

· 论著 ·

一例MELAS综合征患儿的临床表现及基因突变分析*

王彦红¹ 张小慢¹ 郭鹏波¹ 杨志刚² 刘磊¹ 梅世月^{1,3,*}

1.河南省儿童医院郑州儿童医院河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室, 河南省儿童神经发育工程研究中心 (河南 郑州 450018)

2.河南省儿童医院郑州儿童医院神经内科(东区) (河南 郑州 450018)

3.河南省儿童医院郑州儿童医院内科重症监护室 (河南 郑州 450018)

【摘要】目的 探讨一例MELAS综合征患儿的临床表型及线粒体基因突变情况。**方法** 结合患儿的临床症状及辅助检查结果, 分别对其外周血和尿液及其家系成员外周血的线粒体基因进行Sanger测序和焦磷酸测序。**结果** 患儿临床表现为频繁抽搐, 间断发热、头痛、视物模糊、眼部闪光感, 呕吐后抽搐, 表现为双眼右侧歪斜、眼睑抖动、头右侧歪斜; 血乳酸水平明显升高; 头颅MRI显示右侧枕顶叶及左侧顶叶皮层异常信号, 双侧苍白球片状稍短T₁信号, 松果体囊肿, 小脑脑沟增深, 患儿母亲及舅舅均体健。测序结果显示, 患儿外周血和尿液线粒体MT-TL1基因均存在m.3243A>G杂合点突变, 突变比例分别为36.2%和93.4%, 患儿亲属外周血中未检测到该突变。**结论** MELAS综合征患者的尿液中m.3243A>G突变比例显著高于外周血, 同时本研究完善了m.3243A>G突变异质性程度与MELAS患者临床表型相关性的认识。

【关键词】 MELAS综合征; m.3243A>G; 突变比例**【中图分类号】** R596.3**【文献标识码】** A**【基金项目】** 国家自然科学基金(81701125); 河南省科技攻关项目(182102310418); 国家人口与生殖健康科学数据中心(SJPT-03-01)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.041

Analysis of Clinical Manifestations and Mitochondrial Gene Mutations in a Child with MELAS Syndrome*

WANG Yan-hong¹, ZHANG Xiao-man¹, GUO Peng-bo¹, YANG Zhi-gang², LIU Lei¹, MEI Shi-yue^{1,3,*}

1.Henan Neurodevelopment Engineering Research Center for Children, Henan Key Laboratory of Children's Genetics and Metabolic Diseases, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China.

2.Department of Neurology (East District), Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China.

3.Department of Pediatric Intensive Care Unit, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical and genetic characterization of the patient with MELAS syndrome. **Methods** Patient's clinical manifestations and auxiliary laboratory test were analyzed. Sanger sequencing and pyrosequencing of the mitochondrial genome were carried out in blood and urine. **Results** The patient presented with frequent convulsions, intermittent fever, headache, vomiting, blurred vision, gleams in the eyes. The convulsions was manifested as bilateral right eye skew, eyelid jitter, and right head tilt. Serum lactic acid was significantly increased. Cranial MRI showed abnormal signals on the parietal lobe of the right occipital lobe and the left parietal lobe, some cytotoxic edema, bilateral pale pallid flaky T₁ signals, pineal cysts, and deepened cerebellar sulci. His mother and uncle did not show any similar anomalies. Sanger sequencing detected the m.3243A>G point mutation in the blood of the patient, and pyrosequencing revealed mutation ratios were 36.2% and 93.4% in the blood and urine, respectively. No mutation was found in the blood of the child's relatives. **Conclusion** In MELAS patients, m.3243A>G mutation ratio was significantly higher in urine than in blood. Additionally, this study improved the understanding of the correlation between m.3243A>G mutation ratio and clinical features.

Keywords: MELAS Syndrome; m.3243A>G; Mutation Ratio

1 临床资料

患儿, 男, 11岁, 因“间断抽搐、发热、头痛10d”入院, 主要表现为频繁抽搐, 间断发热、头痛、视物模糊、眼部闪光感。10d前睡眠中突然出现呕吐, 呕吐后出现抽搐, 2h内抽搐7~8次, 均表现为双眼右侧歪斜, 眼睑抖动, 头右侧歪斜, 无意识障碍, 无口周发绀, 无四肢强直, 无尿、便失禁, 持续约1min自行缓解, 抽搐后体温38.5℃, 缓解后诉头痛(左侧)、视物模糊, 无咳嗽、皮疹、关节红肿、腹胀, 无饮水呛咳等情况。至当地医院, 诊断为癫痫, 予住院应用

