doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.018

论著·病例分析

阵发性哭闹伴运动倒退 2 月余

文泳欣　王佳平　陈岩　包新华

（北京大学第一医院儿科，北京　100034）

1　病例介绍

患儿，男，6 个月 26 d，因阵发性哭闹伴运动倒退 2 月余于 2017 年 12 月 11 日入院。4.5 月龄时无诱因出现阵发性哭闹，初可安抚，按“肠痉挛”处理后好转 2~3 d，继之哭闹增多，精神差，肢体运动减少。6 月龄时，患儿整天哭闹，伴姿势异常，表现为头后仰、双手后伸，似角弓反张样，不易安抚，并出现眼神呆滞，不喜笑，竖头不稳，不能翻身，四肢活动少。当地完善头颅 MRI（淄博市中西医结合医院，2017 年 11 月 8 日）示双侧豆状核、丘脑、中脑、小脑半球、皮层下白质对称性长 T1 长 T2 信号，T2 Flair 高信号（图 1A）。2017 年 11 月 13 日于我科门诊就诊，考虑 Leigh 综合征及生物素 – 硫胺素反应性基底节病（biotin-thiamine responsive basal ganglia disease, BTBGD），嘱口服硫胺素 10 mg/(kg·d)、生物素 1 mg/(kg·d) 及“鸡尾酒疗法”（辅酶 Q10、左卡尼汀、多种维生素等），建议完善基因检测。服药后患儿精神好转，为进一步诊治收入我科。

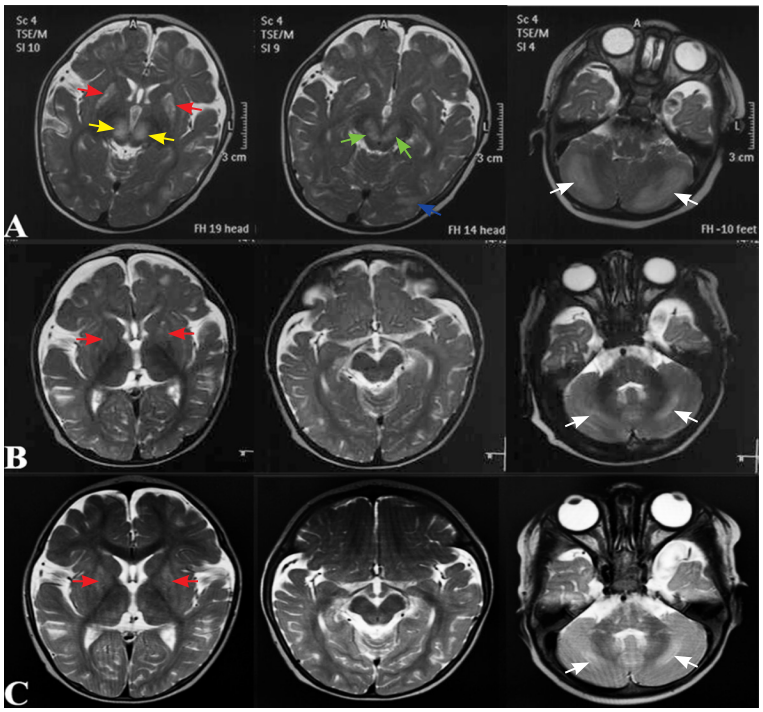

图 1　生物素 – 硫胺素反应性基底节病患儿头颅 MRI　A：6 月龄时双侧豆状核（红色箭头）、丘脑内侧（黄色箭头）、中脑（绿色箭头）、小脑半球（白色箭头）、皮层下白质（蓝色箭头）对称性的 T2WI 高信号；B：7 月龄时原病灶较前明显减少，双侧壳核（红色箭头）、小脑半球（白色箭头）T2WI 信号略增高；C：1 岁时双侧壳核（红色箭头）、小脑半球（白色箭头）病变较 7 月龄时未见明显变化。

［收稿日期］2018-12-13；［接受日期］2019-02-13
［作者简介］文泳欣，女，硕士研究生。
［通信作者］包新华，女，主任医师，教授。Email：zwhang@pku.edu.cn。

