

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.019

罕见病病例

## 脑肌酸缺乏综合征 I 型 2 家系临床表型及基因型分析

朱会, 黄宇, 王齐艳, 朱书瑶, 蒯钰, 刘星宇, 陈艾, 罗泽民



基金项目: 成都市第五批市级财政科技项目(2021-YF05-01658-SN)

作者单位: 610045 成都 四川省妇幼保健院小儿内科(朱会、黄宇、朱书瑶、蒯钰、刘星宇、陈艾、罗泽民) 影像科(王齐艳)

通信作者: 罗泽民, E-mail: 408471921@qq.com

【摘要】 报道 2 例由 SLC6A8 基因变异导致的脑肌酸缺乏综合征 I 型(CCDS1) 的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 脑肌酸缺乏综合征 I 型; SLC6A8 基因; 肌酸转运蛋白缺乏症; SLC6A8 缺乏症; 临床表型

【中图分类号】 R748

【文献标识码】 B

**Clinical phenotype and genotype analysis of creatine transporter deficiency type I in two families** Zhu Hui<sup>\*</sup>, Huang Yu, Wang Qiyang, Zhu Shuyao, Kuai Yu, Liu Xingyu, Chen Ai, Luo Zemin.<sup>\*</sup> Department of Pediatrics, Sichuan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Sichuan, Chengdu 610045, China

Funding program: The fifth batch of municipal-level fiscal science and technology projects of Chengdu(2021-YF05-01658-SN)

Corresponding author: Luo Zemin, E-mail: 408471921@qq.com

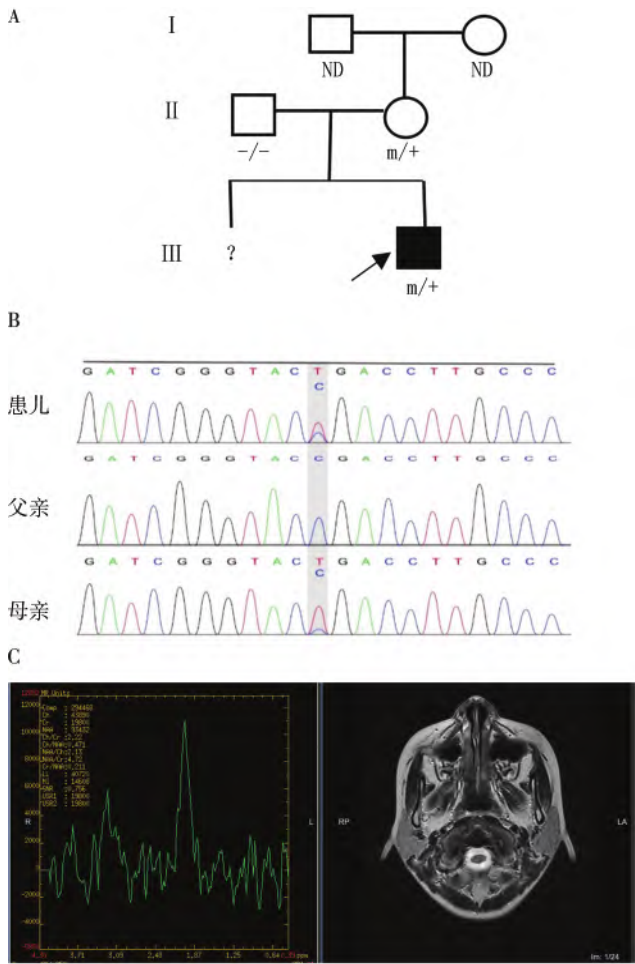
【Abstract】 This article reports the clinical data of two cases of cerebral creatine deficiency syndrome type 1 (CCDS1) caused by SLC6A8 gene variants, along with a literature review.

