

论著·病例分析

新生儿全血细胞减少伴代谢异常

谭建强 陈大宇 莫振勤 李哲涛 黄际卫 蔡稔 严提珍

(柳州市妇幼保健院医学遗传科/柳州市出生缺陷预防与控制重点实验室, 广西 柳州 545001)

1 病例介绍

患儿,男,9 d,第1胎第1产,当地医院顺产娩出,出生体重2950 g,无胎膜早破,胎盘、脐带无异常,无窒息史,生后第一天母婴同室,吃奶可,大小便正常;第二天出现咳嗽、气促、吸吮无力、嗜睡,转入当地医院新生儿科,查血常规:WBC $3.76 \times 10^9/L$, NE 14.12%, LY 75.51%, RBC $4.8 \times 10^{12}/L$, Hb 160 g/L, PLT $221 \times 10^9/L$;超敏C反应蛋白2.79 mg/L;胸片提示肺部感染。予头孢他啶抗感染、氨溴索化痰、免疫球蛋白等治疗1周,上述症状未获得改善并于生后1周出现神志不清,转我院诊治。入院体查:体温38.2℃,心率156次/min,呼吸46次/min,血压84/37 mm Hg,体重3000 g,有汗脚样气味,神志不清,精神萎靡,弹足不哭,皮肤无黄染,胸前及背部可见少量出血点,前囟张力稍高,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,颈软,咽无充血,口周无发绀,未见明显三凹征,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音,心音有力,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹平软,肝脾肋下未及,肠鸣音弱,四肢肌张力增高,脑膜刺激征阴性。辅助检查:血气分析:pH 7.17, BE -22 mmol/L;血常规:白细胞 $2.7 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.9 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白72 g/L(正细胞、正色素性贫血),中性粒细胞 $0.52 \times 10^9/L$, 血小板 $12 \times 10^9/L$, 网织红细胞: $0.04 \times 10^{12}/L$ (参考值: $0.024 \sim 0.084 \times 10^{12}/L$);血糖9.5 mmol/L;血氨216 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: $0 \sim 54 \mu\text{mol/L}$);脑脊液、骨髓细胞学、肝肾功能、电解质等检查均未见异常。患儿父母双方体健,非近亲结婚,否认家族遗传

疾病史。

2 诊断思路

本患儿在新生儿期急性起病,发病早,病情进展迅速,表现为咳嗽、气促、喂养困难、嗜睡、昏迷。辅助检查提示肺部感染、严重代谢性酸中毒,高血糖,高血氨,血象三系减少。患儿高血糖合并阴离子间隙增高的代谢性酸中毒,需要注意新生儿糖尿病酮症酸中毒,但患儿胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)和谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)均为阴性,且空腹胰岛素、糖化血红蛋白、C肽及尿酮体均未见明显异常,初步排除新生儿糖尿病酮症酸中毒的可能。引起全血细胞减少的原因有血液系统疾病和非血液系统疾病,患儿骨髓细胞学检查不支持血液系统疾病,故需要考虑感染或遗传代谢病所导致的继发性全血细胞减少^[1]。而且患儿抗感染、纠正酸中毒等治疗效果不明显,难以用单一的感染因素解释患儿的临床症状,需进一步排除遗传代谢病。遗传代谢病主要有以下特点^[2]:(1)神经系统损害是遗传代谢病最常见的症状,可表现为呕吐、嗜睡、昏迷、肌张力改变和惊厥等;(2)消化系统症状表现为吸吮和喂养困难、拒食、呕吐、腹泻等;(3)代谢紊乱,血糖异常、高氨血症和阴离子间隙增高的代谢性酸中毒最为常见;(4)旁路代谢产物在体内蓄积形成特殊的气味。根据上述遗传代谢病的特征,再结合本例患儿存在的严重代谢性酸中毒,高血糖,高血氨,血象三系减少,且有明显汗脚样异味,比较符合异戊酸血症急性新生儿型

[收稿日期] 2016-05-18; [接受日期] 2016-07-04

[基金项目] 柳州市科学研究与技术开发计划项目研究成果资助(2014G020404);广西卫生厅项目(Z2013607)。

[作者简介] 谭建强,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 严提珍,女,副主任技师。

的临床特点,考虑异戊酸血症可能性较大,进一步行血液酯酰肉碱谱及尿液有机酸分析,同时对患儿及父母进行异戊酰辅酶A脱氢酶(isovaleryl-CoA dehydrogenase, IVD)基因突变分析。

