

线粒体神经胃肠型脑肌病的诊治进展

张志华 金玉

南京医科大学附属儿童医院消化科,儿科学国家重点学科,南京 210008

通信作者:金玉,Email:jinyu@lzu.edu.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,发病年龄广泛,从新生儿到 50 岁均可发病,表现为多系统疾病。现就 MNGIE 的遗传学特点、临床表型、诊断及治疗的研究进展进行综述,以提高临床医师对该病的认识。

【关键词】 发病机制;诊断;治疗;TYMP 基因变异;线粒体神经胃肠型脑肌病

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20211015-01225

Progress in the diagnosis and treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy

Zhang Zhihua, Jin Yu

National Key Discipline of Pediatrics, Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Jin Yu, Email: jinyu@lzu.edu.cn

【Abstract】 Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE) is a rare autosomal recessive disease with a wide age range of onset from neonates to 50 years old, characterized by multisystem involvement. In this article, the research progress of the genetic characteristics, clinical phenotype, diagnosis and treatment of MNGIE was reviewed to further improve its clinical understanding.

【Key words】 Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; TYMP gene mutation; Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20211015-01225

线粒体病是由线粒体基因或核基因突变导致的一组遗传性疾病^[1]。线粒体神经胃肠型脑肌病(MNGIE)是发现的第 1 例由核基因突变而致病的线粒体病^[2],是一种罕见的常染色体隐性遗传病。MNGIE 发病年龄广泛,从新生儿到 50 岁均可发病,超过 60% 的患者在 20 岁前发病,平均寿命 37.6 岁^[3]。

MNGIE 临床表型多样,致残率及致死率高,目前主要依靠多学科的管理治疗来提高生命质量和延长生命,尽早识别症状和体征对诊断和治疗非常重要。本文从该病的遗传学特点、临床表型及诊治进展等方面进行全面综述,希望能帮助临床医师早期诊断和治疗该病。

1 遗传学特点

本病由编码胸腺嘧啶磷酸化酶(TP)的 TYMP 基因突变导致,致病基因位于常染色体 22q13.33 上^[4]。该基因包含 10 个外显子,其中 1 号外显子为调节区,编码 TP。TP 酶活性的降低或缺失会使嘧啶生成不足、脱氧胸苷(dThd)和脱氧尿苷(dUrd)系统性积累,导致线粒体 DNA(mtDNA)在复制过程中容易突变或缺失,最终引起线粒体功能衰竭、mtDNA 突变和耗竭^[5,6]。TYMP 基因广泛存在于人体组织,其突变导致 TP 活性降低或缺失。TP 在大多数人体组织中表达,包括中枢和外周神经系统、胃肠道、白细胞和血小板,但在心肌细胞中几乎不表达^[7]。骨骼肌中 TYMP 基因分布较少但经常受累,考虑可能为血液中 dThd 及 dUrd 异常蓄积的不良反应导致^[8]。

目前人类基因突变数据库已报告该基因有 90 多种变异,这些变异位点分别被定位到外显子或内含子区域。已报道的变异类型包括错义、复制、删除、单碱基插入和内含子的剪接等^[9]。杂合突变携带者通常无症状,他们的 TP 通常有 35% 的残留活性,其血浆核苷水平可接近健康对照组^[8]。

2 临床表型

2.1 经典表型 MNGIE 表现为多系统疾病,主要表现为胃肠道和神经系统症状。典型的临床特征包括胃肠功能障碍、恶病质、周围神经病变和脑白质病变、外眼睑轻瘫、眼肌麻痹和上睑下垂^[10]。

