

酪氨酸羟化酶缺乏症致多巴反应性肌张力障碍 1 例报告和文献复习

刘学娟¹, 董 通^{1,2}

摘 要: 酪氨酸羟化酶缺乏症致多巴反应性肌张力障碍是一种可治疗的神经代谢疾病,临床中比较罕见。现报告 1 例酪氨酸羟化酶缺乏症致多巴反应性肌张力障碍患者并复习相关文献,探讨酪氨酸羟化酶缺乏症致多巴反应性肌张力障碍的发病机制、临床表现及诊断治疗,最后得出外周血清泌乳素可能是酪氨酸羟化酶缺乏症的生物标记物,临床怀疑酪氨酸羟化酶缺乏症的患者进行基因检测可能是确诊的唯一途径,尽早识别确诊和左旋多巴治疗,可能会明显改善预后。

关键词: 酪氨酸羟化酶缺乏症; 多巴反应性肌张力障碍; 基因; 诊断

中图分类号: R596 **文献标识码:** A

Tyrosine hydroxylase deficiency induced dopa-responsive dystonia: a case report and literature review LIU Xue-juan, DONG Tong. (Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Tyrosine hydroxylase deficiency induced dopa-responsive dystonia is a treatable neurometabolic disease, which is relatively rare in clinic. In this paper, we present a case of dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency and reviewed relevant literature to investigate the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency. Finally, we concluded that peripheral blood prolactin may be a biomarker of tyrosine hydroxylase deficiency, Genetic testing in patients with clinically suspected tyrosine hydroxylase deficiency may be the only way to confirm the diagnosis, and early identification of the diagnosis and levodopa treatment may significantly improve the prognosis.

Key words: Tyrosine hydroxylase deficiency; Dopa-responsive dystonia; Genes; Diagnosis

多巴反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD)是一组左旋多巴胺合成代谢通路上的酶活性缺陷引起的异质性遗传疾病,该病的患病率约为 0.5~1/100 万,女性约为男性 2~4 倍^[1]。DRD 的发病原因是神经递质多巴胺合成障碍。临床特征因 DRD 的遗传原因而异^[2]。DRD 是一种可治疗的疾病,通常对低剂量的左旋多巴有戏剧性的和持续性的效果^[3]。DRD 涉及的基因包括 *GCH1*、*TH*、*PTS*、*SPR*、*QDPR* 和 *PCBD*^[4]。其中, *TH* 基因的缺陷导致酪氨酸羟化酶缺乏症(tyrosine hydroxylase deficiency, THD),酪氨酸转化为多巴胺的过程被阻断,从而导致多巴胺的生成减少,患者出现 DRD 的临床症状。该病临床少见,但治疗方式明确,大多数 THD 致 DRD 采用左旋多巴治疗,效果显著且持续,早期诊断和治疗可显著改善患者症状,因此,可显著减轻患者、及其家庭和整个社会的负担。但鉴于 THD 致 DRD 发病率低和表型异质性,临床医生对该病的认识程度不足,很难早期诊断并易误诊。在本文中,我们展示了一位 1 岁半发病,发病 25 年后最终被确诊为 THD 致 DRD 的成人患者,并且治疗效果良好,患者及其父母均同意公布其病例。我们同时进行了文献复习,探讨了 THD 致 DRD 患者基因突变、临床表型及诊断、治疗,以期为 THD 致 DRD 的临床诊治和预后提供一定的参考价值。

