

PDHA1 基因突变致少年型 Leigh 综合征 1 例并文献复习

徐 敏, 郭 虎, 卢孝鹏*

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 儿童; Leigh 综合征; PDHA1 基因

[中图分类号] R744

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1484-03

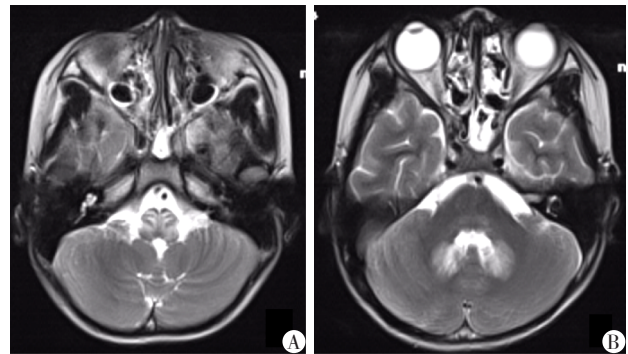
doi: 10.7655/NYDXBNS20181035

Leigh 综合征(Leigh syndrome, LS) 又称亚急性坏死性脑脊髓病, 是一种严重的进行性神经系统变性病, 绝大部分于儿童期发病, 线粒体基因或核基因突变均可发病, 目前国内外已报道了 60 多种致病基因^[1]。Leigh 综合征根据发病年龄分为 3 型: 新生儿型、经典婴幼儿型和少年型^[2]。PDHA1 基因突变导致丙酮酸脱氢酶活性下降, 丙酮酸代谢障碍, 引起乳酸酸中毒, 从而导致神经肌肉等多系统损害表现, 其中约 27% 表现为 Leigh 综合征^[3]。本文报道 1 例 PDHA1 基因突变所致的 8 岁 2 个月起病的平时无明显症状的少年型 Leigh 综合征, 并复习相关文献, 以期提高对该病的认识。

1 病例资料

第 1 次病程: 患儿, 男, 8 岁 2 个月, 因“间断发热 9 d, 嗜睡 5 d”入院, 住院期间抽搐 1 次, 表现为意识丧失, 双眼上翻, 牙关紧闭, 四肢抖动, 小便失禁, 持续 2~3 min 自行缓解。患儿系 G3P3, 既往史、个人史无异常; 姐姐体健, 哥哥外院诊断“烟雾病”, 已手术治疗。入院查体: 神志清楚, 反应淡漠, 呼吸平, 面色正常, 颈软, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射存在, 心肺腹未见异常, 四肢肌力、肌张力正常, 脑膜刺激征阴性, 双侧巴氏征可疑阳性。辅助检查: 血常规、生化全套基本正常; EBV、HSV、支原体等病原学检查阴性; 脑脊液 WBC 2 个/ μL , 淋巴细胞比例 70%, 单核细胞比例 30%, 脑脊液葡萄糖、蛋白正常; 血尿代谢筛查: 血丙酰肉碱与乙酰肉碱比值增高(C3/C2

0.37), 尿乳酸及丙酮酸增高; 视频脑电图正常; 头颅 MRI 提示延髓及小脑齿状核长 T1 长 T2 信号, Flair 高信号(图 1)。入院诊断: 病毒性脑炎, 予阿昔洛韦抗病毒, 甘露醇脱水降颅压等治疗, 治疗后复查头颅 MRI 提示延髓、右侧大脑脚及右侧基底节多个片状稍长 T1 稍长 T2 信号, Flair 稍高信号。对比 2 次头颅 MRI, 延髓仍有病变, 小脑齿状核病变消失, 右侧大脑脚及基底节出现新病变, 原有病变部位的 T1、T2 及 Flair 信号均较前减低, 但患儿症状好转出院, 平时也无明显临床症状。



A: 延髓 T2WI 高信号; B: 小脑齿状核 T2WI 高信号。

图 1 患儿第 1 次病程的 MR T2WI 图像

第 2 次病程(20 个月后): 此时患儿 9 岁 10 个月, 因“发热 1 周, 头痛 5 d”入院。入院查体: 神志清楚, 反应尚可, 呼吸平, 面色正常, 颈软, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射存在, 心肺腹未见异常, 四肢肌力、肌张力正常, 脑膜刺激征阴性, 双侧巴氏征阳性。住院期间出现两次发作性意识障碍, 伴有呼吸浅促, 大汗淋漓, 面色苍白, 分别持续半天及 10 余分钟缓解, 当时测血糖正常。辅助检查: 血常规、生化全套、甲状腺功能 7 项、细胞免疫及体液免疫基本正

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK14121)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lxp20071113@sina.com