2.1.1 胃肠功能障碍 胃肠功能障碍为本病最突出的特点,45%~67% 的患者以此为首发症状就诊,45%~67% 的患者在儿童期就出现易饱、吞咽困难、呕吐、腹泻、便秘、假性肠梗阻等临床表现。腹胀和胃食管反流等慢性假性肠梗阻表现是该病主要特征之一^[3]。小肠组织学检查显示肠肌病特征,如固有层、肌层局灶性增厚、与平滑肌线粒体增生相关的细胞色素 c-氧化酶(COX)缺乏和节段性萎缩、间质纤维化以及平滑肌的空泡化等,但结肠正常。电镜显示线粒体异常增大、肌原纤维稀疏和固有肌层细胞中脂质积累^[11]。提示内脏线粒体肌病很可能导致 MNGIE 患者的胃肠道动力异常。有病例报道整个食管及胃肠道的黏膜下层肌层神经节细胞、黏膜肌层及固有肌层的平滑肌细胞中都发现了“巨型线粒体”,而肌间神经丛周围、肌间隔和深层肌丛内可见 Cajal 细胞缺失,这可能导致肠道起搏器电活动和神经递质调节功能受损,从而对肠道运动功能产生有害影响^[12]。肠道微血管病是最近发现的另一新特征。有报道 MNGIE 患者空肠血管组织面积减少,但黏膜下血管数量增加 2 倍,小尺寸血管增加,中大尺寸血管减少,血管内皮细胞生长因子(VEGF)阳性血管、纤维化指数及低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)蛋白增加,肠壁纵向肌肉层厚度减少,节间距离增加,肌间神经元数量减少。证明 MNGIE 患者胃肠道血管病变的发生。空肠黏膜下层大量新血管生成变化或缺氧改变为解释 MNGIE 的神经肌肉改变、脉管系统崩溃和缺血性

异常提供了形态学基础^[13]。

2.1.2 恶病质 恶病质是 MNGIE 患者另一显著特征。患者经全肠外营养治疗能恢复一定的体重,但仍会很消瘦,这表明患者严重消耗的发病机制不仅与胃肠功能障碍有关。Pontarin 等^[14]通过细胞实验表明,在胸苷浓度升高的情况下,由于 dThd 的降解和再合成增加,mtDNA 降低 50%,并且脱氧胸苷三磷酸(dTTP)池迅速扩增,认为 MNGIE 患者可以增加三磷酸腺苷(ATP)的消耗量,以抵消由于过量的胸苷引起的 dTTP 库的无限扩展。能量平衡受损、人体能量需求和热量消耗的增加可能在 MNGIE 患者严重恶病质的发病机制中起一定作用。

2.1.3 眼部症状 进行性眼睑下垂、眼睑轻瘫和肌病是 MNGIE 一个独特表现^[15]。眼外肌中线粒体含量丰富,代谢快,因此眼外肌症状在 MNGIE 患者中出现较早,并与疾病进展平行。约 21% 的患者以此为首发症状,表现为缓慢进展的双侧、相对对称的上睑下垂、眼球活动受限,通常不伴复视。组织学研究表明眼肌有明显纤维萎缩和纤维化,证明是外在的眼肌麻痹肌病,而不是颅神经病变。

2.1.4 周围神经病变 大多数 MNGIE 患者均可见到周围神经病变^[10]。常表现为双下肢远端肌力对称性下降,可能伴感觉异常(疼痛、麻木等)、脑电图常有肌病性改变:运动和感觉神经传导速度降低,F 波潜伏期延长和部分传导阻滞。神经活检可见轴突丧失、线粒体异常,表现为雪旺细胞和轴突中线粒体的积累^[10]。

2.1.5 脑白质脑病 脑白质脑病是 MNGIE 的独特特征,在 MNGIE 患者影像学检查中均发现白质呈对称性、弥漫性改变。大部分患者无症状,少数可出现不同程度的认知障碍、头痛,甚至癫痫样发作,也可出现焦虑、抑郁等精神症状^[16]。

2.2 非典型表现 MNGIE 临床症状常不典型,易被误诊为神经性厌食、炎症性肠病、慢性假性肠阻塞、慢性腹腔疾病、慢性炎症性周围神经病变、慢性炎症性脱髓鞘神经病变(CIDP)或腓骨肌萎缩症、肠系膜上动脉压迫综合征和其他线粒体疾病,如常染色体显性进行性外眼肌麻痹、Kearns-Sayre 综合征和干燥综合征等^[16]。

2.3 类 MNGIE 表现 有一些基因突变会引起与 MNGIE 临床表型相似的疾病,称为类 MNGIE。目前报道的有 *RRM2B* 突变型和 *POLG1* 突变型^[17-18]。例如 *POLG* 基因突变引起的 MTDP5-4B (OMIM613662),一种常染色体隐性遗传性多系统疾病,临床特征为恶病质、慢性胃肠道动力异常、肌病、进行性眼外肌麻痹及轴突感觉性共济失调神经病。MTDP5-8B (OMIM 612075)也是一种与 mtDNA 缺失和 MNGIE 表型相关的常染色体隐性遗传性病,可表现为严重的早发性脑肌病、进行性外眼肌麻痹综合征等^[17]。此类疾病临床表现均与 MNGIE 类似,但其 TP 活性、dThd 及 dUrd 水平正常, *TYMP* 基因无突变,因此可与 MNGIE 相鉴别。

