doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506118

病例报告

ATAD3A 基因变异致伴癫痫发作的 Harel-Yoon 综合征 1 例

杨倩　潘邹　陈晨　尹飞　彭镜

（中南大学湘雅医院儿童医学中心，湖南长沙　410008）

［摘要］患儿，男性，3 岁 10 月龄，因间断抽搐 1 年余入院。患儿表现为全面发育落后，面部畸形，轴性肌张力低下，出现痉挛发作、肌阵挛发作等多种形式的癫痫发作。格塞尔发育量表示重度发育落后，脑电图示广泛性尖波及棘慢波，遗传学检测结果示 *ATAD3A* 基因存在 c.1582C>T（p.Arg528Trp）致病性新发杂合错义变异。最终患儿诊断为 Harel-Yoon 综合征。经抗癫痫发作药物治疗后，癫痫发作控制，运动发育较前进步。该文报道 1 例 *ATAD3A* 基因杂合变异导致 Harel-Yoon 综合征伴癫痫表型的患儿，该癫痫表型为首例中文报道，拓展了该基因的临床表型谱，对诊治具有参考价值。［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1540-1543］

［关键词］Harel-Yoon 综合征；*ATAD3A* 基因；癫痫发作；儿童

A case of Harel-Yoon syndrome with seizures caused by an *ATAD3A* variant

YANG Qian, PAN Zou, CHEN Chen, YIN Fei, PENG Jing. Children's Medical Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: 238112218@csu.edu.cn)

Abstract: A 3-year-10-month-old boy was admitted with a history of intermittent seizures for over one year. Global developmental delay, facial dysmorphism, and axial hypotonia were observed, with multiple seizure types including epileptic spasms and myoclonic seizures. Severe developmental delay was indicated by the Gesell Developmental Schedule, and electroencephalography showed generalized spikes and spike-and-slow-wave discharges. A *de novo* heterozygous missense variant in *ATAD3A*, c.1582C>T (p.Arg528Trp), was identified and classified as pathogenic, and a diagnosis of Harel-Yoon syndrome was made. After administration of antiseizure medications, seizures were controlled and motor development improved compared with baseline. To our knowledge, this seizure phenotype is the first report in the Chinese literature of Harel-Yoon syndrome due to a heterozygous *ATAD3A* variant. This case expands the clinical phenotypic spectrum of *ATAD3A* and provides a reference for diagnosis and management.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1540-1543]

Key words: Harel-Yoon syndrome; *ATAD3A* gene; Seizure; Child

男性患儿，3 岁 10 月龄，因间断抽搐 1 年余入院。患儿 2 岁 1 月龄无明显诱因入睡后出现肢体不自主抖动，外院脑电图（electroencephalogram, EEG）提示无异常，未予治疗。3 岁 1 月龄再次出现睡眠中惊醒后频繁眨眼、四肢上抬、喉中发声，孤立发作，每天数十次。外院 4 h EEG 监测到数十次痉挛发作及肌阵挛发作，声音刺激后可诱发。初步诊断为“癫痫（肌阵挛发作、痉挛发作）”，予以口服丙戊酸钠［20 mg/（kg·d）］，癫痫发作未控制。3 岁 10 月龄予以氯巴占［0.2 mg/（kg·d）］联合丙戊酸钠［30 mg/（kg·d）］抗癫痫发作治疗后，临床发作频率减少至每天数次，但 4 h EEG 仍监测到十余次肌阵挛和痉挛发作，声音刺激后可诱发。患儿为第 2 胎第 2 产，足月剖宫产，出生体重 3 300 g，出生史及家族史正常。患儿自幼全面发育落后，2 岁竖头欠稳，3 岁 10 月龄仅能扶坐；3 岁开始发声，偶尔无意识喊“爸爸妈妈”；癫痫发作后无发育倒退。

体格检查：身高 90 cm（$<P_3$），体重 13 kg（$<P_3$），头围 46 cm（$<P_3$）。鼻梁低平，眼距宽，眉

［收稿日期］2025-06-23；［接受日期］2025-10-20

［作者简介］杨倩，女，硕士，住院医师。Email：238112218@csu.edu.cn。

毛稀疏，右眼内斜。可追视追声，主动抓物，精细动作欠佳，竖头欠稳，仅能扶坐。发咿呀声，无主动语言。轴性肌张力低下，四肢痉挛。双侧膝反射亢进。

入院后实验室检查：血乳酸 2.4~4.0 mmol/L（参考值：0.6~2.2 mmol/L），血常规、肝功能、肾功能、心肌酶基本正常。心电图、心脏彩超、视听诱发电位、血串联质谱和尿有机酸质谱筛查未见明显异常。格塞尔发育量表示适应性、精细运动、语言、个人-社交重度发育落后，大运动极重度发育落后。头颅磁共振成像未见明显异常。4 h EEG 示背景慢（图 1A），发作间期提示多灶性及弥漫性电发放（图 1B），发作期监测到数次痉挛发作（图 1C）及肌阵挛发作（图 1D），声音刺激后可诱发。