1 病例资料

患者,女,26 岁,汉族,高中学历,右利手,因“四肢僵硬痉挛 24 年余,加重伴卧床半年”就诊。其父母体健,均 53 岁,非近亲婚育,头胎,剖宫早产(33 周),出生体重 2.4 kg,出生评分良好,母乳喂养 3 个月,因母乳缺乏改为人工喂养,婴幼儿时无拒喂奶、异常哭闹等情况,生长发育正常,4 个月时翻身、7 个月时独自坐立,9 个月时爬行,14 个月走路。18 个月时进食桃子后,患儿出现腹泻、发热,体温高达 39.7℃,无热性惊厥,高热送至当地市医院,具体诊治不详。20 个月时患儿(高热后 2 个月)出现拒走,一直诉说腿疼,患儿当时仍能独自坐立,就诊当地妇幼保健院,诊断为“缺钙”,补钙无效;21 个月,逐渐出现颈部无力,头部稳定性欠佳,背靠沙发仍难以独自坐立,父母抱患儿时感患儿躯体僵硬、头后仰,再次就诊于当地市医院,诊断为“脑瘫”。24 个月时,患儿症状最严重,四肢僵硬、无力,下肢强直痉挛明

收稿日期:2023-06-15;修订日期:2023-08-02

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA190);甘肃省青年科技计划基金项目(20JR10RA413)

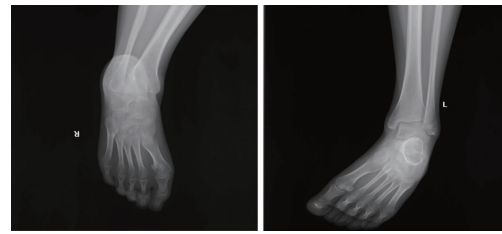
作者单位:(1. 甘肃省人民医院,甘肃 兰州 730000;2. 兰州大学,甘肃 兰州 730000)

通信作者:董 通, E-mail: dongtong03@163.com

显,伴有四肢发作性震颤,卧床完全不能坐立。到省城某医院就诊,诊断为“脑瘫”。3岁~5岁,先后就诊于西安、郑州、北京某医院,诊断“脑瘫”,给予康复训练及治疗。5岁后患儿四肢开始可以逐渐活动,7岁后长期轮椅生活,但生活可以自理,长期口服巴氯酚、乙哌立松对症治疗。26岁时无明显诱因,(2022年11月~2023年4月)身体僵硬症状加重,肌张力增加,拿不住筷子/勺子,不能进食,不能翻身,四肢震颤明显,生活不能自理,就诊于我院。入院查体:神清、言语不流畅,发音欠清,颅神经未见明显异常,掌颌反射阴性,四肢肌张力明显增高,双下肢更加显著,四肢膝腱反射亢进,双侧 Babinski 征、Chaddock 征均阳性,深浅感觉正常,自主神经查体未见明显异常,双足内翻。追问病史,患者症状 24 h 有波动,夜间症状加重;有明显的快速眼球运动期睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)症状。尿液无臭味,无家族史。

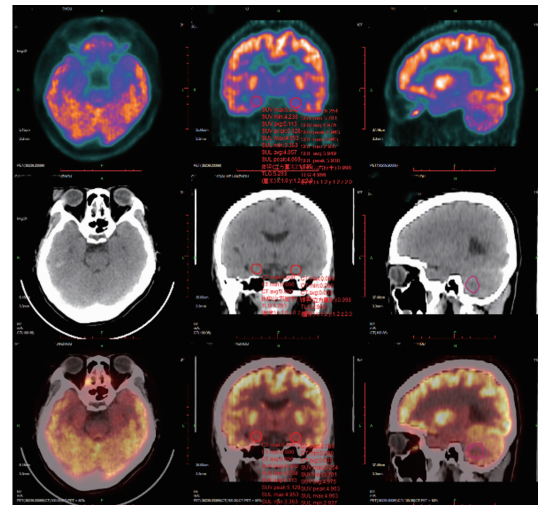
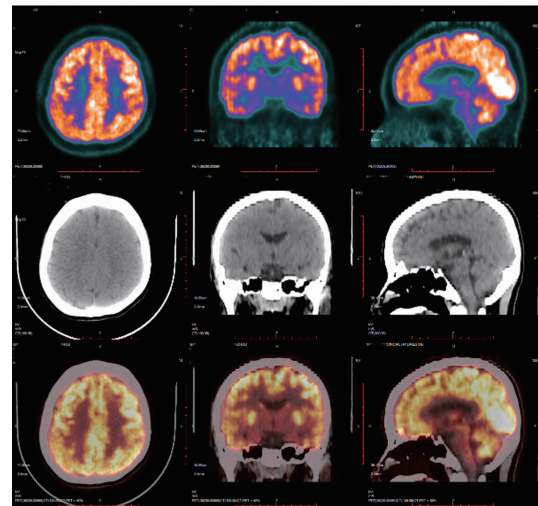
辅助检查:泌乳素 51.11 ng/ml(参考值 5.18 ~ 26.53),血同型半胱氨酸 14.50 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 <15 $\mu\text{mol/L}$),血氨 25.36 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 18 ~ 72 $\mu\text{mol/L}$),余性腺激素、血尿便常规、生化全套、甲状腺功能、血浆乳酸、血清铜蓝蛋白、维生素水平、微量元素未见异常;血串联质谱、尿气象色谱均未见明显异常;肝胆胰脾肾超声未见异常,头部及脊髓 MRI 平扫示未见异常;全脊椎 X 片未见异常。双踝 X 片示:双踝内翻状态(见图 1)。头部 PET-CT(^{18}F -FDG)示:双侧颞叶代谢对称性减低,左侧小脑半球局部代谢较对侧减低(见图 2)。左旋多巴药物试验,即美多巴 62.5 mg/次,口服,每 12 h 1 次,4 d 后改善率为 80% 以上,故诊断为 DRD。

