

ALG6基因变异致急性脑病1例报道及遗传学分析

张天纯¹, 薛 姣¹, 刘凯璇², 易 致¹, 宋振凤¹, 杨成青², 李 菲², 张 颖^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学第一附属医院儿童神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

摘 要

目的: 探讨1例以急性脑病起病的 α -1,3-葡糖基转移酶(Alpha-1,3-glucosyltransferase, ALG6)基因变异患儿的临床特征和遗传学病因。方法: 回顾分析一例ALG6基因变异患儿的临床资料, 抽取患儿及其父母的外周血, 采用二代测序方法进行家系全外显子、拷贝数变异、线粒体环基因检测, 并采用Sanger测序验证。结果: 患儿数次发生感染后急性脑病, 表现为意识不清、胡言乱语、烦躁不安、不能进食、排尿困难、睡眠障碍, 对症治疗数日后可恢复发病前水平, 查体发现颈下黑棘皮, 双侧乳头内陷, 行为幼稚, 韦氏智力测试IQ 33分, 提示重度智力低下。辅助检查提示转氨酶升高、血清胆固醇及抗凝血酶III降低; 急性期脑脊液压力轻度升高, 脑脊液常规、生化、病原学检查均正常; 视频脑电: 枕区背景活动稍慢; 睡眠期小棘波发放; 颅脑磁共振未见异常。医学全外显子检测显示患儿存在父源c.338G>A (p.Arg113His)和母源c.991del (p.Ser331Alafs*27)复合杂合变异。结论: 反复发生感染后急性脑病表现, 伴智力低下、感染期间血清转氨酶升高、乳头内陷, 应考虑ALG6基因变异的可能, 应尽早完善基因检查以明确诊断。

关键词

ALG6基因, 复合杂合变异, 急性脑病, 肝功能异常, 双侧乳头内陷

A Case Report and Genetic Analysis of Acute Encephalopathy Caused by ALG6 Gene Variant

Tianchun Zhang¹, Jiao Xue¹, Kaixuan Liu², Zhi Yi¹, Zhenfeng Song¹, Chengqing Yang², Fei Li², Ying Zhang^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatric Neurology, The First Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 张天纯, 薛姣, 刘凯璇, 易致, 宋振凤, 杨成青, 李菲, 张颖. ALG6 基因变异致急性脑病 1 例报道及遗传学分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 174-179. DOI: 10.12677/acm.2026.162376

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

Abstract

Objective: To explore the clinical characteristics and genetic etiology of a child with acute encephalopathy as the initial presentation caused by Alpha-1,3-glucosyltransferase (ALG6) gene variation. **Methods:** The clinical data of a child with ALG6 gene variation were analyzed retrospectively. Peripheral blood samples were collected from the child and his/her parents. Next-generation sequencing (NGS) was used to detect family whole-exome sequencing (WES), copy number variation (CNV), and mitochondrial circular gene. Sanger sequencing was performed for verification. **Results:** The child experienced acute encephalopathy after infection on multiple occasions, presenting with disturbed consciousness, rambling speech, restlessness, inability to eat, dysuria, and sleep disorders. The child could recover to the pre-illness state after several days of symptomatic treatment. Physical examination revealed acanthosis nigricans below the neck, bilateral nipple retraction, and infantile behavior. The Wechsler Intelligence Scale test showed an IQ score of 33, indicating severe intellectual disability. Auxiliary examinations showed elevated transaminases, decreased serum cholesterol and antithrombin III. During the acute phase, the cerebrospinal fluid (CSF) pressure was significantly increased, while CSF routine, biochemical, and etiological examinations were all normal. Video electroencephalography (VEEG) showed slightly slow background activity in the occipital region and small spike waves during sleep. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed no abnormalities. Medical whole-exome sequencing revealed that the child had compound heterozygous variations of paternal c.338G>A (p.Arg113His) and maternal c.991del (p.Ser331Alafs*27) in the ALG6 gene. **Conclusion:** For patients with recurrent acute encephalopathy after infection, accompanied by intellectual disability, elevated serum transaminases during infection, and nipple retraction, ALG6 gene variation should be considered, and genetic testing should be completed as early as possible to confirm the diagnosis.

