。入院后查体:嗜睡,哭声低弱,呼吸平稳,面色正常,面容对称,双侧瞳孔等大等圆,对光反应存在,咽反射减弱,颈亢,心肺腹未见异常;双上肢肌力3级,双下肢肌力2级,不能抬离床面,双侧膝腱反射减弱,腹壁反射弱,克氏征、布氏征阴性,双侧巴氏征阳性。入院后相关检查:血常规、血生化、血乳酸、血氨、凝血常规、病原学等均阴性;脑脊液白细胞数 1×10^6 个/ μ L;脑脊液蛋白0.22 g/L;葡萄糖3.60 mmol/L;氯121.1 mmol/L;NGS阴性;血和脑脊液寡克隆区带阴性;血和脑脊液中枢神经系统脱髓鞘抗体(MOG、AQP4、MBP)周围神经病抗体(GQ1B、GD1B、GM1、GM2)阴性;听觉诱发电位示双侧脑干中枢性听路传导时间延长(左侧著);视觉诱发电位正常;头颅+脊髓核磁示(图2):全脊髓条形高信号;T2WI小脑多发条形高信号。

患儿入院后给予丙种球蛋白、甲强龙冲击治疗,入院第7天出现呼吸困难转PICU行气管插管机械通气。予血浆置换和连续性静脉血液滤过(CVVH)共5次,患儿体温反复波动,意识障碍进一步加重,入院第16天出现深昏迷,瞳孔对光反射消失,低体温血压下降等,第17天瞳孔散大固定,经去甲肾上腺素、垂体后叶素、西地兰、输血、3%氯化钠降颅压等对症支持治疗,患儿无自主呼吸、心率血压及电解质不稳定。第24天全外基因回报提示NAXE(APOA1BP)复合杂合突变,加用烟酰胺静滴;第54天血压下降至34/21 mmHg,心率下降至70次/min,家长拒绝一切血管活性药及心肺复苏等抢救措施,患儿死亡。

经医院医学伦理委员会批准(批准文号:202111116-1)以及患儿监护人知情同意后,抽取患者及其父母的外周血各2 mL行全外显子组测序(北京智因东方)。使用xGen® Exome Research Panel v1.0(IDT公司,美国)捕获探针构建全外显子文库,使用NovaSeq 6000(Illumina公司,美国)系列测序仪进行高通量测序。鉴定2例患儿NAXE(APOA1BP)上分别遗传自父母的复合杂合突变c.733A>C(p.



Head MRI + MRV + MRA showed no significant abnormalities on admission day 2; whole spine MRI: suspicious T2 high signal in the spinal cord at the T7-10 vertebral level. Head CT on day 12 of admission suggested diffuse cerebellar swelling with hydrocephalus, ventricular dilatation, and no significant substantial mass enhancement. On day 26 of admission, brain MRI showed cerebellar swelling, possible cerebellar tract herniation, and multiple abnormal signals in the brain parenchyma and cervical cord.

图1 例1患儿住院治疗期间脑和脊髓影像

Figure 1 Imaging of the brain and spinal cord during hospitalization of case 1

Lys245Gln)、c.370G>T(p.Gly124Cys)和 c.733A>C(p. Lys245Gln)、c.304 _c.305insA (p.Thr102fsTer19), 并经 Sanger 测序进行了验证(图3)。根据 ACMG(美国医学遗传学学会)2019 临床实践指南^[1], c.733A>C (PM2_Supporting + PM3_Strong + PP3) 和 c.304 _c.305insA (PVS1 + PM2_Supporting) 为“可能致病 (likely pathogenic, LP)”, c.370G>T(PM1+PM2+PP3) 注释为“致病性不明变异”(variant of uncertain significance, VUS)。

利用 EMBL-EBI(欧洲生物信息研究所)提供的变异分析工具 VarSite(<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/VarSite>)对变异氨基酸残基进行分析, 2 个变异均有较高的进化保守性(图4), 其中 Lys245Gln 在 174 个同源序列中保守性为 0.5, 低于

