

· 病例报告 ·

# 新生儿经典型异戊酸血症1例报告

王加莉,刘云,钱力,邹芸苏,邱洁,程锐,曹兆兰

南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心,江苏 南京 210008

[关键词] 异戊酸血症;异戊酰辅酶A脱氢酶;新生儿;基因突变

[中图分类号] R725.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1890-04

doi:10.7655/NYDXBNS20201230

异戊酸血症(isovaleric acidemia, IVA)是一种因异戊酰辅酶A脱氢酶(isovaleric coenzyme A dehydrogenase, IVD)缺陷导致的亮氨酸代谢异常疾病,以代谢危象和精神运动发育迟缓为特征,可导致永久性残疾和死亡,而通过新生儿早期诊断和治疗可促进正常发育。本文报道1例新生儿IVA患儿,对其临床特征、诊治发展及基因突变位点进行比较分析及总结,以期对IVA早期诊断、治疗、遗传咨询和产前诊断提供理论依据。

## 1 临床资料

患儿,男,13 d 20 h。第2胎第1产,胎龄39<sup>+1</sup>周,剖宫产。出生体重3 800 g,无窒息史。羊水、胎盘、脐带均正常。因“反应差、腹泻3 d”于2018年6月8日入院。患儿出生后第10天开始出现呕吐、水样便,伴有拒乳、嗜睡、抽搐,合并高血糖,当地医院纠酸、扩容、胰岛素应用后转入。入院后查体:神志尚清,反应差,全身皮肤苍白,皮肤弹性差。经口气管插管,自主呼吸微弱,前囟平软,瞳孔等大等圆,对

光反射灵敏,颈软,双肺听诊呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音。心音有力,律齐,腹软,肝肋下2 cm,质软,脾肋下未触及肿大,肠鸣音存在。四肢肌张力低,原始反射未引出。辅助检查:C反应蛋白155 mg/L;白细胞计数0.6×10<sup>9</sup>个/L;血红蛋白浓度69 g/L;血小板计数6×10<sup>9</sup>个/L。血生化:丙氨酸转氨酶(ALT)770 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST)5 400 U/L;尿素18.72 mmol/L,肌酐126.8 μmol/L;钙1.15 mmol/L;血氨260 μmol/L(参考值9~30 μmol/L),具体变化趋势见表1。血气分析:pH7.51,PCO<sub>2</sub> 12.2 mmHg,PO<sub>2</sub> 54 mmHg,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 9.5 mmol/L,BE-1 1.9 mmol/L。血糖13 mmol/L。头颅CT提示脑实质密度减低。腰椎穿刺脑脊液检查正常。父母平素体健,非近亲结婚,否认家族性遗传疾病史。

治疗予美罗培南联合万古霉素抗感染,患儿渐深昏迷,予精氨酸、左旋肉碱、多种B族维生素应用,抗感染、抗休克、输血等治疗,患儿转浅昏迷,但血常规提示持续三系降低,顽固低钙血症,肝功能损害,撤离呼吸机3 d后出现心跳呼吸骤停,深昏迷,

表1 患儿住院期间实验室检查变化趋势

入院天数(d)	白细胞(×10 <sup>9</sup> 个/L)	血红蛋白(g/L)	血小板(×10 <sup>9</sup> 个/L)	血钙(mmol/L)	ALT/AST(U/L)	血氨(μmol/L)
1	4.89	141	13	1.15	50/178	207
2	7.32	138	242*	1.30	—	260
3	3.91	101	103	1.24	—	97
4	3.76	105	74	1.18	770/5 400	—
5	3.52	107	78	1.96	—	—
6	1.33	82	15	1.51	660/1 750	—
7	1.22	69	139*	1.44	—	85
8	1.17	115*	54	1.51	—	—
9	0.60	71	6	1.25	149/167	—

