

1 例NDUFA1 基因突变所致Leigh 综合征及家系报道

刘楠,邢岩,张洁

关键词 Leigh 综合征;NDUFA1 基因突变;视神经萎缩;线粒体复合物I
中图分类号 R741;R741.02;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210198
本文引用格式:刘楠,邢岩,张洁. 1 例NDUFA1 基因突变所致Leigh 综合征及家系报道[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(6): 369-371.

作者单位
航空总医院神经
内科
北京 100012
收稿日期
2021-09-03
通讯作者
张洁
drzhangjie361@
126.com

Leigh 综合征(Leigh syndrome, LS)是一种由于线粒体氧化磷酸化障碍所导致的严重退行性脑病。NADH/辅酶 Q 氧化还原酶复合体(线粒体复合物 I)是线粒体呼吸链中最大的复合酶,至少包含 45 个亚基,其中 38 个核编码基因、7 个线粒体编码基因^[1]。其结构域呈 L 型,中央部嵌入线粒体内膜,周围部游离在线粒体基质中^[2,3]。线粒体复合物 I 缺陷是导致线粒体疾病的最常见原因^[4],约占呼吸链缺陷疾病的 1/3^[5],且临床表现形式不同。本研究回顾分析 1 例因 NDUFA1 基因突变所致 Leigh 综合征患儿的临床以及影像学、神经电生理和血清学特点,并对该患儿及其家系成员进行基因筛查,以提高临床医师对本病的认识及早期识别,现报告如下。

1 病例资料

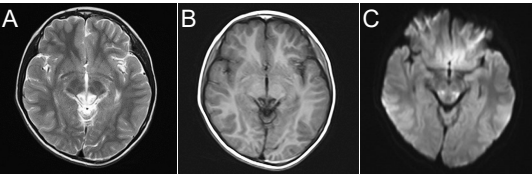
先证者患儿,男,足月顺产;患儿父母身体健康,非近亲结婚。出生后患儿无智能障碍,无喂养困难、营养不良,无精神发育迟滞,无全身强直-阵挛发作。患儿 5 岁起病,表现为运动功能低下、易饥饿,经常感冒。7 岁出现双眼视力下降,视物成双,重影上下排列。神经系统查体:高级智能检查基本正常,双眼注视左右可见细小不持续眼震,向上下方注视重影,四肢肌力 5 级,四肢肌张力稍低,四肢腱反射对称引出,双侧病理征阴性。双侧高弓足。眼底检查提示视神经萎缩,测眼压右眼 15 mmHg,左眼 17 mmHg,测视力双眼 0.2,散瞳后视力不提高。

患儿静态(晨起安静状态下)血清乳酸 3.7 mmol/L ↑(正常值 0.5 ~ 2.2 mmol/L)。生化全项:谷丙转氨酶 50.3 U/L ↑(正常值 0 ~ 40 U/L),谷草转氨酶 44.5 U/L ↑(正常值 0 ~ 40 U/L)。快速血气(安静未吸氧状态下)分析示 PH 7.37,氧分压 66 mmHg,二氧化碳分压 35 mmHg,氧饱和度 92%,实际碳酸氢盐 25.4 mmol/L。肾功能、心功能正常。血氨水平正常。血清和尿的丙酮酸、丙酮酸脱氢酶水平正常。脑脊液检查:清亮透明,测压 265 mmH₂O,脑脊液生化、常规、细胞学、Torch、免疫筛查未见明显异常。

神经电生理检查:视觉诱发电位双侧 P₁₀₀ 波峰时限延长,脑干听觉诱发电位双侧波形分化欠佳,双侧 V 波波幅减低,提示病变在脑干。四肢周围神经传

导检查基本正常。患者家属拒绝肌肉活检,故未进行呼吸链酶活性检查。

头颅核磁示双侧视神经略细,信号增高,符合视神经萎缩改变。头颅增强核磁共振:病变主要位于双侧中脑导水管周围,呈长 T₁长 T₂信号影,DWI 呈稍高信号,但病灶内可见不均匀信号影,DWI 呈稍高信号,增强不显影,见图 1。

