

· 疑难病研究 ·

丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位缺陷导致 Leigh 综合征

张尧¹, 孙芳¹, 杨艳玲¹, 常杏芝¹, 戚豫², 齐朝月³, 肖江喜⁴, 秦炯¹, 吴希如¹

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2. 北京大学第一医院中心实验室, 北京 100034;
3. 中国人民解放军空军总医院医学影像科, 北京 100036; 4. 北京大学第一医院医学影像科, 北京 100034)

[摘要] Leigh 综合征是由于线粒体呼吸链能量代谢障碍所导致的遗传性疾病, 丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位 (pyruvate dehydrogenase complex E1 alpha subunit, *PDHA1*) 缺陷是导致 Leigh 综合征的常见原因之一。该研究通过 *PDHA1* 基因分析首次确诊了 1 例中国患者。该患儿 1 岁后运动发育落后, 无力, 肌张力低下, 肌腱反射消失, 发热、感冒时间歇性加重, 智力发育正常。肌电图检查、腓肠肌病理活检结果提示神经性损害。3 岁时脑 MRI 扫描未见异常, 5 岁时脑 MRI 呈现双侧苍白球对称性损害, 符合 Leigh 综合征表现。经基因分析证实患者及其母亲 *PDHA1* 基因外显子 3 存在 C214T 突变, 导致丙酮酸脱氢酶复合物活性下降。经过维生素 B₁、辅酶 Q₁₀、左旋肉碱及低碳水化合物饮食治疗后, 患儿运动能力显著改善, 现在 8 岁, 正常上学。*PDHA1* 缺陷为 X 连锁遗传性疾病, 表型复杂, 临床诊断困难, 该患儿以无力为主要表现, 经基因诊断确诊。 [中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 216-219]

[关键词] Leigh 综合征; 丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位 (*PDHA1*); 无力; 基因突变

[中图分类号] R58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)03-0216-04

Leigh syndrome due to pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit gene mutation: A complicated and difficult case study

ZHANG Yao, SUN Fang, YANG Yan-Ling, CHANG Xing-Zhi, QI Yu, QI Zhao-Yue, XIAO Jiang-Xi, QIN Jiong, WU Xi-Ru. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Yang Y-L, Email: yanlingy@vip.sina.com)

Abstract: Leigh syndrome is a genetically heterogeneous disease caused by defects in enzymes involved in aerobic energy metabolism and the Krebs' cycle. Deficiency of pyruvate dehydrogenase complex E1 alpha subunit (*PDHA1*) is the common cause of Leigh syndrome. In this study, one Chinese case of *PDHA1* deficiency was reported. The patient was a boy with normal mental development, retarded motor development, general weakness, hypotonia and areflexia. Muscle histopathological findings suggested axonal peripheral neuropathy. Brain magnetic resonance imaging at 5 years of age revealed bilateral putamina lesions and periventricular white matter demyelination, supporting the diagnosis of Leigh syndrome. A C214T mutation in exon 3 of the *PDHA1* gene was detected. After the treatment of thiamin, coenzyme Q₁₀, L-carnitine and carbohydrates-restricted diet, his movement ability improved significantly. At present, the patient is 8 years old and has normal school life. *PDHA1* deficiency is an X-linked inherited metabolic disease, which shares various clinical manifestations and leads to difficult diagnosis. This patient predominantly presented with progressive weakness and was diagnosed by gene analysis. [Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(3): 216-219]

Key words: Leigh syndrome; Pyruvate dehydrogenase complex E1 α subunit (*PDHA1*); Weakness; Gene mutation

丙酮酸脱氢酶复合物位于线粒体基质, 是连接糖酵解和三羧酸循环的枢纽, 催化丙酮酸不可逆的转化成乙酰辅酶 A^[1,2]。丙酮酸脱氢酶复合物缺陷是最常见的线粒体呼吸链能量代谢障碍性疾病之一, 是原发性乳酸酸中毒的重要原因^[1,2]。丙酮酸脱氢酶复合物由三种酶和一种结合蛋白组成, 分别

是丙酮酸脱氢酶(E1)、二氢硫辛酸转乙酰化酶(E2)、二氢硫辛酸脱氢酶(E3)和 E3 结合蛋白^[1-3]。E1 是由 E1 α 和 E1 β 各两个单位组成的四聚体, X-连锁丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚单位 (pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit, *PDHA1*) 缺陷为导致丙酮酸脱氢酶复合物缺乏最常见的病因^[4-6], 但在我国研究甚少,