给予美多巴治疗 4 d 后进行了认知精神行为全套测试:MMSE 30 分;MOCA 28 分;HAMA 焦虑量表评分 41 分;HAMD 38 分;韦氏逻辑记忆复述 11.5 分(最 25 分),30 min 后回忆 11 分(最高 25 分);TNT 连线测验:Trails 1 练习题第一分钟达数字为 8,共计时 17 s,提示次数和错误连接提醒次数均为 0;Trails 1 测试题第一分钟达数字为 20,共计时 71 s,提示次数和错误连接提醒次数均为 0;Trails 2 练习题第一分钟达数字为 8,共计时 15 s,提示次数和错误连接提醒次数均为 0;Trails 2 测试题第一分钟达数字为 10,计时 120 s,无提示次数和错误连接提醒;画钟试验(3 分制):3 分,语言流畅性(1 min 列举动物名称):20 个;Boston 命名(30 分)29 分;听觉词语学习测验(华山版): $N1 + N2 + N3 = 8 + 8 + 7 = 23$,20 min 后回忆 $N4 = 7$,分类回忆 $N5 = 8$,再认 $R + 非 R = 9 + 12 = 21$,数字广度:顺背 + 倒背 = $8 + 4 = 12$;数符号转换(SDMT):90 s 正确填写个数 38 个,错误个数为 0,跳格提醒次数为 0。



可见踝内翻,骨质正常。

图 1 患者双踝关节 X 片



双侧颞叶代谢对称性减低,左侧小脑半球局部代谢较对侧减低。

图 2 头部 PET-CT(^{18}F -FDG)检查

遗传学测序结果:患者 *TH* 基因发现一处突变, NM_199292 exon6, c. 698G > A /p. R233H/chr11: 2189135,其父母均为杂合突变,患者为纯合突变(见图 3)。根据 HGMD、Clinvar 数据库专业版数据库中报道该位点为肌张力障碍致病基因,该位点的人群频率为 0.0001(ESP6500、1000 g 和 EXAC_ALL 的最大值)。在 gnomAD 数据库中东亚人群频率为 0.0004。功能实验表明该变异会导致基因功能受损。生信软件预测该变异会对基因或基因产物造成

扭转痉挛、肝豆状核变性等疾病,提示为 DRD。DRD 涉及的基因包括 *GCH1*、*TH*、*PTS*、*SPR*、*QDPR* 和 *PCBD*^[4],最终基因检测发现该患者 *TH* 等位基因纯合突变所致的 DRD,其父母均为 *TH* 杂合突变,符合常染色体隐性遗传方式。*TH* 杂合子(携带者)通常无症状,在受孕时,后代有 25% 的机会为纯合子发病,50% 的机会成为无症状携带者,25% 的机会为未携带致病基因的正常人,该患者很不幸落入患病的 25%。