“甘露醇、地西洋、炎琥宁”等药物治疗5d, 患儿抽搐、发热渐缓解。来我院半天前患儿再次出现抽搐, 表现及持续时间如前述, 至当地另外一家医院, 应用“甘露醇、头孢曲松、地米、阿昔洛韦”等药物治疗, 患儿抽搐渐缓解, 仍有发热, 为求进一步治疗转入我院。患儿系第一胎第一产, 足月剖腹产, 生后至本次发病前运动、智力发育正常; 父母非近亲结婚, 无家族遗传病史。

体格检查: 体温37.9℃, 脉搏100次/分, 呼吸21次/分, 血压104mmHg/68mmHg。神志清, 精神反应差, 呼

【第一作者】王彦红, 女, 初级检验师, 主要研究方向: 儿童常见遗传代谢病。E-mail: yanhong7995@163.com

【通讯作者】梅世月, 男, 主管技师, 主要研究方向: 儿童神经发育迟滞致病机制。E-mail: xiaomay2008@163.com

吸平稳，全身毛发旺盛，以肩胛间区最为明显，皮肤弹性正常。浅表淋巴结未触及肿大，双侧眼球各方向活动无明显受限，无双目凝视，无眼球震颤，双瞳孔等大等圆，直径0.3cm，对光反射灵敏。咽充血，双扁桃体无肿大，未见疱疹，未见脓性分泌物，颈无抵抗，双肺呼吸音粗，未闻及干湿性啰音。心音有力，心率100次/分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软，无压痛及反跳痛，肝、脾肋下未触及。四肢暖，四肢肌力、肌张力正常，双侧膝腱反射、跟腱反射可引出，双侧克氏征阴性，布氏征阴性，双侧巴氏征阴性。

辅助检查：血乳酸3.72mmol/L(正常参考值0.5~2.2mmol/L)，红细胞沉降率偏高，血常规、血氨、肝功、肾功、免疫功能以及血尿代谢筛查均大致正常。头颅MRI示右侧枕顶叶及左侧顶叶皮层异常信号，部分细胞毒性水肿；双侧苍白球片状稍短T₁信号，松果体囊肿，小脑脑沟增深(图1)。超声示右下腹条索状低回声伴周围淋巴结肿大、右侧髂窝少量积液，脑电地形图示异常。颅脑CT平扫未见明显异常征象，肌电图未见明显异常，正常心电图。