常; 静脉血气分析: pH 7.376, 二氧化碳分压(PCO₂) 19.9 mmHg, 氧分压(PO₂) 37.8 mmHg, 碱剩余(BE) -11.3 mmol/L; 血氨 32 μmol/L; 乳酸 5.0 μmol/L; 同型半胱氨酸 15.4 μmol/L; 血尿代谢筛查: 血丙酰肉碱与乙酰肉碱比值仍偏高(C3/C2 0.31), 尿气质谱正常; 脑电图正常; 视力检查正常; 眼底检查正常; 肌电图提示多发性周围神经源性损害肌电改变(主要累及神经轴索, 感觉神经著); 听觉诱发电位: ①ABRV 波阈值正常; ②双侧脑干中枢性听路传导

时间延长; 头颅 MRI 提示双侧豆状核及大脑脚、脑干及小脑齿状核多发对称性异常信号子(图 2); 基因检测提示 PDHA1 c.427G > A 错义突变, 母亲为杂合子(图 3), 最终诊断“Leigh 综合征”, 予维生素 B₁, 左卡尼汀、辅酶 Q₁₀ 等能量支持治疗病情好转, 随访 6 个月暂无症状。

2 讨论

Leigh 综合征于 1951 年首次报道, 发病率约

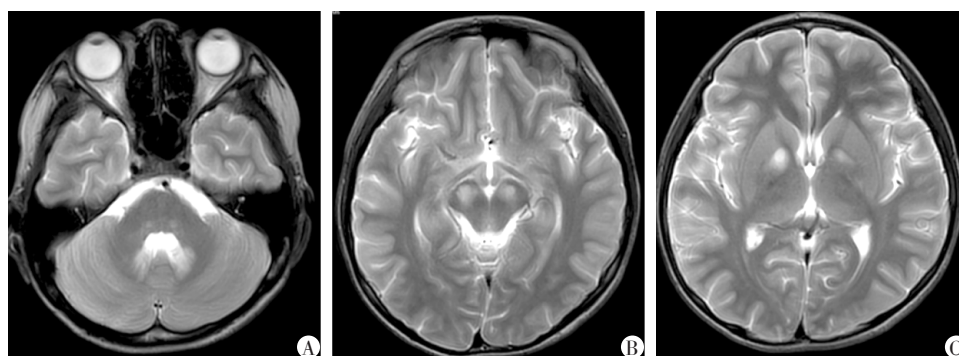
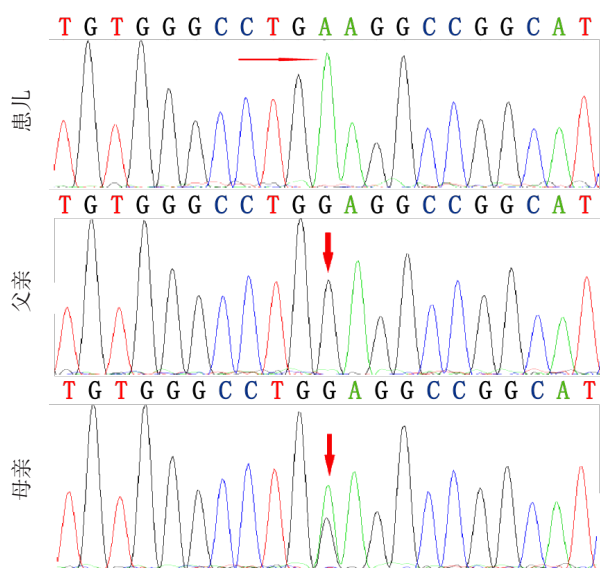


图 2 患儿第 2 次病程的 MR T2WI 图像



患儿 PDHA1 基因 c.427G > A 错义突变, 母亲为杂合子, 父亲正常。

图 3 患儿及其父母基因检测结果

1/40 000^[4], 丙酮酸脱氢酶复合物、呼吸链复合物(I、II、III、IV、V)以及线粒体转运 RNA 突变均可致病^[5], 目前国内外已报道了 60 余种致病基因, 包括线粒体基因和核基因, 核基因突变占 90%, 其中 PDHA1 约占 10%^[1]。Leigh 综合征的遗传方式有 3 种: 母系遗传、常染色体隐性遗传和 X-连锁遗传。PDHA1 基因

为 X-连锁遗传, 位于 X 染色体短臂 22.1~22.2, PDHA1 基因缺陷导致丙酮酸脱氢酶复合物活性下降, 酶活性下降比例与病情轻重直接相关。国内对 Leigh 综合征的研究起步相对较晚, 对 PDHA1 基因突变导致的 Leigh 综合征报道稀少, 迄今为止, 2008 年北大医院报道了 80 例患儿中仅有 1 例 PDHA1 基因突变^[6]; 2017 年北京儿童医院报道 35 例患儿中有 3 例 PDHA1 基因突变^[7]; 2017 年广东省肇庆市第一人民医院报道了 1 例以呼吸衰竭为表现的 PDHA1 所致 Leigh 综合征^[8]。本研究中患儿为 PDHA1 基因 5 号外显子 c.427G > A 核苷酸突变, 导致 143 位氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸, 从而影响蛋白质功能, 该位点暂无报道。其父亲该位点未见异常, 母亲为杂合子。