Keywords

ALG6 Gene, Compound Heterozygous Variation, Acute Encephalopathy, Liver Function Abnormality, Bilateral Nipple Retraction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性脑病(Acute encephalopathy, AE)是在感染性疾病过程中出现的急性意识障碍综合征,核心症状为急性起病的意识受损,其病理基础为广泛非炎症性脑水肿[1]。儿童急性脑病多表现为精神行为、意识状态改变、颅高压和惊厥,主要病因为:遗传性、代谢性、感染性、免疫性等[2]。对于以急性脑病起病的患儿寻找病因很重要,其中遗传性病因在临床中诊断具有挑战,需行相关基因检测协助诊断。本研究报道1例非常罕见的以急性脑病起病的ALG6基因变异患儿的临床特征,并分析其临床表型和遗传学特征。

2. 临床资料

患儿,男,12岁,因“间断发热4天,伴意识不清、胡言乱语2天”第一次入院,反复高热,院前2天出现意识不清,胡言乱语,伴流涎,手指不能张开,拒绝进食,睡眠差。该患儿出生史正常,无产伤,

无宫内及出生时缺氧史,母亲无不良孕产史。平素学习成绩差。父母非近亲结婚,平素体健。入院查体:烦躁,意识恍惚,精神差。颈下黑棘皮,双侧乳头内陷,肌张力正常,腱反射存在。辅助检查:血常规大致正常范围,C反应蛋白 5.95 mg/L;肝功:血清天冬氨酸氨基转移酶 117.04 U/L,血清丙氨酸氨基转移酶 119.40 U/L,血清总胆固醇 2.87 mmol/L、抗凝血酶 III 57%;脑脊液压力 285 mmH₂O,本例“颅高压/脑脊液压力升高”来源于腰椎穿刺测得的脑脊液开放压(opening pressure, OP)。OP 的规范测量应在侧卧位(lateral decubitus),患儿尽量放松、双下肢伸直,连接测压管后待液柱稳定再读数[3]。脑脊液常规、生化、免疫球蛋白、细菌培养均无异常,脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体谱筛查(覆盖常见细胞表面抗体如 NMDAR、AMPA、GABABR、LGI1、CASPR2 等,并结合脱髓鞘相关抗体如 AQP4、MOG 等),结果均阴性;行 3 小时视频脑电:正常儿童脑电图。头颅 MRI 及脊柱 MRI:未见异常,MRI 表现正常与脑脊液开放压升高并不必然矛盾:其一,腰穿 OP 反映的是检查当下的 CSF 压力状态,可能存在日内波动或短暂升高;其二,影像学在轻度或短暂时颅高压时可无特异改变。部分颅高压患者脑室大小常为正常,MRI 主要价值在于排除占位、梗阻性脑积水等继发因素;而典型“颅高压影像征”(如空蝶鞍、视神经鞘周围间隙增宽、后极扁平、横窦狭窄等)并非所有病例均出现,且对轻度升高敏感性有限[3]。给予患儿补液、维生素 C、甲泼尼龙非特异性抗炎等对症治疗。病程期间患儿夜间出现排尿困难,考虑神经源性膀胱的可能,予导尿处理。经 7 天治疗后患儿体温正常,意识清楚,精神状态较前好转,烦躁症状消失,自主排尿恢复,饮食、睡眠恢复正常,复查血清转氨酶水平恢复正常,遂出院。

7 个半月后,患儿再次出现感染后脑病表现,其先有上呼吸道感染症状,后出现行为异常,具体表现为恐惧、焦虑、自言自语、睡眠障碍,继而出现狂躁不安、胡言乱语。视频脑电图检查提示异常青少年脑电图、枕区背景活动稍慢,睡眠期小棘波发放。因临床观察发现患儿言语幼稚,平素学习成绩差,予行韦氏智力测试:言语 IQ 43 分,操作 IQ 36 分,总 IQ 33 分。因患儿反复发生感染后脑病表现,结合智力低下表现,考虑遗传性病因不能排除。