[收稿日期] 2007-01-25; [修回日期] 2007-03-01

[基金项目] 北京大学人类疾病基因研究中心科研基金 (2001-02)、国家自然科学基金面上项目 (30471832)、卫生部临床学科重点项目 (2001-0912) 资助。

[作者简介] 张尧, 女, 博士研究生。主攻方向: 神经遗传代谢病的诊断治疗。

[通讯作者] 杨艳玲, 研究员, 北京大学第一医院儿科, 邮编: 100034。

本文报告1例因PDHA1缺陷所导致的Leigh综合征患者。

1 概述

1.1 病因、发病机制与分子生物学研究现状

PDHA1基因缺陷导致丙酮酸脱氢酶复合物活性下降,丙酮酸代谢障碍,引起乳酸酸中毒、神经肌肉损害等一系列复杂的临床表现,其中部分患者表现为Leigh综合征。据国外文献报告^[1-3],PDHA1缺陷占Leigh综合征病因的10%左右。

PDHA1基因位于X染色体短臂22.1-22.2,是一个比较古老和进化上比较保守的基因,约起源于180万年前^[7,8],含有保守的硫辛酸焦磷酸盐结合区,全长17082 bp,包括11个外显子,全部的外显子及内含子剪接区遵循GT/AC原则^[7,8],国外已发现80多种突变^[8-10]。由于X染色体的随机失活,女性患者携带突变的X染色体和失活的染色体共存,导致在不同的组织突变和正常基因的表达量不同^[7,8,11],因此,女性患者的临床表现的轻重反映了残余丙酮酸脱氢酶复合物活性的多少,即细胞中正常E1 α 亚单位的表达比例的多少^[1-3]。严重受累的女性患者多表现为重度乳酸酸中毒,伴有脑部结构和功能异常^[1-3]。而男性患者所有的细胞均含有致病性的突变,丙酮酸脱氢酶复合物的活性的高低主要取决于突变致病性的高低。

1.2 临床表现

PDHA1缺陷患者临床表现复杂,不同的PDHA1基因突变可能导致不同的疾病表型,由于丙酮酸脱氢酶复合物残存活性的不同,患者个体差异很大,发病年龄可自胎儿时期至成人各个年龄时期,病情轻重及存活时间的长短取决于乳酸酸中毒的严重程度^[1,2,12]。早发患者中半数合并严重代谢性酸中毒和脑发育不全,早期死亡率高,诊断困难^[1,5,14]。一些婴儿期起病的患者在5岁之前发展为Leigh综合征,表现为发育迟缓、惊厥、无力、共济失调、脑性瘫痪等进行性神经系统病变,并伴有基底节和脑干损害^[1,15,16]。少数患者病情较轻,常于进食高碳水化合物食物、感染、腹泻后出现共济失调、无力,病情逐渐进展,多年后发展为Leigh综合征^[1,17]。近年来,一些研究发现肌张力不全也是PDHA1缺陷的常见表现,在婴儿期以后发病的患者中尤为多见^[1,2]。

女性患者临床表现较男性患者表现更具有表型一致性,女性患者多表现为相对静止性的脑病,表现为痉挛性双下肢或四肢瘫痪、癫痫,可伴有面部、脑

部或其他畸形。男性患者常表现为进行性病程,病情的严重程度与丙酮酸脱氢酶复合物缺陷的程度和基因突变类型相关^[1,2,15]。

1.3 诊断与鉴别诊断

1.3.1 临床表现 由于PDHA1缺陷缺乏特征性的临床症状与体征,临床诊断困难,对于原因不明乳酸酸中毒、Leigh综合征、共济失调、无力患者,应注意本病的可能。

1.3.2 生化分析 患者血液、脑脊液乳酸、丙酮酸升高,而乳酸与丙酮酸的比率正常。如果血液乳酸、丙酮酸正常,应进行脑脊液乳酸、丙酮酸的测定^[1,15,18]。为排除氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢病所导致的乳酸血症,可通过尿液有机酸分析或血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析进行鉴别诊断。

1.3.3 丙酮酸脱氢酶复合物活性的测定 患者皮肤成纤维细胞、淋巴细胞、肌肉细胞或成淋巴细胞丙酮酸脱氢酶复合物活性多显著降低,常为正常对照的20%~50%^[1,19]。