【Key words】 Cerebral creatine deficiency syndrome type 1; SLC6A8 gene; Creatine transporter deficiency; SLC6A8 deficiency; Clinical phenotype

例 1. 男, 11 岁 7 个月, 主因“确诊癫痫 7 年余, 频繁惊厥发作 2 周”于 2023 年 7 月 23 日入院。患儿 7 年前无诱因出现反复无热惊厥发作, 全面性强直-阵挛发作, 1~5 次/d, 具体表现为呼之不应、双眼向上凝视、流涎、四肢强直-阵挛, 每次持续 1~5 min 自行缓解, 缓解后嗜睡, 醒后精神如常。先后就诊于多家医院, 脑电图提示异常, 头颅 MR 未见异常, 明确诊断为癫痫, 先后予以丙戊酸钠、左乙拉西坦抗癫痫治疗后惊厥发作减少至 1~2 次/d, 有时 1~3 月无发作。2 周前无诱因频繁惊厥发作, 3~7 次/d, 表现及持续时间同前。其母亲既往有 1 次不明原因流产史, 父母体健, 非近亲结婚(图 1A)。患儿系首胎, 足月出生, 出生体质量、身高、头围均在正常范围, 6 月龄抬头, 1 岁独坐, 2 岁独走但步态异常。1 岁 8 个月时能发双音节词“妈妈”, 但该能力未随年龄增长而提高。否认家族中癫痫病史、智力障碍等遗传病史。入院查体: 发育落后, 无眼神交流, 运动不协调、四肢肌力正常, 四肢肌张力障碍。实验室检查: 尿肌酸 3.077 μmol/L, 尿肌基乙酸 0.19 μmol/L, 血肌酐 19 μmol/L。中国修订版儿童韦氏智力量表(WISC)显示全量表智商为 6 分, 其中言语智商 2 分, 操作智商 4 分。自闭症行为评定量表得分 89 分, 自闭症程度测试得分 42 分, 提示重度自闭症。家系全外显子测序(WES)发现 X 染色体 SLC6A8 基因第 11 号外显子存在半合子变异(NM\_005629.4: c.1540C>T: p.Arg514\*) Sanger 测序证实该变异遗传自母亲(图 1B)。根据美国医学遗传学学会(ACMG)指南<sup>[1]</sup>, 该变异为致病性变异(PVS1+PP1\_Strong+

PS4\_Supporting+PM2\_Supporting<sup>[2]</sup>)。该患儿还通过 WES 检出 CJB2 基因新生杂合致病性变异(c.109G>A: p.Val37Ile)。脑磁共振波谱(MRS)显示双侧颞叶和基底节区肌酸峰值明显降低(图 1C)。脑电图提示右侧枕区棘慢波。根据临床表型和基因型, 诊断为脑肌酸缺乏综合征 I 型(cerebral creatine deficiency syndrome type 1, CCDS1)。先后给予托吡酯、氯硝西泮抗癫痫治疗, 经 4 种抗癫痫药物(丙戊酸、左乙拉西坦、托吡酯、氯硝西泮)治疗 17 个月后, 患儿癫痫发作稍减少至 0~3 次/d。同时予以肌酸补充剂治疗 1 年后, 患儿临床症状未见明显改善后停用。

例 2. 男, 7 岁 6 个月, 主因“发现语言发育落后 4 年”于 2022 年 7 月 20 日入院。入院前 4 年, 患儿父母发现其语言发育较同龄儿延迟, 表现为吐字不清, 只能说“爸爸、妈妈、哥哥、喝水”等 2 个字词语, 不能说 3 个字以上的词语或句子, 能够用简单的肢体语言表达需求, 不能用言语表达需要, 注意力不易集中、多动, 对自己性别、年龄无意识, 有攻击他人行为, 先后就诊于多家医院, 考虑语言发育迟缓, 未予特殊处理。患儿系第 3 胎第 3 产, 父母体健, 非近亲结婚(图 2A)。其父亲及 2 个兄弟均无症状, 母亲表现为易怒及偏执倾向, 外祖母有轻度学习困难。患儿足月顺产, 出生体质量、身高、头围均在正常范围, 9 月龄抬头, 1 岁 1 个月独坐, 2 岁 3 个月独走, 3 岁能说“爸爸”“妈妈”等简单词汇, 但后续语言能力无进展。入院查体: 体形消瘦伴身材矮小(体质量 19 kg, <-2SD; 身高 111 cm, <-3SD), 发育落

