

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0248-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240130

PRKN基因复合杂合突变致青少年型帕金森病1例报告 及文献复习

李倩, 康春阳, 刘晓阳, 王立波, 陈加俊, 李佳
(吉林大学中日联谊医院神经内科三病区, 吉林 长春 130033)

[摘要] **目的:** 对1例青少年型帕金森病(JP)患者家系进行基因分析, 探讨PRKN基因复合杂合突变所致JP患者临床表现、基因突变特点和诊治方案, 以提高临床医生对该病的认识。**方法:** 分析1例PRKN基因突变所致JP患者临床资料, 对其临床表现和基因突变特点进行总结, 并结合相关文献进行复习。**结果:** 患者, 男性, 16岁, 因行走不稳、四肢抖动伴双下肢僵硬3年入院。查体, 慌张步态, 神志清楚, 言语流利, 四肢肌力正常, 双上肢呈“齿轮样”肌张力增高, 双下肢呈“铅管样”强直, 感觉功能正常, 腱反射正常。头部、颈部和胸部磁共振成像(MRI)未见异常。¹⁸F脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层显像/计算机断层扫描(PET/CT)显示头部大小和形态正常, 左小脑和颞中回的葡萄糖代谢减少, 双侧丘脑、右额叶、顶颞叶和左内侧额叶糖代谢略有增加。多巴胺转运体(DAT)PET/CT显示脑皮质中无放射性分布, 两侧壳核后部DAT分布不均匀减低。全外显子组基因检测, 患者PRKN基因存在2处基因突变, 为密码子c.8T>A/c.850G>C复合杂合突变, 2处突变分别来自父母, 父亲携带c.8T>A基因突变, 母亲携带c.850G>C基因突变, 患者姐姐基因突变位点与父亲相同。**结论:** PRKN基因复合杂合突变可能是该家系疾病的基础。基因突变c.8T>A的鉴定扩大了PRKN基因的突变谱, 为研究JP患者致病性基因突变提供了有效信息。

[关键词] 青少年型; 帕金森病; PRKN基因; 基因突变

[中图分类号] R748 **[文献标志码]** B

Juvenile Parkinson's disease caused by PRKN gene compound heterozygous mutation: A case report and literature review

LI Qian, KANG Chunyang, LIU Xiaoyang, WANG Libo, CHEN Jiajun, LI Jia

(Department of Neurology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT Objective: To conduct the genetic analysis of a family with one patient suffering from juvenile Parkinson's disease (JP) and discuss the clinical manifestations, genetic mutation characteristics, and treatment plans prompted by PRKN gene compound heterozygous mutations, and to enhance the clinicians' awareness of this disease. **Methods:** The clinical data of one patient with JP caused by PRKN gene mutations was analyzed, the clinical manifestations and genetic mutation features of the patient were summarized, and the related literatures were reviewed. **Results:** The patient, a 16-year-old male, was admitted to the hospital due to unstable gait, trembling limbs with rigidity in both lower limbs for three

[收稿日期] 2023-02-12

[基金项目] 吉林省科技厅科研项目(20200201451JC)

[作者简介] 李倩(1995-), 女, 山东省济南市人, 在读硕士研究生, 主要从事神经系统疾病诊断和治疗方面的研究。

[通信作者] 李佳, 副主任医师(E-mail: lijia33233@jlu.edu.cn)

years. The examination results revealed a panic gait, clear consciousness, fluent speech, normal muscle strength in limbs, increased “gear-like” muscle tone in both upper limbs, and “lead-pipe” rigidity in both lower limbs; the sensory functions and tendon reflexes were normal. The head, neck, and thoracic magnetic resonance imaging (MRI) results showed no abnormalities. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) results showed that the head size and shape were normal, the glucose metabolism in the left cerebellum and middle temporal gyrus was slightly decreased, and the glucose metabolism in bilateral thalami, right frontal lobe, parietotemporal lobe, and left medial frontal lobe was increased. The dopamine transporter (DAT) PET/CT results showed that there was no radioactive distribution in the brain cortex and the DAT distribution in the posterior part of both striata was decreased. The whole-exome sequencing results showed the patient had two PRKN gene mutations, such as codons c. 8T>A and c. 850G>C compound heterozygous mutations, and each mutation was from one parent; the patient’s father carried the c. 8T>A mutation, the patient’s mother carried the c. 850G>C mutation, and the patient’s sister had the same genetic mutation site as the patient’s father.

