基因诊断尿黑酸尿症 1 例

胡曼¹ 麻宏伟¹ 罗阳² 王琳¹ 宋莹¹ 黎芳¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004;

2. 中国医科大学医学基因组学教研室, 辽宁 沈阳 110001)

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)10-0796-02

患儿,男,9个月,因发现尿液放置一夜后颜色变黑而就诊。患儿4个月时家长发现其尿布上黑褐色斑迹,未引起重视。父母非近亲婚配,该患儿为足月剖腹产出生,系第2胎第1产,人工喂养,无家族史。

入院体查:营养状况良好,身高69 cm,体重8 kg。耳廓、面颊及巩膜无色素沉着斑。心肺未见异常。腹软,肝脾肋下未触及。四肢无畸形,关节无肿胀,活动佳。辅助检查:尿常规未见异常,发育评估示智力发育指数92分,运动发育指数90分(贝利婴幼儿发育量表,BSID),属中等水平。采用气相色谱-质谱(GC/MS)和串联质谱(MS/MS)分析技术分别对尿有机酸、血氨基酸及脂酰肉碱进行分析,结果显示尿黑酸水平为557.22(正常高值为1.4),血氨基酸及脂酰肉碱分析无显著异常。2,5-二羟苯乙酸1,2-加双氧酶(HGD)基因分析结果为复合杂合突变:核苷酸221位A突变为T,导致氨基酸74位的谷氨酸由缬氨酸替代(E74V);核苷酸1100位与1101位之间插入碱基CAGCAC,导致氨基酸366位的丝氨酸与367位的苏氨酸间插入一个苏氨酸和一个丝氨酸(S366_T367insTS)。基于患儿临床表现及以上检查结果诊断为尿黑酸尿症(alkaptonuria)。给予大剂量维生素C(500 mg/d)治疗1个月后,复查尿有机酸、血氨基酸及脂酰肉碱,结果显示尿黑酸水平为5704.02,较前次明显升高,血氨基酸及脂酰肉碱分析无显著异常。建议限制蛋白质摄入(每日1.5 g/kg),但因家长担心限制蛋白质摄入影响患儿的生长发育以及患儿现无任何不适而未执行该治疗方案。

讨论:尿黑酸尿症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,最早由Garrod于1902年命名并于1908年首次报道其遗传方式^[1-2],国外报道发病率一般为1/250000~1/1000000^[3],无性别差异^[4],但在多米尼加和斯洛伐克发病率较高,为1/19000^[5],我国发

病率尚未统计,国内自1959年报道第1例以来,至今共报道57例^[6-10]。由于先天性尿黑酸氧化酶缺陷,使苯丙氨酸和酪氨酸的中间代谢产物尿黑酸不能转变为延胡索酸和乙酰乙酸,致使尿黑酸大部分经肾脏排出体外,经氧化聚合转化为黑色不溶性物质,使尿液久置后变黑,故称为尿黑酸尿症。另外,部分尿黑酸沉积在体内一些组织中,经氧化为苯醌乙酸后与胶原纤维结合成不可逆的多聚物,其具黑色素样色素,使临床产生褐黄病,一般约在30岁可见皮肤损害^[6]。本病在儿童期可只有尿色变黑一个临床表现,生长发育一般不受影响,约30~40岁出现巩膜、皮肤、软骨、肌腱等结缔组织色素沉着,产生褐黄色、灰蓝色或黑色的色素沉着斑及褐黄病性关节炎,色素沉着斑在前额、颊部、腋窝、手掌、外生殖器明显,耳廓软骨可增厚,褐黄病性关节炎在承重关节如脊柱、髌、膝、肩关节明显,约50岁还会因多聚物沉积于肾脏、前列腺、心脏瓣膜、冠状动脉等导致褐黄性肾病、前列腺结石、心脏瓣膜损害、冠状动脉硬化等^[11]。临床上根据尿液变黑和气相质谱分析尿黑酸显著增高即可诊断该病^[11]。在国内可能因该病在儿童期只有尿液变色一个特征,在成年后才会表现出皮损及关节等损害,使本病在儿童期易被忽视,到成年期出现褐黄病性病变时才受到重视并诊断,故国内报道的儿童尿黑酸尿症例数较少,共19例,最小年龄为12个月^[7],在成人报道多为褐黄病,共38例,年龄17~66岁^[8-9]。

尿黑酸尿症的主要致病基因为HGD基因,位于人类染色体3q13.33,跨越54363 bp,由14个外显子构成。该病于1996年首次报道其突变类型,为位于第10外显子的核苷酸817位C突变为T,使氨基酸230位的脯氨酸被丝氨酸替代,以及位于第12外显子的核苷酸1028位T突变为G,使氨基酸300位