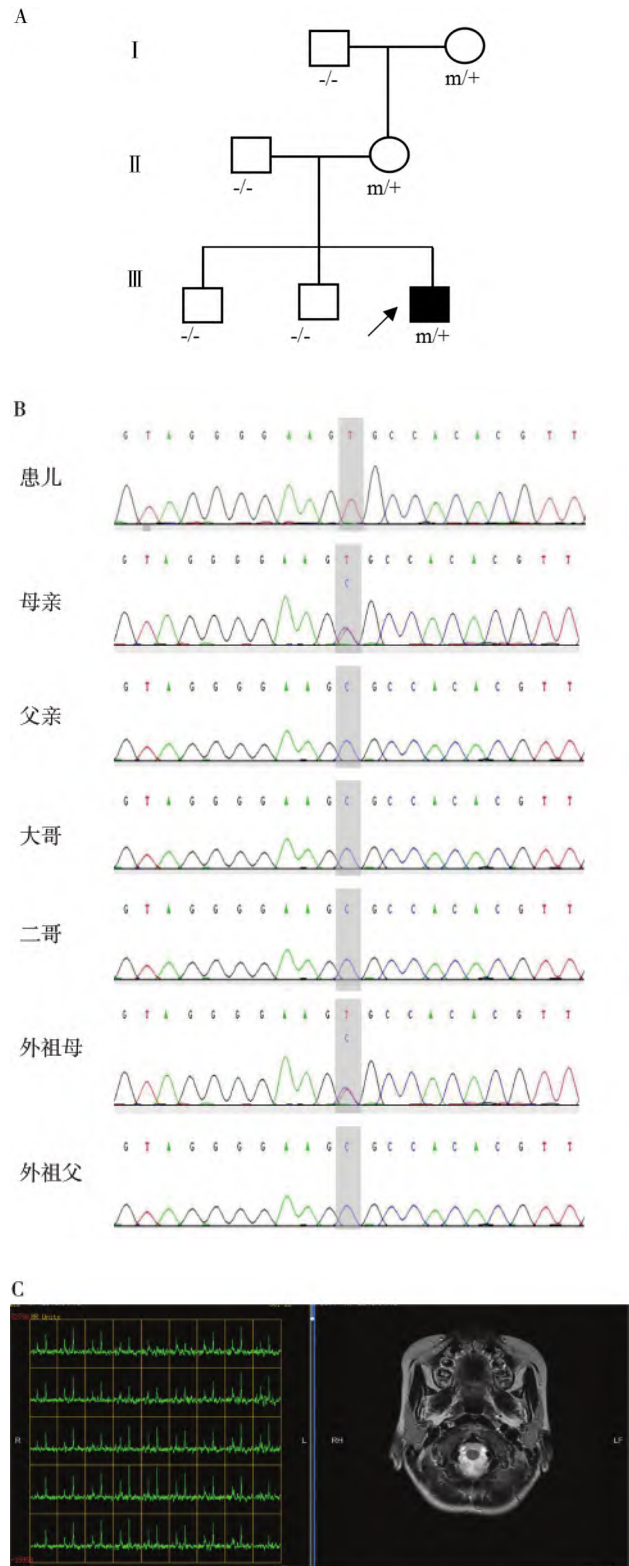


注: A. 例 1 家系图, 未做基因测序用“ND”表示, 携带 SLC6A8 基因突变的个体用“m/+”表示, 突变阴性的个体用“-/-”表示, 不明原因的流产胎儿用“?”表示, 先证者用箭头表示; B. SLC6A8 基因变异在患儿及其父母中的 Sanger 测序验证; C. MRS 显示患儿双侧颞叶和基底节区肌酸峰值明显降低。

图 1 例 1 相关检查结果

后。实验室检查: 尿肌酸 3.357  $\mu\text{mol/L}$ , 血肌酸 144.96  $\mu\text{mol/L}$ 。WISC 显示智商 40 分。注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 诊断量表提示混合型 ADHD。WES 检出患儿 X 染色体 SLC6A8 基因第 1 号外显子半合子变异(NM\_005629.4: c.230G>A: p.Arg77His), Sanger 测序证实遗传自其母亲(图 2B)。根据 ACMG 指南<sup>[1]</sup>, 该变异符合“临床意义未明变异”标准(PM2\_Supporting+PP3), 该 X 连锁隐性遗传变异(c.230G>A p.Arg77His)可解释其表型, 符合 CCDS1 诊断。MRS 示双侧颞叶和基底节区肌酸峰值明显降低(图 2C)。患儿母亲及外祖母韦氏智商分别为 85 分与 68 分, 血清及尿液中肌酸、肌酐、肌酸/肌酐比值均正常, 但均拒绝完善 MRS 检查。该患儿接受长期康复治疗并辅以肌酸补充剂治疗 1 年 7 个月, 随访发现其临床表现无明显改善。

