

EIF2AK2 基因变异致脑白质营养不良 1 例并文献复习

李润泽¹, 易致², 宋振凤¹, 杨成青¹, 李菲², 薛姣¹

1. 青岛大学青岛医学院, 山东 青岛 266000; 2. 青岛大学附属医院

关键词: 癫痫; EIF2AK2 基因变异; 脑白质病; 发育迟缓; 发作性神经退行性综合征

中图分类号: R179 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2025)06-0692-05 **doi:** 10. 11852/zgetbjzz2024-1498

脑白质营养不良是一类累及中枢神经系统白质的遗传性异质性疾病, 低髓鞘化脑白质营养不良(hypomyelinating leukodystrophies, HLDs)是其中一组以中枢神经系统髓鞘形成减少为主要特征的神经退行性疾病。本文介绍的脑白质病、发育迟缓、发作性神经退行性综合征是一种以儿童早期出现明显的全面发育迟缓, 随后出现与感染相关的神经功能退化为特征的临床综合征, 受累个体可出现言语障碍、各种运动异常, 部分患者可出现癫痫发作, 颅脑 MRI 常显示髓鞘形成不良、胼胝体变薄等。该综合征的遗传性病因为 EIF2AK2 基因。文中报道国内首例该基因 c. 452A>G 变异导致的脑白质病、发育迟缓、发作性神经退行性综合征的临床表型和遗传学特征, 并进行文献复习, 旨在提高临床医师对该综合征的认识。本研究已获青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理审批号: QYFY WZLL30087)

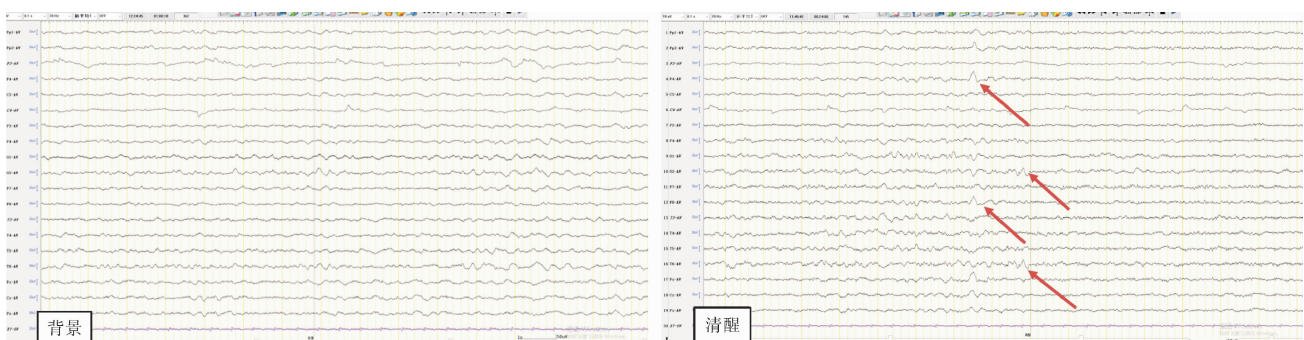
1 临床资料

1.1 病史 患儿, 女, 2 岁 5 月, 首次就诊年龄为 75 日龄。患儿 1 月龄出现癫痫发作, 表现为面部发绀, 双眼凝视, 头部及口角偏向一侧、四肢僵直, 持续约

10s, 每天发作约 20 次, 给予左乙拉西坦和苯巴比妥治疗后发作控制。12 月龄再次抽搐发作, 表现为双眼凝视、双上肢屈曲, 持续约 10s, 每天发作 3~5 次, 给予奥卡西平后发作控制。既往有多次肺炎病史。患儿系 G1P1, 足月顺产, 出生体重 2 560g, 现不能抬头、翻身, 不会坐、爬, 不会喊“妈妈”。父母体健, 无类似病史。