患儿系第 1 胎第 1 产，足月顺产，出生时无窒息史，出生体重 3.85 kg，新生儿期无病理性黄疸。早期发育基本正常：3 月龄抬头，4 月龄翻身。既往体健，已接种卡介苗、乙肝疫苗、百日咳疫苗、脊髓灰质炎疫苗。父母体健，非近亲婚配，家族中无遗传疾病史。

入院查体：体重 10.2 kg（+1.4 SD），身高 76 cm（+2.5 SD），生命体征平稳，易激惹，皮肤毛发无异常，心肺腹无异常。头围 44 cm，颅神经无异常，四肢肌力 V 级，肌张力阵发性增高，腱反射对称引出，踝阵挛阴性，病理征（–），脑膜刺激征（–）。

辅助检查：血乳酸、血氨、肝肾功能、心肌酶正常。脑脊液常规和生化正常。血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析及尿有机酸分析未见异常。腹部彩超示肝、脾轻度肿大，肠胀气。视频脑电图示双侧枕、颞区不对称，左侧 θ 活动、尖形慢波发放。Gesell 发育量表示适应性、大运动、精细运动、个人社交评价为轻度落后，语言为边缘状态。

2　诊断思维

6 个月 26 d 男性患儿，以阵发性哭闹伴运动倒退就诊，起病前无明显诱发因素，表现为易激惹、精神反应差、运动倒退及角弓反张样锥体外系受累等亚急性脑病症状。发病初期头颅 MRI 示双侧豆状核、中脑、小脑对称性异常信号灶。结合患儿的临床表现及影像学特点初步怀疑 Leigh 综合征及 BTBGD，即予生物素、硫胺素及“鸡尾酒疗法”治疗。药物治疗 20 多天后，患儿精神状态好转。Leigh 综合征除了典型的影像学改变外，常伴有血、脑脊液乳酸及丙酮酸水平的升高，而本例患儿血乳酸、血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿有机酸分析、脑脊液常规和生化等均未发现异常。故考虑患儿为 BTBGD 可能性大，但 Leigh 综合征发作间期血液及脑脊液生化检查可正常，故不能完全排除 Leigh 综合征。因此建议进一步行全外显子组测序协助诊断，若全外显子组测序阴性，可完善线粒体核基因检测排除线粒体脑病。由于 SLC19A3 基因调控序列突变也可致病，故仍无法明确致病突变时可考虑全基因组测序寻找病因。

BTBGD 对生物素、硫胺素治疗反应好，及时治疗后颅内病变可减轻甚至消失，而 Leigh 综合征对生物素、硫胺素治疗无反应。需经生物素、硫胺素治疗后定期复查头颅 MRI 观察颅内病变情况也有助诊断。

3　进一步检查

签署知情同意后，抽取患儿及其家长外周静脉血各 2 mL，提取基因组 DNA，采用高通量测序仪（Illumina Nextseq500）进行全外显子组测序，并进一步行 Sanger 测序验证。结果显示患儿 SLC19A3 基因存在复合杂合变异，分别为 c.950G>A（p.G317E）和 c.962C>T（p.A321V），前者遗传自父亲，后者遗传自母亲（图 2）。外显子组整合（Exome Aggregation Consortium, ExAC）数据库、千人基因组及 dbSNP 数据库均未见报道。应用 SIFT、PolyPhen-2、Mutation Taster 对这两个位点变异进行致病性预测，均为有害突变。

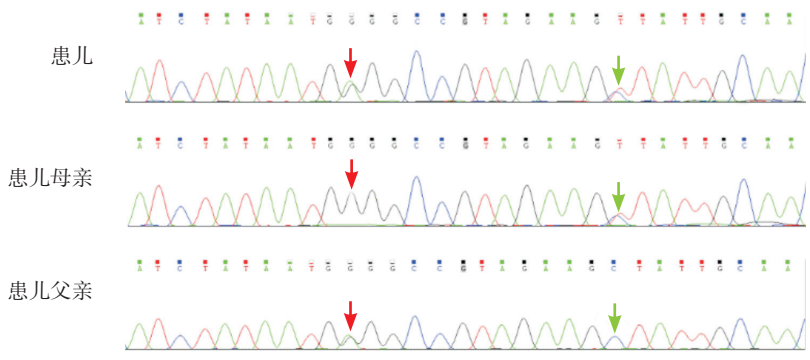

图 2　患儿及其父母 SLC19A3 基因 Sanger 测序图　患儿 SLC19A3 基因存在 c.950G>A（红色箭头）和 c.962C>T（绿色箭头）复合杂合突变，其父母分别为 c.950G>A 和 c.962C>T 变异的携带者。突变位点如箭头所示。