[收稿日期]2012-03-31;[修回日期]2012-05-23

[作者简介]胡曼,女,硕士研究生。

的缬氨酸由甘氨酸替代,至今至少有115种变异被报道,最常见的为错义突变,英国、美国突变热点均位于3、6、8、13外显子,法国、斯洛伐克突变热点位于7、8、13外显子^[5],亚洲关于本基因报道的例数较少,已报道的突变位点分别位于3、6、7、8外显子。目前我国关于尿黑酸尿症的基因诊断尚无报道,为进一步在基因水平诊断本例患儿及为日后产前诊断做指导,故对其进行HGD基因分析,结果为位于第4外显子的核苷酸221位发生A→T的转换,导致氨基酸74位的谷氨酸由缬氨酸替代(E74V)和位于第13外显子的核苷酸1100位与1101位之间发生CAG-CAC的插入,导致氨基酸366位的丝氨酸与367位的苏氨酸间插入一个苏氨酸和一个丝氨酸(S366-T367insTS),此类型突变为世界首次报道,且均非位于亚洲已报道的外显子内,提示我国本基因突变热点可能与其他国家有差异。

对于尿黑酸尿症的治疗,目前有3种方式:(1)大剂量维生素C的应用;(2)饮食上限制苯丙氨酸和酪氨酸的摄入;(3)新药尼替西农治疗。本例患儿给予大剂量维生素C治疗1个月后,尿液中尿黑酸水平显著升高,但其疗效尚不能根据排出的尿黑酸水平来判断,而需根据尿黑酸在体内的致病代谢产物苯醌乙酸的水平来判断^[12],但因目前不能检测苯醌乙酸的水平,无法判断治疗效果,故停用维生素C。而限制苯丙氨酸和酪氨酸的摄入,由于现实中控制困难及可能对婴幼儿的生长发育造成影响故较难实行^[13]。本例患儿家长亦是因担心影响患儿生长发育而未能执行此治疗方式。尼替西农为对羟苯丙酮酸氧化酶抑制剂,Anikster等^[14]于1998年首次提出其可以减少尿液中尿黑酸的含量,有效治疗尿黑酸尿症,但此药目前仍处于Ⅲ期临床试验阶段^[15]。本病的预后尚可,但可因关节和脊柱受累而致残,死因多为心血管疾病和尿毒症^[16],成年后需随访监测心血管功能及肾功能。

[参 考 文 献]

- [1] Garrod AE. The incidence of alkaptonuria; a study in chemical individuality[J]. *Lancet*, 1902, 160(4137): 1616-1620.
- [2] Garrod AE. The Croonian lectures on inborn errors of metabolism, lecture II: alkaptonuria[J]. *Lancet*, 1908, 172: 73-79.
- [3] Pandey R, Kumar A, Garg R, Khanna P, Darlong V. Perioperative management of patient with alkaptonuria and associated multiple comorbidity[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(2): 259-261.
- [4] Vinjamuri S, Ramesh CN, Jarvis J, Gallagher JA, Ranganath LL. Nuclear medicine techniques in the assessment of alkaptonuria[J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(10): 880-886.
- [5] Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU)[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(6): 1127-1136.
- [6] 陈龙,朱林学,陈柳青,姜一化,李东升,曾志良,等. 褐黄病[J]. *临床皮肤科杂志*, 2007, 36(6): 359-361.
- [7] 牟世纹,崔淑珍. 小儿尿黑酸尿一例报告[J]. *吉林医学*, 1986, 7(3): 44-45.
- [8] 朱有余,秦先华. 黑酸尿症1例[J]. *实用内科杂志*, 1989, 9(8): 447.
- [9] 丁国林,刘洪贵. 老年人黑酸尿症一例报告[J]. *临床内科杂志*, 1991, 8(6): 35.
- [10] 王艳莉,房爱娟. 褐黄病1例[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(2): 144-145.
- [11] Tharini G, Ravindran V, Hema N, Prabhavathy D, Parveen B. Alkaptonuria[J]. *Indian J Dermatol*, 2011, 56(2): 194-196.
- [12] Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL, Leslie J, Seegmiller JE, Gruber H, et al. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy[J]. *Pediatr Res*, 1989, 26(2): 140-144.
- [13] Morava E, Kosztolanyi G, Engelke UF, Wevers RA. Reversal of clinical symptoms and radiographic abnormalities with protein restriction and ascorbic acid in alkaptonuria[J]. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40(Pt 1): 108-111.
- [14] Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA. NTBC and alkaptonuria[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(3): 920-921.
- [15] Introne WJ, Perry MB, Troendle J, Tsilou E, Kayser MA, Suwanarat P, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(4): 307-314.
- [16] 刘湘源,黄烽,李胜光,张江林,李红. 褐黄病一例[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(1): 62.

(本文编辑:邓芳明)