1.2 体格检查 身长 74cm(<P₃), 体重 6kg(<P₃), 头围 38cm(<P₃)。神志清楚, 有特殊面容, 小头畸形, 无眼球震颤, 无吞咽困难。双肺可闻及痰鸣音, 心、腹部未及异常。四肢肌力及肌张力正常, 病理征阴性。

1.3 辅助检查 视频脑电图监测(V-EEG) 首次监测年龄为 75 日龄, 示癫痫样放电。在青岛大学附属医院完善 V-EEG 示异常脑电图; 背景活动慢, 全导波幅低平; 双侧前头部慢波、尖形慢波发放; 双侧枕、后颞区尖波发放。见图 1。颅脑 MRI: 75 日龄时颅脑 MRI 示左侧丘脑少许斑片状 T₂、T₂FLAIR 及 DWI 低信号影。见图 2。12 月龄时复查颅脑 MRI 示颅腔容积小, T₂WI 脑白质弥漫性高信号, 双侧丘脑见线样 T₁高信号; 遗传代谢性脑白质病可能性大。见图 3。



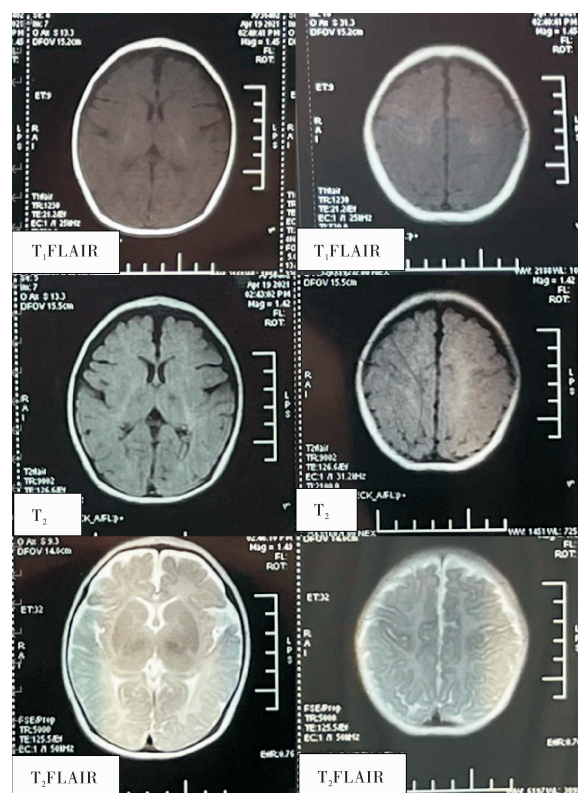
注: 背景活动慢, 全导波幅低平; 双侧前头部慢波、尖形慢波发放; 双侧枕、后颞区尖波发放。

图 1 患儿脑电图结果(2 岁 5 月龄)

Fig. 1 EEG results of the child (aged 2 years and 5 months)

作者简介: 李润泽(1998—), 男, 在读硕士研究生, 主要研究方向为儿童神经内科。

通信作者: 张颖, E-mail: zhangying01225@qdu.edu.com。



注: T₂ WI 序列可见左侧丘脑斑片状低信号。

图 2 患儿头颅 MRI 图像(75 日龄)