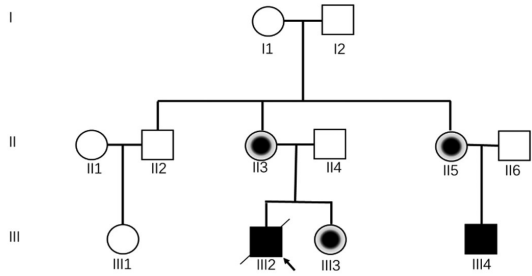


注:(A)T₂WI;(B)T₁WI;(C)DWI;病变主要位于双侧中脑导水管周围,呈长 T₁长 T₂信号影,DWI 呈稍高信号,但病灶内可见不均匀信号影

图1 患儿头部核磁影像

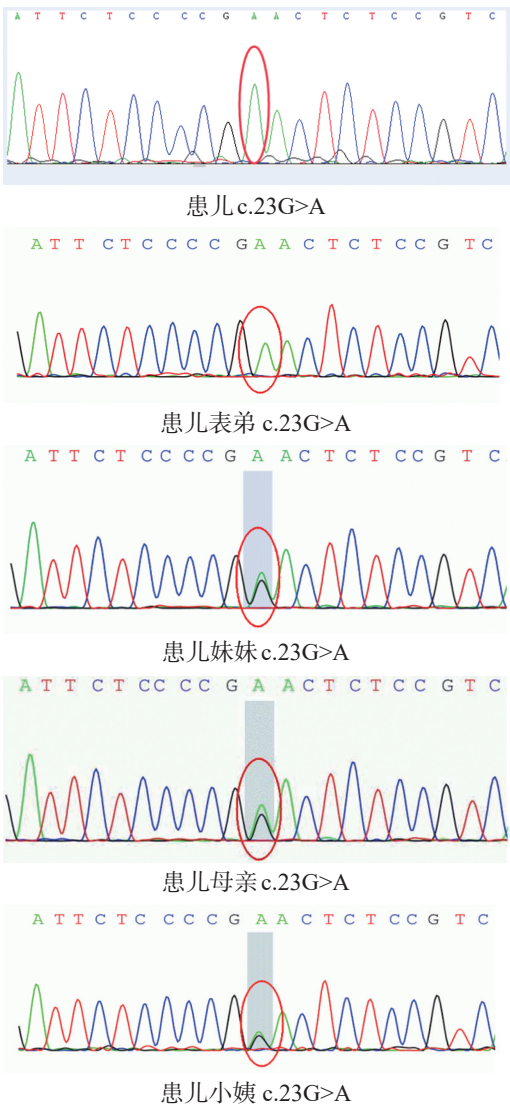
经家属同意并签字后采集患儿、患儿妹妹及父母亲静脉血 2 mL,通过 Sanger+二代测序测序验证,结果示患儿(III2)X 染色体 NDUFA1 基因存在半合子错义突变,c.23G>A,位于外显子 1,密码子转录时导致甘氨酸编码为谷氨酸。目标区覆盖度 99.4%,目标区平均深度 143.61,目标区平均深度>20x 比例 98.8%。患儿表弟(III4)此位点亦存在半合子突变,现年 5 岁,目前未出现相应临床症状,未完善影像学 and 实验室等检查。同一代中患儿妹妹(III3)存在杂合突变。患儿的母亲(II3)、小姨(II5)均存在杂合突变,见图 2、3。

患儿 8 岁时出现肺部感染,最终因急性呼吸窘迫综合征死亡。



注:粗箭头所指为先证者(III2),其中先证者和表弟是 p.G8E 氨基酸错义突变的半合子,先证者的母亲、妹妹、小姨是该突变的杂合。

图2 先证者的家系血缘谱



注:患儿、表弟均为X染色体NDUFA1基因外显子1的23位点发生G>A的半合子错义突变,患儿母亲、妹妹及小姨该位点发生杂合突变

图3 NDUFA1基因检测结果

2 讨论

线粒体复合物I核结构基因(nDNA)突变是复合物I酶缺乏的最常见原因,其相关的临床表现和体征多种多样。核孤立性复合物I不足Leigh综合征是一种高度致死性线粒体脑病,临床表现复杂。本文涉及的是NDUFA1基因突变,该基因突变为X染色体显性遗传(XD),一个突变点即可致病。女性是否发病与X染色体的失活情况有关。

