病例报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001262

PSEN2突变引起的家族性阿尔茨海默病1例报道

高 颖，王 刚，任汝静

（上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、上海交通大学医学院神经病学研究所，上海 200025）

Familial Alzheimer's disease with mutation of PSEN2: one case report and literature review

Gao Ying, Wang Gang, Ren Rujing

(Department of Neurology & Neuroscience Institute, Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【中图分类号】R749.1+5 【文献标志码】B 【收稿日期】2017-04-30

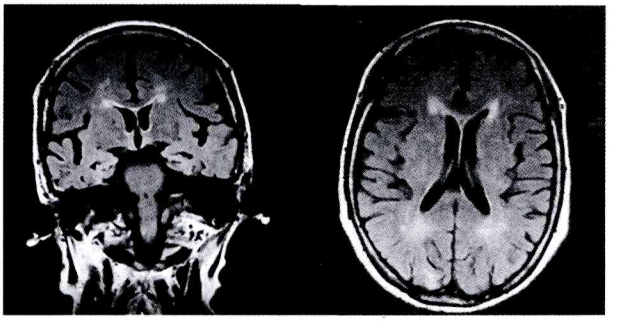
阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是引起痴呆的最常见病因，常染色体显性遗传的AD致病基因有淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）、早老素1（presenilin 1，PSEN1）和早老素2（presenilin 2，PSEN2）。其中，PSEN1突变最常见，约占60%；APP突变约占20%，且APP基因片段重复变异约占8%；PSEN2突变最少见[1]。在亚洲人群中由PSEN2突变引起的AD更少有报道。现将我院记忆门诊收治的1例PSEN2突变的女性AD病例报道如下。

1 临床资料

患者，女，85岁，大学文化，医务工作者，右利手。主因“记忆力下降2年”来我院记忆门诊就诊。患者约2年前自感开始出现渐进性的记忆力下降，主要表现为忘记自己和别人约定的事情，做事情不连续，常一件事情做到一半转而去做其他的事情，否认人格和行为改变。神经系统查体：神清，对答切题，思维判断力尚可，神经系统无明显阳性体征。内科查体未见明显异常。发病以来睡眠、饮食好，二便正常，体质量无明显变化。有高血压、冠心病，心律失常病史，目前正规服用降血压药物治疗，余无特殊服药史。否认糖尿病、脑卒中病史，无脑部外伤史。否认冶游史和特殊感染史。据患者描述其母亲患有AD，近80岁起病，早期主要表现为记忆障碍，随病情进展逐渐出现精神行为症状。家中兄弟姐妹5人，其姐姐和弟弟均患有AD，分别在80岁和70岁起病，表现同其母亲，且均于2016年死于出血性脑卒中。

神经心理评估：简易智能状态检查（mini-mental status examination，MMSE）为24/30分，其中定向力为9分，即刻记忆2分，注意力和计算力4分，短程记忆0分，语言和执行力及视空间力9分；蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）为14/30分，定向力5分，视空间和执行功能1分，命名2分，注意力1分，计算力3分，语言1分，抽象力1分，延迟回忆0分；Addenbrooke改良认知评估量表（Addenbrooke cognitive examination-revised，ACE-R）58/100分，其中注意力和定向16/18分，记忆9/26分，语言流利性7/14分，语言20/26分，视空间6/16分；临床痴呆评定量表（clinical dementia rating，CDR）为1分。

辅助检查：甲状腺功能及叶酸，维生素B12水平均正常。患者MRI显示顶叶、内侧颞叶、海马萎缩，可见脑室周围T2 FLAIR高信号白质改变（图1）。



Axial FLAIR and coronal FLAIR *image* of brain MRI

图1 患者头颅MRI

Fig.1 Brain MRI of the patient

诊治经过：考虑到患者有家族史，提取了患者外周血DNA，运用PCR扩增，一代Sanger测序的方法检测了已知AD致病基因APP、PSEN1、PSEN2的全部外显子，发现PSEN2的8号外显子c.640G>T（Val214Leu）杂合突变（图2），APOE为ε3/ε3。由于患者的母亲、姐姐和弟弟均已过世，未对该突变进行基因型-表型共分离，但之前该突变已有过致病报道，且生物学预测软件Polyphen-2和MutationTaster均预测致病。综

作者介绍：高 颖，Email：gaoying19920518@126.com，研究方向：神经退行性疾病。

通信作者：任汝静，Email：doctorrren2001@126.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1058.006.html（2017-05-16）