入院 5 d 后（硫胺素、生物素治疗 1 月后），复查头颅 MRI（7 月龄）示病变显著改善，双侧壳核、小脑半球 T2WI 信号略增高（图 1B），双侧额部少量硬膜下积液。

4 诊断及确诊依据

诊断：生物素－硫胺素反应性基底节病（BTBGD）。依据：（1）亚急性起病，起病初期表现为易激惹、精神反应差、运动倒退及角弓反张样锥体外系受累症状；（2）起病初期头颅 MRI（6 月龄）有特异性表现：双侧豆状核、中脑、小脑半球、皮层下白质对称性异常信号灶，尤其是双侧丘脑内侧对称性病变；（3）对硫胺素、生物素治疗反应好；（4）SLC19A3 基因存在 2 个复合杂合突变。

5 临床经过

入院后继续予口服大剂量硫胺素 30 mg/(kg·d)、生物素 1 mg/(kg·d) 及“鸡尾酒疗法”治疗，复查头颅 MRI 提示病变明显改善（图 1B）。入院 9 d 后，患儿精神明显好转，哭闹渐减少，眼神较前灵活，笑容、四肢活动增多，竖头稳，翻身可，异常姿势消失，予出院。

2018 年 6 月（1 岁 12 d）复查头颅 MRI 未见新病变，双侧壳核、小脑半球病变较 7 月龄时无明显变化（图 1C）。头围 46 cm，无异常姿势，可独坐，尚不稳，能独站，尚不能独走，有“baba”的发音。嘱其继续口服硫胺素和生物素治疗，并进行康复训练。2018 年 10 月（1 岁 5 月）行电话随访，患儿行康复训练后进步明显：精神反应可，独坐稳，会匍匐爬行，扶着栏杆能快速行走，有“baba”、“mama”的发音，但主动发音少。嘱其继续目前治疗并定期复查头颅 MRI 观察颅内病变情况。

6 讨论

BTBGD 也称为硫胺素代谢障碍综合征 2（thiamine metabolism dysfunction syndrome-2, THMD2），是一种少见的常染色体隐性遗传的神经代谢障碍性疾病，由 Ozand 等人于 1998 年首次报道 [1]。BTBGD 发病率不详，Ferreira 等人 [2] 曾根据美国人群全基因组测序数据推算 BTBGD 的发病率为 1/215 000，按此发病率估算我国约有 6 500 名患者。迄今为止，国内仅 1 例 BTBGD 女婴的报道 [3]，生后 35 d 起病，以易激惹、阵发性哭闹为首发症状。至 2018 年 12 月，国外共报道 151 例 BTBGD 患者 [1-2,4-41]（男性 79 例，女性 72 例），发病年龄为 18 日龄 ~15 岁，平均发病年龄为 7 岁。BTBGD 可发生在各个种族，以沙特阿拉伯人居多，占已报道病例的 54%（82/152）。既往文献指出，BTBGD 患者父母近亲婚配的发生率高达 50%[7]。

2005 年，Zeng 等 [42] 首次揭示 SLC19A3 为该病的致病基因。SLC19A3 定位于 2q36.3，编码硫胺素转运体 2（thiamine transporter 2, THTR2）。在中东患者中，SLC19A3 基因 c.1264A>G（p.T422A）为最常见的致病突变。在已报道的病例中，SLC19A3 的错义突变、无义突变、缺失、重复均可导致 BTBGD 的发生，以错义突变最为多见。本文报道的 SLC19A3 基因复合杂合突变是既往文献未报道的突变位点，拓展了 SLC19A3 基因突变谱。此外，SLC19A3 调控区突变也可导致此病的发生 [16,37]，故在临床上高度怀疑 BTBGD 而全外显子组测序或包含 SLC19A3 基因的靶向测序未发现可疑致病突变时，应考虑 SLC19A3 全基因组测序进行确诊。