Conclusion: PRKN gene compound heterozygous mutations may be the basis of the disease in this family. Identification of the mutation c. 8T>A expands the mutation spectrum of the PRKN gene, and provides the valuable information for the research on the pathogenic genetic mutations of the JP patients.

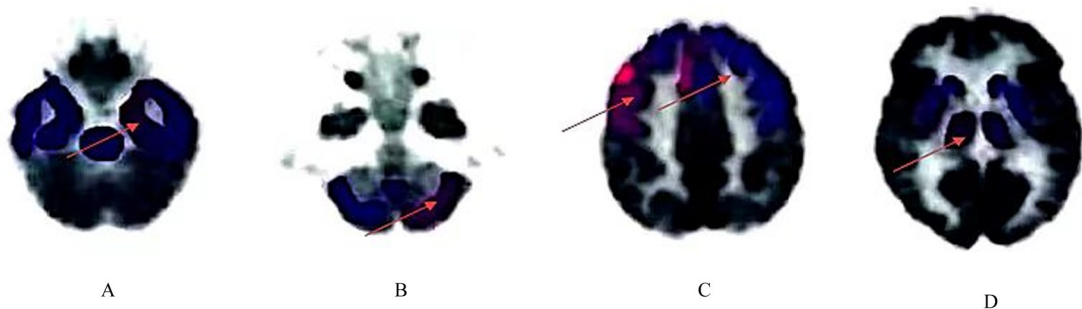
KEYWORDS Juvenile; Parkinson’s disease; PRKN gene; Gene mutation

帕金森病 (Parkinson’s disease, PD) 是一种神经退行性疾病, 其特征性病理改变为脑黑质多巴胺神经元进行性退变和路易小体的形成^[1-2], 临床以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征, 好发于60岁以上人群, 40岁前较少见。临床上将低于40岁发病的PD称为早发型PD (early-onset PD, EOPD), 其中 ≥ 21 岁称为青年型PD (young-onset PD, YOPD), <21岁称为青少年型PD (juvenile PD, JP)^[3]。PD的发病机制较为复杂, 包括年龄增加、重金属及农药接触史和基因突变等。EOPD与遗传和基因突变有密切关联^[4], 目前已知的致病基因有20多种, 其中PRKN基因被认为是PD最常见的隐性遗传基因^[5]。JP是一种与遗传相关的PD, 大多呈常染色体隐性遗传, 具有发病年龄小、病程进展缓慢和左旋多巴治疗有效等临床特点。JP临床较为少见, 发病率占PD人数的5%~10%。目前国内外报道的关于c. 850G>C基因突变所致EOPD共4例, 尚未见关于c. 8T>A基因突变所致JP的报道。本文作者报道1例由c. 8T>A/c. 850G>C复合杂合突变导致的常染色体隐性遗传性JP病例, 经查阅相关文献, 该病例中发现的基因突变为以往未曾报道过的基因突变, 现结合相关文献, 分析JP患者的临床表现、基因突变特点和诊治方案, 以期提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 男性, 16岁, 因行走费力 and 四肢抖动3年于2021年2月22日就诊于吉林大学中日联谊医院神经内三科。患者入院3年前无明显诱因出现行走费力和双下肢不自主颤抖, 此后累及上肢, 当情绪激动时更为严重, 休息后症状缓解。此后症状逐渐加重, 严重时伴痉挛疼痛, 双足大拇指背伸, 伴站立不稳, 行走时左上臂摆动幅度减小。体格检查: 意识清醒, 言语流利, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约3 mm, 对光反射灵敏, 角膜未见角膜色素 (kaiser-fleischer, K-F) 环, 四肢肌力正常, 双上肢呈“齿轮状”肌张力增加, 双下肢呈“铅管状”僵硬, 慌张步态, 病理反射阴性。辅助检查: 血常规、血清铜蓝蛋白和免疫常规指标等均正常。头部、颈部和胸部磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 未见异常。 ^{18}F 脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 正电子发射断层显像/计算机断层扫描 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 显示: 头部大小和形态正常, 左小脑和颞中回葡萄糖代谢减少 (图1A和1B), 双侧丘脑、右额叶、顶颞叶和左内侧额叶的糖代谢略有增加 (图1C和1D)。多巴胺转运体 (dopamine transporter, DAT) PET/CT显示: 皮质中无放射性分布, 两侧壳核后部DAT分布不均匀减低 (图2)。

