

成人苯丙酮尿症 1 例家系分析并文献复习

任丹 于蕾 李航 温瑶 郑文旭

【中图分类号】 R747.9    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2023)02-0204-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.016

苯丙酮尿症(Phenylketonuria, PKU)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,主要由于苯丙氨酸代谢异常导致疾病发生。中国的平均发病率约为 1/11000,表现为南方地区低,北方地区高的特点,根据基因突变的不同分为经典型 PKU 和非经典型 PKU,分别由苯丙氨酸羟化酶(Phenylalanine hydroxylase, PAH)基因和四氢生物喋呤(Tetrahydrobiopterin, BH4)基因突变引起。患者在新生儿期常无明显症状,随年龄增长出现智力障碍、癫痫发作等神经系统症状。本研究主要介绍 1 例成人苯丙酮尿症及其家系,同时对相关文献进行复习,以提高临床医生对此病的认识。

1 临床资料

2020 年 7 月 13 日就诊于大连市友谊医院的成人苯丙酮尿症患者 1 例及其家系,共 4 代,18 个成员(图 1),其中患病者 2 人,携带者 2 人。4 例研究对象特征见表 1。

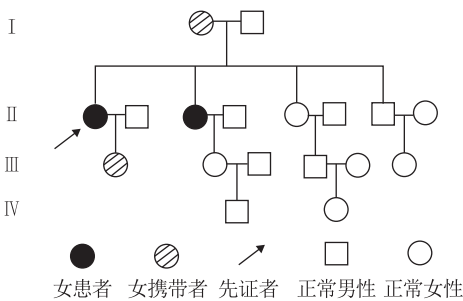


图 1 患者家系

病例 1,先证者,56 岁,女,主要表现为 1 年前出现记忆力减退,逐步出现生活能力减退;8 个月前患者无法自行吃饭,偶有肢体不自主抖动,起床翻身费力,伴走路不稳,上述症状逐步进展加重,约 3 个月前无法上下楼,站立不稳,跌倒数次,伴有精神萎靡、反应迟钝、间断胡言乱语、大小便失禁。既往史:丈夫车祸去世后(19 年前)出现精神行为异常,外院诊断精神分裂症,服用利培酮早 0.5 mg、晚 1.5 mg,阿普唑仑晚 0.4 mg。个人史及家族史:否认 CO 中毒史。家族中 1 人皮肤白皙、头发淡黄色,无临床症状。婚育史:丧偶,育有 1 女,智力减退。查体:皮肤白,头发颜色呈黄色,神经系统查体:反应迟钝,智能检查无法配合,颅神经大致正常,双上肢近端肌力 4 级,远端肌力 3 级,双下肢肌力 4 级、四肢肌张

力增高、腱反射(++),双侧病理征(+),共济及感觉检查不合作,颈强。辅助检查:头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI) + 磁共振动脉造影(Magnetic resonance angiography, MRA) + 磁共振弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)显示双侧颞枕顶叶改变(图 2~3)。头部电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)显示双侧苍白球钙化,脑白质脱髓鞘改变(图 4);血同型半胱氨酸 36  $\mu\text{mol/L}$ 、甲状旁腺激素 94.42  $\text{pg/mL}$ ;血尿质谱分析可见血中苯丙氨酸、苯丙氨酸与酪氨酸比值显著增高,尿中苯乙酸、苯乳酸、苯丙酮酸增高,提示高苯丙氨酸血症可能。基因检查显示该患者 PAH 基因外显子 7 及 12 存在错义突变(c.1301C>A),均为杂合突变,已报道为致病突变。患者成人苯丙酮尿症诊断明确,嘱患者低苯丙氨酸饮食,维生素 B6、叶酸片、甲钴胺调节同型半胱氨酸,治疗 3 个月后患者来院复查,症状无明显加重及缓解。