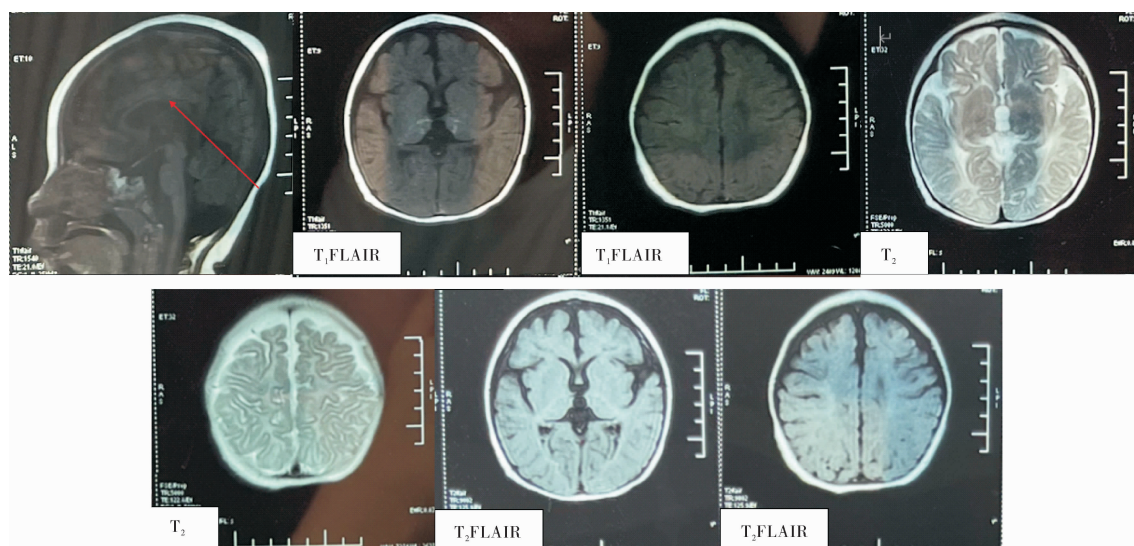
Fig. 2 MRI image of heads of the child(at 75 days of age)

1.4 基因测序和致病性分析 经家属同意送检全外显组测序:患儿携带 *EIF2AK2* 基因 c.452A>G (新生变异)。见图 4。根据美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)序列变异解读标准与指南,该变异为可能致病的(PS2+PM1+PM2+PP3),具体证据如下:携带的 c.452A>G 变异为新发变异,且无

家族史(PS2);该变异位于已知无良性变异的关键功能区域(PM1);该变异是 ESP 数据库、千人基因组数据库、EXAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异(PM2);多种统计学方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响(PP3)。患儿父母该基因为野生型,患儿出现严重表型,该基因为显性遗传。

1.5 文献回顾 以“*EIF2AK2*”、“developmental delay”为关键词检索 PubMed、OMIM、中国知网、万方等数据库从建库至 2024 年 9 月发表的文章,共检索到 4 篇文献,共 12 例病例^[1-4]。按照临床表现和辅助检查特点进行总结,结果见表 1。目前该基因相关的病例报告较少,最早由 Mao 等^[1]总结 8 例患者基因及表型,报告了一种神经发育综合征:脑白质病、发育迟缓、发作性神经退行性综合征(leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurologic regression syndrome, LEUDEN 综合征),指出其发病与 *EIF2AK2* 基因变异有关。这些患者变异位点不一,临床表型也不尽相同,主要表现为发育迟缓、共济失调、运动障碍、异常白质表现、脑容量减少等;绝大多数患者罹患感染时表现为神经系统功能倒退。由 Calame 等^[2-4]报道的共 4 例病例证明了该基因的致病性。此外有数位研究者报告了 *EIF2AK2* 基因相关的早发性全身性肌张力障碍^[5-7]。

临床表现:本病发病较早,8 例(61.5%)生后 1 年内发病,常见首发症状为发热后运动倒退、发育迟缓、眼震、癫痫。患者生后均出现不同程度的发育障碍,主要表现为生长缓慢(12/13, 92.3%)、小头畸形(9/13, 69.2%)、言语障碍(13/13, 100%)、共济失调



注:可见双侧丘脑线样 T₁高信号、T₂显示脑白质弥漫性高信号,矢状位切面见胼胝体变薄。

图 3 患儿颅脑 MR 图像(12 月龄)

Fig. 3 MRI image of heads of the child(at 12 months of age)

一代测序验证结果附件:

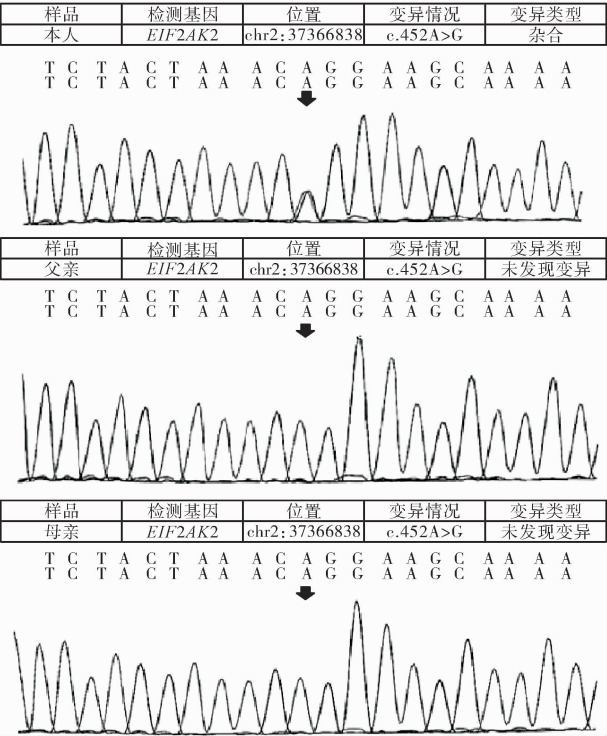


图 4 患儿及父母 EIF2AK2 基因测序报告

Fig. 4 Sequencing report of the EIF2AK2 gene for the child and parents

(9/13, 69.2%)、肌张力障碍(7/13, 53.8%)、癫痫(6/13, 46.2%), 大多数病例报告发作性的神经系统功能倒退, 与发热性疾病相关(11/13, 84.6%)。辅助检查: 大多数患者出现头颅影像学结果异常, 主要包括髓鞘化形成延迟或形成不良(11/13, 84.6%)、胼胝体变薄(12/13, 92.3%)等。治疗: 6 例患者伴有癫

痫发作, 其中 2 例对左乙拉西坦反应良好, 其余未报告。预后: 本病预后较差, 目前发现的变异位点均导致严重表型, 即使早期发育正常者也会随疾病进展失去行走、语言等能力。

2 讨论

脑白质营养不良(leukodystrophy)是一组影响中枢神经系统白质的遗传性疾病, 伴或不伴有周围神经系统受累。目前有超过 30 种不同的脑白质营养不良, 包括 X-连锁肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、佩梅病等, 大多数脑白质营养不良疾病为隐性遗传^[8]。根据 MR 结果进一步划分为低髓鞘性脑白质营养不良(hypomyelinating leukodystrophies, HLDs)和脱髓鞘性脑白质营养不良。HLDs 是一组神经发育障碍疾病, 影响中枢神经系统中髓鞘的形成, 代表为 PLP1 基因突变引起的 Pelizaeus-Merzbacher 病(PMD)。

2.1 LEUDEN 综合征的机制分析 EIF2AK2 基因编码 1 种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能够调节体内炎性小体依赖性细胞因子的释放, 在针对多种 DNA 和 RNA 病毒的天然免疫应答中扮演重要角色^[9]。本例患儿反复感染可能与该基因在免疫应答中的作用有关。同时该激酶表达异常导致在蛋白质合成中起关键作用的真核翻译起始因子 2 亚基 1 的磷酸化受阻^[1], 进而可能导致疾病的发生。

2.2 LEUDEN 综合征的诊断 基因检测的快速发展对脑白质营养不良的诊断提供了极大帮助, 可识别基因缺陷的脑白质营养不良比例逐渐增加。LEUDEN

表 1 文献报道的脑白质病、发育迟缓、发作性神经退行性综合征患者基因型和临床表型
Tab. 1 Summary of genotypes and clinical phenotypes of LEUDEN syndrome