经本院医学伦理委员会批准,与家属沟通病情,家属签署知情同意后抽取患儿及父母外周血各 2 ml,进行家系全外显子检测及线粒体环基因检测,结果显示:患儿存在 ALG6 基因父源 c.338G>A (p.Arg113His)、母源 c.991del (p.Ser331Alafs*27)位点杂合变异。数据库证据方面:NM_013339.4 (ALG6):c.338G>A (p.Arg113His) (dbSNP: rs768372697)在 ClinVar 相关汇总库中已作为 ALG6-CDG (CDG1C)相关变异被收录,gnomAD 人群频率约为 0.00006,提示总体为低频变异;同时该位点在不同提交者间存在致病性解释差异(“likely pathogenic”与“pathogenic”等)。NM_013339.4(ALG6):c.991del (p.Ser331Alafs*27)为移码导致提前终止密码子,理论上可引起无义介导的 mRNA 降解(NMD)或产生截短蛋白,属于典型的功能缺失(loss-of-function, LoF)类型变异。既往 ClinVar 相关数据中,ALG6 的致病变异以无义/移码/剪切等 LoF 类型较为常见,符合该基因的已知致病机制(常为常染色体隐性、双等位基因受损)。因此,即使该具体 HGVS 在 ClinVar/LOVD 中尚未形成稳定条目,其变异类型本身可显著增强致病性推断(ACMG PVS1 方向)。ALG6 基因 c.338G>A 变异导致编码蛋白的第 113 位氨基酸由精氨酸突变成组氨酸。同一氨基酸位点的其他变异 p.Arg113Cys 在先天性糖基化障碍患者中被报道[4],且在该变异的反式位置检测到疑似致病性变异(c.991del),在 1 名先天性糖基化障碍 Ic 型患者中以复合杂合形式检出[5]。gnomAD 数据库显示,目前该变异在总人口中的等位基因频率小于 0.01% (6/282284),无纯合报道,在东亚人群中检出频率最高,为 0.025% (5/19946) (PM2_Supporting)。REVEL 软件的预测值为 0.949 (≥0.644) [6],提示该突变对 ALG6 基因功能有影响(PP3)。根据 ACMG 指南,建议将该变异评为疑似致病(PM3-Strong + PM2-Supporting + PP3);ALG6 基因 c.991del 位点杂合变异导致编码蛋白的氨基酸从第 331 位发生移码突变(丝氨酸突变为丙氨酸),在移码变异 26 个氨基酸后,翻译终止。该变异 c.991del (p.Ser331Alafs*27)发生在转录本 NM-013339.39 (共 15 个外显子)的 12 号外显子上,尚未被 HGMD 数据

库收录,但该变异可能引起蛋白截短或激活无义介导的 mRNA 降解,从而影响基因编码蛋白产物的功能,该变异下游存在 1 个 HGMD 收录的功能丧失型变异。Sanger 测序验证说明了该变异和患者携带的另一致病性基因 c.338G>A (p.Arg113His)形成复合杂合关系(图 1、图 2)。根据序列变异解释的标准和指南,认为该变异是疑似致病的。综合以上分析,结合患儿临床表现及实验室检查结果,认为 ALG6 基因变异是该患儿的病因。

治疗及随访:后患儿每次感染后均出现急性脑病表现,经对症治疗,可逐渐恢复至基线水平,持续时间约 3~6 天不等,发作间期血清转氨酶亦可恢复正常。后期患儿出现癫痫发作,加用左乙拉西坦后癫痫控制好。

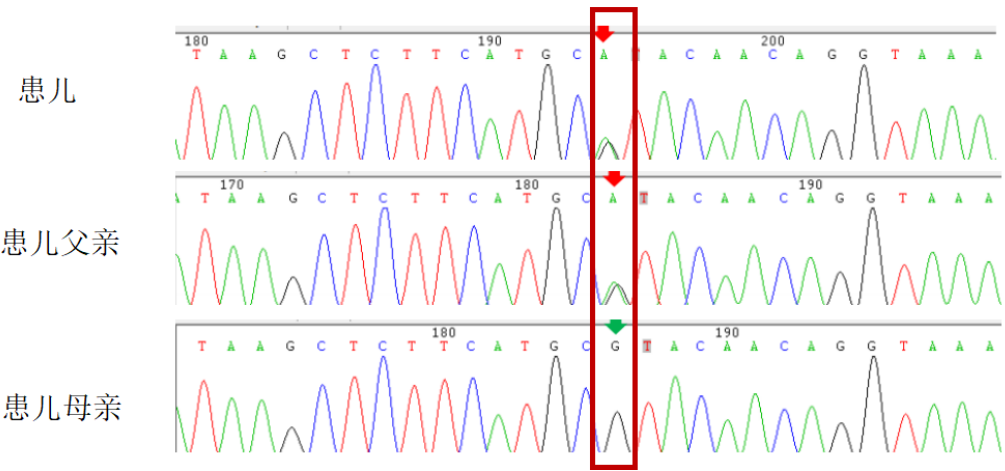


Figure 1. Sanger sequencing of the variant c.338G>A (p.Arg113His) in the child and their parents
图 1. 患儿及其父母变异位点 c.338G>A (p.Arg113His) Sanger 测序

