

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.015

新生儿疾病专题

新生儿多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例

陈俊操 陈平洋

(中南大学湘雅二医院儿童医学中心新生儿科, 湖南 长沙 410011)

患儿,女,1 d,因气促并口吐白沫半天余入院。患儿系第5胎第4产,患儿母亲于2004年人工流产1次;2006年平产1活女婴,生后第2天突然死亡;2008年平产1活男婴,生后4月因“病毒性脑炎”死亡;2010年8月平产1活女婴,生后第5天突然死亡,尸检报告提示先天性肝发育不全。患儿顺产出生,出生体重2.6 kg,出生时羊水清亮,Apgar评分正常。患儿于出生第二天出现气促、口吐白沫现象,哭吵时有口唇发绀现象。患儿父亲37岁,母亲36岁,非近亲结婚;患儿母亲有甲状腺功能减退症,一直服用优甲乐治疗(半片,1次/d);母孕期有妊娠期糖尿病,羊水穿刺检查结果正常。

患儿入院后急查血气分析结果显示:pH 7.39, PCO₂ 27 mm Hg, PO₂ 110 mm Hg, SaO₂ 98%, HCO₃⁻ 16 mmol/L, ABE -7 mmol/L, SBE -8 mmol/L, 阴离子间隙 29.0 mmol/L, 提示代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒;随机血糖 3.1 mmol/L(参考值 2.2~7.0 mmol/L);谷丙转氨酶 45.7 U/L(参考值 0~40 U/L),谷草转氨酶 263.6 U/L(参考值 0~40 U/L),肌酸激酶 5689.9 U/L(参考值 24~200 U/L),肌酸激酶同工酶 316.1 U/L(参考值 2~20 U/L);血钠 133.0 mmol/L(参考值 135~145 mmol/L),余电解质正常;血氨 358 μmol/L(参考值 20~60 μmol/L),乳酸 4.79 mmol/L(0.5~2.1 mmol/L),血涂片正常。腹部彩超正常;心脏彩超示卵圆孔未闭。血液氨基酸和酰基肉碱串联质谱分析结果显示:戊烯酰肉碱、乙酰肉碱、癸酰肉碱、十二酰肉碱、十四烯酰肉碱、十四酰肉碱、羟棕摺肉碱浓度增高,考虑多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症。尿气相色谱分析结果显示:尿中存在大量 α-酮戊二酸、丙酮酸,中、大量抗坏血酸和少量乳酸。患儿入院第二天凌晨出现呕吐、腹胀,予维生素 B₂ 等药物治疗,腹胀消失。

患儿诊断为多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)后出院,出院后患儿一直予维生素 B₂、辅酶 Q10 等治疗。患儿4月时再次出现呕吐、代谢性酸中毒就诊于当地医院,入院第二天患儿出现呼吸衰竭并弥漫性血管内凝血(DIC),抢救无效死亡。

讨论:MADD是一种脂肪酸氧化代谢障碍疾病,目前病因不明,倾向于解释为由于编码线粒体的电子转运黄素蛋白(electron transfer flavoprotein, ETF)或电子转运黄素蛋白脱氢酶(electron transfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH)的基因突变导致多种酰基辅酶 A 脱氢酶功能障碍而发病,以脂肪酸、氨基酸及胆碱代谢紊乱为特征^[1]。MADD是一组常染色体隐性遗传疾病,曾有文献报道多例MADD患儿存在有1级和2级血缘关系^[2]。因此推测本例患儿母亲第2胎及第4胎也可能为MADD,患儿父母亲为杂合子,但患儿父母拒绝行基因检测。