硫胺素是生物体内多种生化反应的重要辅助因子，主要参与能量代谢及核酸、脂质、抗氧化物和神经递质的合成。硫胺素由 THTR1（由 SLC19A2 基因编码）或 THTR2 转运进入胞质 [43]，并通过硫胺素焦磷酸激酶 1（thiamine pyrophosphokinase 1, TPK1）转化为有活性的硫氨素焦磷酸（thiamine pyrophosphate, TPP）。TPP 是细胞质中转酮醇酶的辅助因子，参与磷酸戊糖途径。此外，TPP 由线粒体硫胺素焦磷酸载体（由 SLC25A19 基因编码）转运至线粒体，在线粒体中 TPP 作为以下 3 种酶复合物的辅助因子，在能量代谢等生物反应中发挥重要作用 [44]：（1）丙酮酸脱氢酶，参与三羧酸循环；（2）α- 酮戊二酸脱氢酶，参与三羧酸循环；（3）支链 α- 酮酸脱氢酶，参与 3 种支链氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸）的分解代谢。因此，SLC19A2、SLC19A3 和

SLC25A19 基因突变，可导致相应的硫胺素转运载体功能异常，都会引起体内硫胺素代谢障碍（图 3）。

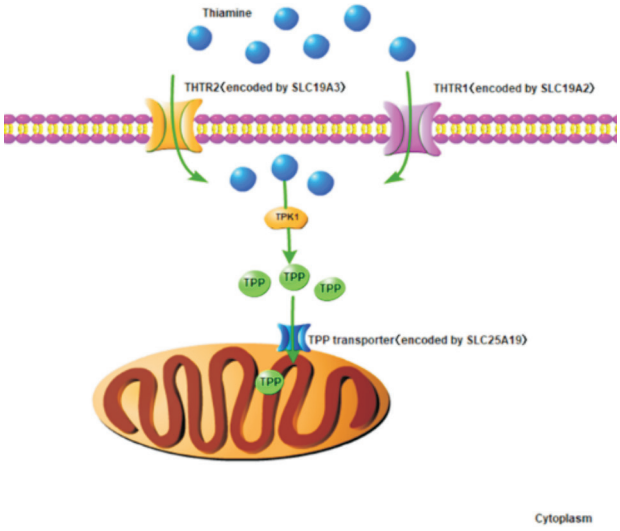

图 3　硫胺素代谢通路　硫胺素主要通过 THTR1 或 THTR2 转运至细胞质，经 TPK1 转化为 TPP，TPP 通过线粒体 TPP 转运体进入线粒体。[THTR1] 硫胺素转运体 1；[THTR2] 硫胺素转运体 2；[TPK1] 硫胺素焦磷酸激酶 1；[TPP] 硫胺素焦磷酸。

根据临床表现及发病年龄的不同，将 BTBGD 分为 3 型 [45]：（1）儿童起病的 BTBGD：为最常见的表型，平均发病年龄为 7 岁，接近半数的病例发病年龄在 3~7 岁。常以亚急性脑病起病，表现为精神反应差、易激惹、构音障碍、吞咽困难，可伴有核上性面神经瘫痪及眼外肌麻痹症，如不及时治疗，病情可发展为严重的齿轮样强直、肌张力障碍、癫痫、四肢瘫痪，甚至死亡。急性期头颅 MRI 表现为基底节（尾状核和壳核）、小脑、皮层、皮层下白质水肿。（2）婴儿早期起病的 Leigh 样综合征或不典型的婴儿痉挛：① Leigh 样综合征：通常在生后 3 个月内起病，表现为喂养困难、呕吐、急性脑病及严重的乳酸酸中毒。头颅 MRI 可见 Rolandic 区周围、双侧壳核及丘脑内侧核信号异常，MRS 可见乳酸峰。此型患者大部分对生物素、硫胺素治疗不敏感，早期死亡；②不典型婴儿痉挛：此型患者常于生后 1~2 个月出现神经系统症状如易激惹、角弓反张，并于 2~11 个月出现不典型婴儿痉挛表现，脑电图常为多灶性棘波，但无高度失律，此型预后差。（3）成年起病的 Wernicke's 样脑病：此型仅见 2 例日本男性报道，发病年龄在 10~20 岁，表现为癫痫持续状态、复视、眼球震颤、上睑下垂、眼肌麻痹及共济失调，头颅 MRI 示双侧丘脑内侧及导水管周围灰质异常信号。此型患者对大剂量的硫胺素治疗反应好。

