

MPV17基因突变相关线粒体 DNA耗竭综合征2例

北京清华长庚医院
王丽旻

一、病例介绍

病例1:

- 患儿内蒙籍，男（弟弟），因“眼黄、尿黄3月”于2014-12-24第1次入院
- 入院查体：身高62cm、体重6.5kg。面部肌肉松弛，皮肤、巩膜轻度黄染。肝脏肋下4cm可触及，剑突下5cm可触及，边锐、质中。双下肢肌肉松弛，四肢肌力减低（肌力4级）
- 2014-09-10出生，出生时身长52cm，体重2.6kg
- 辅助检查：Tbil 40.2 $\mu\text{mol/L}$ ，ALT 38U/L，AST 73U/L，Glu 2.9mmol/L，血乳酸5.65mmol/L，AFP 20000 $\mu\text{g/L}$ 。血氨31.7 $\mu\text{mol/L}$ 。甲、乙、丙、戊型肝炎阴性，巨细胞病毒（CMV）、EB病毒（EB）DNA均阴性。铜蓝蛋白正常

一、病例介绍

- 腹部超声：中-重度脂肪肝
- 心脏超声：未见明显异常
- 血氨基酸、游离肉碱、酯酰肉碱谱质分析：十八碳烯酰肉碱增高
- 肝脏病理：肝细胞弥漫性肿胀，中度大小泡混合性脂肪变性，轻度肝细胞及毛细胆管淤胆、胆栓，部分肝细胞内色素颗粒沉着，散在点灶状坏死，肝细胞凋亡易见，肝窦内少量分叶核白细胞浸润，汇管区扩大，纤维组织增生，少量炎细胞浸润，轻度界面炎

一、病例介绍

- 基因结果：MPV17基因3个杂合突变：C. 152~148缺失GTCCG缺失移码、C. 263T>Ap. Lys88Met、C. 265T>Ap. Met89Leu。其母亲C. 263T>Ap. Lys88Met、C. 265T>Ap. Met89Leu杂合突变，其父亲C. 152~148缺失GTCCG缺失移码突变
- 外周血线粒体DNA结果236.248拷贝数（参考值>400拷贝数）
- 6月龄随访时因生长落后查：生长激素16.74 $\mu\text{g/L}$ （正常参考值0.094~6.29 $\mu\text{g/L}$ ），胰岛素样生长因子-1<25ng/mL（正常参考值49~327ng/mL）

一、病例介绍

- 诊断： **MPV17基因突变相关线粒体DNA耗竭综合征**
- 治疗： 予免乳糖饮食、加强营养： 深度水解蛋白配方粉、免乳糖奶粉等喂养，避免低血糖。
药物： 左卡尼汀口服，补充B族维生素、维生素C和辅酶Q10等。
- 随访： 6月龄身高64cm (P3)、体重6.8kg (<P3)。9月龄： 不能翻身和独坐，身高68cm (<P3)、体重6.8kg (<P3)。 肝功异常(ALT波动在 42-117u/L, AST波动在 115-228u/L)， 腹部超声提示中重度脂肪肝。

一、病例介绍

病例2:

- 患儿（哥哥），因“眼黄、尿黄2年余” 2012-09-12首诊。
- 2009-11-02出生。出生时身高50cm，体重2.4kg
- 入院查体：身高86cm（<P3），体重11.5kg（<P3）。面部肌肉松弛，皮肤、巩膜黄染，移动性浊音阳性，不能独立行走，需扶立。四肢肌力（3级）减低
- 辅助检查：Alb 23g/L，TBil 112.7 $\mu\text{mol/L}$ ，ALT 62U/L，AST 112U/L，Glu 2.7mmol/L，血乳酸5.16mmol/L，血氨61.7 $\mu\text{mol/L}$ 。AFP 10307 $\mu\text{g/L}$ 。凝血活动度27.4%。铜蓝蛋白正常。甲乙丙戊型肝炎病毒学检查阴性，CMV-IgM、EBV-IgM、CMVDNA、EBVDNA均阴性。血氨基酸、游离肉碱、酯酰肉碱质谱分析：乙酰肉碱、丙二酰肉碱、丁酰肉碱、羟丁酰肉碱、十八碳烯酰肉碱等多种酯酰肉碱增高。B超提示肝硬化合并腹水。
- 2013年5月死亡。