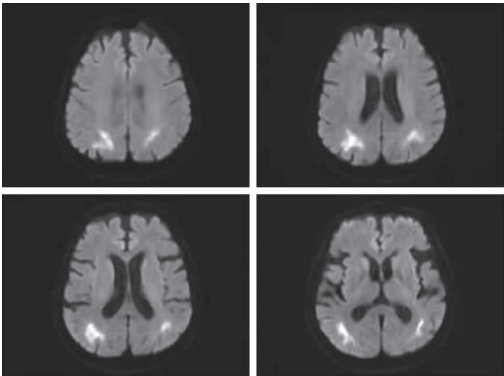


图 2 患者头部 DWI 表现

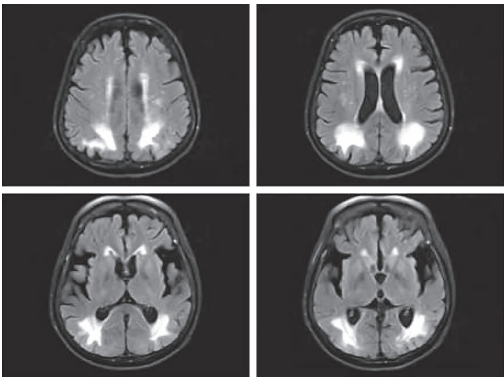


图 3 患者头部 MR T<sub>2</sub>液体衰减翻转恢复序列(Fluid-attenuated inversion recovery, Flair)表现

表 1 4 例研究对象的特征

病例	性别	年龄 (岁)	主要 表现	体格检查	头核磁 共振表现	质谱分析	基因检查	治疗	预后
病例 1	女	56	精神症状	认知功能下降,肌力减退, 肌张力高,病理征阳性	双侧顶枕叶 病变	高苯丙氨酸 血症	PAH 外显子 7、12 突变	低苯丙氨酸饮食、 B6、叶酸、甲钴胺	症状无明显 变化
病例 2	女	65	肢体不自 主抖动	肌力减退,肌张力高	未完善	高苯丙氨酸 血症	无	低苯丙氨酸饮食、 多巴丝肼片	症状无明显 变化
病例 3	女	87	双下肢无 力	肌力减退,肌张力高	双侧侧脑室 后角脱髓鞘	未完善	PAH 外显子 7 突变	多巴丝肼片	症状无明显 变化
病例 4	女	33	智力减退	认知功能下降	未完善	无异常	PAH 外显子 7 突变	无治疗	症状无明显 变化

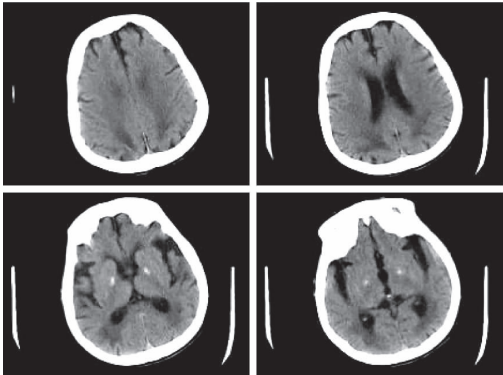


图 4 患者头部 CT 表现

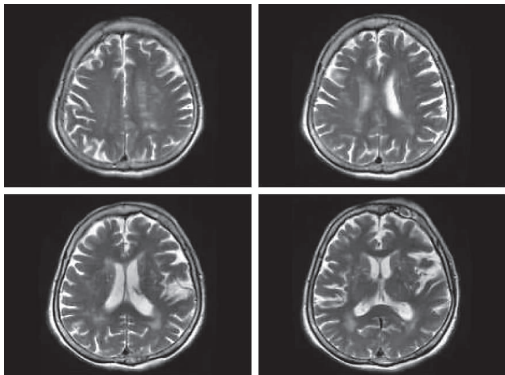


图 5 患者母亲头部 MR T<sub>2</sub> 表现

病例 2, 先证者姐姐, 65 岁, 约 5 年前出现左侧肢体不自主抖动, 自觉上下肢同时出现, 病情逐渐进展, 约 3 年前出现右侧肢体不自主抖动, 伴行走迟缓, 于外院诊断“帕金森病”, 给予“多巴丝肼片”治疗, 症状未见明显好转。查体: 双下肢肌力 4 级, 四肢肌张力增高, 右侧 Chaddock 征阳性, 余查体大致正常。血尿质谱分析血中苯丙氨酸、苯丙氨酸与酪氨酸比值显著增高, 尿中苯乙酸、苯乳酸、苯丙酮酸增高, 提示高苯丙氨酸血症可能。患者未完善影像学检查及基因检测无法明确颅内病变情况及基因型, 但考虑结合患者血尿分析明显异常, 提示患者苯丙氨酸代谢异常, 考虑为成人苯丙酮尿症患者。