Leigh 综合征的临床表现差异较大, 新生儿型一般症状严重, 多于早期死亡; 婴幼儿型起病前智力运动发育多正常, 1 岁前起病多见, 病情进展迅速, 多于 2 岁以前死亡; 少年型最少见, 症状通常不严重。其临床表现为多系统受累, 能量需求高的组织受累明显, 以神经系统损害症状为主, 包括中枢神经系统和周围神经, 据报道 1 岁内起病者的首发症状以发育落后、倒退和癫痫发作为主, 而 2 岁以后起病者常表现为肌张力障碍、复发性共济失调、眼外

肌麻痹、眼睑下垂等^[9]。由于X染色体的随机失活,PDHA1基因突变的女性可能无症状或症状轻微,本例患儿母亲为杂合子,无明显症状。而男性症状的轻重与丙酮酸脱氢酶复合物活性下降程度有关。Coughlin等^[10]曾报道1例的2岁2个月男性患儿的症状轻微,是由于存在嵌合体现象。而本例患儿8岁2个月起病,仅在2次感染后出现嗜睡、抽搐、头痛及发作性意识障碍表现,且很快缓解,而平时无明显临床症状,智力发育正常,无运动不耐受,推测其残存的丙酮酸脱氢酶活性相对较高或可能也存在嵌合体现象。本例患儿符合少年型Leigh综合征,进展缓慢,虽暂时无明显临床症状,但脑干已受累,呼吸中枢易受影响,应尽量避免感染而诱发急性发作。

Leigh综合征典型的头颅MRI表现为双侧基底节、丘脑、脑干对称性长T1长T2异常信号,此种影像改变是Leigh的特征之一。其他常见受累部位为小脑和延髓,可伴脑白质异常和脑萎缩。延髓和小脑受累在核基因变异组多见,部分患儿在起病初期影像改变可不对称。本例患儿延髓、小脑在第1次病程即出现受累,与报道相符,且本例患儿病初的MRI改变也呈不对称性,误诊为“病毒性脑炎”,按“病毒性脑炎”治疗后头颅MRI并无明显改善,只是临床症状好转。20个月后复查头颅MRI才符合Leigh样改变。故病初MRI表现可不典型,此时不能排除Leigh综合征的诊断,需动态随访复查。

目前Leigh综合征尚无有效治疗方案,PDHA1基因突变致病的Leigh综合征是少数可以干预的类型。Van Dongen等^[11]提出PDHA1基因突变所致的复发性共济失调或Leigh综合征,在12个月以上者予大剂量维生素B₁(>400 mg/d)治疗,反应较好;而6个月以下酸中毒及胼胝体发育不良者对大剂量维生素B₁治疗无反应。Jauhari等^[12]提出PDHA1基因中p.H44R、R88S、G89S、R263G和V389fs突变为对大剂量维生素B₁治疗有反应,同时报道了1例9个月的Leigh综合征患儿予维生素B₁(500 mg/d)治疗,临床症状改善。本研究中患儿已予维生素B₁、左卡尼汀、辅酶Q₁₀等对症治疗,对延缓病情有一定的帮助。

本例Leigh综合征患儿发病年龄晚,平时无明显临床症状,仅在2次感染后诱发病状,病初头颅MRI改变不典型,最终通过基因确诊。故对此类患儿需长期随访,临床表现与头颅MRI改变不符合时

应引起警惕,需定期复查头颅MRI,有助于早期诊断及干预治疗。

[参考文献]

- [1] Gerards M, Sallevelt SC, Smeets HJ. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 117(3):300-312
- [2] 王丽辉,邓华城,杨花芳,等. 儿童Leigh综合征4例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(2):111-114
- [3] Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3):385-394
- [4] Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, et al. Leigh syndrome: Neuropathology and pathogenesis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(6):482-492
- [5] Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3):257-265
- [6] 张尧,孙芳,孙庆鹏,等. Leigh综合征患儿核基因和线粒体基因突变的初步分析[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(12):1021-1024
- [7] 方方,沈颖,沈丹敏,等. 儿童Leigh综合征临床及遗传特征分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3):205-209
- [8] 何海燕,何俊君,张明真,等. 以急性呼吸衰竭为表现的儿童Leigh综合征临床分析(附1例报告及文献复习)[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(6):675-679
- [9] Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:52
- [10] Coughlin CR, Krantz ID, Schmitt ES, et al. Somatic mosaicism for PDHA1 mutation in a male with pyruvate dehydrogenase complex deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(3):296-299
- [11] Van Dongen S, Brown RM, Brown GK, et al. Thiamine-responsive and non-responsive patients with PDHC-E1 deficiency: a retrospective assessment [J]. *JIMD REP*, 2015, 15(1):13-27
- [12] Jauhari P, Sankhyan N, Vyas S, et al. Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency: a potentially treatable cause of Leigh's disease [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(3):265-267

[收稿日期] 2018-04-30