合上述患者的家族史，临床症状，影像学表现，基因分析，临床诊断患者为由 PSEN2 突变引起的家族性 AD。

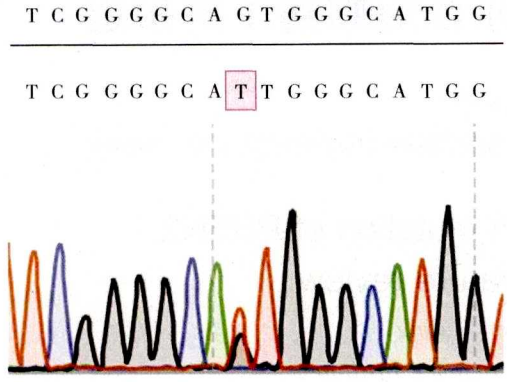


图 2 患者测序图

Fig.2 PSEN2 mutation sequence in a patient and a control(WT)

目前患者服用奥拉西坦 1 片 TID 治疗，建议其添加胆碱脂酶抑制剂等尚在考虑中，嘱定期随访。

2 讨 论

APP、PSEN1、PSEN2 突变引起的家族性 AD 占 AD 总发病率的 1%~5%，其中 PSEN2 基因突变最为少见。1995 年在德国家系研究中首次发现了 PSEN2 突变引起的家族性 AD[2]。后续十几年发现的 PSEN2 突变均为非亚裔人群[3]；2014 年，在亚洲人群中才陆续报道了由 PSEN2 突变导致的 AD[4-5]。

本例患者为 PSEN2 外显子 8 的 c.640G>T 杂合突变，该突变引起 PSEN2 蛋白第 214 位缬氨酸被亮氨酸所替代，该位置在许多物种中高度保守。Polyphen-2 及 MutationTester 软件预测该突变可能致病。既往文献已有该位置突变致病报道[4,6]。现将目前已知的 PSEN2 突变患者的临床资料总结于表 1。

相比于 APP 和 PSEN1 突变引起的 AD，PSEN2 突变所引起的 AD 发病年龄较晚，且病程进展相对缓慢，主要表现为记忆力下降、失定向和执行功能障碍，患者的语言功能相对保留，通常不伴有严重的运动障碍，这可能与 PSEN1 能够部分代偿 PSEN2 的功能相关[3,7]。另外，有研究表明 APOEε4 能影响 PSEN2 突变的患者的起病年龄[8]，且 AD 作为复杂的多因素疾病，受基因和环境的共同影响，这也许能解释本例患者的发病年龄大于之前的研究。

APP、PSEN1、PSEN2 主要与常染色体显性遗传的早发型 AD 相关，因此之前的研究主要集中在早发型 AD。本例和之前报道的患者起病年龄分别为 83、69 岁，这提示晚发型 AD 中可能存在由 PSEN2 突变导致的常染色体显性遗传的 AD，我们应当关注晚发型患者中是否存在由单基因突变所引起的孟德尔遗传模式的 AD，特别是 PSEN2 的突变。

参 考 文 献

[1] Loy CT, Schofield PR, Turner AM, et al. Genetics of dementia[J]. Lancet, 2014, 383(9919): 828-840.

[2] Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus[J]. Science, 1995, 269(5226): 973-977.

[3] Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: systematic review of literature and genotype-phenotype correlation[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 42: 170-179.

[4] Youn YC, Bagyinszky E, Kim H, et al. Probable novel PSEN2 Val214Leu mutation in Alzheimer's disease supported by structural prediction[J]. BMC Neurol, 2014, 14(1): 105.

[5] Niu F, Yu S, Zhang Z, et al. Novel mutation in the PSEN2 gene (N141Y) associated with early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease in a Chinese Han family[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(10): 2420.e1-e5.

[6] Shi Z, Wang Y, Liu S, et al. Clinical and neuroimaging characterization of Chinese dementia patients with PSEN1 and PSEN2 mutations [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39(1-2): 32-40.

[7] Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2[J]. Brain, 2010, 133(Pt 4): 1143-1154.

[8] Wijsman EM, Daw EW, Yu X, et al. APOE and other loci affect age-at-onset in Alzheimer's disease families with PS2 mutation[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 132B(1): 14-20.

（责任编辑：冉明会）

表 1 PSEN2 V214L 突变病例总结

Tab.1 Clinical phenotype of patients with V214L PSEN2 mutation

来源	发病年龄	性别	家族史	临床表现	神经心理评估	影像学
Young et al[4]	69	男	无	记忆力下降	MMSE：18 分	MRI：广泛皮层萎缩，白质稍高信号；FDG-PET：双侧颞顶叶和楔前叶代谢减退
Shi et al[6]	63	男	无	记忆力下降	无	FDG-PET：左额叶，顶叶，双侧颞叶，岛叶，扣带回，楔前叶，尾状核和丘脑代谢降低；PIB-PET：双侧额叶，外侧颞顶叶，扣带回，楔前叶和纹状体淀粉样沉淀
Shi et al[6]	64	女	父亲有 AD	记忆力下降	无	无
本病例	83	女	母亲、姐姐和弟弟有 AD	记忆力下降	MMSE：24 分，MoCA：15 分，ACE-R：58 分	MRI：内侧颞叶、顶叶、海马萎缩，白质稍高信号