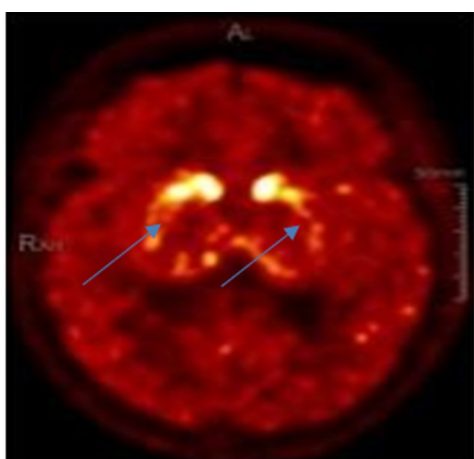
1.2 基因测序方法 二代基因测序: 患者知情同



A, B: ^{18}F -FDG PET/CT low metabolic area; C, D: ^{18}F -FDG PET/CT high metabolic area. Arrows indicated metabolic area.

图1 PRKN基因复合杂合突变致JP患者头部 ^{18}F -FDG PET/CT影像

Fig. 1 Head ^{18}F -FDG PET/CT images of JP patient caused by PRKN gene compound heterozygous mutation



Arrows indicated abnormal signal shadow.

图2 PRKN基因复合杂合突变致JP患者头颅DAT PET/CT影像

Fig. 2 DAT PET/CT image of head of JP patient caused by PRKN gene compound heterozygous mutation

意后,选择在杭州华硕医学检验室进行基因测序,对目标区域24 935个目标基因进行全外显子基因检测,分析患者是否存在与其表型相符的基因突变。一代基因测序验证:选择北京康旭医学检验所,在先证者父母和姐姐知情同意后,对先证者检测到的基因突变位点进行目标区域捕获高通量测序。采用多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)分析Parkin、GTP环化水解酶1(GTP cyclohydrolase-1, GCH-1)、亮氨酸丰富重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、泛素羧基末端水解酶L1(ubiquitin carboxyl terminal hydrolase isozyme L1, UCHL1)、ATP13A2、 α -突触核蛋白(alpha-synuclein, SNCA)、PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)和帕金森病蛋白7(Parkinson's