Gly124Cys 在 190 个同源序列中的保守性 1.0。通过 USCS ChimeraX 分析变异, c.304 _c.305insA (p. Thr102fsTer19) 缺失功能结构域, c.370G>T (p. Gly124Cys) 和 c.733A>C (p.Lys245Gln) 侧链残基上氢键和原子间相互作用力发生改变, 不利于活性蛋白构象正确折叠, 可能影响其功能(图5)。

2 讨论

PEBEL1 是一种罕见的由 1q22 染色体上 NAXE (APOA1BP) 双等位基因突变引起的致死性脑病。2016 年 Spiegel 等^[2]首次报道以色列一近亲家系 5 例患儿受累, 起病年龄均在 6~12 个月, 感染后出现运动功能丧失, 至 2 岁时均卧床不起, 机械通气, 最终植物人状态。4 例死于 1~3 岁之间, 1 例靠呼吸机支持

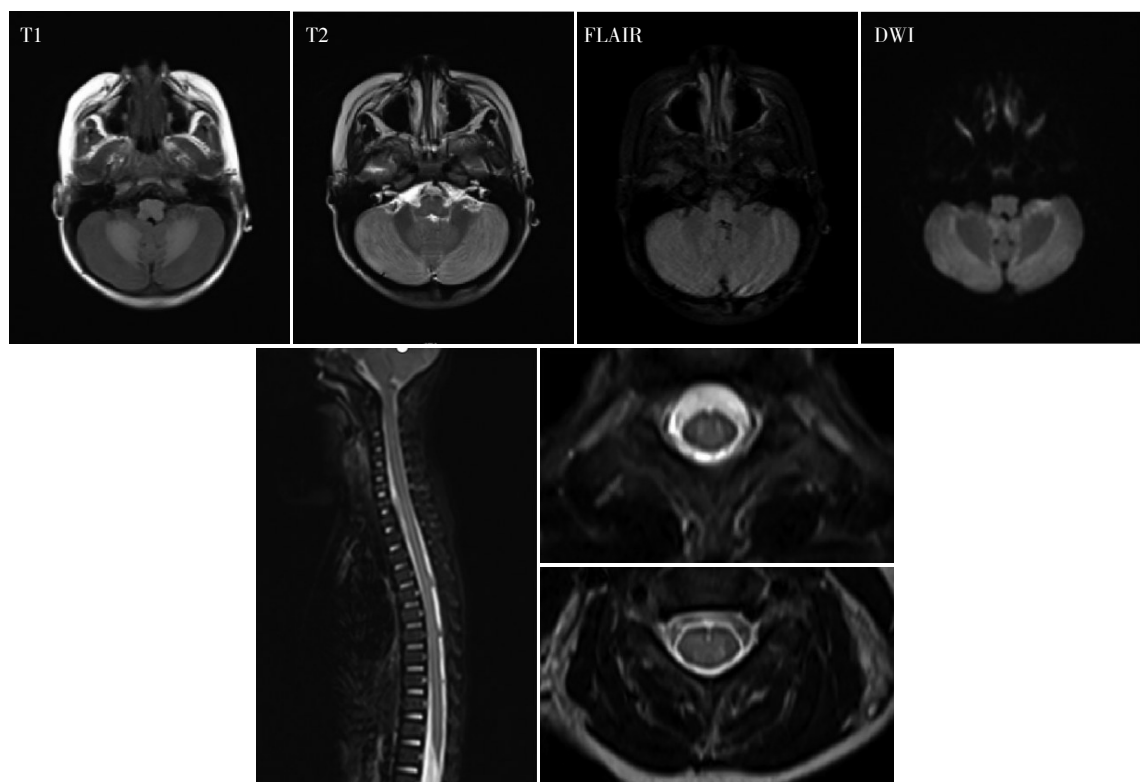


图2 例2患儿头颅MR和脊髓MR可见小脑多发条形高信号
Figure 2 Multiple bar hyperintensity in cerebellar MR and spinal cord MR of case 2