3 讨论

酪氨酸羟化酶缺乏症(THD)是一种罕见的遗传性神经递质疾病,由编码酪氨酸羟化酶(TH)蛋白的 *TH* 基因中的双等位基因突变引起。可导致多巴胺能耗竭和早发帕金森综合征——DRD,其特征是进行性肌张力障碍伴昼夜波动,通常对左旋多巴治疗表现出显著反应^[5]。该疾病主要影响女性,女性患者的症状通常比男性患者更严重。据报道,DRD 的患病率为 0.5~1.0/100 万^[1]。DRD 的发病机制涉及编码负责多巴胺或四氢生物蝶呤(BH4)生物合成的酶的基因突变(见图 2)^[6]。*GCH1* 基因突变最常见,而单个墨蝶呤还原酶(SR)、6-丙酮四氢生物蝶呤合成酶(PTPS)和酪氨酸羟化酶(TH)缺乏的病例较少,因此目前仍无 THD 的患病率和发病率的报道,也无临床诊治指南。

目前 DRD 的临床诊断依赖患者的临床症状和对左旋多巴的反应性,一旦临床确诊 DRD,可进一步行血和脑脊液中神经递质浓度(高香草酸、新蝶呤、生物蝶呤和 5-羟吲哚乙酸)检测、外周血代谢产物浓度(苯丙氨酸)检测、苯丙氨酸负荷试验及皮肤成纤维酶活性检测协助诊断,但确诊还是要依赖于基因检测。本病例为临床相关检查、检验提示可能为 DRD,二代测序证实 *TH* 基因的突变导致 THD,酪氨酸转化为多巴胺的过程被阻断导致 DRD 的临床症状,临床特点为有里程碑事件样丢失(本例患者为高热后出现运动减退),对左旋多巴敏感,血清泌乳素明显增高。值得一提的是,有文献曾指出 50% 以上的重症 THD 患者都可能出现高泌乳素血症^[7],这提示外周血清泌乳素可能是 THD 的生物标记物,有助于临床诊断。

在 THD 患者中,酪氨酸羟化酶活性受损,主要是由于 *TH* 基因(染色体 11p15.5)突变致功能丧失^[8-10]。由此产生的脑多巴胺缺乏症,导致涉及不同大脑区域和功能的复杂病理生理学机制,迄今为止被诊断为 THD 的一小群患者中表现出相当大的表型异质性,这可能解释为什么直到 1995 年才首次报道 *TH* 突变^[10]。

TH 基因位于 Chr11p15.5,编码酪氨酸羟化酶(TH),TH 催化 L-酪氨酸转化为 L-二羟基苯丙氨酸,也就是将酪氨酸转换为左旋多巴,进而在芳香族 L-氨基酸脱羧酶作用下转换为多巴胺,进一步代谢成

高香草酸及 3-甲基-4-羟基苯氧乙醇。多巴胺能神经元位于中脑的黑质和腹侧被盖区,投射到基底神经节进行运动协调,边缘系统进行情绪和记忆形成,以及参与运动计划和认知的前额叶皮质^[6,11,12]。任何病因的多巴胺缺乏都可能会损害这些代谢通路而出现相应的临床症状。因为涉及不同大脑区域和复杂病理生理学机制^[6]。2010 年 Willemsen 等人根据临床特征把 THD 分为两大类^[13]:A 型和 B 型,A 型的特征是进行性、运动功能减退的刚性综合征,伴肌张力障碍,在婴儿期或儿童期发病,而 B 型表现为在新生儿期或婴儿早期发病的复杂脑病。然而,在实践中,观察到的 THD 表型确实符合两组之间临床特征和 *TH* 突变重叠的谱系。最近神经递质相关疾病国际工作组注册研究提出以上分类是不合理的,并建议完全放弃这种分类^[14]。因此,虽然基于症状的分类可能有助于临床医生为不同的患者实现更个性化诊治和护理,但 THD 分类仍然需要进一步明确。本例患者按上述分类应该属于 A 型,全套认知域测试后显示患者的记忆力、执行力、注意力、语言流畅性、视空间均正常,未受损,但患者的 HAMA 焦虑量表和 HAMD 量表评分分别为 41 分和 38 分,患者有严重的焦虑和抑郁,追问病史,此患者曾有过自杀病史,患者严重焦虑抑郁可能与脑内神经递质减少有关,也与长期患病,没有得到正确诊治,生活质量低下,导致患者出现严重的焦虑抑郁。因此,临床中应该关注此类患者的焦虑和抑郁症状,给予相应的抗抑郁和抗焦虑治疗。

