

线粒体 DNA 缺失综合征 1 例及文献回顾*

朱玉华¹ 张秋静¹ 王秋菊¹

[关键词] 线粒体 DNA 缺失; Fanconi 综合征; 感音神经性聋

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.004

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] D

Mitochondrial DNA deletion syndrome: a case report and literature review

Summary Mitochondrial DNA (mtDNA) deletion is a rare occurrence that results in defects to oxidative phosphorylation. The common clinical presentations of mtDNA deletion vary but include mitochondrial myopathy, Pearson syndrome, Kearns-Sayre syndrome, and progressive external ophthalmoplegia. However, in clinical practice, some cases cannot be classified as any typical syndrome due to the absence or overlap of phenotypes. Here, we report one case of a 5-year-old girl who presented with progressive deterioration of her clinical status, which included systemic electrolyte disturbance, Fanconi syndrome and sensorineural hearing loss. Through a combination of systematic examinations and molecular analyses, mitochondrial disease was confirmed. A novel 6991-base pair deletion (deletion of mtDNA nt 7808-14798) was identified which confirmed molecular pathogeny of patient. Following treatment, the patient was stabilized and her hearing loss improved by hearing aid. This paper provided an important reference for the diagnosis and treatment of similar patients in clinical practice.

Key words mitochondrial DNA deletion; Fanconi syndrome; sensorineural hearing loss

线粒体是能量代谢的重要场所,线粒体基因组突变或核基因组上编码线粒体蛋白的基因突变,均可能导致疾病的发生。线粒体突变类型包括点突变、大片段缺失/重复和线粒体数量的减少,线粒体突变导致的疾病既有组织特异性的非综合征型疾病(如感音神经性聋^[1-2]、LHON 视神经病变^[3]、II 型糖尿病^[4]等),也有涉及多系统的综合征型疾病(MERRF 综合征^[5]、MELAS 综合征^[6]等)。在所有线粒体疾病中,由线粒体缺失导致的线粒体病涉及系统广泛,可涉及脑、脊髓、肝脏、肾脏、骨骼、神经肌肉、视觉及听觉等多种系统,同时临床表型多样,可表现为以全身性复杂遗传代谢病为主的综合征型疾病,此类疾病发病特点及发展进程可有明显差异。线粒体肌病和 3 种线粒体综合征〔Pearson 综合征、Kearns-Sayre 综合征(KSS)和进行性眼外肌麻痹(PEO)〕是常见的与 mtDNA 大片段缺失有关的综合征^[7]。但临床中线粒体缺失疾病患者经常表现为临床表型不完整或者相互之间有重叠,而不能被归类为任何一种典型综合征,此类患者的临床诊断及治疗具有很大的挑战性,详细了解涉及多系统线粒体缺失疾病表型特征、分子病因及疾病诊疗方法具有重要的临床意义。

本文报道 1 例主要表现为全身电解质紊乱、

Fanconi 综合征、双耳感音神经性聋患者,经过全身系统检查、全面分子诊断和及时对症治疗,明确了此例患者为线粒体大片段缺失导致的全身系统线粒体病。本文详细总结了此例患者的临床表型、发病特点、治疗方案并进行了系统的文献回顾,为临床中同类患者的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,女,5岁,双耳渐进性听力下降1年、加重半个月。近1年来家长发现患儿双耳听力逐渐下降,伴言语不清,未予重视及处理,半个月前双耳听力下降加重,呼之不应,伴行走困难,就诊于我院门诊并于2017年8月30日收入院治疗,入院后进行了详细的病史问诊及系统的体检。

全身体液系统检测:全身系统功能基本检查包括血、尿、便常规及生化检查、血气分析,线粒体功能检查,免疫抗体及巨细胞病毒抗体、EB病毒抗体、激素水平等。

听力学检查:听力学检查方法包括行为测听、声导抗检查、听觉脑干反应诱发电位、听觉脑干反应阈值、畸变耳声发射、40Hz 听觉相关诱发电位和多频稳态诱发电位。听力损失的分级以纯音测听结果为依据:20~40 dB HL 为轻度;41~70 dB HL 为中度;71~95 dB HL 为重度;>95 dB HL 为极重度。