到5.5岁,MR提示有深部脑白质病变。随后Kremer等^[3]通过5例患者总结临床特征:婴儿期/儿童早期发病,通常由发热引起快速进展的神经功能恶化。患者表现为肌张力减退、运动发育倒退、认知能力丧失、共济失调、眼球震颤、癫痫发作、四肢瘫痪和呼吸衰竭,最终导致植物人状态和脑死亡。脑和脊髓影像学可显示白质异常、脑萎缩、小脑水肿和脊髓病。而小脑对称性水肿几乎是该病一个特异性影像改变,本研究中2例患儿均出现小脑水肿,一旦发生其预后极差。也有报道在神经系统症状发作后数周内出现大面积的亚急性大疱性皮肤病变^[3]。

本研究中2例患儿既往发育正常,例1起病早期有接种狂犬疫苗病史,发热后诱发神经系统症状逐渐加重;例2发热后出现肢体乏力,肌电图异常,极易误诊病因为免疫炎症性(Bickerstaff脑干脑炎)可能,但完善检查未发现免疫相关病因学证据,且经过积极的免疫治疗病情仍恶化,呼吸衰竭及小脑水肿、脑疝,例1病初完善头颅MRI未见异常,给临床医生提出极大的挑战。仔细梳理病史,例1患儿起病3个月内有2次发作性事件,疑似癫痫发作,入院查体可见眼睑下垂眼球运动障碍,四肢肌张力低下,但病理征阳性,因病情变化较快未完善肌电图检查,需高

度警惕遗传性代谢性疾病(线粒体)的可能,故尽早完善了基因检测。例2患儿入院前完善肌电图检查提示早期多发周围神经损害,脊髓病变广泛,四肢肌张力低下,复查头颅MR出现对称性小脑水肿,免疫治疗无效,故完善基因检测。2例患儿的临床特征、影像学发现以及病程进展均符合PEBEL1的特征。

在细胞内,NAXE编码NAD(P)HX差向异构酶,将水合还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(磷酸盐)的S和R对映异构体相互转化。在细胞外,它与载脂蛋白AI(APOA1)相互作用,促进胆固醇通量从内皮细胞和巨噬细胞转化为高密度脂蛋白颗粒,导致脂筏拆卸和Notch1信号转导的激活^[4]。由于其与APOA1的相互作用,NAXE也被称为APOA1结合蛋白(AIBP)。NAD(P)HX修复系统是一种代谢物损伤修复机制,负责NADH和NADPH通过水合作用失活后恢复。其2种酶[NAXD(P)HX脱水酶(NAXD)或NAD(P)HX差向异构酶(NAXE)]中的任何一种缺乏会导致致命的神经代谢紊乱,其特征是由炎症应激诱发的失代偿。

NAXE基因位于1q22染色体上,包含6个外显子(<https://www.uniprot.org/uniprot/Q8NCW5>),跨度2.5 kb,由288个氨基酸组成,含有线粒体转运肽