MADD根据临床表现可分为三型,I型:伴有先天畸形(如多囊肾、心肌病、面部畸形等)的新生儿型;II型:不伴有先天畸形的新生儿型;III型:晚发型或称轻症型。其中I型和II型,也叫戊二酸尿症II型,在新生儿期发病,通常是致命的,患儿通常仅能存活数星期,至多数年,是小儿猝死症的原因之一,临床报道很少^[3]。新生儿通常在出生的24~48 h内发病,出生时体重低,可为早产;该病的临床表现是高度异质的,典型临床表现可表现为呕吐、呼吸困难伴有极严重的非酮症性低血糖、代谢性酸中毒、心肌酶升高、高氨血症,并累及体内多个系统,排泄出大量脂肪酸及氨基酸代谢衍生物等。本例患儿出生体重低,生后不久出现呼吸困难,入院时有高氨血症、代谢性酸中毒及心肌酶升高等表现,住院期间出现

[收稿日期] 2013-07-27; [修回日期] 2013-08-26

[作者简介] 陈俊操,男,博士研究生。

呕吐,因此患儿与II型MADD的典型临床表现相符;但患儿未出现低血糖现象,考虑与患儿住院期间一直予输液治疗有关。新生儿型MADD病情进展迅速,患儿可迅速出现严重代谢性酸中毒和DIC等,并可能出现猝死,存活时间短,且目前不能被产前诊断。

新生儿MADD的诊断主要结合临床表现、常规实验室检查、血串联质谱特异性改变、尿气相色谱有机酸分析结果以及基因诊断而进行。MADD发病机制主要是肝脏、骨骼肌、心肌、肾小管上皮的脂质沉积,故有谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶及乳酸脱氢酶水平升高;与其他遗传代谢性疾病一样,MADD也可出现代谢性酸中毒及高氨血症。血液氨基酸和酰基肉碱的串联质谱分析以及尿气相色谱分析对诊断MADD具有重要意义,血酰基肉碱串联质谱分析通常显示各种长链脂酰肉碱浓度升高;尿有机酸检测结果显示二羧酸水平明显增高,包括戊二酸、丁酸、异丁酸、乳酸、乙基丙二酸、异戊酸、己二酸、辛二酸、2-甲基丁酸、2-羟基戊二酸等。当生化结果不典型时,基因检测对遗传代谢性疾病具有确诊意义,MADD基因检测可发现ETFA、ETFB、ETFDH等基因的基因突变,但新生儿型MADD病例报道少,其基因突变类型目前知道较少。此病例报道患儿有典型的临床表现及生化表现,同时存在典型的血液氨基酸和酰基肉碱串联质谱结果,以及尿气相色谱分析结果,故可诊断为MADD II型;但因该患儿家属拒绝基因检测,

其基因突变类型不明。

MADD目前无特效治疗,部分MADD患者予核黄素(维生素B₂)治疗有显著疗效,称为核黄素反应性MADD(RR-MADD)。RR-MADD患者给予核黄素治疗同时给予低脂、低蛋白、高碳水化合物饮食,可纠正其临床症状及生化紊乱,可明显延缓疾病的进展。目前RR-MADD患者绝大多数从儿童期或成人期发病,从新生儿期发病者极少^[4]。有文献报道,给予MADD新生儿上述治疗方案治疗后效果差,存活时间相对较短,死亡率高^[2]。本例患儿虽然给予核黄素及辅酶Q10治疗,同时合并低蛋白、低脂饮食,但患儿存活时间也只有四个月,故探索适于新生儿MADD的治疗方法还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Sugai F, Baba K, Toyooka K, Liang W, Nishiol I, Yamadera M, et al. Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase[J]. Neuromuscul Disord, 2012, 22(2): 159-161.
- [2] al-Essa MA, Hashed MS, Bakheet SM, Patay ZJ, Ozand PT. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease[J]. Perinatol, 2000, 20(2): 120-128.
- [3] 鲍梦馨,朱梅佳.多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症两家系临床、病理及分子遗传学研究[D].山东大学硕士学位论文,2012.
- [4] 章瑞南,邱文娟,叶军,韩连书,张惠文,邱蕊,等.多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症儿童与成人患者临床特点比较[J].临床儿科杂志,2012,30(5): 446-449.

(本文编辑:万静)