影像学检查:全身系统分别行胸部、四肢和骨骼 X 线片,颞骨 CT 及颅脑 MRI,肝胆胰脾超声等检查。

线粒体检测:采取患儿及家属外周血,提取基

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81530032,81830028);国家自然科学基金面上项目(No:81770991);国家自然科学基金青年项目(No:81600814);国家重大科学研究计划项目(No:2014CB943001)

¹解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所(北京,100853)

通信作者:王秋菊,E-mail:wqcr301@vip.sina.com

因组DNA,使用特异性引物进行线粒体DNA全长扩增,扩增产物片段化后构建基因组DNA文库(NEB # E7370 L),采用NimbleGen液相芯片捕获系统,对mtDNA进行捕获并高效富集,应用Illumina平台进行高通量、高深度测序。获得原始测序序列(Sequenced Reads)后,在线粒体参考基因组(NC_012920.1)参考序列情况下进行信息分析,其流程包括测序数据质量评估、变异检测、变异筛选及与疾病相关性的预测,检测项目包括线粒体直接测序、SNV检测、InDel检测、CNV检测、单倍群分析。

1.2 治疗方法

患儿入院后根据全身情况进行对症治疗。基础治疗用药:枸橼酸合剂15 ml,口服,4次/d;磷酸盐合剂15 ml,口服,6次/d;氯化钾溶液10 ml,口服,3次/d;门冬氨酸钾镁片2.5片,口服,3次/d。增加治疗:银杏叶提取物注射液17.5 mg,静脉滴注,1次/d;甲钴胺注射液500 μg,肌肉注射,1次/d。

2 结果

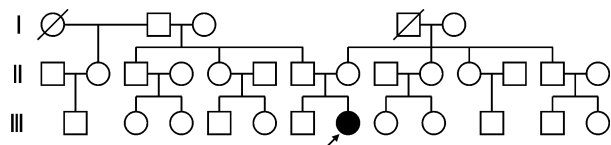
2.1 临床表型

出生史:足月剖宫产,出生体重约3.2 kg,否认新生儿窒息史及黄疸。

喂养史:出生后母乳喂养18个月,5个月添加辅食,偏食,喜咸菜,不喜食肉。

生长发育史:2个月开始抬头,3个月翻身,6个月会坐,13个月会走;5个月出牙,12个月说话。3岁9个月前智力及体力发育同正常同龄儿。

既往史:有代谢性酸中毒、低钾血症等电解质紊乱病史,给予补钾、纠正酸中毒等治疗后好转。发病以来无面瘫、声嘶、饮水呛咳、耸肩无力。父母为非近亲婚配,均体健,有1个哥哥,体健。否认疾病家族遗传病史,患儿家族中无此类患者存在(图1)。



黑色圆点示综合征患儿,箭头示先证者。

图1 患儿家系图谱

全身体检:生命体征平稳;正常面容,自主体位,神志清楚,体检配合可;发育落后,营养不良,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹、皮下出血点,皮下无水肿,头颅无畸形,眼睑无肿胀、下垂及闭合不全,双眼结膜无充血,眼球正常。心肺腹体检未见明显异常,四肢关节活动自如。

专科体检:耳廓无畸形,双耳道通畅、无异常分泌物,双耳鼓膜完整,标志清楚;鼻腔通气可,鼻腔

内未见异常分泌物;全口牙仅见残根(图2),口咽部无充血,口腔黏膜无红肿及溃疡,鼻咽后壁软组织增生;会厌形态及活动正常,双侧披裂黏膜光滑,活动对称,双侧声带未见异常凸起,闭合好,声门下及双侧梨状窝未见异常;脑神经检查未见异常。