项目	Mao ^[1]						
	1	2	3	4	5	6	7
变异位点	c. 31A>C	c. 398A>T	c. 973G>A	c. 1382C>G	c. 326C>T	c. 325G>T	c. 95A>G
蛋白质	p. Tyr133Phe	p. Met11Leu	p. Gly325Ser	p. Ser461Cys	p. Ala109Val	p. Ala109Val	p. Asn32Ser
性别	男	男	女	男	男	男	男
言语障碍	+	+	+	+	+	+	+
发育迟缓	+	+	+	+	+	+	+
共济失调	+	+	+	+	+	+	-
肌张力障碍	+	+	-	+	+	-	-
肌张力减低/亢进	+	+	+	+	+	+	+
癫痫	+	-	-	+	+	-	-
发热伴神经系统功能倒退	+	+	+	+	+	+	+
脑容积小	+	-	+	+	+	+	+
胼胝体变薄	+	+	+	+	+	+	+
髓鞘化不良或形成延迟	+	+	+	+	+	+	+
非卧床	-	-	-	+	+	-	-
起病年龄	5 岁	不详	不详	3 日龄	13 月	7 月	<6 月
首发症状	发热后运动倒退	发热后运动倒退	发育迟缓	苯丙酮尿症	发热后运动倒退	发热后发育倒退	发育迟缓
首次 MRI 年龄	7 岁	10 岁	17 月	6 月	18 月	4 岁	8.5 岁

续表

项目	Mao ^[1]	Calame ^[2]		Waller ^[3]	Macintosh ^[4]	本例	例数(%)
	8	9	10	11	12	13	
变异位点	c. 290C>T	c. 290C>T	c. 326C>T	c. 92C>G	c. 325G>T	c. 452A>G	
蛋白质	p. Ser97Phe	p. Ser97Phe	p. Ala109Val	p. Pro31Arg	p. Ala109Ser	p. Gln151Arg	
性别	男	男	男	女	男	女	
言语障碍	+	+	+	+	+	+	13(100.0)
发育迟缓	+	+	+	—	+	+	12(92.3)
共济失调	—	+	+	—	+	—	9(69.2)
肌张力障碍	+	—	—	+	+	—	7(53.8)
肌张力减低/亢进	+	+	+	+	+	—	12(92.3)
癫痫	+	+	—	—	—	+	6(46.2)
发热伴神经系统功能倒退	+	+	+	+	—	—	11(84.6)
脑容积小	+	—	+	不详	—	+	9(69.2)
胼胝体变薄	+	+	+	—	+	+	12(92.3)
髓鞘化不良或形成延迟	+	+	+	+	+	+	13(100.0)
非卧床	+	—	—	—	不详	—	3(23.0)
起病年龄	<6 月	2 月	<7 月	2 岁	<1 岁	1 月	
首发症状	眼震、癫痫	眼震	眼震、肌张力减退	肌张力障碍	眼震、生长迟缓	发育迟缓癫痫	
首次 MRI 年龄	4 岁	9 月	7 月	30 岁	7 月	75 日龄	

综合征以 *EIF2AK2* 基因变异为病因,以发育迟缓、发作性神经系统功能退行病变、脑白质髓鞘形成减少为特征。本例患儿存在典型临床表现;头颅 MR 提示丘脑异常信号、髓鞘化不全;基因检测发现 *EIF2AK2* 新发杂合变异,考虑可能致病性变异;考虑脑白质病、发育迟缓、发作性神经退行性综合征诊断明确。和大多数报道病例不同的是,本例患者起病较早,并且从未有运动里程碑的发展,也未出现发作性的退行改变。

2.3 鉴别诊断 在 Kuipers 等^[6]报道的 5 个早发性全身性肌张力障碍 33 型(DYT 33)家系中,有患者检测到与本病相同的碱基位点发生变异。其临床表现与本病具有一定程度的重叠,本病目前报道的病例全部为新发杂合变异、显性遗传。见表 2。DYT 33