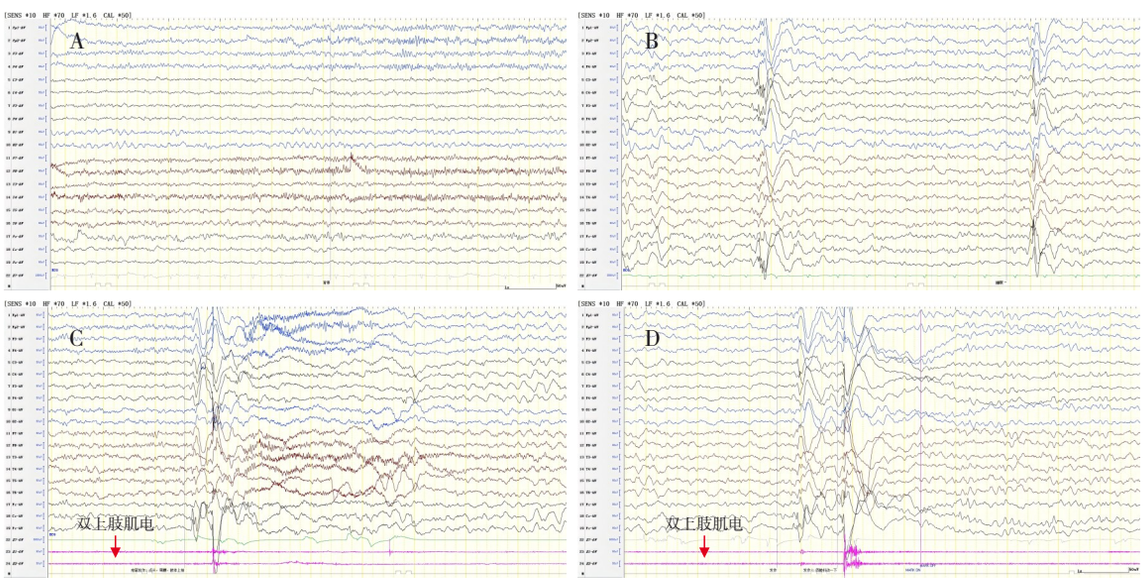


图 1　患儿 3 岁 10 月龄时视频脑电图结果　A：枕区节律为 6~7 Hz θ 节律，慢于正常同龄儿童；B：发作间期提示多灶性及弥漫性棘波、棘慢波、多棘慢波；C：痉挛发作，同期脑电图示广泛性尖慢波暴发，双上肢肌电可见菱形暴发；D：肌阵挛发作，同期脑电图示广泛棘慢波发放，双上肢肌电暴发 0.05 s。

获取患儿父母知情同意后，对患儿及其父母行家系全外显子组及线粒体基因组测序分析，发现患儿 *ATAD3A* 基因（NM_001170535.3）存在 c.1582C>T（p.Arg528Trp）杂合变异，经 Sanger 测序示该变异为新发变异（图 2）。该位点在 gnomAD 正常人群数据库中未收录，REVEL 及 CADD 致病性预测评分分别为 0.716、23.4，提示该变异可能致病。该变异已在 8 例 Harel-Yoon 综合征患儿中报道[1-2]。功能实验显示该变异导致线粒体自噬增多，线粒体形态结构异常及线粒体数量减少[1]。依据美国医学遗传学和基因组学学会指南[3]对变异进行评级，该变异为致病性变异（PS2_Moderate+PS3+PS4+PM2+PM5+PP3）。结合患儿全面发育落后，面部畸形，轴性肌张力低下，四肢痉挛等临床特征及遗传学结果，该患儿诊断为 Harel-Yoon 综合征（OMIM：617183）。

