

丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症 1 例 临床及基因诊断分析

彭镜¹ 郭玲仟² 周明星² 钟乐¹ 尹飞¹

(1. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008;
2. 中南大学医学遗传学国家重点实验室, 湖南 长沙 417008)

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008 - 8830(2012)11 - 0879 - 02

患儿,男,3 岁 2 个月,汉族,因精神发育迟滞 1 年入院。患儿为第 1 胎第 1 产,母孕期体健,足月顺产,无窒息,1.5 岁能独走,2 岁开始叫“妈妈”,能听懂简单的指令。父母体健,非近亲结婚,家族史无异常。体查:体重 15 kg(P50~75),身高 96 cm(P25~50),头围 49 cm(P50),外貌无异常,皮肤黏膜、心、肺、腹部体检无异常。神经系统检查:神清,表情幼稚,四肢肌力、肌张力正常,双膝腱反射正常引出,病理反射未引出,脑膜刺激征(-)。实验室检查:血常规、肝、肾功能、血糖、血氨、血乳酸正常;脑电图检查无异常;心脏彩超正常;头颅 MRI:双侧大脑半球脑回多而小,脑沟增宽,冠状位水抑制相示双侧侧脑室旁白质及小脑白质对称性信号增高,双侧脑室轻度增大,考虑为先天性发育异常或代谢异常性脑病。Gesell 发育量表评分为 52 分,提示“发育显著落后于正常”。临床诊断:精神发育迟滞查因,代谢性疾病可能性大。

为明确诊断,通过 GC-MS ShimadzuQP-2010plus 仪器行尿有机酸筛查,结果显示:每 mmol 肌酐中含丙二酸 118.67 mmol(正常值为每 mmol 肌酐中含 0~0.1 mmol),显著增高;每 mmol 肌酐中含甲基丙二酸 6.31 mmol(正常值为每 mmol 肌酐中含 0.2~3.6 mmol),轻度增高。血串联质谱分析:丙二酰肉碱(C3DC-1)1.16 μ M(正常值 0~0.15 μ M),显著增高。遗传细胞学检查:患者及其父母常规染色体 G 带、高分辨显示 550~580 条带阶段未见异常,llumina Human 1M-Duo V3 基因芯片对患儿外周血行 gDNA 全基因组拷贝数检测,结果正常。进一步行 MLYCD 基因测序:结果提示患儿外周血及皮肤 gDNA 的 MLYCD 基因 Exon4 存在杂合错义突变(c.920T>G;p. Leu307Arg,亮氨酸→精氨酸)。其

父亲存在同样的突变,以及一已报道的同义单核苷酸多态(SNP)(c.732G>A);母亲该位点正常,但是存在一已报道的错义 SNP(c.776G>C;p. 甘氨酸 259 丙氨酸),患者及其父亲该位点皆正常。对患儿皮肤和外周血以及双亲外周血抽提 RNA 并逆转录得到 cDNA 后行 MLYCD 基因和对照 FMR1 基因的片段 PCR 并聚丙烯酰胺凝胶电泳显示两种基因皆有表达;患儿外周血 gDNA 显示杂合错义突变,但外周血和皮肤 cDNA 显示纯合父源错义突变,父亲外周血 gDNA 和 cDNA 中的同义 SNP 和错义突变皆显示杂合状态。母亲外周血 gDNA 显示杂合错义 SNP,但外周血 cDNA 仅表达纯合错义 SNP,患儿该位点正常(提示患者母源链基因不表达)。最后诊断:丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症。

讨论:丙二酰辅酶 A 脱羧酶(malonyl-CoA decarboxylase,MCD)缺乏症(OMIM248360)是一种极为罕见的常染色体隐性遗传性代谢病,基因(MLYCD;606761)定位于 16q24^[1],包括 5 个外显子和 3 个可能的起始子,尽管只有 2 个发挥生物学功能,至今为止共有 23 个不同的突变位点被报告。1984 年 Brown 等^[2]首次报道了该病,目前全世界共报道 32 例,国内暂无该疾病的报道。

正常生理状态下,乙酰辅酶 A 在乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC-Biotin)的辅助下合成丙二酰辅酶 A(malonylCoA),而 MCD 则将丙二酰辅酶 A 羧化生成乙酰辅酶 A 和 CO₂,丙二酰辅酶 A 在体内的半衰期仅 1.25 min^[3],机体通过精细调节这对平衡从而参与对脂肪酸代谢的调控。当 MCD 缺乏时,大量堆积的丙二酰辅酶 A 是多种肉碱/酰基肉碱棕榈酰转运酶等(carnitine acyltransferase,CPT)的强效抑制剂,

[收稿日期] 2012 - 04 - 24; [修回日期] 2012 - 07 - 05
[作者简介] 彭镜,女,博士,主治医师。

可以抑制脂肪酸 β -氧化。越来越多的证据表明, MCD 在过氧化物酶体、线粒体、细胞浆中均有表达, 且包含有与过氧化物酶及线粒体作用的标准序列, 提示 MCD 可能在细胞内发挥多种功能, 其缺乏导致的临床症状常与一些脂肪酸代谢障碍的症状相重叠^[4]。MCD 缺乏症导致的临床表型多样, 包括早期出现的轻-中度的生长发育迟缓(也有部分病人表现正常)、癫痫、心肌病、代谢紊乱(如代谢性酸中毒)、高乳酸血症、酮症、低血糖、肌张力低下、腹泻、呕吐、矮小、腹痛、慢性便秘、髓鞘发育落后。心肌细胞的能量代谢主要依赖脂肪酸氧化, 所以多种脂肪酸氧化障碍均表现出心脏的症状, 已报道的 32 例病人中有 16 例其临床表型与脂肪酸氧化障碍有部分重叠^[5]。