1.3.4 脑磁共振成像等影像学检查 男性患者多表现为脑发育不全、基底节和/或脑干对称性损害,部分患者可见典型Leigh综合征表现。一些轻型患者早期脑MRI表现正常,随着疾病的发展逐渐出现Leigh综合征改变^[1,3,14]。女性患者可见胼胝体发育不全或脑室的移位。也可见到其他移位,例如:卵圆核、小脑的浦肯野细胞和亚皮层的移位等^[1,3,14]。

1.3.5 PDHA1基因突变筛查 在PDHA1基因上发现突变,是本病确诊的可靠方法^[5,9,19]。

1.4 治疗

国外研究证实硫胺素(维生素B₁,每日100~300 mg/kg)对于部分PDHA1缺陷患者有效^[1,19]。硫胺素是丙酮酸脱氢酶复合物的辅酶之一,补充硫胺素可升高焦磷酸硫胺素水平,提高丙酮酸脱氢酶复合物活性^[1,19]。De Meirleir等^[13]建议硫胺素和二氯乙酸联合应用,认为可以达到最好的效果。Liu等^[20]发现左旋肉碱、硫辛酸有助于改善线粒体功能及神经系统症状。尚有研究^[21]发现生酮饮食可以使乳酸降低,改善患者症状,Wexler等^[21]认为早期开始生酮饮食、限制碳水化合物,可以改善神经系统症状,延长存活时间。

2 病例报告

2.1 临床经过

先症者,男,主因“运动发育落后、无力3年”于

4岁半时来院就诊。患儿为第一胎,母亲孕期合并妊娠高血压综合征,妊娠37周时因“胎心过快”经剖宫产出生。1岁内无明显异常。1岁后运动发育落后,智力正常。1岁8个月时能独走,四肢无力,易疲劳。2岁时发热两天,运动倒退,全身瘫软,不能独走。当地医院检查发现双侧跟腱与膝腱反射消失,血清肌酶水平正常,肌电图未见异常,疑“肌营养不良”。半月后患者体力逐渐恢复,但是步态不稳,呈鸭步状,病情波动,每于发热、感冒、腹泻时肌无力加重。3岁时复查肌电图,提示“神经性受损”,被怀疑“周围神经病”。4岁时出现双侧斜视,眼科检查未能明确病因。

家族史:患儿父母亲健康,非近亲婚配,双方家族中无神经、肌肉病病史。

体格检查:营养状态及体格发育良好,神志清楚,语言流利。心肺、肝脾检查未见异常。双眼内斜,无眼球震颤,瞳孔对光反射正常。步态不稳,鸭步,Gower征阳性,翼状肩,腹壁反射存在,四肢肌力下降,约IV级,肌张力降低,双侧肌腱反射消失,轻度足下垂,马蹄内翻足,巴氏征阴性。

2.2 实验室检查

血液、尿液常规化验未见异常,血清乳酸6.7 mmol/L(正常对照0.5~2.0 mmol/L),丙酮酸405 μ mol/L(正常对照30~100 μ mol/L),均显著增高。血清肌酸肌酶浓度正常。血清游离肉碱17.7 μ mol/L(34.6~56.6 μ mol/L),总肉碱37.1 μ mol/L(48.7~74.9 μ mol/L),显著降低,酯酰肉碱谱正常。尿液有机酸分析未见异常。

肌电图检查:四肢神经传导速度减慢,所检感觉神经均未引出反应,运动神经大致正常,双侧腓肠肌运动单位电位(MUP)时限明显延长,未见明显自发电位。

脑部MRI扫描:双侧苍白球和脑室周围白质T1像低信号和T2像高信号(图1),呈对称性异常,符合Leigh综合征改变^[1,3,22]。

左侧腓肠肌活检:I型与II型肌纤维呈群组化分布(图2),符合神经性损害。

基因分析:聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析线粒体基因3243、8993、8344位点未见突变^[23];细胞色素C氧化酶COXSURF1基因分析未见异常^[24,25];PDHA1基因筛查发现外显子3存在C214T纯合性突变,为致病突变^[26]。