对核基因修饰基因领域的知识的缺乏掩盖了 MNGIE 的基因型-表型关系。有研究者试图通过既往文献中报道的 200 多例受感染病例的临床表现进行统计学关联,但是发现报道疾病的严重程度无一致性^[16]。希望未来的研究能够揭示疾病的严重程度,并生成一个 MNGIE 的功能严重程度评级系统。

3 诊断

MNGIE 的临床诊断标准包括以下几项^[9]:(1)胃肠动力障碍;(2)眼睑下垂和/或眼外肌麻痹;(3)周围神经病变;(4)肌肉活检发现破碎红边纤维。

实验室检查包括:(1)基因检测发现 *TYMP* 基因突变;(2)磁共振成像(MRI)提示白质脑病;(3)检测白细胞中 TP 的活性,血浆或尿中 dThd 和/或 dUrd 水平。二代基因测序证实有 *TYMP* 基因突变,因骨骼肌活检对 MNGIE 的诊断有重要意义,其特征性病理改变为肌组织内可见破碎红边纤维^[7]。ATP 酶染色见肌纤维分布明显异常,有群组化现象,提示有神经源性损害,这也从病理上间接证实了 MNGIE 患者可以合并周围神经损害的观点^[9]。

诊断依据家族遗传病史,患者临床表现,检测 TP 活性,血浆或尿中 dThd 或 dUrd 水平、TP 活性测定等资料,最终需二代基因测序证实有 *TYMP* 基因突变确诊^[16]。

4 治疗

MNGIE 致残率及致死率高,患者常因恶病质及神经肌肉衰竭死亡。目前没有特异性治疗方案,治疗包括支持治疗、对症治疗、体育锻炼以及降低血液中核苷酸毒性治疗。

胃肠道动力异常引起的腹部疼痛和恶心、呕吐等症状可通过镇痛药、肠蠕动刺激药及止吐药等对症治疗。周围性多发性神经病可能引起四肢疼痛,可用中枢镇痛剂对症治疗。对 MNGIE 肠道穿孔的患者需要紧急腹部手术。营养不良是大多数 MNGIE 患者的主要问题,常需要各种形式肠外营养,包括全胃肠外营养。MNGIE 患者应避免使用干扰线粒体功能的药物。肝代谢药物应慎用,禁忌使用引起肝功能损害的药品^[19]。

向 MNGIE 患者输注含有 TP 的血小板可以部分恢复体内 TP 活性,并暂时降低 dThd 和 dUrd 水平^[20]。但由于输注血小板的寿命短,以及可能发生免疫反应和传播病毒感染的风险,长期血小板治疗不是可行选择。

有报道连续性非卧床腹膜透析(CAPD)对 MNGIE 治疗有效^[10]。CAPD 能显著降低血浆核苷水平,呕吐、恶心和腹痛症状缓解,体重增加,肌肉力量及麻木感获得改善。但 CAPD 治疗 15 个月后,dThd 和 dUrd 血浆水平出现升高,随后又出现胃肠道症状和严重的眼肌麻痹。

血液透析可暂时抑制血清和尿中胸腺嘧啶核苷和脱氧尿嘧啶核苷水平的升高,但不能有效降低脑脊液有毒代谢产物的水平,对神经功能恢复无明显改善效果^[21]。

造血干细胞移植(HSCT)在治疗 MNGIE 中有一定作用。据报道接受 HSCT 的患者临床症状改善、TP 活性增强、血液中 dThd 水平显著下降,但其总体死亡率仍很高^[10]。因此 HSCT 虽然是 MNGIE 有效治疗方法之一,但仍存在供体相容的问题及移植宿主病的风险。有学者认为通过基因工程产生正常 *TYMP* 的自体造血干细胞,可以避免异源 HSCT 相关风险,还具有诱导对重组治疗性转基因产品免疫耐受的内在优势^[22]。同种异体 HSCT 可以选择年轻、症状前或轻症的患者治疗,晚期 MNGIE 患者不建议进行 HSCT。