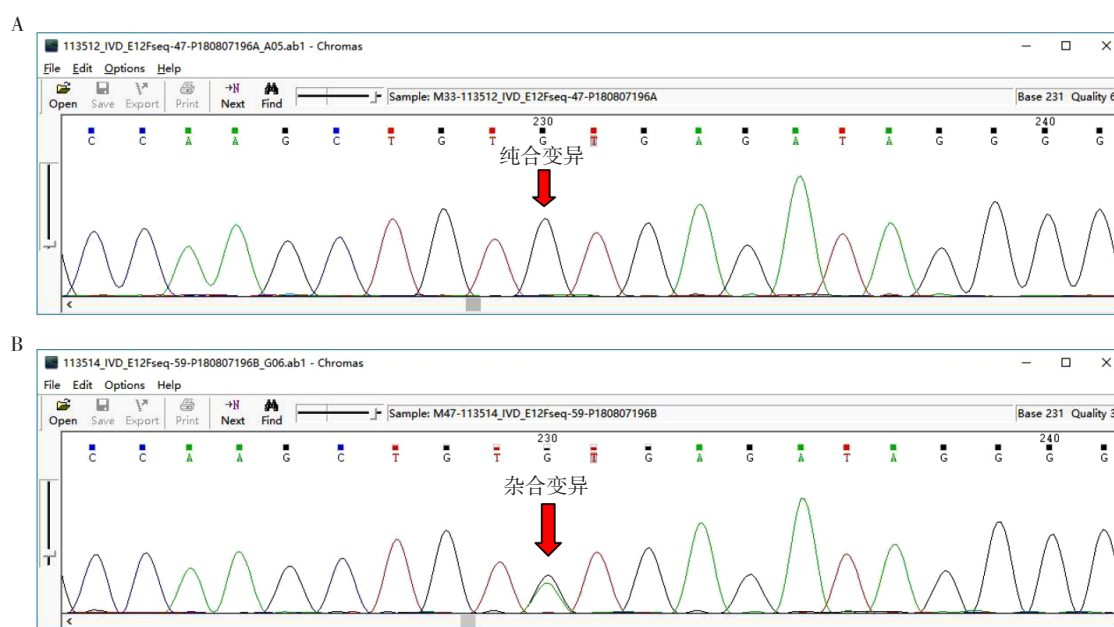
\*:输血后。

机械通气下出现肺出血,抢救无效后于生后第21天死亡。结合患儿急性脑病表现、顽固酸中毒、特殊汗脚味,常规治疗效果欠佳,考虑遗传代谢病可能大。

取患儿空腹4 h以上全血及尿液。血液酯酰肉碱谱分析采用串联质谱技术(tandem mass spectrometry, MS/MS),尿液有机酸分析采用气相色谱质谱技术(gas chromatography mass spectrometry, GC/MS)。结果显示患儿血异戊酰肉碱明显增高(8.26  $\mu\text{mol/L}$ ,正常参考值 $<1.5 \mu\text{mol/L}$ ),尿液气相色谱质谱分析提示异戊酰甘氨酸浓度明显增高(异戊酰甘氨酸-1:69.56 mmol/mmol 肌酐,正常参考值 $<1.5 \text{ mmol/mmol}$

肌酐;异戊酰甘氨酸-2:485.75 mmol/mmol 肌酐,正常参考值 $<0.5 \text{ mmol/mmol}$ 肌酐)。

经患儿父母知情同意,医院医学伦理委员会2019年5月10日批准后,抽取患儿外周血约2 mL,置于抗凝管中混匀并于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。提取基因组DNA,使用高通量测序仪进行测序,结果显示该患儿样本IVD基因存在1种纯合变异,即12号外显子c.1208A>G纯合变异。该突变导致IVD第403位氨基酸半胱氨酸取代酪氨酸,从而改变IVD活性而致病。家族验证提示其父亲存在IVD基因c.1208A>G杂合变异(图1)。因患儿家庭因素,母亲血标本未能送检。



A: 患儿存在c.1208A>G纯合变异;B: 患儿父亲c.1208A>G杂合变异(红色箭头所指为基因突变所在碱基位置)。

图1 患儿基因测序图

## 2 讨论

IVA是一种罕见的常染色体隐性遗传的亮氨酸代谢障碍疾病,这是目前已知的经典有机酸血症之一,其致病机制主要是由于IVD基因突变导致线粒体中IVD的先天性缺陷,导致亮氨酸代谢产物异戊酰辅酶A及异戊酸等有毒代谢产物异常蓄积,引起机体损伤<sup>[1]</sup>,其中以神经系统、血液系统损伤最为突出。部分国家进行的新生儿筛查结果表明该疾病较罕见,美国约为1/250 000<sup>[2]</sup>,中国台湾相对较低,为1/365 000<sup>[3]</sup>,而大陆地区,尚缺乏大规模流调数据,浙江省2017年报道的有机酸筛查提示其发病率约为1/265 900<sup>[4]</sup>。

因其具有较高的致残、致死率,异戊酸血症近年来逐渐受到更多的重视,关于异戊酸血症的临床表现、诊断、治疗及基因检测的研究也逐渐深入。国内2008年邱文娟等<sup>[5]</sup>首次对1例中国IVA患儿进行了基因诊断。李溪远等<sup>[6]</sup>在2015年应用MS/MS检测羊水有机酸同时基因检测羊水细胞IVD基因,从而指导先证者母亲再次生育。

IVA临床表现多样,目前依据患儿临床表现一般分为3种亚型<sup>[7]</sup>,即①经典型(急性型),患儿常于生后1周内(2~6 d)出现急性脑病、呕吐、脱水和难以纠正的酸中毒等,由于缺乏有效干预,患儿多死亡;②非经典型(慢性间歇型),患儿临床发病较晚,通常在1岁以内,表现为反复周期性的呕吐、嗜睡,