表 2 Kuipers 报道的 DYT 33 患者基因型和临床表型
Tab. 2 Summary of Genotypes and Clinical Phenotypes of DYT 33

项目	家系 1						
	1	2	3	4	5	6	7
变异位点	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 388G>A
蛋白质	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg
言语障碍	—	—	—	—	—	—	—
MR 异常	—	—	—	—	—	—	—
肌张力障碍	+	+	+	+	+	+	+
其他神经系统体征	—	—	—	—	—	—	—
癫痫	—	—	—	—	—	—	—
发作性神经系统功能倒退	—	—	—	—	—	—	—
发病年龄	17 岁	童年	18 岁	10 岁	5 岁	4 岁	10 岁
首发症状	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍

项目	家系 2	家系 3	家系 4	家系 5		例数(%)
	8	9	10	11	12	
变异位点	c. 388G>A	c. 388G>A	c. 413G>C	c. 413G>C	c. 95A>C	
蛋白质	p. Gly130Arg	p. Gly130Arg	p. Gly138Ala	p. Gly138Ala	p. Asn32Thr	
言语障碍	不详	+	—	—	+	2(16.7)
MR 异常	—	球髓交界处 T2 高信号 T1 低信号	不详	左额叶白质高信号	脑室后和周围白质轻度 T2 高信号	3(25.0)
肌张力障碍	+	+	+	+	+	12(100.0)
其他神经系统体征	—	轻度发育迟缓、轻度认知缺陷	—	痉挛	痉挛、发育迟缓、智力障碍	3(25.0)
癫痫	—	—	—	—	+	1(8.3)
发作性神经系统功能倒退	不详	+	—	不详	+	2(16.7)
发病年龄	7 岁	3.5 岁	不详	1 岁	<6 月	
首发症状	肌张力障碍	肌张力障碍	阵发性痉挛、震颤	肌张力障碍	癫痫	

中存在隐性遗传及不完全外显现象,轻者仅表现为轻度双侧手部震颤,重者表现为一侧肢体肌张力障碍或全身肌张力障碍。其发病年龄从婴儿期到成年期均可见,发病前通常有正常的运动里程碑,肌张力障碍以外的症状较本病少见。值得注意的是, Kuipers 等^[6]报道的病例 12 和 Mao 等^[1]报道的病例 7 有相同的碱基位点变异,该 DYT 33 患者似乎不同于其他 DYT 33 患者:发病较早,首发症状为癫痫,应激后出现神经系统功能倒退,以及 MR 提示白质 T₂高信号。仅通过临床表现很难将本病和其他脑白质营养不良疾病鉴别开来,本病主要的鉴别点是散发、显性遗传。

2.4 治疗 目前报道显示本病预后不良,尚无特异性治疗方案,重在遗传咨询、携带者筛查以减少出生缺陷的发生,对于早期出现癫痫发作的儿童,合并发育迟缓的,特别是颅脑 MR 提示白质病变的儿童应当考虑 LEUDEN 综合征的可能,确诊依赖全外显子组测序;对已经确诊的患者则以对症治疗为主。

该基因变异导致的细胞应激反应异常和神经退行性病变是患儿疾病的重要病理基础,未来的治疗应针对这些机制进行。已报道的 12 例 LEUDEN 综合征患者中共涉及 10 个变异位点,均为错义变异,本研究报道的变异位点国内外未见到其他报道,丰富了 *EIF2AK2* 基因的变异谱。

参考文献

[1] Mao D, Reuter CM, Ruzhnikov M, et al. De novo *EIF2AK1*

and *EIF2AK2* variants are associated with developmental delay, leukoencephalopathy, and neurologic decompensation [J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(4):570-583.