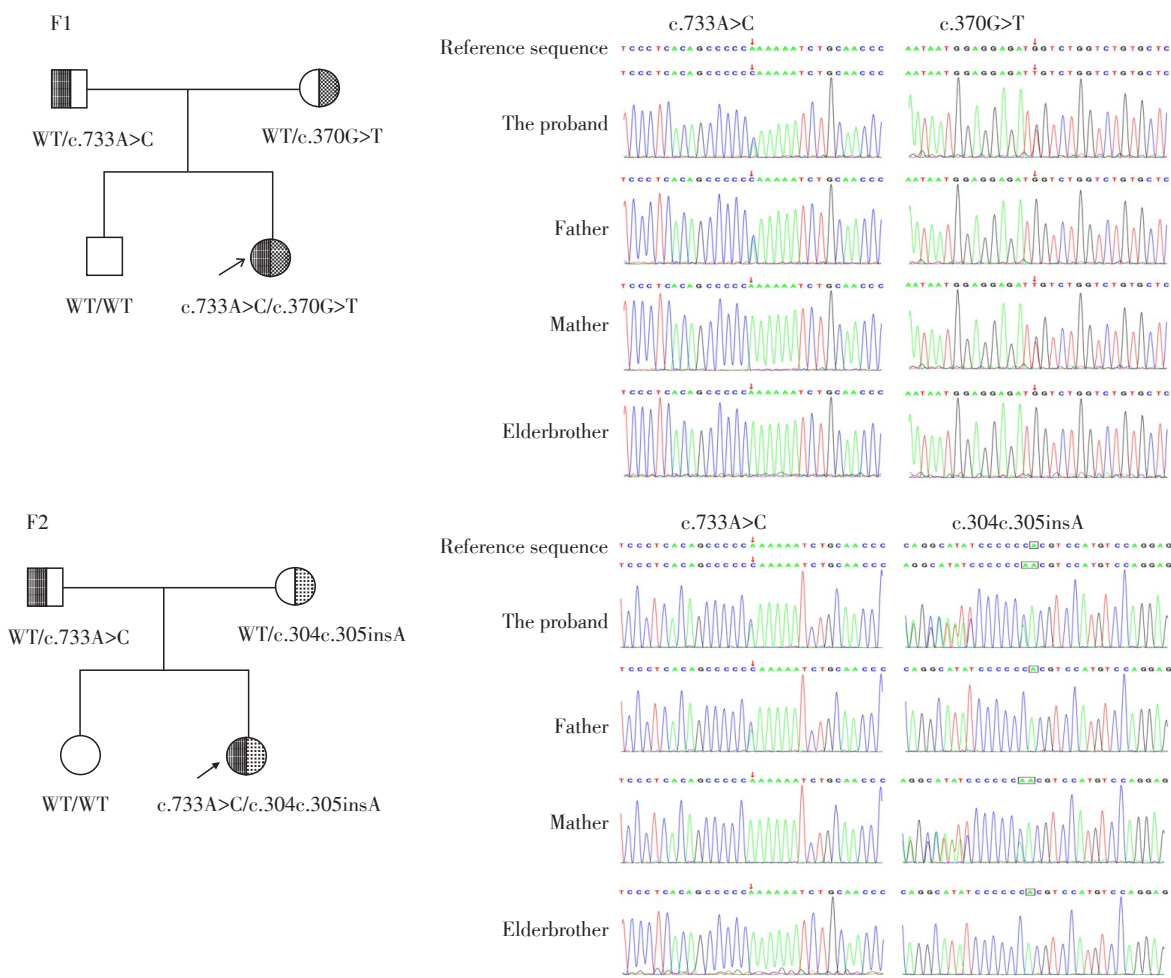


图3 2例患儿NAXE(NM_144772.3)家系图和Sanger测序验证
Figure 3 Family map and Sanger sequencing validation of NAXE(NM_144772.3) in two children