Leigh综合征是儿童中最常见的线粒体病之一,按起病年龄分为新生儿型、经典婴儿型及少年型^[6]。少年型常在儿童期隐匿起病,常经过一段较长时间的静止期后,在10余岁时突然出现急性或亚急性恶化,迅速进展至昏迷及严重呼吸抑制,最终死亡。结合本例报道我们认为该患者为少年型。国外文献报道儿童期发病的Leigh综合征眼部表现与患儿的基因型和表型之间的相关性提示,斜视(40.9%)是最常见的眼部表现,其次是色素性视网膜病变(22.5%),视神经萎缩(22.5%),上睑下垂(15.9%)

和眼球震颤(13.6%)^[7],提示儿童Leigh综合征眼部症状可以为首发症状,本例患儿与文献报道相一致。但是结合本例患者系NDUFA1基因突变,在“Pubmed、Web of Science 和SinoMed”数据库中查找到的相关报道甚少。直至今日,国际上仅有6例患者病例报道与该基因突变相关,见表1、2。

NDUFA1目前已报道的基因突变位点共有5个,主要集中在线粒体复合物I相关位点。与以往所报道病例相比较,本例患者早期无精神行为发育迟滞、无肌阵挛癫痫、无舞蹈手足徐动等表现,而是以视力下降为主要就诊原因。本例患者报道的氨基酸突变位点与病例1、2患者相同,且该病例的p.G8E突变位点目前HGMDpro数据库未见报道。

从原核到真核生物都发现有NDUFA1基因的同源序列,说明该基因有进化上的保守性^[8]。NDUFA1大概是由外显子可编码区的45个氨基酸组成,该多肽链可能延伸到线粒体内外膜间^[9],该基因也可能延长至55个氨基酸^[10]。Zhuchenko和研究团队^[11]认为前25个氨基酸是组成NDUFA1编码的跨膜蛋白的疏水N端区域。Daniel^[12]研究并报道了p.G8R突变位于MWFE(NDUFA1蛋白,也是以它的前4个氨基酸命名的)的疏水N端,该基因突变使得在线粒体内膜中的MWFE蛋白转入和定向功能受到影响。结合本文基因筛查结果显示也是8号氨基酸突变,因此我们认为该基因突变也会导致MWFE蛋白转入和定向受限,有待于今后进一步的研究。另外,NDUFA1位于线粒体复合物I中央部和周围部的中间,也恰恰位于ND6亚基的边缘。因此,UDUFA1可能会影响线粒体DNA(mtDNA)编码相关亚基,使线粒体复合物I合成缺陷^[13]。

由于线粒体疾病受到核编码基因和线粒体基因双重影响,有学者^[13]认为该类疾病是存在“自发性的”特点,不遵循孟德尔定律,也不遵循母系遗传。因而导致其临床表现、实验室检查指标等异质性,加大了对明确诊断的难度。值得一提的是目前全外显子组基因测序技术可帮助临床迅速查找致病基因。应用二代测序技术,我们在中国患者人群中首次发现该突变基因并得到其家系结果。未来我们将在正常人群中进行该突变的筛查,进一步研究该突变在中国人群中与西方人群多态性和致病性异同。

Leigh综合征目前尚无有效的治疗方法,既往确诊多依靠死亡后病理分析。随着分子生物学研究的进步,很多患者可以通过外周血或组织基因分析获得诊断。本研究通过对1例Leigh综合征患者及其家系的基因分析,扩大了NDUFA1基因的临床表型,并提供了该基因突变所致疾病的影像学表现和神经电生理结果。随着对本病认识水平提高,能够做出早期诊断、治疗,并可积极进行产前诊断,减轻患儿及家庭负担。