本例患者 1 岁半发病,发病 25 年后最终被确诊为 THD,最终给予美多巴治疗效果良好,这提示诊断不足是 THD 的一个主要问题。鉴别诊断包括癫痫^[15]、脑瘫^[15]和维生素 B₁₂缺乏相关的婴儿震颤综合征^[16]等。在早期阶段做出正确的诊断很重要,因为许多患者对美多巴治疗反应良好。THD 的临床诊断基于腰椎穿刺脑脊液中的神经递质代谢物分析,然而这是一项有创的检查,并且结果受多方面的影响,而且高香草酸不一定会降低。因此 *TH* 基因突变分析是唯一确诊途径^[17]。本例 THD 患者脊柱 X 片示未见脊椎侧弯及骨质异常,双踝内翻,骨质未见异常,这提示本例 THD 患者双下肢肌张力障碍症状显著,与主诉相符;这里要指出的是,我们在本例患者中进行了一次头部 PET-CT(¹⁸F-FDG)探究,发现本例患者双侧颞叶代谢对称性减低,左侧小脑半球局部代谢较对侧减低,这可能是因为多巴胺神经递质减少,导致多巴胺系统投射脑区的代谢减低,但具体详尽的原因我们也不清楚,有待进一步研究揭示。

目前,临床中 THD 应用的主要治疗措施为左旋多巴治疗,这是一种基于 Carlsson 及其同事在 20 世纪 50 年代后期进行的实验的治疗方法。THD 患者

主要给予左旋多巴与 AADC 抑制剂(卡比多巴)联合使用,以防止其外周代谢。对左旋多巴治疗反应良好的患者通常被归类为轻度 THD,而几乎没有反应的患者则为重度/非常严重型^[13,18]。左旋多巴的推荐起始剂量较低,治疗必须注重个体差异,特别是对于重度 THD 患者,初始剂量应保持在 0.5 mg/kg 以下,并分多次给药^[2]。左旋多巴诱导的运动障碍很少出现,若出现左旋多巴诱导的运动障碍,可选择金刚烷胺治疗,金刚烷胺最初是一种作用机制不明的流感药物,可能作用机制为抑制多巴胺的再摄取^[19]。

另一种治疗 THD 的药物为司来吉兰,通常与左旋多巴/卡比多巴联合使用。司来吉兰是一种选择性单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂,可减缓多巴胺的分解代谢,并改善一些 THD 患者的症状^[20,21]。多巴胺激动剂溴隐亭和普拉克索也与左旋多巴一起使用,但叠加作用有限^[13]。有报道,用于治疗 BH4 反应性高苯丙酮尿症(PKU)的盐酸沙丙蝶呤,可能会提高 THD 相关突变体蛋白(如 L236P)的活性,可能有利于增加多巴胺的转录翻译^[22]。但因为 BH4 不能有效地穿过 BBB,需口服补充高剂量 BH4(尽管无毒)^[23]。存在的问题是,盐酸沙丙蝶呤治疗费用不仅昂贵,而且后续临床研究较少。