2.2 全身系统检验

全身系统检验:①血常规:红细胞 $3.72 \times 10^{12}/L$ (↓),血红蛋白102 g/L(↓);②生化:血钾2.93 mmol/L(↓),血钠123.5 mmol/L(↓),血磷0.37 mmol/L(↓),血镁0.56 mmol/L(↓),尿酸76.3 mmol/L(↓),尿素10.3 mmol/L(↑),碱性磷酸酶161.1 U/L(↑);③尿常规:尿糖+++ ,尿酮体++ ,尿蛋白+++;④血气分析:pH 7.268(↓),剩余碱测定-6.3(↓),实际碳酸氢根17.2 mmol/L(↓),氧分压102.7 mmHg(↑),二氧化碳分压27.9 mmHg(↓);⑤脑脊液免疫球蛋白G 205 mg/L(↑),脑脊液白蛋白1420 mg/L(↑);⑥线粒体功能检测:乳酸3.97 mmol/L(↑),丙酮酸0.177 mmol/L(↑),乳酸/丙酮酸比值22.42(↑)。

以上结果显示了患儿阳性结果,其余检查结果均正常。根据以上检测结果显示,患儿存在贫血、电解质紊乱(低钾、低钠、低磷、低镁、低尿酸)、代谢性酸中毒、肾性糖尿、蛋白尿、尿酮体、脑脊液免疫球蛋白G和白蛋白增高、乳酸增高等系统改变。

2.3 辅助检查

辅助检查:①心电图:未见明显异常;②X线胸片:未见明显异常;③腕关节正位:骨龄相当于3.5~4.0岁;④双下肢正侧位:双下肢骨质稀疏,双侧股骨远端骺板增宽,干骺端多发线样致密影-生长障碍线;⑤肾脏超声:双肾增大,双肾弥漫性损害;⑥肝胆胰脾超声:肝脏回声弥漫性病变;⑦颅脑MRI:双侧额、顶、枕叶皮质下白质、双侧基底节、丘脑、中脑及脑桥背侧、双侧小脑半球齿状核区、双枕叶皮层区见对称性斑片状长T1长T2信号,DWI呈不同程度高信号,考虑遗传代谢性疾病(图3);⑧颞骨CT:未见明显异常。

2.4 听力学表型

听力学检查显示双耳听觉脑干反应缺失(图4);行为测听结果显示双耳全频听力下降的重度感音神经性聋。入院后经过舒张血管及营养神经药物治疗,双耳听力略有提高,出院后助听阈水平左耳达48 dB HL,右耳达57 dB HL(图5)。

2.5 线粒体检测结果

患儿存在线粒体DNA 6991 bp del(m. 7808-14798),此种缺失变异在患儿父母及哥哥中不存在,为新发变异,血液中突变率质率为95%。通过单倍体型分析显示:患儿、患儿哥哥及妈妈均为D4c2a单倍体型,父亲为D4a3b2单倍体型。