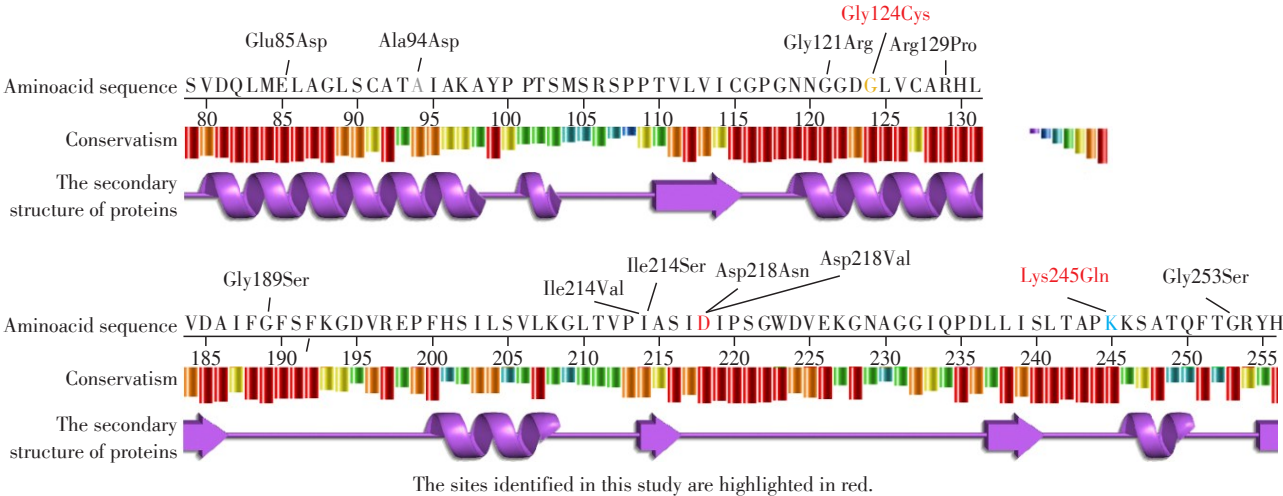


图4 变异位点保守型分析
Figure 4 Analysis of variant sites conservation

(resi-due1-47)、NAD(P)H水合物异构酶(残基48~288)、yjefn端结构域(残基65~275)、2个NAD(P)HX区(残基119~223、残基189~195)。截至2023年4月,全

球共有33例20个致病的NAXE变异被报道^[2-3, 5-13]。合并本组2例患者数据共计22个致病变异(图6),其中包括11个错义突变(63.64%, 14/22),2个剪

接位点突变(9.09%, 2/22), 2个无义突变(90.9%, 2/22), 3个移码突变(13.64%, 3/22)和1个缺失/插入(4.55%, 1/22)。NAXE在人类大脑中高表达^[14]。PEBEL1患者成纤维细胞的体外实验中, NAXE缺陷造成正常体温(37℃)下的循环NADHX和2种NADHX异构体(S和R型)显著升高, 通过热应激(40℃)处理, NAXE缺陷细胞的循环NADHX水平升高更甚, S和R型NADHX异构体的升高则有所减轻, 此外2例患者肌肉组织中的完整线粒体活性也有显著降低^[14]。这证明了NAXE缺陷导致生化反应辅助因子NADH和NADPH的有毒代谢产物循环NADHX的堆积, 继而影响线粒体氧化磷酸化、导致

线粒体能量代谢缺乏。因此可以预见, 对线粒体能量供应有很高需求的大脑特别容易受到NAD(P)HX修复受损的影响, 也可以解释临床患儿发热后神经系统症状恶化。

该病目前尚无特定的治疗方法, 但已有令人鼓舞的烟酸和烟酰胺治疗结果报道^[5, 7, 11]。升高NAD⁺水平也有望使PEBEL1患者受益。德国Trinh等^[5]报告的女性患者(22岁), 接受维生素B3治疗(烟酸40 mg, bid至2×40 mg, bid), 同时接受抗惊厥等对症治疗, 至29岁时仍存活, 并且运动能力有一定恢复。中国台湾地区最近报道1例20个月龄女童在轻微发热性疾病后出现步态不稳和双手震颤迅速