BTBGD 是一种可治性神经代谢性疾病，大部分患者对硫胺素、生物素治疗反应好。硫胺素的跨膜转运方式有主动转运和被动扩散两种。当浓度低于 2 mmol/L 时，硫胺素的跨膜运输依赖于主动转运，即需要载体进行跨膜运输。而硫胺素浓度足够高时，可通过被动扩散方式进行转运 [13]。因此，大剂量补充硫胺素可提高其被动扩散的效率，以代偿 THTR2 的功能缺陷。生物素对本病的治疗作用尚不明确，有文献报道给予适量生物素治疗能够缓解临床症状，其可能的机制：一方面生物素是多种线粒体能量代谢所需酶复合物（包括丙酰辅酶 A、丙酮酸羧化酶和 3- 甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶）的辅助因子 [45]，大剂量的生物素可激活这些酶复合物的活性，从而在一定程度上代偿硫胺素缺乏所导致的能量代谢紊乱。另一方面，组蛋白的生物素酰化修饰可以调节 SLC19A3 基因的表达，已有研究表明 SLC19A3 基因表达依赖于生物素的水平，大剂量生物素可能会上调 SLC19A3 基因的表达，通过提高产物的表达来增强其保留的部分功能 [7,44,46]。总之，大剂量硫胺素是 BTBGD 治疗的关键，生物素可能对病情的缓解有一定的作用。推荐剂量为硫胺素 10~40 mg/(kg·d)，生物素 1~10 mg/(kg·d)[45]，患者需终生用药，但在病情稳定后，硫胺素及生物素的剂量可酌情减低。

7　结语

BTBGD 是一种可治性遗传性疾病，早期发现、及时给予特异性治疗，患者有望获得较好预后。目前国内发现的两例 BTBGD 患者发病年龄均较早，以易激惹、阵发性哭闹为首发症状，发病后病情进行性加重，予硫胺素、生物素治疗后病情明显好转。因此，临床工作中若高度怀疑患者为 BTBGD 时，应及早给予硫胺素、生物素治疗，同时进行相关基因检测以明确诊断。

［摘要］ 患儿，男，4.5 月龄发病，表现为易激惹、运动倒退、角弓反张样姿势。头颅 MRI 示双侧豆状核、丘脑、中脑、小脑半球对称性异常信号。基因检测发现患儿 SLC19A3 基因存在复合杂合突变：c.950G>A(p.G317E) 和 c.962C>T(p.A321V)，前者遗传自父亲，后者遗传自母亲。生物信息学分析提示两者均为有害突变。予生物素、硫胺素和“鸡尾酒疗法”治疗后病情好转，1 月后头颅 MRI 示病变显著改善。该患儿最终确诊为生物素 – 硫胺素反应性基底节病（BTBGD）。BTBGD 是一种可治性的常染色体隐性遗传性疾病，早期应用硫胺素、生物素治疗可获得满意的疗效。 ［中国当代儿科杂志，2019，21（4）：399–404］

［关键词］ 生物素 – 硫胺素反应性基底节病；SLC19A3 基因；硫胺素转运体；婴儿

Paroxysmal crying and motor regression for more than two months in an infant

WEN Yong-Xin, WANG Jia-Ping, CHEN Yan, BAO Xin-Hua. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Bao X-H, Email: zwhang@pku.edu.cn)

Abstract: The patient was a male who was found to be abnormal at the age of 4.5 months. He presented with irritability, motor regression and opisthotonus. Brain MRI revealed bilateral abnormality in the lentiform nucleus, thalamus, deutocerebrum and cerebellar hemispheres. Novel compound heterozygous mutations of SLC19A3 gene, c.950G>A(p.G317E) and c.962C>T(p.A321V), were found in the patient. Further study showed that c.950G>A was inherited from his father and c.962C>T came from his mother. Using bioinformatics software analysis, both of the mutations were found to be harmful. His symptoms were improved remarkably after biotin, thiamine and “cocktail” therapy. One month later a brain MRI revealed that the lesions in basal ganglia and cerebellar hemispheres were improved. The patient was definitely diagnosed with biotin-thiamine responsive basal ganglia disease (BTBGD). BTBGD is a treatable autosomal recessive disease and early administration of biotin and thiamine may lead to clinical improvement. **[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 399-404]**

Key words: Biotin-thiamine responsive basal ganglia disease; SLC19A3 gene; Thiamine transporter; Infant

［参 考 文 献］

[1] Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity[J]. Brain, 1998, 121(Pt 7): 1267-1279.