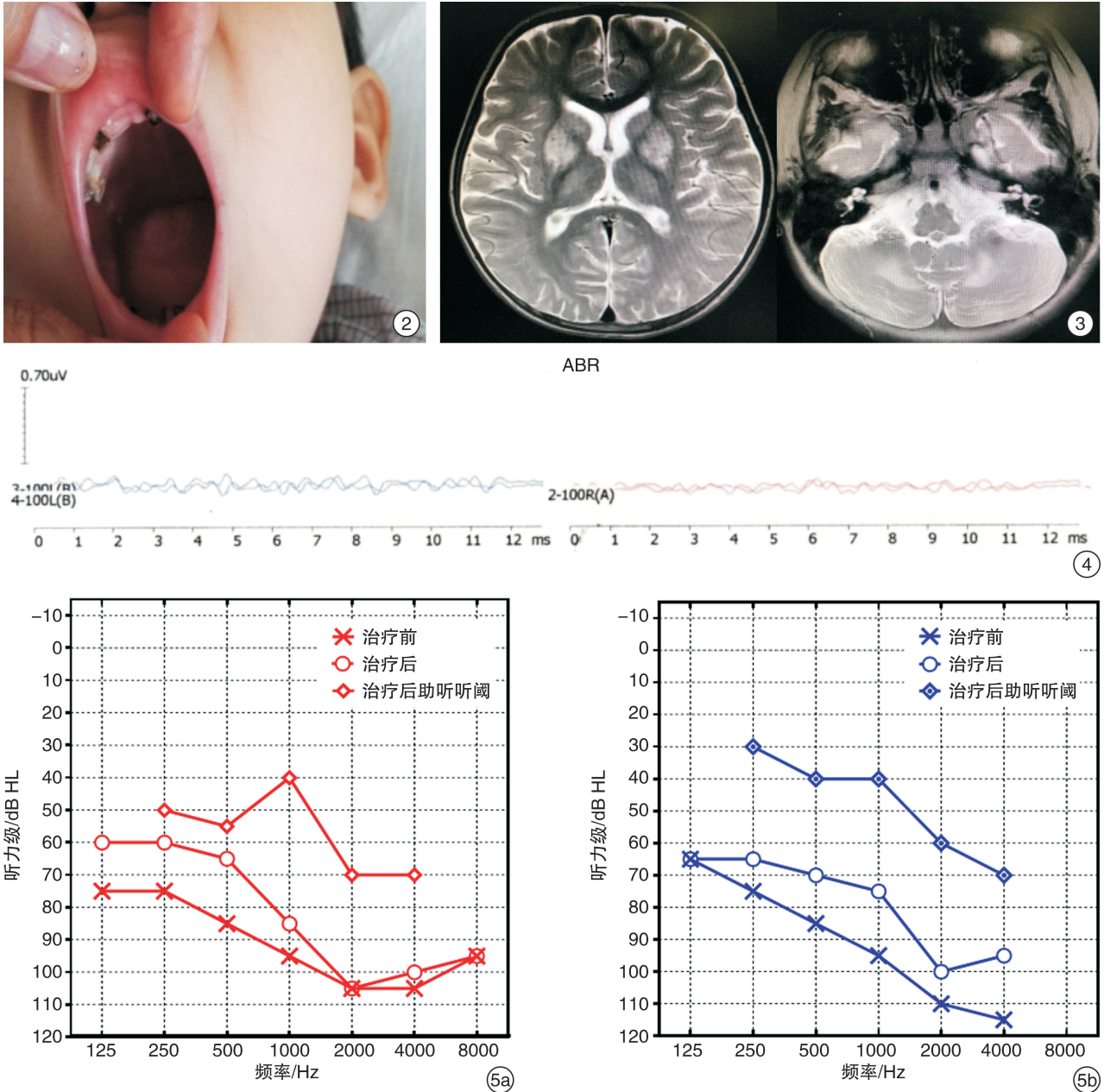


图 2 患儿牙齿 4 岁前松动和脱落；图 3 轴位颅脑 MRI 显示对称性脑代谢性改变，包括基底神经节、小脑等，小脑桥角和内听道显示正常解剖；图 4 患儿听力学检查显示双耳听觉脑干反应缺失；图 5 行为听力检查显示治疗前、治疗后和治疗后助听听阈水平，治疗后，佩戴助听器听力有了很大的改善。5a：右耳；5b：左耳。

3 讨论

线粒体在细胞生命活动过程中承担着重要的功能，除提供细胞所需要的直接能源之外，还直接参与多种细胞生命活动，是真核细胞内一种极其重要和独特的细胞器。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是线粒体中的遗传物质，人类 mtDNA 的长度为 16 569 bp，总共编码 37 个基因。mtDNA 呈双链环状，外环 DNA 单链称为重链 (heavy chain) 或 H 链，编码 2 个 rRNA、12 个 mRNA 和 14 个 tRNA；而内环 DNA 单链称为轻链 (light chain) 或 L 链，轻链编码 1 个 mRNA 和 8 个 tRNA。