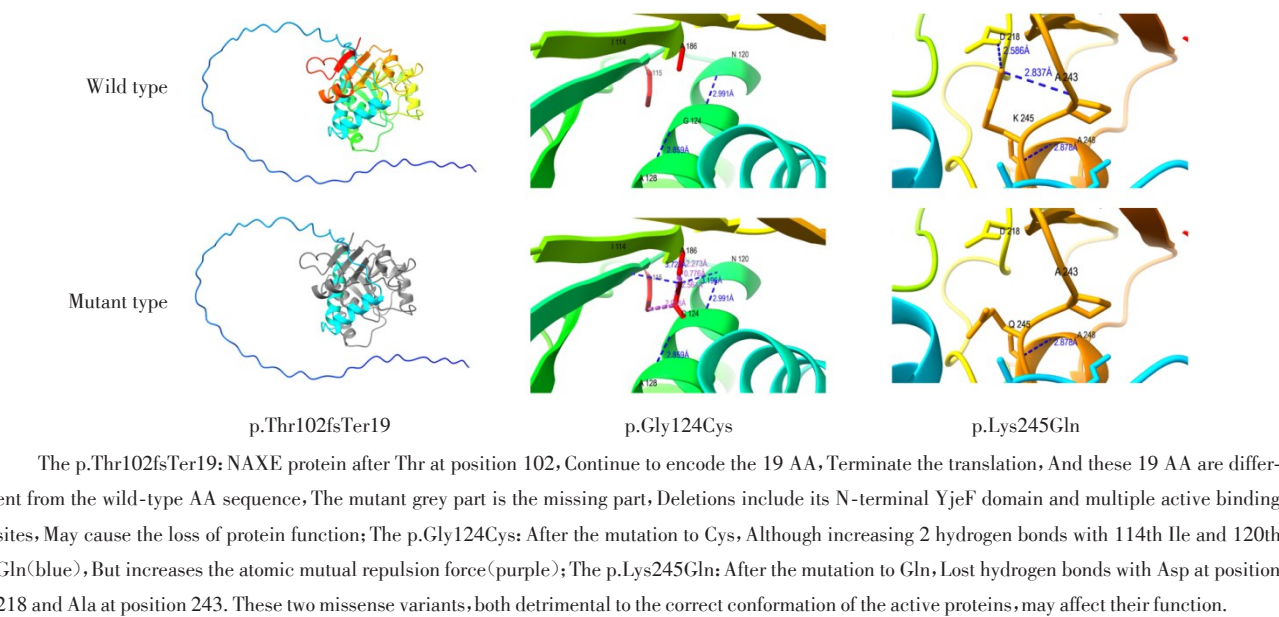


图5 变异蛋白三级结构分析

Figure 5 Tertiary structure analysis of the variant proteins

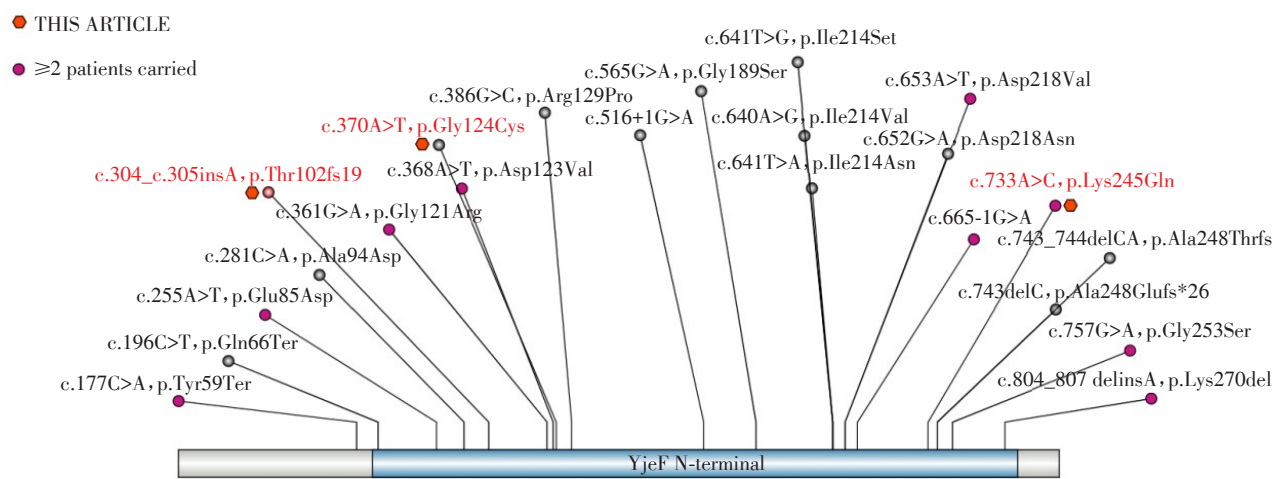


图6 NAXE致病变异信息展示

Figure 6 Information presentation of NAXE pathogenic variants

发展为意识障碍、四肢无力和呼吸衰竭,在5个月后逐渐康复^[11]。在初次就诊2年后又出现1次重度发热诱发的脑病,第2次发病后确诊PEBEL1,给予维生素B复合物和辅酶Q₁₀及持续康复计划,目前(5.5岁)步态不稳地走路上学。本组2例患儿均发病急、进展迅速,虽然使用了烟酸(维生素B3)以及辅酶Q₁₀治疗,但仍不能逆转脑水肿,其致命性病理改变还有待实践证明。