2.3 诊断与治疗

患者临床表现、影像学特点符合Leigh综合征,经PDHA1基因分析结果证实为丙酮酸脱氢酶复合物

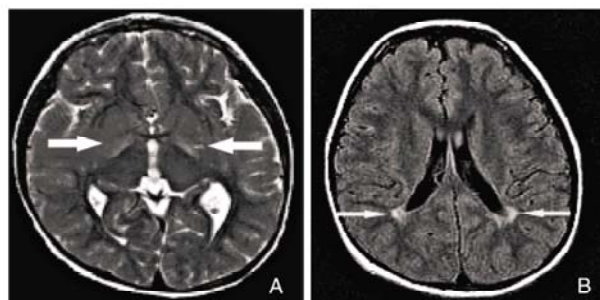


图1 PDHA1基因突变患者脑MRI成像。A:T2相显示双侧苍白球对称性高信号,符合Leigh诊断;B:T2相显示双侧脑室周围白质高信号。

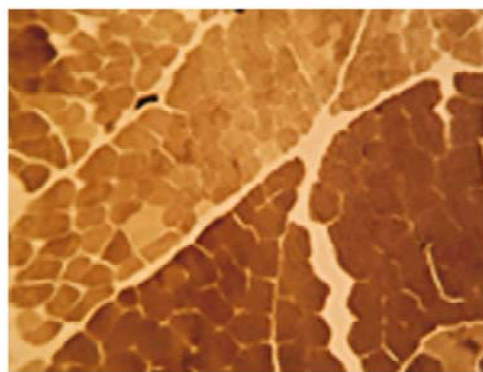


图2 PDHA1基因突变患者腓肠肌活检病理分析。ATP酶染色(pH 4.5),I型与II型肌纤维呈群组化分布,提示神经性损害。

缺陷。治疗以大剂量维生素B₁为主,90~300 mg/d,分3次口服,病情稳定时90 mg/d,发热、腹泻时增量至300 mg/d;左旋肉碱500 mg/d;辅酶Q₁₀20 mg/d;维生素C100 mg/d;维生素E100 mg/d;限制糖类、淀粉类等高碳水化合物食品,鼓励肉类、奶类及豆类食物,患者体力逐渐提高,运动功能进步显著。现在患儿8岁,已入学就读,学习成绩良好,体育活动能力较差,遇发热、感冒时仍有间断无力样发作,程度较治疗前减轻。

3 诊断思维

Leigh综合征,又称亚急性坏死性脑脊髓病,是儿童时期常见的线粒体病,导致进行性退行性脑肌病,病理特点为双侧基底节、丘脑、脑干对称性灶性坏死,临床表现为智力运动落后或倒退、视神经萎缩、共济失调、肌张力不全、无力、呼吸困难。迄今至少发现了6种酶缺陷可导致Leigh综合征,包括丙酮酸脱氢酶复合物、呼吸链复合物I~V缺陷。Leigh综合征遗传方式复杂,临床诊断困难,病因诊断需依赖线粒体呼吸链酶学或基因诊断^[1~3]。X连锁PDHA1缺陷是导致Leigh综合征的病因之一,

表型复杂,本患者通过 *PDHA1* 基因分析得到确诊,同时,*PDHA1* 基因分析结果也可为相关家系的遗传咨询和今后同胞的产前诊断提供帮助。

本文患者为婴儿期起病,表现为运动发育落后、无力,3岁时脑MRI扫描未见异常,4岁半时出现双侧苍白球对称性损害,符合 Leigh 综合征早期影像学特点。患者诊断过程曲折,曾被怀疑为“肌营养不良、脊肌萎缩症、周围神经病”等疾病。建议对于无力、间歇性加重的患者注意本症的可能。

4 评论

在 Leigh 综合征中,丙酮酸脱氢酶复合物缺陷是少数可以治疗干预的类型。本文患者通过 *PDHA1* 基因分析发现了致病突变,得到确诊,经过维生素 B₁、左旋肉碱、饮食等综合治疗后逐渐改善,生活质量显著提高。肌无力、高乳酸血症、脑基底节对称性损害是丙酮酸脱氢酶复合物缺陷较常见的表现之一。患者轻重不一,早期发现和干预治疗对于控制病情和改善预后有一定的帮助。