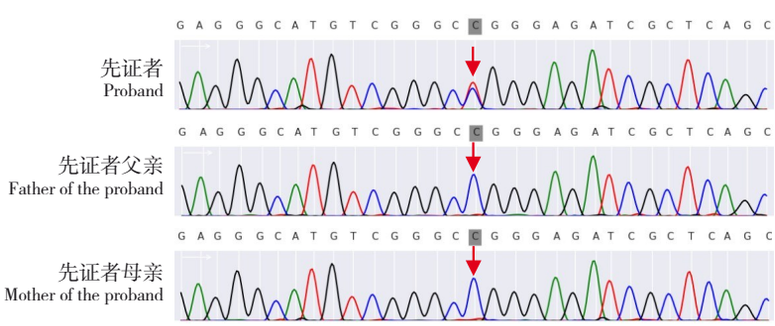


图 2　患儿及其父母 *ATAD3A* 基因 Sanger 测序图　患儿（先证者）*ATAD3A* 基因存在 c.1582C>T（p.Arg528Trp）新发杂合变异，其父母均为野生型。箭头所指为变异位点。

入院后，患儿加用托吡酯［4 mg/（kg·d）］联合氯巴占［1 mg/（kg·d）］抗癫痫发作治疗，添加“鸡尾酒”疗法（复合维生素 B 15.35 mg/d，维生素 E 0.1 g/d，艾地苯醌 120 mg/d，叶酸 10 mg/d），并逐渐减停丙戊酸钠。治疗 1 周后，患儿发作减少，予以出院。随访至 4 岁，患儿发作频率较前减少，运动发育较前进步，可独坐，扶走数分钟，语言发育无明显改善。遂加用左乙拉西坦［30 mg/（kg·d）］联合治疗 2 个月，临床发作控制，精神运动发育缓慢进步。

讨论： *ATAD3A* 基因位于染色体 1p36.33，编码定位于线粒体内膜的 ATAD3A 蛋白，参与线粒体代谢稳态、蛋白质转运及神经发育[4]。*ATAD3A* 基因功能障碍可导致神经–线粒体综合征，包括新生儿致死综合征和 Harel-Yoon 综合征[4]。截至 2025 年 5 月 1 日，共报道 84 例患者，涉及 48 种不同变异。其临床表现与基因型存在一定关联[4-6]。*ATAD3A* 基因纯合缺失可导致新生儿致死综合征，其临床表现为呼吸衰竭、新生儿癫痫、先天性关节挛缩、角膜混浊或水肿、桥小脑发育不全及脑沟回发育不全等[1, 4, 7]。*ATAD3A* 基因错义变异可导致 Harel-Yoon 综合征，其具有显性和隐性两种遗传方式。其中纯合或复合杂合的功能减弱型错义变异可导致临床表现为双侧白内障、轴性肌张力低下、小脑共济失调及小脑萎缩[4]；而 *ATAD3A* 基因杂合错义变异多被认为通过显性负效应致病，患儿主要表现为发育迟缓、轴性肌张力低下、四肢痉挛状态、视神经萎缩、轴突性神经病及肥厚型心肌病等[1]。

本文所报道的患儿存在 *ATAD3A* 基因杂合新发错义变异 c.1582C>T（p.Arg528Trp），该位点此前已有 8 例临床表现为 Harel-Yoon 综合征的患儿报道[1-2]。功能研究表明，该变异通过显性负效应致病[1]。在既往报道的 8 例及本例患儿中，以发育迟缓（9/9）、轴性肌张力低下（9/9）及四肢痉挛（9/9）为主要的神经系统表现；部分患儿可伴有喂养困难（7/9）、面容异常（6/9）及智力障碍（6/9）。头颅磁共振成像可见脑室扩大及脑沟回稀疏，提示结构发育亦受累。此外，部分患儿还可合并肥厚型心肌病（4/9）、血乳酸升高（4/9）及视神经萎缩（3/9），提示该变异可累及多系统。