二、文献

- 线粒体DNA耗竭综合征 (MDS) 是由于基因突变引起线粒体DNA数量减少的一类常染色体隐性遗传病。目前报道的基因突变可导致肌病型MDS，脑肌病型MDS，脑肝型MDS，神经胃肠型MDS四种临床型。DGUOK、POLG、C10orf2或MPV17基因突变多表现为肝脑型。脑肝型MDS有2种表现形式：严重的新生儿或婴儿期起病的肝性脑病和婴儿期发病的脊髓小脑性共济失调。
- MPV17基因突变相关的线粒体DNA耗竭综合征 (MDS) 主要表现：幼儿期(6个月前)或儿童期(5岁前)以低血糖发病、进行性肝衰竭、肝功能异常联合进行性感觉运动神经轴索性病变(经典型)。颅脑MRI表现为脑白质病变，脑干下部网状结构及脊髓区域的异常。肝组织学主要表现为肝细胞肿胀、脂肪微泡变性、肝周及肝门细胞纤维化。
- MDS诊断需结合临床表现、生化代谢、组织病理学分析、影像学检查及呼吸链复合体检测，确诊需线粒体DNA检测。

二、文献

- MDS预后很差，患儿常在婴儿期或儿童早期死亡。
- 目前尚无有效的治疗方法，主要为对症治疗。加强喂养管理，预防低血糖可延缓病情进展。有报道琥珀酸或辅酶Q10与富含脂质食物可改善病情，但实际疗效均不明显。
- 近年来对于DGUOK、MPV17及POLG基因突变所致肝衰竭可进行肝脏移植以改善患者生存质量及延长寿命，但若患者有明显的肌张力障碍、运动发育迟缓及眼球震颤等症状，则不能进行肝脏移植。
- 其后见MPV17基因突变相关MDS的19例文献报道