3 进一步检查

(1) 血液酯酰肉碱谱及尿液有机酸分析: 游离肉碱 $5.21 \mu\text{mol/L}$ (参考值: $10\sim 50 \mu\text{mol/L}$),

血异戊酰肉碱(C5) $5.62 \mu\text{mol/L}$ (参考值 $0.04\sim 0.4 \mu\text{mol/L}$), 显著增高; 尿异戊酰甘氨酸 2122.18 (参考值: 0) 及 3-羟基异戊酸 562.5 (参考值: $0\sim 2.3$)。血异戊酰肉碱和尿异戊酰甘氨酸、3-羟基异戊酸均显著升高, 支持异戊酸血症诊断。

(2) 家系 IVD 基因检测: Sanger 测序发现患儿 IVD 基因第 12 号外显子纯合突变 c.1208A>G (p.Tyr403Cys), 突变来自父母双方。见图 1。

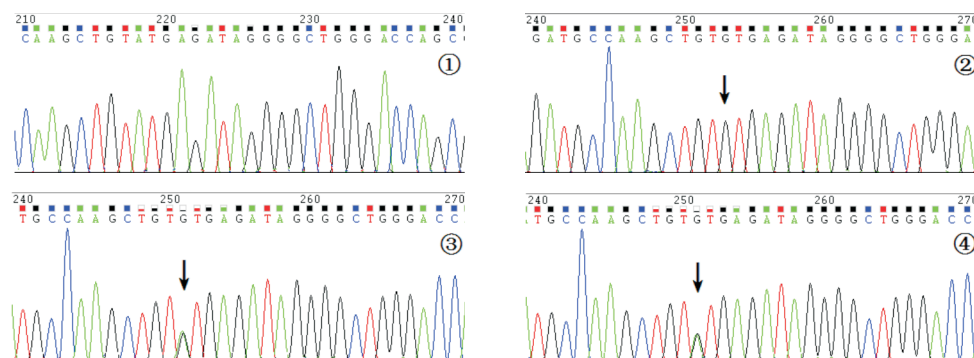


图1 IVD 基因测序结果 ①正常对照序列; ②患儿 IVD 基因 12 号外显子 c.1208A>G (p.Tyr403Cys) 纯合突变(箭头所示); ③、④分别为患儿父母 IVD 基因 12 号外显子 c.1208A>G (p.Tyr403Cys) 杂合突变(箭头所示)。

4 临床经过

结合患儿临床特点、尿液有机酸分析、血液酯酰肉碱谱分析以及基因诊断, 确诊为“新生儿肺炎, 异戊酸血症伴代谢性酸中毒、高血氨及全血细胞减少症”。予纠酸、抗感染、重组人粒细胞刺激因子以及成分输血等治疗, 同时予低亮氨酸特殊奶粉喂养和左卡尼汀替代治疗(每日 100mg/kg 、口服), 3 d 后酸中毒、血象三系下降均较好好转、血氨正常, 但精神反应仍较差, 家长要求放弃治疗出院。1 周后电话随访, 患儿死亡。

5 确诊依据

(1) 新生儿肺炎: 表现有咳嗽、气促, 胸片提示肺部感染。

(2) 异戊酸血症: ①新生儿期起病, 存在感染诱发因素及汗脚样异味, 迅速出现代谢性酸中毒、高血糖、高血氨。②尿液有机酸分析、血液酯酰肉碱谱分析提示血异戊酰肉碱及尿异戊酰甘氨酸、3-羟基异戊酸显著升高; IVD 基因检测提

示第 12 号外显子 c.1208A>G (p.Tyr403Cys) 纯合突变, 父母为杂合突变携带者。

6 讨论

异戊酸血症(isovaleric acidemia, IVA) 属常染色体隐性遗传有机酸代谢性疾病, 其致病基因 IVD 位于染色体 15q14.15, 包含 12 个外显子, 编码 394 个氨基酸^[3]。因异戊酰辅酶A脱氢酶先天性缺陷造成亮氨酸代谢失衡, 进而导致游离异戊酸、3-羟基异戊酸、异戊酰甘氨酸和异戊酰基肉碱在体内蓄积^[4], 1966 年由 Tanaka 等^[5]首次报道, 是最早通过气相色谱质谱技术确诊的有机酸血症。上海新华医院对 76 万例新生儿筛查数据进行统计发现, 我国异戊酸血症发病率约为 $1:190\,000$ ^[6], 高于美国 $1:250\,000$ 以及我国台湾的 $1:365\,000$ 发病率^[7-8], 但较德国 $1:67\,000$ 的发病率低^[9]。异戊酸血症以新生儿及婴幼儿期代谢性酸中毒、周期性呕吐、神经系统损害及汗脚样异味为主要表现, 可影响血液系统及肝、肾、脑等脏器, 致死、致残率较高^[10-11]。分两种类型: (1) 急性新生儿型,

