

存在 *LRRK2* 和 *Parkin* 基因罕见位点突变的早发性帕金森病一例

段春霞 黄卫 王子裕

【关键词】 帕金森病； 富含亮氨酸重复丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 2； 帕金森病相关蛋白质类； 基因； 突变； 病例报告

【Key words】 Parkinson disease; Leucine-rich repeat serine-threonine protein kinase-2; Parkinson disease associated proteins; Genes; Mutation; Case reports

Early-onset Parkinson's disease with a novel variant in the *LRRK2* and *Parkin* genes: one case report

DUAN Chun-xia, HUANG Wei, WANG Zi-yu

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: HUANG Wei (Email: 13677080198@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 32 岁。因右下肢不自主运动 1 年余、渐进性加重 1 个月, 于 2018 年 3 月 26 日入院。患者 1 年前无明显诱因出现右下肢震颤, 尤以情绪激动时明显; 6 个月前出现左下肢运动受限, 表现为左下肢拖曳步态, 以快走、转弯、遇障碍物、人多等情况下运动速度减慢明显并易跌倒。病程中无其他伴随症状。当地医院考虑“震颤”, 予普萘洛尔(具体剂量不详)治疗, 症状无改善, 遂至我院就诊, 根据患者主诉及当地医院诊断以“锥体外系疾病”收入院。自发病以来, 精神一般, 大小便正常, 饮食可, 睡眠一般, 多梦、呓语, 无乱喊乱叫, 睡眠中无手舞足蹈等症状, 体重无明显变化。既往身体健康, 无其他病史。已婚, 育有 1 子; 其表兄及表姐亦存在类似病史, 父母非近亲婚配, 父亲因交通事故死亡, 母亲身体健康, 余个人史及家族史无特殊。入院后体格检查: 神志清楚, 语言流利, 面部表情稍减少; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 未见 K-F 环。肢体联带动作减少, 四肢肌力 5 级, 双下肢肌张力稍增高, 以右下肢明显; 右下肢静止性震颤, 活动后减轻; 双侧快复轮替动作稳准, 对指动作无异常; 右足击地动作较左足迟缓, 左侧跟-膝-胫

试验稳准, 因右下肢震颤干扰未行右侧跟-膝-胫试验; 右下肢呈不自主运动, 稍拖曳, 左下肢正常; 双侧浅感觉对称, 左下肢腱反射活跃, 右下肢亢进, 右侧踝阵挛阳性。辅助检查: 血常规、血液生化指标、免疫相关检验及血清铜蓝蛋白(CP)均于正常值范围。肌电图、胸部 CT、腹部彩超, 以及头部、腰椎、胸椎 MRI 平扫均无异常, 头部扩散张量成像(DTI)提示左侧大脑半球白质纤维束稍减少(图 1)。震颤分析提示伸肌和屈肌交替收缩, 频率 6.90 次/min。根据上述检查结果, 高度怀疑锥体外系疾病; 帕金森病。为明确致病基因, 经患者及其母和其子知情同意, 分别采集 3 人外周静脉血各 2 ml, 进行特定基因外显子捕获(Solexa)测序, 患者表兄和表姐拒绝接受基因检测。经上海昂朴生物科技有限公司检测, 结果显示, 患者存在 *Parkin* 基因外显子 6 c.850G > C (p.Gly284Arg) 和外显子 7 c.619-2A > G, 以及 *LRRK2* 基因外显子 48 c.7153G > A (p.Gly2385Arg) 突变, 其母、其子均存在 *Parkin* 基因外显子 6 c.850G > C (p.Gly284Arg) 和 *LRRK2* 基因外显子 48 c.7153G > A (p.Gly2385Arg) 突变(图 2)。根据基因检测结果, 确诊为 *LRRK2* 和 *Parkin* 基因罕见位点突变的早发性帕金森病。予多巴丝肼(美多芭) 125 mg/次、3 次/d 口服, 共住院 7 d, 出院后予原剂量多巴丝肼治疗。出院 15 d 后上述症状消失, 出院后约 1 个月因自行停药震颤症状复发, 再次予多巴丝肼 125 mg/次、3 次/d