甚至昏迷,可伴有酮症酸中毒,分解代谢增加如感染、疫苗接种、过量摄入高蛋白食物可能诱发急性发作;③无症状型,多于新生儿筛查时发现,临床无症状。几乎所有患儿都存在特殊“汗脚味”<sup>[8]</sup>。由于IVA初始临床症状的非特异性,临床诊断存在困难,常易漏诊、误诊。2015年国内李溪远等<sup>[6]</sup>报道4例,3例患儿病程中疑诊为“新生儿感染、再生障碍性贫血、再发性呕吐”等疾病,1例为死亡后诊断;2017年国外Sag等<sup>[10]</sup>报道1例复发型胰腺炎确诊为IVA。

国内目前共详细报道24例新生儿发病的IVA患儿<sup>[6-7,9,11-16]</sup>,不包括局部地区大规模代谢筛查出的个别患儿。24例患儿均有特殊“汗脚”味道,其中22例合并代谢性酸中毒,20例合并粒细胞减少或血小板降低或全血细胞减少,20例以反应差起病,13例合并高氨血症,12例合并低钙血症。该例患儿生后10 d起病,主要表现为多脏器功能衰竭,即反应差、昏迷、抽搐、全血细胞减少、低钙血症、肝功能损害、高氨血症,虽经积极救治,患儿仍病情持续进展,病情不可逆转,于生后21 d后死亡,临床表型属于经典型,病情发展迅速。

IVA临床确诊依赖于MS/MS、GC/MS,该患儿检测提示血异戊酰基肉碱明显增高,尿液异戊酰甘氨酸浓度明显增高,临床诊断异戊酸血症,而基因分析可作为进一步确诊的重要手段,基因分析一般采用目前广泛应用的高通量测序<sup>[17]</sup>。IVD是由IVD基因编码,该基因位于第15号染色体上,包括12个外显子,大小约15 kb,共编码394个氨基酸<sup>[1]</sup>。目前全世界已报道的IVD基因致病变异共90余种(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>),包括错义/无义变异、剪切变异,小片段缺失与插入等,该基因在不同种族中具有一定的热突变。白种人中以c.932C>T错义突变较为常见,多症状较轻或无症状<sup>[18]</sup>,南非白人以c.367G>A多见<sup>[19]</sup>;而在亚洲地区,我国台湾以c.1208A>G突变较为常见<sup>[3]</sup>;韩国和泰国则以c.466-3\_2CA>GG突变为常见<sup>[20]</sup>。国内报道的24例患儿中14例患儿完善基因检测,共发现IVD基因14种基因突变,其中11例为杂合突变,纯合突变3例<sup>[7,13-14]</sup>,其中2例纯合突变为c.1208A>G纯合变异,与本例一致。Li等<sup>[7]</sup>发现中国人群种鉴定出IVD基因的34种基因突变中c.1208A>G变异占9个,推测该种变异可能为我国汉族人口IVD基因的热突变。纯合突变可严重影响IVD活性,多表现为经典型,从而导致患儿发病早、进展快,短时间内死亡<sup>[1]</sup>,与该患儿病情相符。

IVA预后不良,新生儿期经典型病例半数以上死亡,但早期诊断和积极有效治疗能够促进患儿正常生长发育<sup>[21]</sup>。IVA的管理目标是达成合成代谢状态,减少异戊酰辅酶A的生成及增加其排泄,主要通过以下方法实现:①减少亮氨酸摄入,以葡萄糖及脂类保证能量供应,如急性期停止蛋白质摄入(不超过48 h),给予中性脂肪提供热能,慢性期给予低亮氨酸或限制蛋白饮食。需要注意的是限制蛋白摄入需适当,过度限制可能导致内源性分解代谢<sup>[22]</sup>,也可能导致亮氨酸缺乏;②尽快移出代谢产物,如可每日静脉给予左旋肉碱100~200 mg/kg和甘氨酸250 mg/kg,促进异戊酰辅酶A转化为无毒的异戊酰肉碱和异戊酰甘氨酸通过尿液排出。2017年Chinen等<sup>[22]</sup>研究发现,在IVA患者急性代谢失代偿期间,肉碱治疗可更快地降低游离异戊酸水平,从而更有效地降低血清氨水平,而同时补充两种制剂可使血清氨水平最低;必要时也可给予血液置换或透析等促进多余异戊酸排泄<sup>[24]</sup>;③纠正酸中毒,可适当给予碳酸氢钠,从而防止血氨继续生成。加用N-氨甲酰谷氨酸可以通过刺激尿素循环的第一步使氨水平迅速正常化,但其在IVA治疗中的有效性及安全性仍需更多的研究证实<sup>[24]</sup>。本例患儿入院后给予左旋肉碱、精氨酸、大量B族维生素应用,限制蛋白摄入,加强支持治疗,患儿神志较前好转,呼吸情况改善,考虑与治疗的血氨下降有关,但患儿最终死亡,考虑与血异戊酰基肉碱等有毒代谢产物蓄积所致氧化应激、骨髓抑制有关,早期血液置换或透析能否改善其预后,仍有赖于更多的临床研究。