出生时无明显异常,约50%的患儿于生后2周内急性起病,表现为喂养困难、呕吐、呼吸困难、嗜睡,急性期伴有“汗脚”样特殊气味。实验室检查可有代谢性酸中毒、酮症、高氨血症、低钙血症、血糖异常等,还可出现全血细胞减少。如果未能及时正确诊治,进展迅速,新生儿期病死率很高。(2)慢性间歇型,多在婴幼儿时期发病,常在上呼吸道感染、腹泻、疲劳等诱因下发病^[12-13]。本例新生儿期起病,在呼吸道感染的前提下迅速出现反应差、吸奶无力、嗜睡等,并伴有“汗脚”样气味,以及代谢性酸中毒、全血细胞减少、高血糖、高血氨,符合异戊酸血症急性新生儿型的特点。本病还应与可致全血细胞减少的疾病鉴别,如急性白血病、再生障碍性贫血、范可尼贫血等,以及非血液系统疾病的系统性红斑狼疮、戈谢病、尼曼匹克病和异戊酸血症等免疫性、代谢性疾病^[1]。

根据人类基因突变数据库报道,目前共发现IVD基因突变50余种。IVD基因在不同地区具有一定的热突变,例如我国台湾以c.149G>C及c.1208A>G突变较为常见^[8];韩国则以c.457-3_2CA>GG突变为常见^[14];c.932C>T错义突变在德国及美国较为常见,多存在于无症状或症状较轻的患儿^[10],亚洲患儿中该位点突变比较少见。目前中国大陆尚无关于IVA患者突变谱及突变热点的报道。本患儿为IVD基因12号外显子c.1208A>G(p.Tyr403Cys)纯合突变,突变来自父母双方,导致IVD基因编码氨基酸第403位酪氨酸被半胱氨酸替代,严重影响IVD的活性。李溪远等^[15]报道3例非经典型异戊酸血症患儿,其中1例也同样存在c.1208A>G(p.Tyr403Cys)突变,该突变是否在中国大陆IVA患者中普遍存在,尚需进一步证实。IVD基因突变表型与基因型的关系尚未明确,但可以肯定的是,纯合突变对IVD活

性影响极大,可使患儿发病早、病情进展快,导致患儿在短时间内死亡^[16]。

本病急性期的治疗主要包括禁止外源性高蛋白摄入、纠正内环境紊乱、促进毒性代谢产物排出^[17]。建议急性期IVA患儿每日静脉输注左卡尼汀100~200 mg/kg和甘氨酸250~600 mg/kg,并予以大剂量B族维生素、生物素等,可有效促进体内多余异戊酸排泄^[10,18]。慢性期治疗则主要为限制蛋白质摄入,予低蛋白、高热量饮食,并根据年龄调整氨基酸摄入量。选用低亮氨酸的特殊奶粉可减少急性发作,基本保证患儿的生长发育。Kasapkara等^[19]首次报道,将N-氨甲酰谷氨酸用于治疗高氨血症可显著降低血氨浓度,但确切疗效还有待更多研究证实。

本病致死致残率较高,早期识别、早期诊断是改善预后的关键。目前我国部分地区已将此病列入新生儿疾病常规筛查项目,通过筛查C5酰基肉碱和异戊酰甘氨酸,以及进一步基因检测即可对IVA早期诊断,避免了误诊和漏诊,同时基因诊断为遗传咨询和产前诊断提供了重要信息,对于有再生育要求的家庭,建议进行产前诊断预防此类患儿出生。

7 结语

IVA发病率较低,临床表现缺乏特异性,如患儿出现呕吐、喂养困难、酸中毒和特征性的“汗脚臭”异味,应警惕异戊酸血症,尿液有机酸分析、血液酰基肉碱谱分析已成为诊断IVA的重要手段,必要时进行基因检测加以验证。治疗方面,尚无有效的治愈方法,以限制天然蛋白质摄入,低亮氨酸奶粉喂养,维持机体稳态,预防急性发作,改善患儿预后,降低死亡率为主。