【参 考 文 献】

- [1] Munnich A, Rötig A, Cormier-Daire V, Rustin P. Clinical presentation of respiratory chain deficiency [M]. // The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, 2261-2274.
- [2] 张尧,杨艳玲,秦炯. 丙酮酸脱氢酶复合物缺陷与疾病[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(12): 956-958.
- [3] Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation [J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(5): 342-352.
- [4] Brown RM, Dahl HH, Brown GK. X-chromosome localization of the functional gene for the E1 alpha subunit of the human pyruvate dehydrogenase complex [J]. Genomics, 1989, 4(2): 174-181.
- [5] Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM, et al. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) α subunit gene (*PDHA1*) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency [J]. Hum Mutat, 2000, 15(3): 209-219.
- [6] Szabo P, Sheu KF, Robinson RM, Grzeschik KH, Blass JP. The gene for the alpha polypeptide of pyruvate dehydrogenase is X-linked in humans [J]. Am J Hum Genet, 1990, 46(5): 874-878.
- [7] Koike K, Ohta S, Urata Y, Kagawa Y, Koike M. Cloning and sequencing of cDNAs encoding alpha and beta subunits of human pyruvate dehydrogenase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(1): 41-45.
- [8] Johnson MT, Mahmood S, Hyatt SL, Yang HS, Soloway PD, Hanson RW, et al. Inactivation of the murine pyruvate dehydrogenase (*PDHA1*) gene and its effect on early embryonic development [J]. Mol Genet Metab, 2001, 74(3): 293-302.
- [9] Cameron JM, Levandovskiy V, Mackay N, Tein I, Robinson BH. Deficiency of pyruvate dehydrogenase caused by novel and known mutations in the E1 alpha subunit [J]. Am J Med Genet A, 2004, 131(1): 59-66.
- [10] Ito M, Huq AH, Naito E, Saijo T, Takeda E, Kuroda Y. Mutations in the gene for the E1 beta subunit: a novel cause of pyruvate dehydrogenase deficiency [J]. Hum Genet, 2004, 115(2): 123-127.
- [11] Brown RM, Brown GK. X chromosome inactivation and the diagnosis of X linked disease in females [J]. J Med Genet, 1993, 30(3): 177-184.
- [12] Robinson BH, MacMillan H, Petrova-Benedict R, Sherwood WG. Variable clinical presentation in patients with defective E1 component of pyruvate dehydrogenase complex [J]. J Pediatr, 1987, 111(4): 525-533.
- [13] De Meirleir L, Specola N, Seneca S, Lissens W. Pyruvate dehydrogenase E1 alpha deficiency in a family: different clinical presentation in two siblings [J]. J Inher Metab Dis, 1998, 21(3): 224-226.
- [14] De Meirleir L. Defects of pyruvate metabolism and the Krebs cycle [J]. J Child Neurol, 2002, 17 (Suppl 3): 3S26-3S33.
- [15] Lissens W, Vreken P, Barth PG, Wijburg FA, Ruitenbeek W, Wanders RJ, et al. Cerebral palsy and pyruvate dehydrogenase deficiency: identification of two new mutations in the E1alpha gene [J]. Eur J Pediatr, 1999, 15(10): 853-857.
- [16] Mellick G, Price L, Boyle R. Late-onset presentation of pyruvate dehydrogenase deficiency [J]. Mov Disord, 2004, 19(6): 727-729.
- [17] Livingstone IR, Gardner-Medwin D, Pennington RJ. Familial intermittent ataxia with possible X-linked recessive inheritance. Two patients with abnormal pyruvate metabolism and a response to acetazolamide [J]. J Neurol Sci, 1984, 64(1): 89-97.
- [18] Brown GK, Haan EA, Kirby DM, Scholem RD, Wraith JE, Rogers JG, et al. "Cerebral" lactic acidosis: defects in pyruvate metabolism with profound brain damage and minimal systemic acidosis [J]. Eur J Pediatr, 1988, 147(1): 10-14.
- [19] Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency [J]. J Neurol Sci, 2002, 201(1-2): 33-37.
- [20] Liu J, Atamna H, Kuratsune H, Ames BN. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites [J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 959: 133-166.
- [21] Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations [J]. Neurology, 1997, 49(6): 1655-1661.
- [22] 孙芳,戚豫,王丽,杨艳玲. Leigh 综合征的临床和分子遗传学研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 186-189.
- [23] 王朝霞,杨艳玲,张月华,袁云,戚豫,陈清棠. Leigh 综合征的线粒体 DNA 突变分析 [J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(1): 28-31.
- [24] 孙芳,杨艳玲,戚豫,宋金青,钱宁,王朝霞,等. SURF1 基因突变导致 Leigh 综合征家系 1 例 [J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 115-118.
- [25] 孙芳,杨艳玲,戚豫,王朝霞,袁云,宋金青,等. SURF1 基因 604G→C 杂合性错义突变所致 Leigh 综合征患儿的临床与分子遗传学研究 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(9): 560-564.
- [26] Chun K, MacKay N, Petrova-Benedict R, Robinson BH. Mutations in the X-linked E1 alpha subunit of pyruvate dehydrogenase leading to deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex [J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(4): 449-454.

(本文编辑:吉耕中)