Counce等<sup>[25]</sup>对西班牙确诊的16例IVA患者平均超过9年的随访表明慢性损伤是决定IVA患者神经损伤程度的主要因素,高氨血症、代谢性酸中毒持续时间及昏迷持续时间与神经功能不良相关,及时纠正代谢失衡及高氨血症是预防脑损伤的关键<sup>[24]</sup>。国内共报道24例IVA患儿,经积极治疗,10例平稳度过急性期存活,随访存活2年以上6例,4例智能运动发育正常。这充分证实早发现早诊断,通过积极有效的治疗,新生儿期发病的IVA患儿发育可正常<sup>[9]</sup>,先证者母亲可再次生育正常健康儿童<sup>[14]</sup>。

总之,本病致死致残率较高,早发现、早诊断、早治疗可能改善预后,在国外及国内部分城市已列入新生儿常规疾病筛查项目。而基因诊断可进一步明确诊断,同时指导遗传咨询和产前诊断,预防此类患儿出生。



[参考文献]

- [1] ZAKI O K, PRIYA DOSS C G, ALI S A, et al. Genotype-phenotype correlation in patients with isovaleric acidemia: comparative structural modelling and computational analysis of novel variants [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(16):3105-3115
- [2] FRAZIER D M, MILLINGTON D S, MCCANDLESS S E, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005 [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2006, 29(1):76-85
- [3] LIN W D, WANG C H, LEE C C, et al. Genetic mutation profile of isovaleric acidemia patients in Taiwan [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 90(2):134-139
- [4] 洪芳,黄新文,张玉,等.浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(3):240-247
- [5] 邱文娟,顾学范,叶军,等.异戊酸血症1例临床及异戊酰辅酶A脱氢酶基因突变研究[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(7):526-530
- [6] 李溪远,华瑛,丁圆,等.新生儿期发病的经典型异戊酸血症4例分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(3):188-194
- [7] LI Y, SHEN M, JIN Y, et al. Eight novel mutations detected from eight Chinese patients with isovaleric acidemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 498:116-121
- [8] KÖLKER S, VALAYANNOPOULOS V, BURLINA A B, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(6):1059-1074
- [9] 付溪,高洪杰,吴婷婷,等.异戊酸血症2例患儿的临床研究并文献复习[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(8):599-604
- [10] SAG E, CEBI A H, KAYA G, et al. A rare cause of recurrent acute pancreatitis in a child: isovaleric acidemia with novel mutation [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2017, 20(1):61-64
- [11] 徐瑞峰,吴珠明,王卫凯.新生儿异戊酸血症2例并文献分析[J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41(2):215-216
- [12] 贝斐,贾佳,孙建华.1例异戊酸血症新生儿的2种异戊酰辅酶A脱氢酶基因突变[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(9):632-635
- [13] 谭建强,陈大字,莫振勤,等.新生儿全血细胞减少伴代谢异常[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11):1150-1153
- [14] 梅世月,白楠,胡爽,等.异戊酸血症家系基因变异2例分析及其中1例产前诊断[J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(1):31-35
- [15] 赏月,尹利芳,刘晓红,等.新生儿异戊酸血症3例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(5):399-400
- [16] 张二清,徐小静,王俊怡.新生儿期发病的异戊酸血症1例[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(9):700-701
- [17] 李平,徐桂冬,庞智,等.高通量测序分析冠心病患者外周血LncRNA表达差异[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12):1696-1700
- [18] ENSENAUER R, VOCKLEY J, WILLARD J M, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6):1136-1142
- [19] DERCKSEN M, DURAN M, IJLST L, et al. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2012, 35(6):1021-1029
- [20] LEE Y W, LEE D H, VOCKLEY J, et al. Different spectrum of mutations of isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) gene in Korean patients with isovaleric acidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 92(1-2):71-77
- [21] PINTO A, DALY A, EVANS S, et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: a European survey [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 12:16-22
- [22] KÖLKER S, GARCIA-CAZORLA A, VALAYANNOPOULOS V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(6):1041-1057
- [23] CHINEN Y, NAKAMURA S, TAMASHIRO K, et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 11:2-5
- [24] HÄBERLE J, CHAKRAPANI A, AH MEW N, et al. Hyperammonaemia in classic organic acidemias: a review of the literature and two case histories [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1):219
- [25] COUCE M L, ALDAMIZ-ECHEVARRÍA L, BUENO M A, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(3):355-360

[收稿日期] 2020-03-30