病例 3, 先证者母亲, 87 岁, 主要表现为双下肢无力, 行动缓慢 10 余年, 下颌抖动 4 年。查体: 双耳听力下降, 双下肢肌力 4 级, 四肢肌张力增高, 四肢腱反射(+) , 余查体大致正常。头部核磁共振检查显示双侧侧脑室后角旁对称性脱髓鞘病变(图 5)。基因检测 PAH 基因外显子 7 存在杂合突变(c. 728G>A), 与先证者其中 1 个突变基因吻合, 提示先证者的部分致病基因由其母亲遗传获得。该病例虽未完善血尿质谱分析检查, 但基因检测为杂合子, 并非纯合子及复合杂合子, 故诊断为携带者。

病例 4, 先证者女儿, 33 岁, 未婚, 儿童时期发现智力减退, 生活自理尚可, 无工作能力。神经内科查体: 智能减退, 余未见确切阳性定位体征。患者未完善影像学资料, 基因检查可见 PAH 基因外显子 7 存在杂合突变(c. 728G>A), 与先证者其中 1 个突变基因吻合, 提示该基因由先证者遗传所得。血尿质谱分析未见明显异常, 提示该患者为苯丙酮尿症

基因携带者, 而并非患者。

成人 PKU 可以精神症状为首发表现, 易误诊为精神类疾病。其中认知功能及椎体外系表现较常见。成人 PKU 患者大多治疗效果不明显, 病情无法逆转。

### 2 讨论

PKU 是一种遗传代谢性疾病, 遗传方式为常染色体隐性遗传; 儿童及青少年起病常见, 成人期尤其是 30 岁以上起病患者相对较少; 主要由苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷引起, 也有少部分由四氢生物喋呤(BH4)缺乏引起, 其中 PAH 缺乏称为经典型 PKU, BH4 缺乏称为非经典型 PKU。有研究表明, 我国北方发病率较南方地区高, 但也有部分研究表明由 BH4 缺乏导致的 PKU 南方地区更多见, 尤其是广东及台湾地区。正常苯丙氨酸在体内通过苯丙氨酸羟化酶及其辅酶四氢生物喋呤的作用下生成酪氨酸。该病主要发病机制为 PAH 基因或 BH4 基因异常, 进而导致苯丙氨酸不能正常转变为酪氨酸。体内蓄积的苯丙氨酸经苯丙氨酸转氨酶的作用下经转氨基作用生成苯丙酮酸、苯乙酸等, 并从尿中排出。患者的临床表现主要为智力低下、精神症状及皮肤毛发改变、易合并癫痫、易激惹等。其中苯丙氨酸对丙酮酸脱羧酶有抑制作用, 导致髓鞘形成过程中能量供应不足, 髓鞘形成异常, 影像学可见对称性脑白质病变, 其中较常见部位为侧脑室后角顶枕叶白质, 严重者可累及颞叶及额叶, 其中 CT 上表现为低信号; MR 上呈现为长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号, DWI 为高信号提示弥散受限, 其中 T<sub>2</sub> Flair 高信号最为明显。在诊断

(下转第 209 页)

- WAKE-UP trial[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(6): 641-649.
- [19] Zivanovic Z, Gubi M, Vlahovic D, et al. Patients with acute lacunar infarction have benefit from intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(2): 435-440.
- [20] Dodds JA, Xian Y, Sheng S, et al. Thrombolysis in young adults with stroke; findings from get with the guidelines-stroke[J]. Neurology, 2019, 92(24): e2784-e2792.
- [21] He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 285.
- [22] Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign; a meta-analysis[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(3): 193-201.
- [23] Owusu-Guha J, Guha A, Miller PE, et al. Contemporary utilization patterns and outcomes of thrombolytic administration for ischemic stroke among patients with cancer[J]. Int J Stroke, 2021, 16(2): 150-162.
- [24] Inohara T, Liang L, Kosinski AS, et al. Thrombolytic therapy in older acute ischemic stroke patients with gastrointestinal malignancy or recent bleeding[J]. Eur Stroke J, 2020, 5(1): 47-55.
- [25] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2022, 400(10346): 104-115.
- [26] Khatri P. Intravenous thrombolysis before thrombectomy for acute ischaemic stroke[J]. Lancet, 2022, 400(10346): 76-78.
- [27] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4·5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2022, 400(10346): 116-125.
- [28] Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke; meta-analysis of 5 randomized trials[J]. Stroke, 2019, 50(8): 2156-2162.
- [29] Warach SJ, An DL, Milling TJ. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(11): 3440-3451.
- [30] Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(6): 511-519.
- [31] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2022, 400(10347): 161-169.
- [32] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2022, 92(3): 349-357.