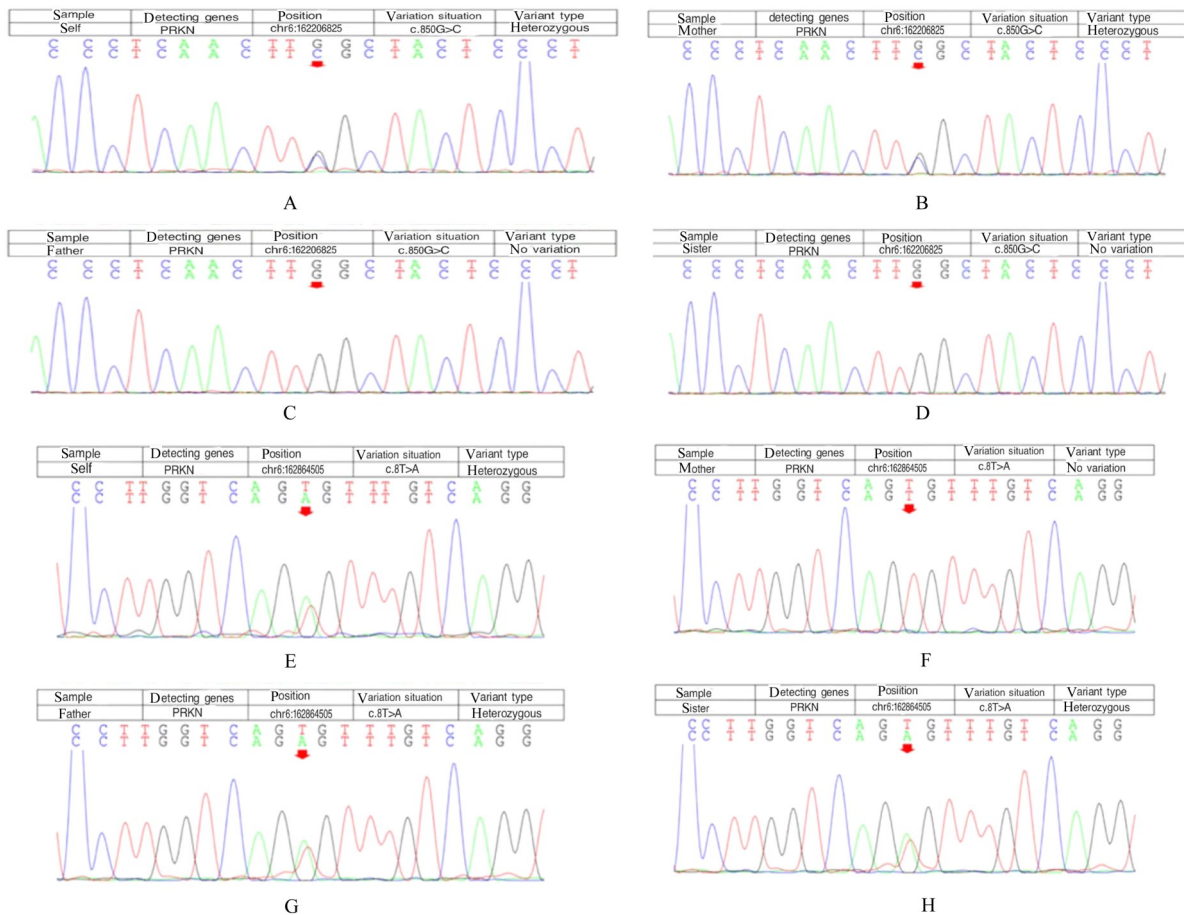
disease protein 7, PARK7)基因中是否存在大量缺失或重复。

1.3 基因测序结果 该例患者存在2个与患者表型较为吻合或疑似致病的突变:c.850G>C(基因的编码序列第850号染色体G突变为A),位于第7外显子,该基因导致蛋白质由甘氨酸变异为精氨酸;同时发现c.8T>A(基因的编码序列第8号染色体T突变为A),位于第2外显子,其导致蛋白质由缬氨酸突变为谷氨酸。见图3。经验证,患者以上2个基因突变分别遗传自其父母,其中患者父亲携带c.8T>A基因突变,患者母亲携带c.850G>C基因突变,患者姐姐基因突变位点与父亲相同。根据MLPA分析,在Parkin、GCH-1、LRRK2、UCHL1、ATP13A2、SNCA、PINK1和PARK7基因中未发现大的片段突变。

2 讨论

JP是一种发生于青少年(大多<21岁)的常染色体隐性遗传病。ISHIKAWA等^[6]和MATSUMINE等^[7]总结了JP的特点,主要包括:发病年龄早,多于青少年期发病,一般不超过40岁;病程长,进展缓慢;临床表现为静止性和(或)位置性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳;常伴有肢体的腱反射活跃和轻微的足部肌张力障碍;睡眠后症状可减轻;对多巴制剂反应良好,但由多巴制剂引起的症状波动和运动障碍出现早而频繁;病理表现为脑黑质致密层严重选择性神经元变性,无Lewy小体形成;呈常染色体隐性遗传。神经影像学检查是PD早期诊断的重要工具^[8]。

KITADA等^[9]于1998年通过位置克隆等方法首次克隆了PRKN基因,其定位于6号染色体(6q25.2-q27)的长臂,并与标记D6S305和



A—D: DNA sequencing of c.850G>C mutation in PRKN gene; E—H: DNA sequencing of c.8T>A mutation in PRKN gene; A, E: Patient; B, F: Mother; C, G: Father; D, F: Sister.