[2] Ferreira CR, Whitehead MT, Leon E. Biotin-thiamine responsive basal ganglia disease: identification of a pyruvate peak on brain spectroscopy, novel mutation in SLC19A3, and calculation of prevalence based on allele frequencies from aggregated next-generation sequencing data[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(6): 1502-1513.

[3] 张培元，刘晓军，张玉琴．小婴儿生物素 – 硫胺素反应性基底节病一例 [J]. 中华儿科杂志，2018, 56(6): 462-464.

[4] Adhisivam B, Mahto D, Mahadevan S. Biotin responsive limb weakness[J]. Indian Pediatr, 2007, 44(3): 228-230.

[5] Alfadhel M, Almuntashri M, Jadah RH, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 83.

[6] Bindu PS, Noone ML, Nalini A, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a treatable and reversible neurological disorder of childhood[J]. J Child Neurol, 2009, 24(6): 750-752.

[7] Algahtani H, Ghamdi S, Shirah B, et al. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: catastrophic consequences of delay in diagnosis and treatment[J]. Neurol Res, 2017, 39(2): 117-125.

[8] Aljabri MF, Kamal NM, Arif M, et al. A case report of biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease in a Saudi child: is extended genetic family study recommended?[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(40): e4819.

[9] Bin Saeedan M, Dogar MA. Teaching neuroimages: MRI findings of biotin-responsive basal ganglia disease before and after treatment[J]. Neurology, 2016, 86(7): e71-e72.

[10] Bubshait DK, Rashid A, Al-Owain MA, et al. Depression in adult patients with biotin responsive basal ganglia disease[J]. Drug Discov Ther, 2016, 10(4): 223-225.

[11] Debs R, Depienne C, Rastetter A, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease in ethnic Europeans with novel SLC19A3 mutations[J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 126-130.

[12] Distelmaier F, Huppke P, Pieperhoff P, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a treatable differential diagnosis of Leigh syndrome[J]. JIMD Rep, 2014, 13: 53-57.

[13] Eichler FS, Swoboda KJ, Hunt AL, et al. Case 38-2017. A 20-year-old woman with seizures and progressive dystonia[J]. N Engl J Med, 2017, 377(24): 2376-2385.

[14] El-Hajj TI, Karam PE, Mikati MA. Biotin-responsive basal ganglia disease: case report and review of the literature[J]. Neuropediatrics, 2008, 39(5): 268-271.

[15] Fassone E, Wedatilake Y, DeVile CJ, et al. Treatable Leigh-like encephalopathy presenting in adolescence[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: 200838.

[16] Fløtnes I, Sztromwasser P, Haugarvoll K, et al. Novel SLC19A3 promoter deletion and allelic silencing in viotin-thiamine-responsive basal ganglia encephalopathy[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149055.

[17] Kassem H, Wafaie A, Alsuhibani S, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: neuroimaging features before and after

treatment[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(10): 1990-1995.

[18] Schänzer A, Döring B, Ondrouschek M, et al. Stress-induced upregulation of SLC19A3 is impaired in biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease[J]. Brain Pathol, 2014, 24(3): 270-279.

[19] Serrano M, Rebollo M, Depienne C, et al. Reversible generalized dystonia and encephalopathy from thiamine transporter 2 deficiency[J]. Mov Disord, 2012, 27(10): 1295-1298.

[20] Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: clinical, radiologic, and genetic findings[J]. Neurology, 2013, 80(3): 261-267.

[21] Alfadhel M, Al-Bluwi A. Psychological assessment of patients with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease[J]. Child Neurol Open, 2017, 4: 2329048X17730742.