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.07.013

作者单位: 330006 南昌大学第二附属医院神经内科

通讯作者: 黄卫, Email: 13677080198@163.com

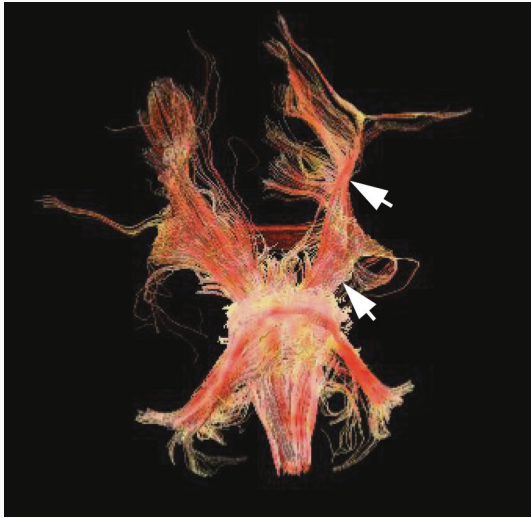


图 1 冠状位 DTI 检查显示,左侧大脑半球白质纤维束稍减少(箭头所示)

Figure 1 Coronal DTI showed a slight decrease in white matter fiber bundles in the left hemisphere (arrows indicate).

治疗,门诊随访至今。

讨 论

本文患者呈慢性病程,逐渐进展,无毒物接触史,以静止性震颤和肢体精细运动灵活性下降为主要表现,头部 MRI 无明显异常,震颤分析提示伸肌和屈肌交替收缩,频率 6.90 次/min,支持帕金森病震颤;基因检测显示 *Parkin* 基因存在 2 个杂合突变位点,即 *Parkin* 基因外显子 6 c.850G > C (p.Gly284Arg) 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。其中, *Parkin* 基因外显子 7 c.619-2A > G 和 *LRRK2* 基因外显子 48 c.7153G > A (p.Gly2385Arg) 均为数据库未报道位点,为国内外首次报道。患者其母、其子也存在 *Parkin* 基因外显子 6 c.850G > C (p.Gly284Arg) 和 *LRRK2* 基因外显子 48 c.7153G > A (p.Gly2385Arg) 突变,且有可疑家族史。虽然该患者右侧踝阵挛阳性,但多巴丝肼治疗效果良好,鉴于其存在 2 项支持标准和 1 项警示标准,根据 2015 年国际运动障碍学会(MDS)帕金森病诊断标准^[1],可以确诊为帕金森病。

帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的中枢神经系统退行性病变,预计至 2030 年,患病人数将达 $(8.70 \sim 9.30) \times 10^6$ 例^[2]。目前认为帕金森病是多因

素疾病,是基因与环境因素相互作用的结果^[2]。其中小部分(<5%)呈单基因遗传,已知有 6 个基因与帕金森病发病密切相关,且不同基因型的临床表现也较明确,已建立遗传性帕金森病经典临床表型,包括 3 个常染色体显性型(*SNCA*、*LRRK2*、*VPS35*)和 3 个常染色体隐性型(*Parkin*、*PINK1*、*DJ-1*)^[3];迄今已知的帕金森病单基因型以 *LRRK2* Gly2019Ser 突变最多见^[4]。帕金森病的病理特征为黑质多巴胺能神经元的选择性缺失,晚近证据显示,*LRRK2* 基因突变与临床高发的家族性帕金森病有关,该基因可调节突触囊泡运输^[5-6]。动物实验显示,纯合老年型 *LRRK2* Arg1441Cys 基因敲除小鼠表现为与帕金森病前驱期相关的清晰表型,如精细运动任务、步态、嗅觉受损,推测 *LRRK2* Arg1441Cys 基因可能通过突触传递而影响帕金森病前驱期相关的表型^[7]。*Parkin* 基因编码 E3 泛素连接酶,进而影响常染色体隐性遗传性帕金森病酶的催化潜能,而酶的催化活动与帕金森病的发生与发展密切相关^[8]。编码 *Parkin* 蛋白的 *PARK2* 基因突变可导致常染色体隐性遗传性早发性帕金森病,且与 *PARK2* 基因突变影响突触功能有关^[9-10]。该患者于青年期发病,以右下肢精细运动灵活性下降等步态异常为主要表现,右下肢腱反射活跃、右下肢亢进,对多巴丝肼治疗有效,其母、其子亦存在 *LRRK2* 基因突变但未发病,因此推测 *Parkin* 基因可能为其致病基因。