肝移植也可能是治疗 MNGIE 患者的合适替代选择。国外有文献报道数例 MNGIE 患者接受肝移植后,血清中胸腺嘧啶核苷水平迅速恢复正常,并在随访期间临床情况稳定^[23]。

有报道使用包裹在载体红细胞中的重组大肠杆菌 TP 对患者进行酶替代治疗(CEETP),临床症状明显改善^[24],但需定期输注。在获得合适的同种异体 HSCT 或肝供体之前,可考虑将 CEETP 用于 MNGIE 患者的抢救或维持治疗,或作为患有不可逆终末期疾病患者的替代疗法。红细胞包裹胸苷磷酸化酶是一种新兴的酶替代疗法,优点是侵袭性小且安全性高,但其疗效不如

HSCT。

有报道在大鼠模型中以腺相关病毒载体(AAV)2/8 介导的靶向人 TYMP 编码序列(hcTYP)的转移治疗实现了永久性生化校正而无不良影响,这进一步表明基因治疗是 MNGIE 治疗的可行治疗选择^[25]。

MNGIE 是一种持续发展的退化性疾病,它表现为广泛的多系统症状。诊断的金标准是鉴定双等位基因致病 TYMP 变异,目前已确定出 60 多种 TYMP 有意义突变,且仍有新的突变意义不确定的变体(VUS)被检测到^[16]。该病预后较差,大多数患者发生胃肠动力异常导致严重体重减轻,周围神经病变则会引起不同程度的残疾。死亡主要是由于胃肠道并发症:肠穿孔、腹膜炎和/或肝衰竭。当前尚无公认的预防或逆转临床症状恶化的特异性治疗。基因治疗目前还处于动物实验阶段,但前景光明,希望不久的将来这项技术能为患者的康复带来曙光。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 白薇,齐建光. 儿童线粒体病伴发的肥厚型心肌病[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 388-392. DOI: 10. 19538/j. ek2019050615.
- [2] Bai W, Qi JG. Hypertrophic cardiomyopathy associated with mitochondrial disease in children[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(5): 388-392. DOI: 10. 19538/j. ek2019050615.
- [3] 孙柳青,熊建美,赵焱钢,等. 新发 TYMP 基因突变致成人线粒体神经胃肠型脑肌病 1 例并文献复习[J]. 北京医学, 2018, 40(12): 1107-1113. DOI: 10. 15932/j. 0253-9713. 2018. 12. 002.
- [4] Sun LQ, Xiong JM, Zhao YG, et al. One case of adult mitochondrial neurogastroenteric encephalomyopathy caused by a new TYMP based flicker mutation and literature review[J]. Beijing Med J, 2018, 40(12): 1107-1113. DOI: 10. 15932/j. 0253-9713. 2018. 12. 002.
- [5] Penque BA, Su L, Wang JH, et al. A homozygous variant in RRM2B is associated with severe metabolic acidosis and early neonatal death[J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(11): 103574. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2018. 11. 008.
- [6] Patel R, Coulter LL, Rimmer J, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: a clinicopathological mimic of Crohn's disease[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 11. DOI: 10. 1186/s12876-018-0925-5.
- [7] Viscomi C, Zeviani M. MtDNA-maintenance defects: syndromes and genes[J]. J Inher Metab Dis, 2017, 40(4): 587-599. DOI: 10. 1007/s10545-017-0027-5.
- [8] Kropach N, Shklim-Zemer V, Orenstein N, et al. Novel RRM2B mutation and severe mitochondrial DNA depletion: report of 2 cases and review of the literature[J]. Neuropediatrics, 2017, 48(6): 456-462. DOI: 10. 1055/s-0037-1601867.
- [9] Filosto M, Cotti Piccinelli S, Caria F, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE-MTDPsi) [J]. J Clin Med, 2018, 7(11): 389. DOI: 10. 3390/jcm7110389.
- [10] Yadak R, Sillevs Smitt P, van Gisbergen MW, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: from pathogenesis to emerging therapeutic options [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 31. DOI: 10. 3389/fncel. 2017. 00031.
- [11] 周亚光,瞿千千,刘海燕,等. TYMP 基因新杂合突变致早发型线粒体神经胃肠型脑肌病 1 例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(6): 541-543. DOI: 10. 19845/j. cnki. zfyjbjzz. 2021. 0145.
- [12] Zhou YG, Zhai QQ, Liu HY, et al. Early onset mitochondrial neurogastroenteric encephalomyopathy caused by a new heterozygous mutation of TYMP gene: a case report and literature review[J]. J Appl Nerv Dis, 2021, 38(6): 541-543. DOI: 10. 19845/j. cnki. zfyjbjzz. 2021. 0145.
- [13] Bax BE. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment[J]. Transl Genet Genom, 2020, 4: 1-16. DOI: 10. 20517/jtgg. 2020. 08.