遗传学检查：经患儿父母同意并签署知情同意后，

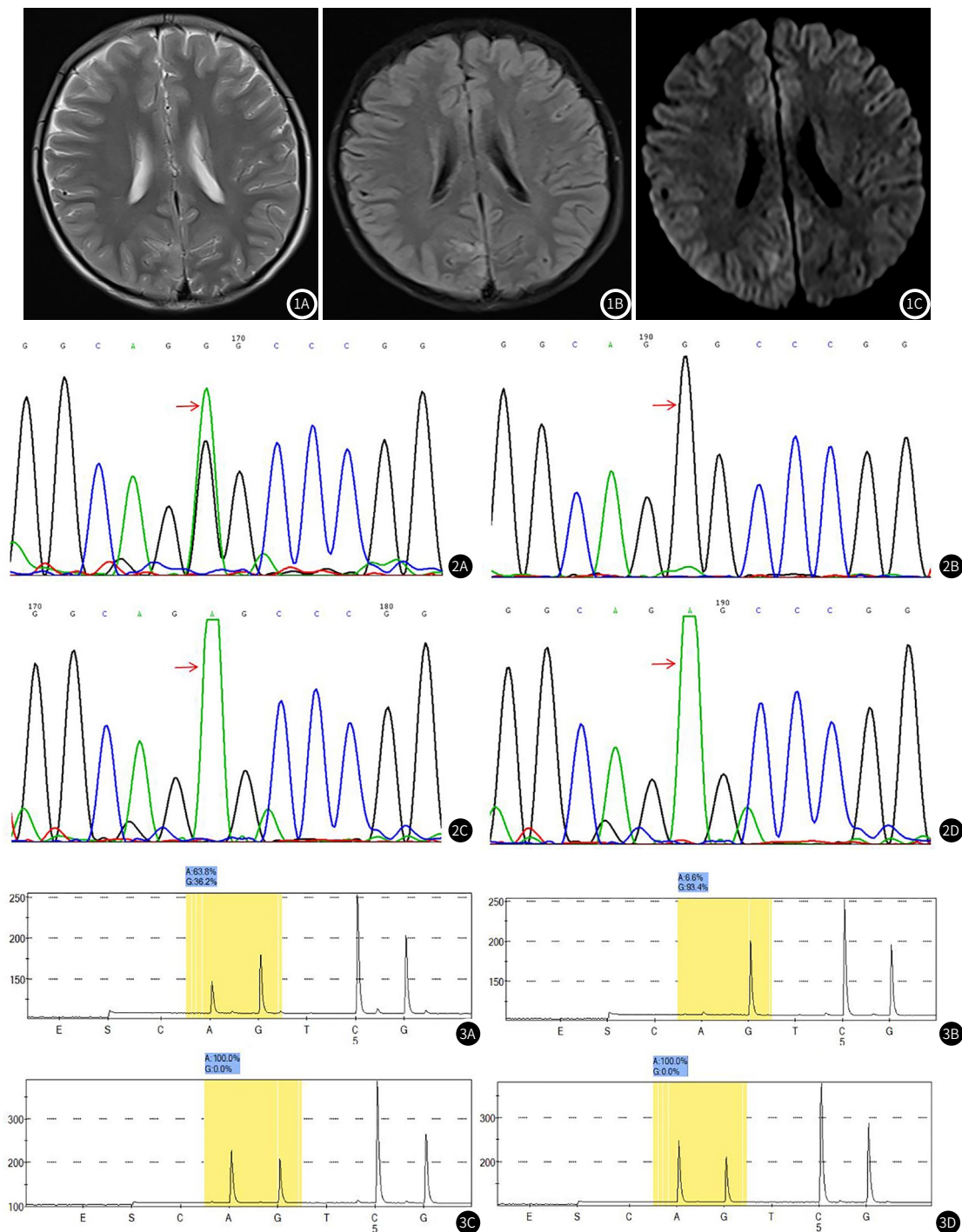


图1 患儿头颅MRI平扫可见：右侧枕顶叶可见条片状稍长T₂信号，FLAIR高信号，DWI稍高信号弥散障碍。**图2** 患儿及其亲属MT-TL1基因Sanger测序结果。图2A、图2B：患儿血液和尿液中携带m.3243A>G点突变；图2C、图2D：患儿母亲和舅舅血液中未携带m.3243A>G点突变。**图3** 患儿及其亲属m.3243A位点焦磷酸测序结果。图3A：患儿血液中m.3243A>G突变比例为36.2%；图3B：患儿尿液中m.3243A>G突变比例为93.4%；图3C、图3D：患儿母亲和舅舅血液中m.3243A>G突变比例为0。

采集患儿的外周血和新鲜晨尿以及患儿母亲和舅舅的外周血进行Sanger测序和焦磷酸测序。本研究经河南省儿童医院伦理委员会批准。本研究结果显示,患儿血液和尿液线粒体MT-TL1基因存在m.3243A>G杂合点突变且突变比例分别为36.2%和93.4%,患儿母亲和舅舅的血液中未发现m.3243A>G点突变(图2和图3)。

诊断: MELAS综合征。治疗: 经补充辅酶Q10、B族维生素、维生素C, 左乙拉西坦抗癫痫治疗, 激素抗炎等对症支持治疗后, 体温正常, 头痛较前缓解, 未再抽搐, 视物清楚, 临床症状较前好转。

2 讨论

线粒体疾病是一种以氧化磷酸化缺陷为特征的遗传疾病, 儿童期(<16岁)患病率约为5/100000~15/100000, 其中大多数是核基因(nDNA)的常染色体隐性突变引起的, 20%~25%由mtDNA突变引起^[1]。大部分致病的mtDNA突变是异质性的, 同一个体不同组织和器官中突变mtDNA的百分比不同, 同时这些组织和器官的异质性百分比阈值不同, 因此突变个体的临床表型多样性^[2]。

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征(MELAS)是一种罕见的线粒体疾病, 其临床表型和遗传高度异质性, 累及多种器官, 具有广泛的表现, 包括中风样发作、痴呆、癫痫、乳酸性酸血症肌病、复发性头痛、听力障碍、糖尿病和身材矮小等, 多为母系遗传, 儿童期是典型的发病年龄^[3-4]。目前有超过30个线粒体DNA(mtDNA)基因突变与MELAS综合征有关, MT-TL1基因m.3243A>G突变在MELAS患者中约占80%^[5]。m.3243A>G突变导致线粒体翻译受损, 蛋白质合成和呼吸速率降低, 进而导致线粒体能量产生受损^[6]。线粒体功能异常无法产生足够的ATP以满足各种器官的能量需求, 引起多器官功能障碍。与大多数mtDNA突变相似, m.3243A>G是一种异质性突变, 但是其突变异质性程度与临床表型之间的相关性并不完全明确。