本例患儿临床主要表现为精神发育迟滞、体格发育轻度落后于正常, 没有出现癫痫、心肌疾病及代谢紊乱。Krishnamoorthy 等^[6]发现, 没有癫痫和心肌疾病的患儿多见于残留有 MCD 羧化酶活性的患儿(21%~41%)。本例患儿头颅 MRI 提示脑白质异常信号和广泛性脑萎缩, 发病机制不明, 不能用代谢危机来解释, 因为该病人没有酸中毒、低血糖发作等。可能与丙二酰辅酶 A 与脑特异性 CPT-1 酶有高度的亲和性, 从而影响脑内的脂肪酸的合成、能量代谢有关。因为有些多不饱和脂肪酸的内源性合成对正常脑组织发育很关键。De Wit 等^[7]报道 MCD 缺乏症患者可以出现灰质异位、巨脑回、脑白质异常等。因此如果临床上患儿出现不明原因的皮质发育畸形、脑白质发育落后, 应常规进行尿代谢筛查、血酯酰肉碱谱或极长链脂肪酸分析。

尿中丙二酸、甲基丙二酸增高是 MCD 缺乏症的特异性指标, 为本病诊断的重要依据, 外周皮肤成纤维细胞的 MCD 活性降低及 MLYCD 基因突变可进一步确诊本病。本例患儿尿有机酸分析提示丙二酸、甲基丙二酸增高, 血串联质谱分析提示丙二酰肉碱升高, 结合临床表现可以考虑为 MCD 缺乏症。遗传细胞学检查: 患者及其父母常规染色体 G 带、高分辨显示 550~580 条带阶段未见异常, 排除了患者因染色体异常导致的精神发育迟滞。基因芯片正常排除了因微缺失微重复异常导致的精神发育迟滞。进一步行 MLYCD 基因测序提示患儿父源 MLYCD 基因 Exon4 存在杂合错义突变(c. 920T>G; p. Leu 307Arg, 亮氨酸→精氨酸), 目前全世界共报道 23 种不同的基因突变, 但是没有热点突变位点, 基因与临床表型之间的关系没有报道。本突变为未报道的新突变类型, 在 50 个无关个体中测序亦未发现, 且通

过与其他物种进行同源性比对(包括人、猩猩、牛、大鼠、小鼠), 该位点均高度保守。患者及母亲 cDNA 的 MLYCD 基因测序结果显示母源链基因不表达, MLPA 技术检测发现患者和母亲皆为 Exon1 杂合缺失, 结合该链不表达的情况, 提示 MLYCD 基因不表达很可能为 Exon1 缺失所致。因患者及母亲 gDNA 测序显示杂合突变, RT 引物设计在 2 号、5 号外显子上且 cDNA 测序显示患者父源 Exon4 纯合错义突变和母亲 Exon3 纯合错义 SNP 位点, 证明至少该两位点皆不表达, 倾向于 5 个外显子皆不表达的结果, 推测可能 Exon1 的 5'非编码区包含着调控正常转录的序列。结合患儿临床表现、尿中丙二酸浓度显著增高及遗传学检查结果, 患儿诊断为 MCD 缺乏症, 由于实验条件限制, 本例没有进行 MCD 活性测定。

MCD 缺乏症目前没有特效治疗药物, 以饮食调节为主。本例患儿给予低脂肪、高碳水化合物、补充中链脂肪酸、左旋肉碱等治疗, 随访 1 年, 目前语言发育较前有改善, 没有出现心肌病变、代谢紊乱及癫痫等其他表现。而且其母再次妊娠, 经产前诊断咨询后, 已经成功分娩一正常儿童。

志谢: 文中血串联质谱分析在上海交通大学新华医院完成, 特此表示感谢。

[参 考 文 献]

[1] FitzPatrick DR, Hill A, Tolmie JL, Thorburn DR, Christodoulou J. The molecular basis of malonyl-CoA decarboxylase deficiency [J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(2): 318-326.

[2] Brown GK, Scholem RD, Bankier A, Danks DM. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency [J]. *J Inher Metab Dis*, 1984, 7(1): 21-26.

[3] Reszko AE, Kasumov T, Comte B, Pierce BA, David F, Bederman IR, et al. Assay of the concentration and ¹³C-isotopic enrichment of malonyl-coenzyme A by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Anal Biochem*, 2001, 298(1): 69-75.

[4] Saggerson D. Malonyl-CoA, a key signaling molecule in mammalian cells [J]. *Annu Rev Nutr*, 2008, 28: 253-272.

[5] Salomons GS, Jakobs C, Pope LL, Errami A, Potter M, Nowaczyk M, et al. Clinical, enzymatic and molecular characterization of nine new patients with malonyl-coenzyme A decarboxylase deficiency [J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(1): 23-28.

[6] Krishnamoorthy KS, Vianey-Sabin C, Shih VE. Malonic aciduria due to mitochondrial malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency: a rare inborn error of metabolism [J]. *J Inher Metab Dis*, 1999, 22(Suppl 1): 93.

[7] de Wit MC, de Coo IF, Verbeek E, Schot R, Schoonderwoerd GC, Duran M, et al. Brain abnormalities in a case of malonyl-CoA decarboxylase deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 87(2): 102-106.

(本文编辑: 邓芳明)