本文患者右侧踝阵挛阳性,考虑是锥体束受损所致,并且经颈椎和腰椎 MRI 检查未见脊髓异常改变,可以排除脊髓病变可能。本研究通过 DTI 对患者临床表现的病理学机制进行联通性分析^[11],提示其左侧大脑半球白质纤维束稍减少,为锥体束损害证据,考虑患者右侧踝阵挛阳性与锥体束病理改变有关。新纹状体主要接收来自大脑皮质和大部分丘脑核团的传入信息,并且与其他脑区建立复杂环路^[12-13],大脑皮质为帕金森病锥体外系环路组成部分,其白质纤维束减少与帕金森病的发病有关。

对于早发性帕金森病,存在家族史者应及时进行基因检测,一方面可发现新的突变位点,同时,可以指导临床制定治疗方案。如 *Parkin* 基因突变型患者,虽然左旋多巴治疗有效,但易出现左旋多巴诱导的运动并发症,此类患者应延迟左旋多巴的使用,应首选多巴胺受体激动药(普拉克索、吡贝地尔等)或 B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂(司来吉兰、雷沙吉兰)等;即使后期使用左旋多巴,也应尽可能

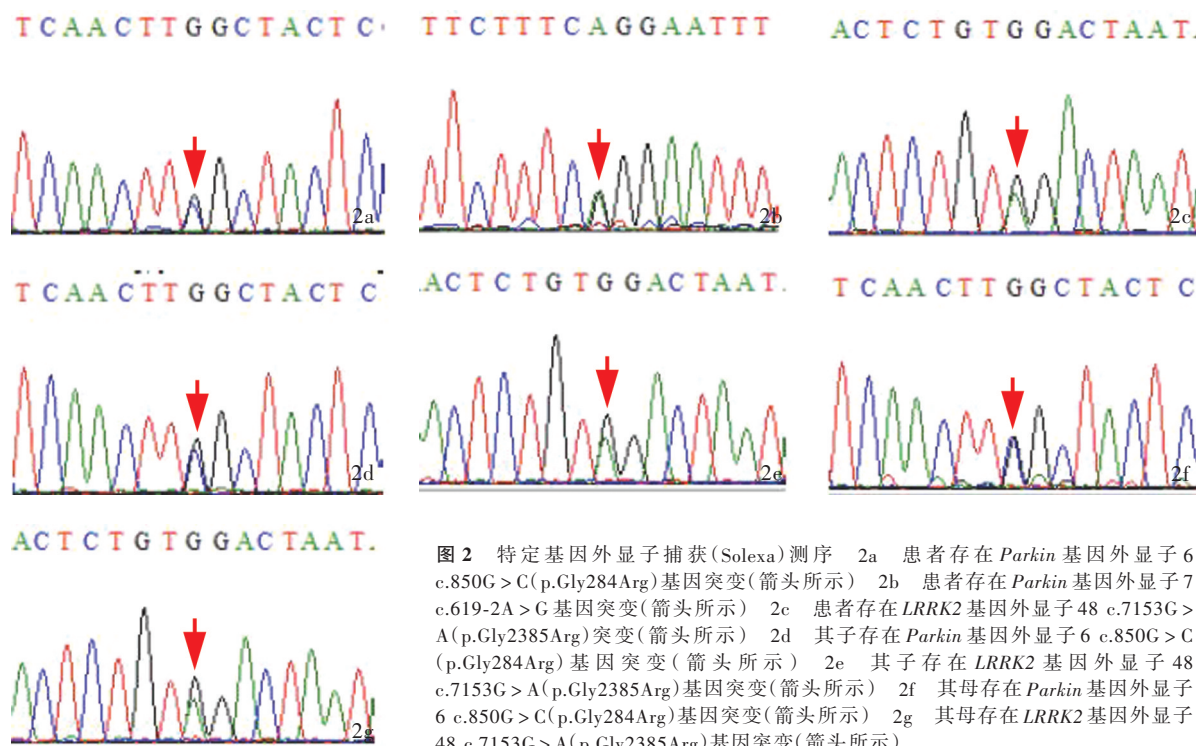


图2 特定基因外显子捕获(Solexa)测序 2a 患者存在 *Parkin* 基因外显子6 c.850G>C(p.Gly284Arg)基因突变(箭头所示) 2b 患者存在 *Parkin* 基因外显子7 c.619-2A>G基因突变(箭头所示) 2c 患者存在 *LRRK2* 基因外显子48 c.7153G>A(p.Gly2385Arg)突变(箭头所示) 2d 其子存在 *Parkin* 基因外显子6 c.850G>C(p.Gly284Arg)基因突变(箭头所示) 2e 其子存在 *LRRK2* 基因外显子48 c.7153G>A(p.Gly2385Arg)基因突变(箭头所示) 2f 其母存在 *Parkin* 基因外显子6 c.850G>C(p.Gly284Arg)基因突变(箭头所示) 2g 其母存在 *LRRK2* 基因外显子48 c.7153G>A(p.Gly2385Arg)基因突变(箭头所示)