图3 PRKN 基因复合杂合突变致 JP 患者家系测序结果

Fig. 3 Sequencing results of pedigree of JP patients caused by PRKN gene compound heterozygous mutation

D6S253 紧密相连。PRKN 基因共包含 12 个外显子，其致病的分子作用机制目前尚不清楚，现认为其编码一个高度保守的蛋白（PRKN 蛋白）。PRKN 蛋白最初于 2000 年由 SHIMURA 等^[10]发现，是一种 E3 泛素蛋白连接酶，由 465 个氨基酸残基组成，在泛素-蛋白水解酶复合体通路中发挥重要作用。PRKN 基因突变导致的 E3 泛素连接酶活性障碍可能与 AR-JP 的发病有关^[11]，可能是由于其底物蛋白不能在细胞内被泛素化降解而集聚，最终导致脑黑质神经元死亡。

该例患者为青少年，发病时间早，病程长，存在静止性震颤和肌强直等锥体外系症状，首先怀疑肝豆状核变性，但患者角膜未见 K-F 环，血清铜蓝蛋白未见异常，故排除此病；另外，该例患者发病前无感染、药物、中毒和外伤等病史，故继发性 PD 可能性不大；完善 PET/CT 检查提示：双侧壳核后部 DAT 分布不均匀减低，符合 EOPD 患者

DAT PET/CT 显像特点^[12]，可除外多巴反应性肌张力障碍^[13]。最后，在征得患者及家属知情同意后行基因检测，结果显示：患者存在 c.8T>A 和 c.850G>C 2 种基因突变位点，经验证，患者以上 2 个基因变异分别遗传自其父母，患者父亲存在 c.8T>A 基因突变，患者母亲存在 c.850G>C 基因突变，患者姐姐与父亲基因突变位点相同。根据患者临床表现和辅助检查结果，该例患者最终确诊为常染色体隐性遗传性 JP。目前 JP 患者多采用多巴胺制剂口服治疗，但其早期易出现症状波动和运动障碍。对于 25 岁以下，特别是青少年期和儿童期 PD 患者，使用左旋多巴胺制剂会影响骨骼发育^[14-15]。该例患者采用盐酸普拉克索片 0.125 mg，每日 3 次口服，随访 1 月余，患者症状未进展。

通过查阅以往文献，c.850G>C (pGly284 Arg) (编码区第 850 号核苷酸由鸟嘌呤突变为胞嘧啶，导致第 284 号氨基酸由甘氨酸突变为精氨酸)

为杂合错义突变,该位点被ClinVar数据库收录为致病的突变位点。CHEN等^[16]报道了1例由c.850G>C纯合突变致常染色体隐性遗传性JP;LI等^[17]报道了1例由点突变c.850G>C和外显子4缺失复合杂合突变导致的JP;WU等^[18]在41例台湾EOPD患者中发现其中1例患者由点突变c.850G>C和外显子2缺失复合杂合突变所致;段春霞等^[19]报道1例存在LRRK2和PRKN基因复合杂合突变的EOPD,其中PRKN基因存在2个杂合突变位点,即外显子6 c.850G>C和外显子7 c.619-2A>G,而LRRK2基因有1个杂合突变位点,即LRRK2基因外显子48 c.7153G>A(p.Gly2385Arg)突变,均为可能的致病基因。c.8T>A(p.Val3Glu)(编码区第8号核苷酸由胸腺嘧啶突变为腺嘌呤,导致第3号氨基酸由缬氨酸突变为谷氨酸)为杂合错义突变,在基因组聚合数据库(genome aggregation database, gnomAD)东亚人群数据库中未见其频率报道。该突变经SIFT软件预测为致病性,经Polyphen-2软件预测为可能有致病性。该位点未被ClinVal数据库收录,是一个新的点突变。该家系中只有患者出现临床症状,患者父母及其姐姐均未出现临床症状,表明患者症状可能与点突变c.8T>A有关,但其致病机制尚不明确,推测与其导致蛋白质异常有关。