目前临床中用于 THD 的治疗干预措施是基于通过左旋多巴,多巴胺激动剂或多巴胺代谢抑制剂治疗绕过 TH 缺乏症,某些患者的症状可能完全消退,生活质量显著提高。

综上所述,THD 是一种罕见且可治疗的神经代谢疾病,症状与其他疾病重叠,早期诊断和治疗具有一定的难度,外周血清泌乳素可能是酪氨酸羟化酶缺乏症的生物标记物,对临床怀疑 THD 的患者进行基因检测可能是确诊的唯一途径。尽早识别确诊和左旋多巴治疗,可能会明显改善预后。

伦理学声明:本研究方案经由甘肃省人民医院伦理委员会审批(批号:2021-031),患者已签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘学娟负责临床诊疗过程实施、数据收集、论文设计、撰写;董通负责临床诊疗过程实施、论文修改、拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Weng YC, Wang CC, Wu YR. Atypical presentation of dopa-responsive dystonia in Taiwan[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(2): e00906.
- [2] Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia: clinical and genetic heterogeneity[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(7): 414-424.
- [3] Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias[J]. *Pract Neurol*, 2015, 15(5): 340-345.
- [4] Panda S, Jain S, Dholakia D, et al. Prolonged episodic dystonia in tyrosine hydroxylase deficiency due to homozygous c. 698G > A (p. Arg233His) mutation—a diagnostic challenge[J]. *Mov Disord Clin*

- Pract*, 2022, 9(8): 1136-1139.
- [5] Reyes ZMD, Lynch E, Henry J, et al. Diagnosis of autism in a rare case of tyrosine hydroxylase deficiency: a case report[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 78.
- [6] Nygaard G, Szigetvari PD, Grindheim AK, et al. Personalized medicine to improve treatment of dopa-responsive dystonia—a focus on tyrosine hydroxylase deficiency[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1186.
- [7] van den Heuvel LP, Luiten B, Smeitink JA, et al. A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the Dutch population[J]. *Hum Genet*, 1998, 102(6): 644-646.
- [8] Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. the initial step in norepinephrine biosynthesis[J]. *J Biol Chem*, 1964, 239: 2910-2917.
- [9] Fossbakk A, Kleppe R, Knappskog PM, et al. Functional studies of tyrosine hydroxylase missense variants reveal distinct patterns of molecular defects in Dopa-responsive dystonia[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(7): 880-890.
- [10] Lüdecke B, Dworniczak B, Bartholomé K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome[J]. *Hum Genet*, 1995, 95(1): 123-125.
- [11] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31-59.
- [12] Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: the neuro-modulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 735.
- [13] Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1810-1822.
- [14] Hübschmann OK, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, et al. Insights into the expanding phenotypic spectrum of inherited disorders of biogenic amines[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5529.
- [15] Chen Y, Bao X, Wen Y, et al. Clinical and genetic heterogeneity in a cohort of Chinese children with Dopa-responsive dystonia[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 83.
- [16] Bijarnia-Mahay S, Jain V, Thony B. Tyrosine hydroxylase deficiency—Clinical insights and a novel deletion in TH gene in an Indian patient[J]. *JIMD Rep*, 2020, 53(1): 12-15.
- [17] Haavik J, Blau N, Thony B. Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(7): 891-902.
- [18] Furukawa Y, Kish S. Tyrosine hydroxylase deficiency[A]//Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023.
- [19] Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, et al. Levodopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(8): 1058-1063.
- [20] Zafeiriou DI, Willemsen MA, Verbeek MM, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 97(1): 18-20.
- [21] Yosunkaya E, Karaca E, Basaran S, et al. Marked improvement in Segawa syndrome after L-dopa and selegiline treatment[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(5): 348-350.
- [22] Thony B, Calvo AC, Scherer T, et al. Tetrahydrobiopterin shows chaperone activity for tyrosine hydroxylase[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(2): 672-681.
- [23] Daubner SC, Lauriano C, Haycock JW, et al. Site-directed mutagenesis of serine 40 of rat tyrosine hydroxylase. Effects of dopamine and cAMP-dependent phosphorylation on enzyme activity[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(18): 12639-12646.

引证本文:刘学娟,董通. 酪氨酸羟化酶缺乏症致多巴反应性肌张力障碍 1 例报告和文献复习[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 713-717.