[22] Gerards M, Kamps R, van Oevelen J, et al. Exome sequencing reveals a novel Moroccan founder mutation in SLC19A3 as a new cause of early-childhood fatal Leigh syndrome[J]. Brain, 2013, 136(Pt 3): 882-890.

[23] Gowda VK, Srinivasan VM, Bhat M, et al. Biotin thiamin responsive basal ganglia disease in siblings[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(2): 155-157.

[24] Haack TB, Klee D, Strom TM, et al. Infantile Leigh-like syndrome caused by SLC19A3 mutations is a treatable disease[J]. Brain, 2014, 137(Pt 9): e296.

[25] Kevelam SH, Bugiani M, Salomons GS, et al. Exome sequencing reveals mutated SLC19A3 in patients with an early-infantile, lethal encephalopathy[J]. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1534-1543.

[26] Kohrogi K, Imagawa E, Muto Y, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing[J]. J Hum Genet, 2015, 60(7): 381-385.

[27] Kono S, Miyajima H, Yoshida K, et al. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(17): 1792-1794.

[28] Muthusamy K, Ekbote AV, Thomas MM, et al. Biotin thiamine responsive basal ganglia disease–a potentially treatable inborn error of metabolism[J]. Neurol India, 2016, 64(6): 1328-1331.

[29] Ortigoza-Escobar JD, Serrano M, Molero M, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 92.

[30] Pérez-Dueñas B, Serrano M, Rebollo M, et al. Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency[J]. Pediatrics, 2013, 131(5): e1670-e1675.

[31] 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.

[32] Pronicki M, Piekutowska-Abramczuk D, Jurkiewicz E, et al. Neuropathological characteristics of the brain in two patients with SLC19A3 mutations related to the biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease[J]. Folia Neuropathol, 2017, 55(2): 146-153.

[33] Schwarting J, Lakshmanan R, Davagnanam I. Teaching neuroimages: biotin-responsive basal ganglia disease[J]. Neurology, 2016, 86(17): e184-e185.

[34] Sremba LJ, Chang RC, Elbalalesy NM, et al. Whole exome sequencing reveals compound heterozygous mutations in SLC19A3 causing biotin-thiamine responsive basal ganglia disease[J]. Mol Genet Metab Rep, 2014, 1: 368-372.

[35] Tabarki B, Alfadhel M, AlShahwan S, et al. Treatment of biotin-responsive basal ganglia disease: open comparative study between the combination of biotin plus thiamine versus thiamine alone[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(5): 547-552.

[36] Tonduti D, Invernizzi F, Panteghini C, et al. SLC19A3 related disorder: treatment implication and clinical outcome of 2 new patients[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(2): 332-335.

[37] Whitford W, Hawkins I, Glamuzina E, et al. Compound heterozygous SLC19A3 mutations further refine the critical promoter region for biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease[J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2017, 3(6). pii: a001909.

[38] Yamada K, Miura K, Hara K, et al. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 171.

[39] Ygberg S, Naess K, Eriksson M, et al. Biotin and thiamine responsive basal ganglia disease–a vital differential diagnosis in infants with severe encephalopathy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(3): 457-461.

[40] Kamasak T, Havalı C, İnce H, et al. Are diagnostic magnetic resonance patterns life-saving in children with biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease?[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(6): 1139-1149.

[41] Mir A, Alhazmi R, Albaradie R. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease–a treatable metabolic disorder[J]. Pediatr Neurol, 2018, 87: 80-81.

[42] Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3[J]. Am J Hum Genet, 2005, 77(1): 16-26.

[43] Ganapathy V, Smith SB, Prasad PD. SLC19: the folate/thiamine transporter family[J]. Pflugers Arch, 2004, 447(5): 641-646.

[44] Brown G. Defects of thiamine transport and metabolism[J]. J Inherit Metab Dis, 2014, 37(4): 577-585.

[45] Alfadhel M, Tabarki B. SLC19A3 gene defects sorting the phenotype and acronyms: review[J]. Neuropediatrics, 2018, 49(2): 83-92.

[46] Rodriguez-Melendez R, Zempleni J. Regulation of gene expression by biotin (review)[J]. J Nutr Biochem, 2003, 14(12): 680-690.

（本文编辑：王颖）