- [2] Calame DG, Hainlen M, Takacs D, et al. *EIF2AK2*-related neurodevelopmental disorder with leukoencephalopathy, developmental delay, and episodic neurologic regression mimics pellizaeus-merzbacher disease[J]. *Neurol Genet*, 2021, 7(1):e539.
- [3] Waller SE, Morales-Briceno H, Williams L, et al. Possible *EIF2AK2*-associated stress-related neurological decompensation with combined dystonia and striatal lesions[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(2):240-244.
- [4] Macintosh J, Thiffault I, Pastinen T, et al. A recurrent de novo variant in *EIF2AK2* causes a hypomyelinating leukodystrophy[J]. *Child Neurol Open*, 2023, 10. doi: 10.1177/2329048X231176673.
- [5] Musacchio T, Zech M, Reich MM, et al. A recurrent *EIF2AK2* missense variant causes autosomal-dominant isolated dystonia [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(6):1257-1258.
- [6] Kuipers D, Mandemakers W, Lu CS, et al. *EIF2AK2* missense variants associated with early onset generalized dystonia[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3):485-497.
- [7] Magrinelli F, Moualek D, Tazir M, et al. Heterozygous *EIF2AK2* variant causes adolescence-onset generalized dystonia partially responsive to DBS[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(2):268-271.
- [8] Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4):494-500.
- [9] Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release[J]. *Nature*, 2012, 488(7413):670-674.

收稿日期:2024-12-23 修回日期:2025-04-15 本文编辑:李少闻

(上接第 691 页)

- [9] 叶炯,孙建乐,张嫣然,等.温州市 0~12 月龄儿童发育水平筛查结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(15):2851-2854. Ye J, Sun JL, Zhang YR, et al. Analysis of screening results of developmental levels in children aged 0-12 months in wenzhou city[J]. *Chinese Maternal and Infant Health Care*, 2023, 38(15):2851-2854. (in Chinese)
- [10] 聂立伟.临沂地区 0~1 岁儿童家庭养育环境现状及对神经心理发育影响的相关分析[D]. 青岛:山东大学, 2019. Nie W. Analysis of the current status of family rearing environment and its impact on the neuropsychological development of children aged 0-1 in Linyi area[D]. Qingdao: Shandong University, 2019. (in Chinese)
- [11] 崔佳音,李瑞莉,王利红,等.我国 2~6 岁儿童适应能力发育的影响因素[J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(3):280-285, 306. Cui JY, Li RL, Wang LH, et al. Analysis of influencing factors on the development of adaptive abilities in children aged 2-6[J]. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(3):280-285, 306. (in Chinese)
- [12] 陈艳杰,梁爱民. 0~6 岁儿童运动评分对发育商的影响因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(4):637-639. Chen YJ, Liang AM. Analysis of influencing factors on de-

velopmental quotient of children aged 0-6 based on sports scoring[J]. *Chinese Journal of Eugenics and Hereditary*, 2022, 30(4):637-639. (in Chinese)

- [13] 梁雅倩.全面发育迟缓儿童脑形态学特征及其与临床症状相关性研究[D]. 吉林:吉林大学, 2024. Liang YQ. A study on the morphological features of the brain in children with global developmental delay and their correlation with clinical symptoms[D]. Jilin: Jilin University. (in Chinese)
- [14] 张亚清.延安市某医院 1~3 岁儿童发育迟缓临床特点及相关因素研究[D]. 延安:延安大学, 2024. Zhang YQ. Clinical characteristics and related factors of developmental delay in children aged 1-3 years at a hospital in Yan'an City[D]. Yan'an: Yan'an University, 2024. (in Chinese)
- [15] 胡月,鲍笋,侯月云,等. 2017~2021 年北京市通州区 0~2 岁儿童神经心理的发育现状和变化趋势[J]. *上海预防医学*, 2023, 35(5):488-493. Hu Y, Bao Z, Hou YY, et al. The current status and trends of neuropsychological development in children aged 0-2 years in tongzhou district, Beijing, from 2017 to 2021[J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine*, 2023, 35(5):488-493. (in Chinese)

收稿日期:2024-04-17 修回日期:2024-09-20 本文编辑:李少闻