癫痫发作是 *ATAD3A* 基因相关疾病的重要临床特征之一。既往研究显示，在存在 *ATAD3A* 基因纯合或复合杂合变异及大片段重复/缺失的患儿中，约有三分之一会出现癫痫发作[1, 4-6]。其多在生命早期发病，常表现为全面性强直–阵挛发作，EEG 可见暴发–抑制，且均为药物难治性。患儿整体预后极差，多数在生后数天至数周内死亡。然而，杂合错义变异合并癫痫的报道极少，目前仅见 2 例报道。Zhang 等[8]报道 1 例 Gln458Pro 新发杂合错义变异患儿，生后 14 d 即出现频繁强直阵挛发作，EEG 异常且为药物难治性癫痫。Lepelley 等[2]报道 1 例 Arg528Trp 新发杂合错义变异患儿，临床表现为药物难治性癫痫及反复癫痫持续状态。本研究患儿同样存在 Arg528Trp 杂合变异，2 岁 1 月龄出现癫痫发作，睡眠期多见，声音刺激可诱发。EEG 提示发作间期醒睡各期广泛性癫痫样放电，发作期可见多种发作类型。起初给予丙戊酸钠与氯巴占联合治疗后，效果欠佳。考虑到 *ATAD3A* 基因功能障碍可能影响线粒体代谢稳态，因此需避免使用丙戊酸及其他可能影响线粒体功能的药物。在改用托吡酯、左乙拉西坦、氯巴占联合治疗后，患儿癫痫发作控制，提示在 *ATAD3A* 基因相关癫痫中，避免线粒体毒性药物，合理选择广谱抗癫痫药物或许能够提高治疗反应率。此外，本例患儿加用“鸡尾酒”疗法改善能量代谢后，精神运动发育较前好转。既往文献报道，部分病例生酮饮食可改善癫痫及小脑症状[9]，提示通过能量代谢途径进行干预可能成为潜在的治疗策略。未来，针对线粒体功能的保护性措施（如辅酶 Q_{10}、左旋肉碱等）亦值得进一步探索。

综上，该文报道 1 例 *ATAD3A* 基因杂合变异导致 Harel-Yoon 综合征伴癫痫表型的患儿，系统描述了癫痫发作形式、脑电图特征及药物反应，拓展了 Arg528Trp 位点的临床表型谱，对提升临床医生对 *ATAD3A* 基因相关疾病（尤其是癫痫表型）的认识具有重要意义。

作者贡献声明：杨倩负责病历收集整理及初稿撰写；潘邹负责数据分析及文章撰写；陈晨负责脑电图数据采集及分析；尹飞负责文章审阅；彭镜负责文章审阅及研究指导。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Harel T, Yoon WH, Garone C, et al. Recurrent *de novo* and biallelic variation of *ATAD3A*, encoding a mitochondrial

membrane protein, results in distinct neurological syndromes[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(4): 831-845. PMID: 27640307. PMCID: PMC5065660. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.007.

[2] Lepelley A, Della Mina E, Van Nieuwenhove E, et al. Enhanced cGAS-STING-dependent interferon signaling associated with mutations in *ATAD3A*[J]. J Exp Med, 2021, 218(10): e20201560. PMID: 34387651. PMCID: PMC8374862. DOI: 10.1084/jem.20201560.

[3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[4] Yap ZY, Park YH, Wortmann SB, et al. Functional interpretation of *ATAD3A* variants in neuro-mitochondrial phenotypes[J]. Genome Med, 2021, 13(1): 55. PMID: 33845882. PMCID: PMC8042885. DOI: 10.1186/s13073-021-00873-3.

[5] Gunning AC, Strucinska K, Muñoz Oreja M, et al. Recurrent *de novo* NAHR reciprocal duplications in the *ATAD3* gene cluster cause a neurogenetic trait with perturbed cholesterol and mitochondrial metabolism[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(2): 272-279. PMID: 32004445. PMCID: PMC7010973. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.01.007.

[6] Peeters-Scholte CMPCD , Adama van Scheltema PN, Klumper FJCM, et al. Genotype-phenotype correlation in *ATAD3A* deletions: not just of scientific relevance[J]. Brain, 2017, 140 (11): e66. PMID: 29053797. DOI: 10.1093/brain/awx239.

[7] Finsterer J, Aliyev R. *ATAD3A* variants manifest multisystematically in the brain, nerves, eyes, heart, liver, and skin[J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 22: 100569. PMID: 32021804. PMCID: PMC6994402. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100569.

[8] Zhang S, Lin L, Li Y, et al. Harel-Yoon syndrome caused by a novel variant in *ATAD3A*: a case report[J]. Heliyon, 2023, 10(1): e23669. PMID: 38173481. PMCID: PMC10761768. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23669.

[9] Chen Y, Rong S, Luo H, et al. Ketogenic diet attenuates refractory epilepsy of Harel-Yoon syndrome with *ATAD3A* variants: a case report and review of literature[J]. Pediatr Neurol, 2023, 143: 79-83. PMID: 37031571. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.03.003.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）