综上所述,本研究报道了1例常染色体隐性遗传性JP患者,发现了PRKN基因的一种新突变,其是否能直接导致PD,需进一步的动物实验来验证。PRKN基因的纯合突变或仅杂合突变是否会引引起PD的临床症状,也需要进一步研究。尽管本例报告有助于了解PD的遗传变化,但在非白人群中PD的代表性相对不足^[20-21]。本研究扩展了PRKN基因的突变谱,揭示了一种新的复合杂合突变,为研究JP患者的致病性突变提供了有效信息。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

李倩参与论文选题、临床资料收集和论文撰写,康春阳和刘晓阳参与论文选题和设计,王立波参与文献整理,陈加俊和李佳参与论文写作指导和论文审校。

[参考文献]

[1] 肖琪,樊慧杰,李艳荣,等.帕金森病发病机制研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(8):983-992.

- [2] 庞文渊,翟利杰,刘依琳,等.全球帕金森病综合治疗指南的分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(21):2638-2643.
- [3] KUKKLE P L, GOYAL V, GEETHA T S, et al. Clinical study of 668 Indian subjects with juvenile, young, and early onset Parkinson's disease[J]. Can J Neurol Sci, 2022, 49(1): 93-101.
- [4] CHERIAN A, DIVYA K P. Genetics of Parkinson's disease[J]. Acta Neurol Belg, 2020; 1-9.
- [5] ZHU W, HUANG X P, YOON E, et al. Heterozygous PRKN mutations are common but do not increase the risk of Parkinson's disease[J]. Brain, 2022, 145(6): 2077-2091.
- [6] ISHIKAWA A, TSUJI S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile Parkinsonism[J]. Neurology, 1996,47(1):160-166.
- [7] MATSUMINE H, SAITO M, SHIMODA-MATSUBAYASHI S, et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27[J]. Am J Hum Genet, 1997, 60(3): 588-596.
- [8] ZHANG Y, TARTAGLIA M C, ZHAN W, et al. Editorial: neuroimaging in Parkinson's disease and Parkinsonism[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1153682.
- [9] KITADA T, ASAKAWA S, HATTORI N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile Parkinsonism[J]. Nature, 1998, 392(6676): 605-608.
- [10] SHIMURA H, HATTORI N, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase[J]. Nat Genet, 2000, 25(3): 302-305.
- [11] SHIMURA H, SCHLOSSMACHER M G, HATTORI N, et al. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease[J]. Science, 2001, 293(5528): 263-269.
- [12] 毛薇,许二赫,张慧,等.早发帕金森病临床特征、多巴转运体PET显像及基因突变分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(1):2-6.
- [13] OPLADEN T, LÓPEZ-LASO E, CORTÈS-SALADELAFONT E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 126.
- [14] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,

- 28(5): 347-360.
- [15] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(2): 109-116.
- [16] CHEN H, HUANG X J, YUAN L M, et al. A homozygous parkin p. G284R mutation in a Chinese family with autosomal recessive juvenile Parkinsonism[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 624: 100-104.
- [17] LI T B, KOU D Q, CUI Y H, et al. Whole exome sequencing identified a new compound heterozygous PRKN mutation in a Chinese family with early-onset Parkinson's disease [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (5): BSR20200534.
- [18] WU R M, BOUNDS R, LINCOLN S, et al. Parkin mutations and early-onset Parkinsonism in a Taiwanese cohort[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(1): 82-87.
- [19] 段春霞, 黄卫, 王子裕. 存在LRRK2和Parkin基因罕见位点突变的早发性帕金森病一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(7): 531-533.
- [20] LIM S Y, TAN A H, AHMAD-ANNUAR A, et al. Parkinson's disease in the western Pacific region [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9): 865-879.
- [21] FOO J N, CHEW E G Y, CHUNG S J, et al. Identification of risk loci for parkinson disease in asians and comparison of risk between asians and Europeans: a genome-wide association study [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 746-754.