近年来，随着医学遗传学相关技术的发展，线粒体突变相关疾病的诊出率逐渐增高，mtDNA 突变已经成为人类遗传性疾病的重要病因之一，体细胞 mtDNA 突变不仅在衰老和肿瘤中发挥关键作用，mtDNA 变异 (单倍体型的构建) 也为人类起源、进化和迁徙规律的研究以及法医学鉴定提供了可靠的遗传学证据。

线粒体突变高发，其主要原因包括：① mtDNA 结构特殊：缺乏组蛋白和其他 DNA 结合蛋白的保护；无损伤修复系统；没有内含子，任何突变都可能影响到其基因组内的某一重要功能区域；② 处于高度氧化性的环境：mtDNA 与线粒体内膜相连，呼

吸链不断产生反应性活性氧(ROS)和自由基;③独特的复制方式:“D-环”复制形式特别易受ROS和自由基袭击。由于以上特点,线粒体疾病临床表型、致病突变及干预方法具有独特性,通过mtDNA分析可揭示mtDNA突变信息及其异质性,从而探索线粒体相关疾病的致病机制。

在所有线粒体变异中,线粒体的大片段缺失为重要组成部分,此类变异与许多神经肌肉性疾病、退化性疾病、肾脏疾病和肝脏疾病等相关,一项针对英格兰东北部成年人的流行病学研究估计,大规模mtDNA缺失的患病率为1.2/100 000^[7]。

mtDNA缺失引起的3种典型表型是KSS、Pearson综合征和PEO,部分患者也会引起Leigh综合征。

KSS是一种累及多系统的综合征性疾病,1958年由Kearns等^[8]首次报道。本病典型的三联征为儿童期发病(20岁前)、视网膜色素变性和PEO;其他特征可能包括小脑共济失调、智力受损(智力残疾、痴呆或两者兼有)、感音神经性听力下降、上睑下垂、口咽和食管功能障碍、运动不耐受、肌肉无力、心脏传导阻滞和内分泌失调等。一项86例KSS患者的病例研究显示,100%患者表现为20岁以前发病、视网膜色素变性、PEO;97%表现为感音神经性聋;84%表现为小脑共济失调;94%表现为肌力减弱;86%为智力下降;13%为糖尿病;2%患有癫痫^[9]。除此之外,肾脏是KSS疾病过程中常常受累的器官,85%(17/20)的患者可能有肾小管或肾小球功能障碍^[10];KSS患者累及肾脏功能时经常发生肾小管酸中毒^[11]。在整个疾病过程中患儿还可有发作性昏迷、身材矮小、糖尿病、甲状腺功能低下及其他激素缺乏引起的内分泌紊乱。通过检验显示血和(或)脑脊液中乳酸及丙酮酸水平明显升高。头颅MRI检查可发现脑白质损害,部分患者出现基底节钙化,尤其伴甲状旁腺功能低下者更容易见到钙化。分子生物学检查可发现呼吸链酶有多处活性缺乏。约90%的KSS患者由线粒体DNA缺失变异引起,缺失范围为1.1~10.0 kb。

Pearson综合征是一种mtDNA缺失综合征,临床表现为渐进性的骨髓衰竭、严重输血依赖的成铁细胞性贫血和外分泌腺功能不全。贫血通常出现在出生后的第1年,可能伴有全血细胞减少和多系统参与,包括发育不良、低张力和代谢紊乱,包括乳酸酸中毒。其他特征可能包括胎儿水肿、肝受累伴转氨酶升高和脂肪变性、小头症、肾脏Fanconi综合征、内分泌疾病(生长激素缺乏、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能减退、糖尿病和肾上腺功能不全)、脾萎缩、心功能受损、难治性腹泻和并发症