19例MPV17变异患者临床、生化、细胞和分子学检查结果

家庭	性别	临床表现	发病年龄	结局	MPV17变异	肝脏MtDNA拷贝数/对照组	肌肉或肝脏病理	肝脏或肌肉呼吸链功能
1	女	肌张力减低,进展性肝脏疾病,凝血功能障碍,低血糖,发育延迟,血乳酸增高	4.5个月	死亡(6.5个月)	c.62T>G (p.Leu21Arg),纯合	未做	未做	未做
2	女	喂养困难,生长迟缓,发育迟滞,进行性肝脏疾病,血乳酸增高,呕吐	出生	死亡(12个月)	c.67G>C(p.ALa23Pro), c.135缺失A (p.Glu45Aspfs*8)	14%	肌肉:正常,肝脏:大部分肝细胞微泡或大泡改变,纤维化,炎症	肌肉:正常,肝脏:复合物IV减低
3	女	宫内发育迟缓,喂养困难,低血糖,生后血酪氨酸升高,血乳酸增高,发育延迟,肌张力减低,进行性肝功能衰竭,脑病	出生	死亡(4个月)	c.107A>C (p.Gln36Pro),纯合	5%	肝脏:小叶结构紊乱,肝细胞严重损伤	肌肉正常
4	女	进展性周围神经病变所致神经系统疾病,进展性肝病	5岁	存活(8.5岁)	c.121C>T (p.Arg41Trp),纯合	40%	肌肉:正常,肝脏:肝细胞微泡脂肪变性,局灶性纤维化	肌肉、肝脏正常
	女	进展性肝衰竭,生长迟缓,角膜疤痕,进展性神经系统疾病	出生	死亡(4.25岁)	c.121C>T (p.Arg41Trp)纯合	未做	肌肉:正常,肝脏:肝硬化	未做
	男	进展性周围神经病变所致神经系统,进展性肝衰竭,肝性脑病,15月龄时肝移植,移植后15个月因神经系统、肾脏衰竭死亡	出生	死亡(2.5岁)	未做		肝脏:巨细胞肝炎,出血性坏死,局灶性脂肪变性	未做
5	男	喂养困难,低血糖,生长迟滞,血乳酸增高,脑病,进行性肝功能衰竭	3.5个月	死亡(4个月)	c.130C>T(p.Gln44*),纯合	未做	肌肉:脂肪浸润,肝脏:脂肪浸润	肌肉:复合物I、II+III、IV减低
	女	呼吸急促,低血糖,生长迟滞,血乳酸增高,脑病,进行性肝功能衰竭	出生	死亡(7.5个月)	c.130C>T(p.Gln44*),纯合	未做	未做	未做
6	男	生长迟滞,肝脏疾病,3岁时肝移植,渐进性脱髓鞘性周围神经病,甲状腺功能减退症,生长激素严重缺乏	5个月	存活(11.5岁)	c.191C>G (p.Pro64Arg), c.293C>T (p.Pro98Leu)	21%	肌肉:小的脂肪变。肝脏:脂肪变性,大量线粒体变形	肌肉:复合物I、IV减低,肝:复合物IV减低
7	男	新生儿黄疸,生长迟滞,肌张力减低,小头畸形,进展性肝病,血乳酸增高,视网膜色素沉着	2个月	死亡(5个月)	c.278A>C (p.Gln93Pro)纯合	未做	肝脏:肝细胞肿胀,肝静脉周围可见糖原核,纤维化,微泡性脂肪变性,汇管区炎	未做
8	女	喂养困难,轻度肌张力减低,黄疸,肝功能障碍,凝血功能障碍,血乳酸增高	2个月	死亡(16个月)	c.278A>C (p.Gln93Pro)纯合	11%	肝脏:胆汁淤积,巨细胞肝炎,广泛的汇管区之间的桥接纤维化	未做
9	女	喂养困难,生长迟滞,肌张力减低,微妙的面部畸形,低血糖,胆汁淤积性黄疸,中央肾上腺皮质功能减退,进行性肝病	2个月	死亡(8个月)	c.278A>C (p.Gln93Pro)纯合	未做	肝脏:大泡和微泡性脂肪变性,枯否细胞轻度铁沉积	肌肉:复合物I、III、IV减低
	女	新生儿黄疸,生长迟滞,肌张力减低,呕吐,进展性肝病,血乳酸增高,视网膜色素沉着	出生	存活(6个月)	c.278A>C (p.Gln93Pro)纯合	未做	未做	未做
10	男	生长迟滞,发育延迟,肌张力减低,肝脏疾病,胆汁淤积,血乳酸增高	4个月	存活(14个月)	c.279+1G>T纯合	5%	肝脏:大泡和微泡脂肪变性,小胆管的胆汁淤积,汇管区纤维化和纤维间隔形成	未做
11	女	核黄疸,甲状腺功能减退,生长迟滞,发育延迟,肌张力减低	2.5个月	死亡(3岁)	c.461+1G>C纯合	未做	肝脏:片状的肝细胞嗜酸性坏死和单个细胞	肌肉:复合物I、II+III、IV减低
12	男	体重增长落后,低血糖,生长迟滞,肌张力减低,微妙的畸形,进行性肝功能衰竭,脑肌病	2个月	死亡(4个月)	外显子3-8缺失,纯合	14%	肌肉:广泛纤维萎缩,小角纤维。肝脏:胆汁淤积和脂肪变	未做
	女	4月龄开始快速进展性肝衰竭	出生	存活(5个月)	外显子3-8缺失,纯合	未做	未做	未做
13	男	体重增长落后,低血糖,高乳酸,生长迟滞,肌张力减低,微妙的畸形	出生	存活(9个月)	C.152~148缺失 GTCCG、C.263T>A (p.Lys88Met)、C.265T>A (p.Met89Leu)	未做	肝脏:肝细胞肿胀,大泡和微泡性脂肪变性,胆汁淤积,汇管区纤维化	未做
	男	体重增长落后,低血糖,高乳酸,生长迟滞,肌张力减低,微妙的畸形,凝血功能障碍,进展性肝硬化	出生	死亡(3.5岁)	未做	未做	未做	未做