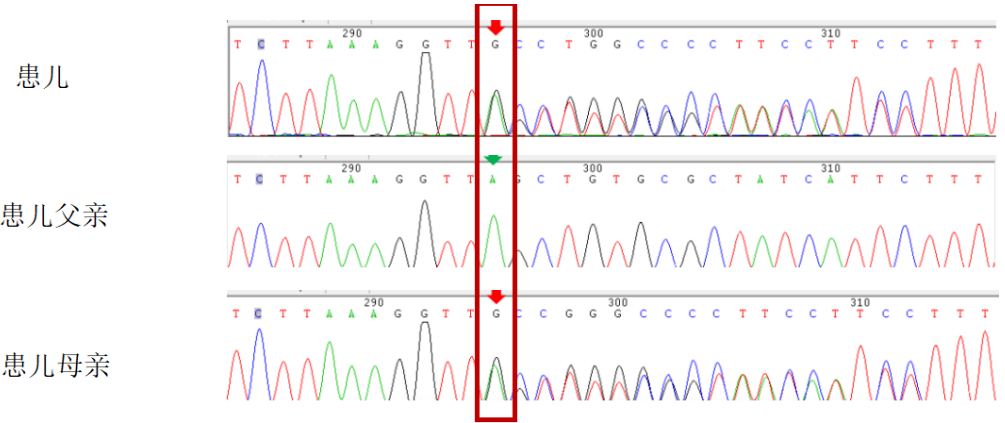


Figure 2. Sanger sequencing of the variant c.991del (p.Ser331Alafs*27) in the child and their parents
图 2. 患儿及其父母变异位点 c.991del (p.Ser331Alafs*27) Sanger 测序

3. 讨论

本例患儿数次发生感染后急性脑病,表现为意识不清、烦躁不安、睡眠障碍等,予患儿对症治疗后症状可缓解,但再次感染后仍易反复出现精神行为异常,且韦氏检查提示重度智力障碍,伴有感染期间血清转氨酶升高、血清胆固醇、抗凝血酶 III 降低,且脑脊液缺乏感染和免疫学损伤的证据,尽管本例自身免疫性脑炎相关抗体检测为阴性,但抗体阴性并不能完全排除自身免疫性脑炎:一方面,现有检测谱

并非全覆盖;另一方面,不同抗体在血清与脑脊液的检出敏感性不同,且存在一定比例的“抗体阴性 AE”。因此,本例对 AE 的排除主要基于综合证据:临床病程(如是否存在持续精神行为异常/记忆障碍/难治癫痫等)、脑脊液炎症指标(细胞数、蛋白等)、脑电图与 MRI 是否提示边缘系统受累,以及是否对免疫治疗呈现依赖性反应等。故不排除遗传代谢性疾病可能,进行二代测序(NGS),最终明确患儿存在 ALG6 基因 c.338G>A (p.Arg113His)、c.991del (p.Ser331Alafs*27)位点杂合变异。ALG6 基因位于染色体 15q25, ALG6 基因编码的酶与 N-糖基化过程有关,该过程是蛋白质糖基化的一部分,这些酶合成的相关编码基因的致病性改变可导致先天性糖基化障碍(congenital disorders of glycosylation, CDG)。检索文献,尚无以急性脑病起病的先天性糖基化障碍的报道。

ALG6-CDG 以神经系统损害为核心,主要表现为轴性肌张力低下、精神运动发育迟缓、癫痫发作,常伴有共济失调、眼球震颤、行为异常;还可表现为面部及骨骼畸形、乳头内陷、肝脏病变、凝血功能异常、心脏病变等[7]。一系列研究表明有少数患者出现了行为问题或情绪障碍,常发生在青春期,包括孤独症、周期性情绪波动、攻击性行为和睡眠障碍[8]。本例患儿正处于青春期且伴有智力低下,查体发现其双侧乳头内陷特征,符合该疾病的临床表现有睡眠障碍、行为异常,且后期随访中患儿出现了脊柱后凸畸形及癫痫发作。