讨论 肌酸是一种不可或缺的代谢物, 通过磷酸肌酸促进 ADP 重新合成 ATP, 维持器官的正常发育和功能, 是大脑、肌肉和心脏等高能需求器官的主要能量来源<sup>[3]</sup>。肌酸的合成包括两条途径: (1) 精氨酸和甘氨酸在精氨酸甘氨酸酰基转移



注: A. 例 2 家系图, 携带 SLC6A8 基因突变的个体用“m/+”表示, 突变阴性的个体用“-/-”表示, 先证者用箭头表示; B. 患儿及其家族中 SLC6A8 基因变异的 Sanger 测序验证; C. MRS 显示患儿基底节区和丘脑的肌酸峰值均明显降低。

图 2 例 2 相关检查结果

酶(arginine glycine acyltransferase, AGAT)催化下生成胍基乙酸和鸟氨酸; (2) 胍基乙酸在胍基乙酸甲基转移酶(guanidinoacetic acid methyltransferase, GAMT)作用下转化为肌酸。人体大脑所

需的大部分肌酸由 SLC6A8 从血液中吸收,自身合成很少<sup>[3]</sup>。脑肌酸缺乏综合征(CCDS)是一组肌酸代谢异常的遗传性疾病,分为三种类型: X 连锁隐性遗传病[由 SLC6A8 基因变异导致 CT1 功能丧失,即肌酸转运蛋白缺乏症(creatine transporter deficiency,CTD)]以及 2 种常染色体隐性遗传病(男女发病率无差异),即由 GAMT 缺乏引起的 CCDS2 和由 AGAT 缺乏引起的 CCDS3<sup>[4-5]</sup>。CCDS1(MIM #300352),也称为 CTD 或 SLC6A8 缺乏症,由 SLC6A8 基因变异导致 CT1 功能丧失引起的 X 连锁原发性脑肌酸缺乏症,是 CCDS 中最常见且最难治的类型<sup>[2,5-6]</sup>。SLC6A8 基因(NM\_005629.4)位于 Xq28,包含 13 个外显子,编码 635 个氨基酸,其编码的质膜蛋白负责肌酸的细胞内外转运。CCDS1 主要影响男性,临床表现为全面性发育迟缓/中-重度智力障碍、表达性言语发育迟缓、癫痫、运动障碍及行为问题(如 ADHD 和自闭症)<sup>[5]</sup>。携带 SLC6A8 基因变异的女性杂合子通常无症状或轻度症状,极少数病例报道显示其症状与男性患者相似,因此多数在作为男性患者的亲属时被提及<sup>[2,7-8]</sup>。约 30% 的患者携带新生变异,部分母亲存在体细胞嵌合<sup>[8-9]</sup>。该病比较罕见,在国内仅有少数个案报道。本文分析了 2 个由 SLC6A8 基因致病性变异导致的 CCDS1 家庭的临床和遗传特征,以期提高临床医生对该病的认识。

例 1 患儿临床表现为重度智力障碍、重度自闭症、严重表达性语言障碍、运动不协调、四肢肌张力障碍和难治性癫痫,尿肌酸/肌酐比值升高,脑 MRS 显示双侧颞叶和基底节区肌酸峰值显著降低。WES 检测到 SLC6A8 基因的半合子无义变异 c.1540C>T(p.Arg514),Sanger 测序证实遗传自无症状的母亲。根据 ACMG 指南,该变异为“致病性”变异。结合临床表型和基因型,诊断为 CCDS1。该变异与既往报道的 1 例白人男性 CCDS1 患者相同<sup>[10]</sup>,其临床表现为轻度智力障碍和严重语言发育迟缓,但细节描述不足,难以与本组患者比较。需注意的是,例 1 在新生儿听力筛查未通过,脑干听觉诱发电位提示听力损失,WES 还发现其携带 GJB2 基因自发的错义变异 c.109G>A(p.Val37Ile),笔者推测其语言功能丧失可能与 2 种基因变异均相关。

例 2 患儿临床表现为 ADHD、中度智力障碍、严重表达性语言障碍、矮小症和低体质量,尿肌酸/肌酐比值升高,脑 MRS 显示基底节和丘脑肌酸峰值显著降低。WES 检测到 SLC6A8 基因的半合子错义变异 c.230G>A(p.Arg77His),Sanger 测序证实遗传自伴有轻度症状的杂合子母亲。外祖母为该突变的杂合子变异患者,伴有轻度学习困难。根据 ACMG 指南,该变异被分类为“临床意义未明”的变异。由于该突变符合 X 连锁隐性遗传模式,且患者为半合子,结合临床表型仍诊断为 CCDS1。该变异为首次报道,未来可能升级为“可能致病”或“致病性”变异。例 2 患儿母亲和外祖母携带相同变异且均有轻度异常,与既往女性杂合子表型谱一致<sup>[11]</sup>。