- [11] Mahjoub G, Habibzadeh P, Dastsooz H, et al. Clinical and molecular characterization of three patients with Hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome: a case series [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 167. DOI: 10. 1186/s12881-019-0893-9.
- [12] Yadak R, Breur M, Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 33. DOI: 10. 1186/s13023-019-1016-6.
- [13] Boschetti E, D'Angelo R, Tardio ML, et al. Evidence of enteric angiopathy and neuromuscular hypoxia in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5): G768-G779. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00047. 2021.
- [14] Pontarin G, Ferraro P, Valentino ML, et al. Mitochondrial DNA depletion and thymidine phosphate pool dynamics in a cellular model of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. J Biol Chem, 2006, 281(32): 22720-22728. DOI: 10. 1074/jbc. M604498200.
- [15] 任长红, 方方. 线粒体病相关眼科表现及遗传学特点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(4): 252-257. DOI: 10. 19538/j. ek2018040603.
- [16] Ren CH, Fang F. Ophthalmological manifestations and genetic characteristics in mitochondrial disease [J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(4): 252-257. DOI: 10. 19538/j. ek2018040603.
- [17] Mojtabavi H, Fatehi F, Shahkarami S, et al. Novel mutations of the TYMP gene in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: case series and literature review [J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(12): 2526-2533. DOI: 10. 1007/s12031-021-01822-w.
- [18] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Phenotypic and genotypic heterogeneity of RRM2B variants [J]. Neuropediatrics, 2018, 49(4): 231-237. DOI: 10. 1055/s-0037-1609039.
- [19] 彭炳蔚, 曾意茹, 侯池, 等. POLG 基因变异致线粒体病一家系分析 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(8): 578. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2020. 08. 005.
- [20] Peng BW, Zeng YR, Hou C, et al. Analysis of a pedigree with mitochondrial disease caused by POLG gene mutation [J]. J Clin Pediatr, 2020, 38(8): 578. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2020. 08. 005.
- [21] Tawk A, Kamarreddine MH, Dagher M, et al. Clinicopathology and diagnosis delay in a 40-year-old with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) [J]. Case Rep Gastroenterol, 2020, 14(1): 124-130. DOI: 10. 1159/000506187.
- [22] Zaidman I, Elhasid R, Gefen A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: a single-center experience underscoring the multiple factors involved in the prognosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(5): e28926. DOI: 10. 1002/pbc. 28926.
- [23] Röbein B, Marquetand J, Bender B, et al. Hemodialysis in MNGIE transiently reduces serum and urine levels of thymidine and deoxyuridine, but not CSF levels and neurological function [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 135. DOI: 10. 1186/s13023-017-0687-0.
- [24] Yadak R, Cabrera-Pérez R, Torres-Torronteras J, et al. Preclinical efficacy and safety evaluation of hematopoietic stem cell gene therapy in a mouse model of MNGIE [J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018, 8: 152-165. DOI: 10. 1016/j. omtm. 2018. 01. 001.
- [25] Kripps K, Nakayuenyongsuk W, Shayota BJ, et al. Successful liver transplantation in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) [J]. Mol Genet Metab, 2020, 130(1): 58-64. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2020. 03. 001.
- [26] Levene M, Bain MD, Moran NF, et al. Safety and efficacy of erythrocyte encapsulated thymidine phosphorylase in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. J Clin Med, 2019, 8(4): 457. DOI: 10. 3390/jcm8040457.
- [27] Torres-Torronteras J, Cabrera-Pérez R, Vila-Julià F, et al. Long-term sustained effect of liver-targeted adeno-associated virus gene therapy for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29(6): 708-718. DOI: 10. 1089/hum. 2017. 133.

(收稿日期: 2021-10-15)

(本文编辑: 范艳芬)