期间的急性代谢失代偿。死亡可能发生在婴儿期或儿童期早期,原因是代谢失代偿、肝功能衰竭或中性粒细胞减少引起的败血症。存活和骨髓功能障碍数年后的自发恢复是可能的,并过渡到临床表现的KSS。在意大利1个由11例皮尔生综合征患者组成的队列中,64%出现了神经后遗症和KSS^[12-14]。

PEO表现为上睑下垂、眼外肌麻痹(眼麻痹)引起的眼球运动障碍、口咽无力以及伴有运动不耐受的各种严重的近端肢体无力等。除了以上3种典型的线粒体缺失疾病导致的综合征以外,还有部分线粒体缺失与Leigh综合征有关。

Leigh综合征是一种由线粒体能量产生缺陷引起的临床和遗传异质性疾病,最早于1951年由Leigh^[15]提出,其最常见的表现是一种严重的进行性神经退行性疾病,发病时间在生命的最初几个月或几年,并可能导致早期死亡。受影响的个体通常表现为全身性发育迟缓或发育倒退、低张力、共济失调、肌张力障碍,以及眼球震颤或视神经萎缩等眼科异常,以上神经学特征与经典的颅脑MRI中基底神经节和(或)脑干T2加权高信号有关。Leigh综合征还可对心脏、肝脏、胃肠道和肾脏器官造成有害的多系统影响。Leigh综合征通常为线粒体呼吸链复合物原发性缺陷的临床表现,包括复合物I-V缺陷^[16],其生化结果往往显示乳酸增加和线粒体氧化磷酸化异常。

本例报道的患儿为线粒体DNA 6991 bp del (m.7808-14798)的大片段缺失,为自身发生的新发变异,涉及到的功能障碍基因包括MT-CO2, MT-NC7, MT-TK, MT-ATP8, MT-ATP6, MT-CO3, MT-TG, MT-ND3, MT-ND4 L, MT-ND4, MT-TH, MT-TS2, MT-TL2, MT-ND5, MT-ND6 和 MT-CYB。患儿儿童期发病,主要表现为牙齿异常,发育迟缓/身材矮小,肾脏功能障碍(Fanconi综合征),贫血,感音神经性聋,颅脑代谢性改变,肝脏弥漫性增大;但无KSS综合征中的视网膜色素变性和PEO,也没有Pearson综合征中的外分泌腺功能不全,此患儿表型不能完全归属于以上常见线粒体DNA缺失的典型表型,为多种综合征的重叠表现,此种现象在线粒体大片段缺失的病例中常常存在。一项对253例mtDNA缺失的意大利人的回顾性分析研究显示,在所有的mtDNA缺失患者中,6.6%为典型的KSS,31.6%符合KSS谱标准(“KSS谱”被认为是一个表型范畴,包括经典的KSS和多系统参与的PEO),64.5%患有PEO,2.6%患有Pearson综合征。另一项对英国34例大片段mtDNA缺失儿童的回顾性研究结果显示,

10 例表现为 KSS, 3 例表现为 PEO, 7 例表现为“KSS 谱”, 11 例有 Pearson 综合征, 另外 3 例个体不符合典型的线粒体表型^[10]。

本例患儿的肾脏功能障碍主要表现为 Fanconi 综合征。Fanconi 综合征是一种遗传性或获得性近端肾小管复合转运缺陷病, 于 1924 年由 Lignac 首次描述, 主要临床表型为近端肾小管对多种物质重吸收障碍而引起的葡萄糖尿、全氨基酸尿、不同程度的磷酸盐尿、碳酸盐尿和尿酸盐尿等有机酸尿, 也可同时累及近端和远端肾小管, 伴有肾小管性蛋白尿和电解质过多丢失, 以及由此引起的各种代谢性并发症, 如高氯性代谢性酸中毒、低钾血症、低钠血症、蛋白尿、高尿钙和骨代谢异常等。儿童主要表现为佝偻病和发育迟缓。本例患儿的肾脏损害表现符合 Fanconi 综合征, 为继发与线粒体大片段缺失遗传性疾病所引起, 本类疾病也可表现为原发性(分为婴儿型、成人型、刷状缘缺失型)和继发于后天获得性疾病(肾病综合征、移植肾、急慢性间质性肾炎、多发性骨髓瘤肾病等)。本例患儿由于线粒体功能障碍, 肾小管内能量代谢不足而难以支持正常转运, 某些代谢产物在肾小管内储积过多影响了细胞内氧化磷酸化过程, ATP 产生不足, 没有足够的能量支持肾小管转移物质, 最终导致多种物质转运异常, 包括氨基酸、葡萄糖、钠、钾、钙、磷、碳酸氢钠、尿酸和蛋白质等^[17]。