目前 CCDS1 的新治疗方向包括:(1)增强中枢神经系统肌酸合成(如补充精氨酸、甘氨酸、肌酸及 S-腺苷甲硫氨酸);(2)克服血脑屏障(如鼻-脑药物递送和分子伴侣);(3)基因治疗(如腺相关病毒载体)<sup>[5]</sup>。需注意的是,女性杂合子补充肌酸、精氨酸和甘氨酸比较有效,CCDS2 和 CCDS3 补充肌酸也有效。男性 SLC6A8 基因变异患者症状更明显且易被诊断,而女性携

带者多无症状或症状轻微,常被延误诊治,影响下一代质量。

综上所述,不同类型的 CCDS 治疗和预后不同,且临床表现缺乏特异性,因此基因测序尤为重要。笔者描述了 2 个携带 SLC6A8 基因变异的家族,包括 2 例确诊为 CCDS1 的男性患儿、1 例无症状女性杂合子和 2 例有轻度症状的女性杂合子。其中 c.1540C>T(p.Arg514)变异是国内首次报道,c.230G>A(p.Arg77His)为新型变异,拓宽了 SLC6A8 基因致病变异的已知谱系。

参考文献

- [1] 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]. Genetics in Medicine Official Journal of the American College of Medical Genetics ,2015 ,17( 5) : 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [2] Malene NM ,Thade EP ,Dürring CF ,et al. X-linked creatine transporter ( SLC6A8) deficiency in females: Difficult to recognize , but a potentially treatable disease [J]. Molecular Genetics and Metabolism 2023 ,140( 3) : 107694. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107694.
- [3] Curt JM ,Voicu P ,Fontaine M ,et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease [J]. Biochimie ,2015 ,119( 5) : 146-165. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.10.022.
- [4] Parastoo R ,Sareh H ,Reza MA ,et al. Primary creatine deficiency syndrome as a potential missed diagnosis in children with psychomotor delay and seizure: Case presentation with two novel variants and literature review [J]. Acta neurologica Belgica ,2020 ,120( 3) : 511-516. DOI: 10.1007/s13760-019-01168-6.
- [5] Gabriella F ,Olivier B. Current and potential new treatment strategies for creatine deficiency syndromes [J]. Molecular Genetics and Metabolism 2021 ,135( 1) : 15-26. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.12.005.
- [6] Van de Kamp JM ,Mancini GM ,Salomons GS. X-linked creatine transporter deficiency: Clinical aspects and pathophysiology [J]. Journal of Inherited Metabolic Disease ,2014 ,37( 5) : 715-733. DOI: 10.1007/s10545-014-9713-8.
- [7] Elsa G ,Francesco C ,Giulia S ,et al. The role of preclinical models in creatine transporter deficiency: Neurobiological mechanisms ,biomarkers and therapeutic development [J]. Genes ,2021 ,12( 8) : 1123. DOI: 10.3390/genes12081123.
- [8] Jakobs C ,van Dooren SJ ,Pouwels PJ ,et al. Clinical features and X-inactivation in females heterozygous for creatine transporter defect [J]. Clinical Genetics ,2011 ,79( 3) : 264-272. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01460.x.
- [9] Desroches CL ,Patel J ,Wang P ,et al. Estimated carrier frequency of creatine transporter deficiency in females in the general population using functional characterization of novel missense variants in the SLC6A8 gene [J]. Gene ,2015 ,565( 2) : 187-191. DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.011.
- [10] Salomons GS ,van Dooren SJ ,Verhoeven NM ,et al. X-linked creatine-transporter gene ( SLC6A8) defect: A new creatine-deficiency syndrome [J]. Am J Hum Genet ,2001 ,68( 6) : 1497-500. DOI: 10.1086/320595.
- [11] Morey K ,Hallinan B ,Cecil KM. Case report: Clinical and magnetic resonance spectroscopy presentation of a female severely affected with X-linked creatine transporter deficiency [J]. Radiology Case Reports ,2022 ,17( 4) : 1115-1119. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.01.053.

( 收稿日期: 2025-05-30)