与以往报道不同的是,本例患儿常反复发生感染后急性脑病。检索文献未发现相关机制报道,有待进一步研究。由于糖基化是人体内蛋白质翻译后修饰的重要组成部分,是细胞内最重要的翻译后修饰之一。可以推断出先天性糖基化障碍导致急性脑病的机制涉及多层次的代谢与神经功能紊乱。当糖基化过程异常时,大脑作为高度依赖糖蛋白功能的器官,易出现结构和功能损伤,进而引发急性脑病。其核心机制可能是糖基化缺陷引发的能量危机、离子通道失调、神经递质失衡及神经炎症反应。

肝脏是糖基化的重要部位,因此糖基化障碍会累及肝脏,与肝脏相关的 CDG 大致可分为两大类:一类单纯表现为肝脏病变或肝脏病变为主,另一类为以其他系统病变为主但合并肝脏损伤的,如 ALG6-CDG [9]。ALG6-CDG 可能存在异常的实验室指标有感染时血清转氨酶增高、凝血因子 XI、抗凝血酶 III、血清胆固醇、蛋白 C 降低。本例患儿以神经系统病变为主,伴有感染时血清转氨酶水平升高及抗凝血酶 III 降低和一过性血清胆固醇降低。应注意患有该疾病的患儿需定期复查血清转氨酶、凝血因子等指标,如有异常需及时干预。

目前缺乏针对 ALG6 基因相关疾病的循证治疗。多种不同的 CDG 的治疗策略主要为支持性,可以通过饮食及疾病特异性营养补充干预改善 CDG 的常见症状,例如生酮饮食、补充甘露糖、尿苷等[10]。CDG 的治疗仍以对症为主,由于累及多器官系统,需要多学科联合管理治疗以提高患者的生活质量,同时注意个体化的饮食和药物干预,需长期随访并评估患者的生长发育和认知水平及时处理相关疾病风险,从而改善患者的预后[11]。

参考文献

- [1] Mizuguchi, M., Ichiyama, T., Imataka, G., Okumura, A., Goto, T., Sakuma, H., et al. (2021) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Encephalopathy in Childhood. *Brain and Development*, **43**, 2-31. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.001>
- [2] 邹丽萍. 儿童脑病:一类与各种疾病都相关的疾病[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(9): 641-643.
- [3] Mollan, S.P., Davies, B., Silver, N.C., Shaw, S., Mallucci, C.L., Wakerley, B.R., et al. (2018) Idiopathic Intracranial Hypertension: Consensus Guidelines on Management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 1088-1100. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317440>
- [4] van den Boogert, M.A.W., Larsen, L.E., Ali, L., Kuil, S.D., Chong, P.L.W., Loregger, A., et al. (2019) N-Glycosylation Defects in Humans Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol through Increased Low-Density Lipoprotein Receptor Expression. *Circulation*, **140**, 280-292. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036484>

-
- [5] Eklund, E.A., Sun, L., Yang, S.P., Pasion, R.M., Thorland, E.C. and Freeze, H.H. (2006) Congenital Disorder of Glycosylation IC Due to a de novo Deletion and an hALG-6 Mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **339**, 755-760. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.073>
- [6] Pejaver, V., Byrne, A.B., Feng, B., Pagel, K.A., Mooney, S.D., Karchin, R., *et al.* (2022) Calibration of Computational Tools for Missense Variant Pathogenicity Classification and Clingen Recommendations for PP3/BP4 Criteria. *The American Journal of Human Genetics*, **109**, 2163-2177. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.10.013>
- [7] Paprocka, J., Jezela-Stanek, A., Tylki-Szymańska, A. and Grunewald, S. (2021) Congenital Disorders of Glycosylation from a Neurological Perspective. *Brain Sciences*, **11**, Article 88. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010088>
- [8] Morava, E., Tiemes, V., Thiel, C., Seta, N., de Lonlay, P., de Klerk, H., *et al.* (2016) ALG6-CDG: A Recognizable Phenotype with Epilepsy, Proximal Muscle Weakness, Ataxia and Behavioral and Limb Anomalies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **39**, 713-723. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9945-x>
- [9] 朱世殊, 董漪. 易被误诊为肝炎的遗传代谢性肝病[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(7): 528-531.
- [10] Boyer, S.W., Johnsen, C. and Morava, E. (2022) Nutrition Interventions in Congenital Disorders of Glycosylation. *Trends in Molecular Medicine*, **28**, 463-481. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.04.003>
- [11] 冯碧云, 王秀敏. 先天性糖基化异常诊治研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(5): 318-322.