Figure 2 Sequencing of specific gene exon capture (Solexa) The patient had mutation of exon 6 c.850G>C (p. Gly284Arg) in *Parkin* gene (arrow indicates, Panel 2a). The patient had mutation of exon 7 c.619-2A>G in *Parkin* gene (arrow indicates, Panel 2b). The patient had mutation of exon 48 c.7153G>A (p. Gly2385Arg) in *LRRK2* gene (arrow indicates, Panel 2c). The patient's son had mutation of exon 6 c.850G>C (p. Gly284Arg) in *Parkin* gene (arrow indicates, Panel 2d). The patient's son had mutation of exon 48 c.7153G>A (p. Gly2385Arg) in *LRRK2* gene (arrow indicates, Panel 2e). The patient's mother had mutation of exon 6 c.850G>C (p. Gly284Arg) in *Parkin* gene (arrow indicates, Panel 2f). The patient's mother had mutation of exon 48 c.7153G>A (p. Gly2385Arg) in *LRRK2* gene (arrow indicates, Panel 2g).

小剂量给药,这也是基因检测的意义所在。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30:1591-1601.
- [2] Bandrés - Ciga S, Ruz C, Barrero FJ, Escamilla - Sevilla F, Pelegrina J, Vives F, Duran R. Structural genomic variations and Parkinson's disease[J]. *Minerva Med*, 2017, 108:438-447.
- [3] Lill CM, Klein C. Epidemiology and causes of Parkinson's disease[J]. *Nervenarzt*, 2017, 88:345-355.
- [4] Ben El Haj R, Salmi A, Regragui W, Moussa A, Bouslam N, Tibar H, Benomar A, Yahyaoui M, Bouhouche A. Evidence for prehistoric origins of the G2019S mutation in the North African Berber population[J]. *PLoS One*, 2017, 12:E181335.
- [5] Pan PY, Li X, Wang J, Powell J, Wang Q, Zhang Y, Chen Z, Wicinski B, Hof P, Ryan TA, Yue Z. Parkinson's disease - associated LRRK2 hyperactive kinase mutant disrupts synaptic vesicle trafficking in ventral midbrain neurons[J]. *J Neurosci*, 2017, 37:11366-11376.
- [6] Rassu M, Del Giudice MG, Sanna S, Taymans JM, Morari M, Brugnoli A, Frassinetti M, Masala A, Esposito S, Galioto M, Valle C, Carri MT, Biosia A, Greggio E, Crosio C, Iaccarino C. Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking[J]. *PLoS One*, 2017, 12:E179082.
- [7] Giesert F, Glasl L, Zimprich A, Ernst L, Piccoli G, Stautner C, Zerle J, Holter SM, Vogt Weisenhorn DM, Wurst W. The pathogenic LRRK2 R1441C mutation induces specific deficits modeling the prodromal phase of Parkinson's disease in the mouse[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105:179-193.
- [8] Do YJ, Yun SY, Park MY, Kim E. The M458L missense mutation disrupts the catalytic properties of Parkin[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592:78-88.
- [9] Sassone J, Serratto G, Valtorta F, Silani V, Passafaro M, Ciammola A. The synaptic function of Parkin[J]. *Brain*, 2017, 140:2265-2272.
- [10] Biswas R, Bagchi A. A comprehensive computational study on pathogenic mis-sense mutations spanning the RING2 and REP domains of Parkin protein[J]. *Gene*, 2017, 610:49-58.
- [11] Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, Kang SH, Kim BJ. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders [J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14:129-140.
- [12] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Parkinson's disease is not simply a prion disorder[J]. *J Neurosci*, 2017, 37:9799-9807.
- [13] Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic neurons and brain reward pathways: from neurogenesis to circuit assembly [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186:478-488.

(收稿日期:2019-06-18)