本例患儿临床症状包括卒中样发作、头痛伴呕吐、癫痫发作、视物模糊等, 头颅核磁共振成像(MRI)示右侧枕顶叶皮层异常信号(图1), 乳酸增高, 基因检测检出m.3243A>G致病突变, 根据线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作诊断标准^[7], 确诊本例患儿为MELAS综合征。袁云等^[7]发现典型的MELAS患者血液中m.3243A>G突变比例为28%~70%, 患儿母亲(无临床症状)的突变比例为0~17%。本例患儿血液中m.3243A>G突变比例为36.2%, 其母亲和舅舅血液中突变比例为0(图3), 这与Inui等^[8]的报道相符。患儿尿液中m.3243A>G突变比例为93.4%, 远高于血液。血细胞分裂迅速, 需要高水平的能量, 可能导致突变体线粒体积累较低;

尿液中的细胞分裂迅速, 但需要的能量水平较低, 可能会积累更多的突变线粒体^[9], 因此血液中的异质性显著低于尿液。患儿母亲和舅舅基因检测结果为阴性, 一方面是因为外周血中m.3243A>G异质性比例低, 检测结果可能会出现假阴性, 导致患者和携带者的检出率较低; 另一方面可能是本例是散发型, 患儿为新发突变。Ma等^[10]采用独立样本检验方法, 揭示m.3243A>G突变患者常见的10种临床症状均与尿液中的突变比例有良好的相关性, 其中5种包括癫痫、学习障碍、矮小等同时与外周血中的突变比例密切相关。本例患儿表现出卒中样发作、癫痫、毛发旺盛等常见临床症状, 暂时未出现学习障碍、体重减轻、身材矮小等症状。

目前还没有具体治疗MELAS综合征的共识方法, 一些补充试剂包括抗氧化剂和辅助因子常被用于临床, 如L-精氨酸降低类中风发作的频率和严重程度, 酶Q10和硫辛酸改善患者的肌肉强度和降低血浆乳酸等^[11-12]。进一步完善m.3243A>G突变异质性程度与MELAS患者临床表型相关性的认识, 有助于患儿的临床治疗和管理。

参考文献

- [1] Gorman G S, Chinnery P F, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16080.
- [2] Craven L, Alston C L, Taylor R W, et al. Recent advances in mitochondrial disease[J]. Ann Rev Genomics Human Genetics, 2017, 18(1): 257-275.
- [3] El-Hattab A W, Adesina A M, Jones J, et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. Mol Gene Metabol, 2015, 116(1/2): 4-12.
- [4] 陈旭辉, 吴军, 陈涓涓, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作1例[J]. 罕少疾病杂志, 2015, 22(4): 9-10.
- [5] Bhatia K D, Krishnan P, Kortman H, et al. Acute cortical lesions in MELAS syndrome: anatomic distribution, symmetry and evolution[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(1): 167-173.
- [6] Tranah G J, Katzman S M, Kevin L, et al. Mitochondrial DNA m. 3243A>G heteroplasmy affects multiple aging phenotypes and risk of mortality[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11887.
- [7] 袁云, 焉传祝, 蒲传强, 等. 中国线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(3): 171-178.
- [8] Inui K, Tsukamoto H, Fukushima H, et al. Detection of the A to G(3243) mutation of mitochondrial DNA in Japanese families with mitochondrial encephalomyopathies[J]. J Inherit Met Dis, 1992, 15(3): 311-314.
- [9] 陈蕊, 漆学良, 张明, 等. 尿液线粒体DNA突变检测筛查线粒体脑肌病方法研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6): 500-503.
- [10] Ma Y, Fang F, Yang Y, et al. The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples[J]. Mitochondrion, 2009, 9(2): 139-143.
- [11] 袁云. 神经系统线粒体病[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 327-333.
- [12] 袁锐三, 刘义翠, 魏亚洲, 等. 线粒体脑肌病的临床特征—附1例报道[J]. 罕少疾病杂志, 2000, 7(3): 62-63.

(收稿日期: 2020-08-06)