本研究是中国大陆地区首次报道的2例严重临床表型的PEBEL1病例,并且检测到NAXE基因复合杂合性变异、鉴定了2个新变异(c.304_c.305insA、c.370G>T),扩展了PEBEL1的致病性变异谱。突变位点功能学验证及临床表型和基因型的相关性有待进一步研究。由于PEBEL1进展迅速且多为散发病例,其早期表现往往由发热诱发中枢神经功能恶化乃至脑水肿,急性发病特征不易提示遗传性疾病,这可能是临床医生对该病认识不足的重要原因。对于临床疑似PEBEL1的病患,应尽早进行基因检测。明确诊断后,可试行烟酸和辅酶Q₁₀疗法。遗传学病因的识别,能够为患者预后、个性化治疗、遗传咨询以及高风险亲属的检测提供信息,对于本组患儿家庭,已建议将NAXE变异检测作为产前基因筛查的必需项目。

[参考文献]

- [1] BRANDT T, SACK L M, ARJONA D, et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants[J]. *Genet Med*, 2020, 22(2): 336–344
- [2] SPIEGEL R, SHAAG A, SHALEV S, et al. NAXE gene in the APOA1BP is associated with a lethal infantile leukoencephalopathy[J]. *Neurogenetics*, 2016, 17(3): 187–190
- [3] KREMER L S, DANHAUSER K, HEREBIAN D, et al. NAXE mutations disrupt the cellular NAD(P)HX repair system and cause a lethal neurometabolic disorder of early childhood[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(4): 894–902
- [4] RITTER M, BUECHLER C, BOETTCHER A, et al. Cloning and characterization of a novel apolipoprotein AI binding protein, AI-BP, secreted by cells of the kidney proximal tubules in response to HDL or ApoA-I[J]. *Genomics*, 2002, 79(5): 693–702
- [5] TRINH J, IMHOFF S, DULOVIC-MAHLOW M, et al. Novel NAXE variants as a cause for neurometabolic disorder: implications for treatment[J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 770–782
- [6] INCECIK F, CEYLANER S. Early-onset progressive encephalopathy associated with NAXE gene variants: a case report of a turkish child[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(3): 733–735
- [7] 俞丹, 赵福敏, 蔡晓唐, 等. NAXE基因突变相关渐进性早发性脑病的临床及遗传学特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(7): 524–528
- [8] LEE J S, YOO T, LEE M, et al. Genetic heterogeneity in leigh syndrome: highlighting treatable and novel genetic causes[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(4): 586–594
- [9] MOHAMMADI P, HEIDARI M, ASHRAFI M R, et al. A novel homozygous missense variant in the NAXE gene in an iranian family with progressive encephalopathy with brain edema and leukoencephalopathy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 122(5): 1201–1210
- [10] PRONICKA E, PIEKUTOWSKA - ABRAMCZUK D, CIARA E, et al. New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 174
- [11] CHIU L W, LIN S S, CHEN C H, et al. NAXE gene mutation-related progressive encephalopathy: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2021, 100: 42
- [12] RAO S S, BHAVANI G S, JALAN A B, et al. Nuclear mitochondrial disorder due to a variant in NAXE in two unrelated Indian children[J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 91(2): 184–187
- [13] MAALEJ M, SFAIHI L, AMMAR M, et al. Identification of a novel homozygous mutation in NAXE gene associated with early-onset progressive encephalopathy by whole-exome sequencing: in silico protein structure characterization, molecular docking, and dynamic simulation[J]. *Neurogenetics*, 2022, 23(4): 257–270
- [14] MANOR J, CALAME D, GIJAVANEKAR C, et al. NAXE deficiency: a neurometabolic disorder of NAD(P)HX repair amenable for metabolic correction[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 136(2): 101–110

[收稿日期] 2023-10-17

(本文编辑: 唐震)