以上为线粒体大片段缺失的常见表型特征, 因此, 在临床工作中, 如发现此类相似, 尽管可能不完全与常见的线粒体缺失综合征完全相符, 也需要进一步检查线粒体突变情况, 明确是否为线粒体片段缺失导致的全身代谢性疾病。需要注意的是, 线粒体疾病的发病年龄、严重程度和预后与线粒体缺失大小、位置(包括复杂的 III 和 IV 亚单位基因 MT-CYB 和 MT-COX)和异质性水平直接相关, 这些因素是 NMDAS 评分衡量疾病进展的重要预测因子。基于这些因素, 可以使用 web 工具预测预后和疾病进展 (research. ncl. ac. uk/mitoresearch)^[18]。本例患儿的线粒体缺失片段大小达 6991 bp(m. 7808-14798), 涉及多个与能量代谢和氧化磷酸化相关的基因, 如 MT-ATP8, MT-ATP6, MT-CYB 等, 因此发病年龄较早, 3 岁左右即表现出多系统的功能障碍临床表型; 与此同时, 在 mtDNA 相关疾病中, 异质率是 mtDNA 异常分子比例的函数, 一般来说, 超过 80% 的线粒体突变异质水平会导致线粒体功能障碍和临床症状。然而, 根据突变的位置和严重程度、特定组织的检测、进行检测的年龄和使用的检测方法不同, 目前认为这也是高度可变的。本例患儿线粒体缺失突变异

质率高达 95%, 此种情况会导致患儿严重的全身代谢性改变及不同系统的功能障碍。

此类疾病的患者还存在进行性加重或逐渐表现不同症状的可能性, 因此, 2017 年线粒体医学协会(MMS)发布了针对线粒体疾病患者的监测标准^[19]。此类患者需要每 6~12 个月做一次心电图和超声心动图, 监测心脏传导和收缩力; 每年需要神经学家、听力学家、眼科医生和内分泌学家等专科医师进行年度评估; 避免使用对线粒体有潜在毒性的药物, 包括氯霉素、氨基糖苷、利奈唑胺、丙戊酸和核苷逆转录酶抑制剂。此类患者同时存在麻醉风险, 如需手术治疗需要避免延长异丙酚(>60 min)等药物的使用时长。

线粒体 DNA 缺失综合征是由线粒体 DNA 缺失引起的, 遗传类型为母系遗传。本例患儿的母亲表型正常, 线粒体检测不存在与患儿相同的线粒体缺失, 其哥哥也正常, 因此, 此患儿的突变为新发突变。

在治疗方面, 线粒体 DNA 缺失综合征因涉及系统较多, 因此针对不同系统疾病进行对症治疗是此类疾病的主要治疗原则。如: 针对感音神经性听力损失的患儿可佩戴助听器或人工耳蜗; 为重度上睑下垂患者放置眼罩, 小心避免和(或)使用眼药膏治疗干眼症; 扩张食管上括约肌, 缓解环咽/食管贲门失弛缓症; 肌病的物理和职业治疗; 在有心脏传导阻滞的患者身上放置预防性心脏起搏器, 以降低猝死的风险; 内分泌疾病的激素替代疗法; CSF 中含有低 5-甲基四氢叶酸的 KSS 患者补充叶酸; 在 Pearson 综合征和 KSS 中替换胰腺酶缺陷; 为严重贫血患者提供输血治疗; 考虑使用辅酶 Q10 和抗氧化剂等线粒体补充疗法; Leigh 综合征患者呼吸异常的通气支持。本例患儿, 主要针对全身电解质紊乱、代谢性酸中毒及感音神经性聋进行了综合治疗, 包括长期治疗用药(枸橼酸合剂、磷酸盐合剂、氯化钾溶液、门冬氨酸钾镁片)和耳聋突发加重时用药(银杏叶提取物注射液和甲钴胺注射液)。治疗后患儿全身情况较稳定, 听力略有回升, 经过助听器的验配, 可获得较好的听觉增益效果。