(2022-10-19 收稿)

(上接第 205 页)

方面主要依靠临床表现、家族史、质谱分析及基因检测。本病目前尚无治愈方法,早期严格限制饮食可明显改善患者的预后。所以,早发现、早预防是本病最主要的处理措施。若家庭成员中有确定的 PAH 基因致病变异,那其配偶婚前应完善 PAH 基因筛查,若为杂合子,那应进行产前诊断。有研究表明,在未明确诊断时只要血中苯丙氨酸水平 $>360\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,即应开始治疗,在明确分型后应尽快选择相应的治疗方案。对于经典型 PKU,主要预防措施为控制食物中苯丙氨酸的摄入,儿童应给予相应的配方奶粉;对于非经典型 PKU,在控制饮食的前提下还可补充 BH<sub>4</sub>、左旋多巴及 5-羟色胺。大部分患者早期及时干预可以达到正常人水平,但有研究表明在 PKU 基因型相同的兄弟姐妹中即便相同的饮食控制,脑内苯丙氨酸水平也存在个体差异,这些变异与脑白质异常的程度和患者的智力得分显著相关,这考虑与血脑屏障苯丙氨酸个体转运特点不同有关。同时也有部分研究发现,20 岁左右的患者中断治疗后仍出现临床症状,这提示终身饮食治疗在本病治疗过程中的重要性。

本研究中该先证者主要以精神症状为首发症状,同时出现认知功能改变并呈进行性加重,平衡障碍,有肌张力障碍等锥体外系表现;患者皮肤及毛发改变明显;有明确的家族史;头部核磁共振检查显示双侧对称顶枕叶脱髓鞘改变,CT 检查显示双侧苍白球钙化,实验室检查示多项代谢指标水平异常,符合遗传代谢病改变。有文献报道,苯丙酮尿症为常染色体隐性遗传,患病个体为纯合子或复合杂合子。本研究中该患者父亲因早逝无法明确基因型,但先证者存在两处杂合突变,

而其母亲及女儿致病基因与先证者其中之一基因相同,提示先证者两处杂合突变位于不同的两条染色体上,不同的外显子突变形成不同的等位基因,故先证者为复合杂合子;其母亲基因检测为杂合子,考虑为携带者;其姐姐未完善基因检测,但血尿质谱分析提示高苯丙氨酸血症,提示苯丙氨酸代谢异常,故考虑为成人苯丙酮尿症患者;其女儿基因检查为杂合子,但血尿质谱分析未见异常,故为携带者。患者女儿出现智力障碍的原因考虑为母源性 PKU,即胎儿基因型为正常或杂合子,不会因为自身的基因型出现 PKU 表型,但是因为母亲怀孕时宫内高苯丙氨酸环境导致胎儿发育异常,出现智力障碍。本研究中先证者同型半胱氨酸水平较高。有研究表明,同型半胱氨酸水平与患者智力呈负相关,可能的原因为同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸的过程中需要甲基化,导致体内活性甲基数量减少;同时与体内非对称性二甲基精氨酸(Asymmetric dimethylarginine, ADMA)竞争活性甲基,导致后者甲基化不足无法充分降解,体内蓄积的 ADMA 可以抑制一氧化氮(Nitric oxide, NO)的合成,进而引起内皮细胞功能障碍,出现认知功能障碍等相应的临床表现。但也有部分研学者认为 ADMA 水平与 PKU 患者智力水平呈正相关,具体机制仍存在争议。本研究中先证者给予低苯丙氨酸饮食后随访后发现病情未见明显好转,考虑原因主要为患者发病时间较长,影像学已经出现广泛脑白质脱髓鞘改变,神经系统损害已不可逆。

PKU 患者一般出生时多为正常,隐袭起病,逐步出现临床症状,给及时正确诊断及治疗带来了一定难度,这就体现了新生儿筛查及产前诊断的重要性;及时明确诊断,有效的预防及治疗,能使部分患者完全正常,从而减少家庭的负担。

(2022-09-09 收稿)