参考文献

[1] Carroll J, Fearnley IM, Shannon RJ, et al. Analysis of the subunit composition of complex I from bovine heart mitochondria[J]. Mol Cell Proteomics, 2003, 2: 117-126.
[2] Sazanov LA, Peak-Chew SY, Fearnley IM, et al. Resolution of the membrane domain of bovine complex I into subcomplexes: implications for the structural organization of the enzyme[J]. Biochemistry, 2000, 39:

表1 6例NDUFA1基因突变病例相关流行病学及临床特点

病例	文献作者	发表时间	性别	发病年龄	临床表现	乳酸水平	头颅MRI	肌活检	转归	死亡年龄
1	Daniel	2007	男	4个月	生长发育迟滞;轴性肌张力下降;垂直和旋转眼震;手足徐动症	血清升高	双侧丘脑、大脑脚、脑干病变	(-)	心肺衰竭	14个月
2	Daniel	2007	男	9个月	精神运动迟滞;舞蹈手足徐动症	不详	双侧壳核、尾状核、脑干	不详	心肺衰竭	19个月
3	Daniel	2007	男	6个月	精神运动迟滞;语言功能发育延迟;肌张力障碍;肌阵挛	不详	小脑萎缩,齿状核明显	(-)	死亡	10岁
4	Potluri	2009	男	4岁	语言功能发育延迟;全身强直阵挛发作;视网膜色素变性;痴呆;失语;共济失调	血清正常;脑脊液正常	中脑萎缩	不详	死亡	35岁
5	Potluri	2009	男	18个月	精神运动迟滞;肌张力障碍;共济失调;双下肢肌阵挛;双耳感音性耳聋;认知障碍	血清升高;脑脊液正常	不详	不详	死亡	30岁
6	Uehara	2014	男	5个月	肌张力障碍;眼震;癫痫	血清升高	双侧中脑	不详	死亡	5岁

表2 NDUFA1基因突变相关位点

病例	碱基突变位点	外显子	氨基酸突变(简写)
1	22G>C	1	Gly8Arg(G8R)
2	22G>C	1	Gly8Arg(G8R)
3	111G>C	2	Arg37Ser(R37S)
4	94G>C	1	Gly32Arg(G32R)
5	94G>C	1	Gly32Arg(G32R)
6	55C>T	1	Pro19Ser(P19S)
7	127T>C	2	Tyr43His(Y19H)

7229-7235.
[3] Hirst J, Carroll J, Fearnley IM, et al. The nuclear encoded subunits of complex I from bovine heart mitochondria[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1604: 135-150.
[4] Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2: 342-352.
[5] Kirby DM, Crawford M, Cleary MA, et al. Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder[J]. Neurology, 1999, 52: 1255-1264.

[6] Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children[J]. Pediatr Neurol, 2008, 38: 305-313.
[7] Han J, Lee YM, Kim SM, et al. Ophthalmological manifestations in patients with Leigh syndrome[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99: 528-535.
[8] Yadava N, Houchens T, Potluri P, et al. Development and characterization of a conditional mitochondrial complex I assembly system [J]. J Biol Chem, 2004, 279: 12406-12413.
[9] Zhuchenko O, Wehnert M, Bailey J, et al. Isolation, mapping, and genomic structure of an X-linked gene for a subunit of human mitochondrial complex I[J]. Genomics, 1996, 37: 281-288.
[10] Yadava N, Scheffler IE. Import and orientation of the MWFE protein in mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase[J]. Mitochondrion, 2004, 4: 1-12.
[11] Chen R, Fearnley IM, Peak-Chew SY, et al. The phosphorylation of subunits of complex I from bovine heart mitochondria[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 26036-26045.
[12] Daniel FM, Cristina U, Roel S, et al. X-linked NDUFA1 gene mutations associated with mitochondrial encephalomyopathy[J]. Ann Neurol, 2007, 61: 73-83.
[13] Potluri P, Davila A, Ruiz-Pesini E, et al. A novel NDUFA1 mutation leads to a progressive mitochondrial complex I-specific neurodegenerative disease[J]. Mol Genet Metab, 2009, 96: 189-195.

(本文编辑:唐颖馨)