综上所述, 线粒体大片段缺失是目前儿童及成人多系统代谢性疾病的常见病因之一, 此病临床表型复杂多样, 存在多种综合征表型重叠情况, 确诊需要进行多系统的评估及线粒体遗传学检测, 疾病严重程度与线粒体 DNA 缺失大小、位置及异质率相关。针对不同系统疾病进行对症治疗是此类疾病的主要治疗原则。

参考文献

[1] ZHAO H, LI R, WANG Q, et al. Maternally inherited

- aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74: 139–152.
- [2] FISCHER-GHODSIAN N, PREZANT T, BU X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity [J]. *Am J Otolaryngol*, 1993, 14: 399–403.
- [3] WALLACE D, SINGH G, LOTT M T, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy [J]. *Science*, 1988, 242: 1427–1430.
- [4] VAN DEN OUWELAND J M, LEMKES H H, RUITENBEEK W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness [J]. *Nat Genet*, 1992, 1: 368–371.
- [5] WALLACE D C, ZHENG X, LOTT M T, et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease [J]. *Cell*, 1988, 55: 601–610.
- [6] KIRINO Y, GOTO Y, CAMPOS Y, et al. Specific correlation between the wobble modification deficiency in mutant tRNAs and the clinical features of a human mitochondrial disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 7127–7132.
- [7] GORMAN G S, CHINNERY P F, DIMAURO S, et al. Mitochondrial diseases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16080.
- [8] KEARNS T P, SAYRE G P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases [J]. *AMA Arch Ophthalmol*, 1958, 60: 280–289.
- [9] GRADY J P, CAMPBELL G, RATNAIKE T, et al. Disease progression in patients with single, large-scale mitochondrial DNA deletions [J]. *Brain*, 2014, 137: 323–334.
- [10] BROOMFIELD A, SWEENEY M G, WOODWARD C E, et al. Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease [J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38: 445–457.
- [11] EVIATAR L, SHANSKE S, GAUTHIER B, et al. Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis [J]. *Neurology*, 1990, 40: 1761–1763.
- [12] MANEA E M, LEVERGER G, BELLMANN F, et al. Pearson syndrome in the neonatal period: two case reports and review of the literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31: 947–951.
- [13] CRIPPA B L, LEON E, CALHOUN A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A: 621–628.
- [14] WILLIAMS T B, DANIELS M, PUTHENVEETIL G, et al. Pearson syndrome: unique endocrine manifestations including neonatal diabetes and adrenal insufficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106: 104–107.
- [15] LEIGH D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1951, 14: 216–221.
- [16] LAKE N J, COMPTON A G, RAHMAN S, et al. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes [J]. *Ann Neurol*, 2015, 79: 190–203.
- [17] 吴珮, 傅秀兰. 范科尼综合征的诊断和治疗 [J]. *新医学*, 2017, 38(9): 572–574.
- [18] GRADY J P, CAMPBELL G, RATNAIKE T, et al. Disease progression in patients with single, large-scale mitochondrial DNA deletions [J]. *Brain*, 2014, 137: 323–334.
- [19] PARIKH S, GOLDSTEIN A, KARAA A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. *Genet Med*, 2017, 19.

(收稿日期: 2019-04-19)