[摘要] 患儿,男,9d,急性起病,表现为咳嗽、气促、喂养困难、嗜睡、昏迷。辅助检查提示肺部感染、严重代谢性酸中毒、高血糖、高血氨、血象三系减少。为查明病因,进行了血液酰基肉碱谱及尿液有机酸分析及基因诊断。结果发现:血异戊酰肉碱及尿异戊酰甘氨酸和3-羟基异戊酸显著升高,游离肉碱降低,提示异戊酸血症(IVA);基因检测提示第12号外显子纯合突变c.1208A>G(p.Tyr403Cys),父母为杂合突变携带者。经低亮氨酸饮食、左卡尼汀等治疗后症状稍改善,但1周后患儿死亡。新生儿肺炎是新生儿常见感染,但可能是遗传代谢病患儿的诱发因素,因此对于肺炎起病的伴有难以解释的代谢异常患儿,应进行遗传代谢性疾病筛查。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1150-1153]

[关键词] 异戊酸血症;遗传代谢病;异戊酰辅酶A脱氢酶基因;肺炎;新生儿

Pancytopenia and metabolic decompensation in a neonate

TAN Jian-Qiang, CHEN Da-Yu, MO Zhen-Qin, LI Zhe-Tao, HUANG Ji-Wei, CAI Ren, YAN Ti-Zhen. Department of Medical Genetics, Liuzhou Maternal and Child Health Hospital, Liuzhou, Guangxi 545001, China (Yan T-Z, Email: 439078813@qq.com)

Abstract: A 9-day-old male patient was admitted to the hospital because of cough, anhelation, feeding difficulty and lethargy. The diagnostic examinations indicated pulmonary infection, severe metabolic acidosis, hyperglycemia, hyperammonemia and pancytopenia in the patient. Blood and urine screening and isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) gene detection for inherited metabolic diseases were performed to clarify the etiology. Tandem mass spectrometric screening for blood showed an elevated isovalerylcarnitine (C5) level. The organic acid analysis of urine by gas chromatography-mass spectrometry showed significantly increased levels in isovaleryl glycine and 3-hydroxyisovaleric acid. Homozygous mutations (c.1208A>G, p.Tyr403Cys) in the IVD gene were identified in the patient. His parents were heterozygous carriers. After the treatment with low-leucine diets and L-carnitine for 3 days, the patient showed a significant improvement in symptoms, but he died one week later. It is concluded that the neonates with pneumonia and metabolic decompensation of unknown etiology should be screened for genetic metabolic disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1150-1153]

Key words: Isovaleric aciduria; Hereditary metabolic disease; Isovaleryl-CoA dehydrogenase gene; Pneumonia; Neonate

[参 考 文 献]

- [1] 竺晓凡. 血常规三系减少相关性疾病鉴别诊断及诊治进展 - 全血细胞减少临床诊断思路 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(10): 721-723.
- [2] 梁雁, 罗小平. 遗传性代谢病的诊断思路 [J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(10): 577-580.
- [3] Hertecant JL, Ben-Rebeh I, Marah MA, et al. Clinical and molecular analysis of isovaleric acidemia patients in the United Arab Emirates reveals remarkable phenotypes and four novel mutations in the IVD gene[J]. Eur J Med Genet, 2012, 55(12): 671-676.
- [4] Ensenuer R, Fingerhut R, Maier EM, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns[J]. Clin Chem, 2011, 57(4): 623-626.
- [5] Tanaka K, Budd MA, Efron ML, et al. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1966, 56(1): 236-242.
- [6] 邱文娟. 异戊酸血症 [M]// 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 110-113.
- [7] Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005[J]. J Inher Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85.
- [8] Lin WD, Wang CH, Lee CC, et al. Genetic mutation profile of isovaleric acidemia patients in Taiwan[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(2): 134-139.
- [9] Ensenuer R, Fingerhut R, Maier EM, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns[J]. Clin Chem, 2011, 57(4): 623-626.
- [10] Vockley J, Ensenuer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142C(2): 95-103.
- [11] Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, et al. Phenotypic and mutation spectrums of Thai patients with isovaleric acidemia[J]. Pediatr Int, 2011, 53(6): 990-994.
- [12] 贝斐, 贾佳, 孙建华. 一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] 邱文娟, 顾学范, 叶军, 等. 异戊酸尿症一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.
- [14] Lee YW, Lee DH, 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.
- [15] 李溪远, 华瑛, 丁圆, 等. 3例非典型异戊酸尿症患者临床及基因型研究 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(12): 1107-1111.
- [16] Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, et al. Phenotypic variability and newly identified mutations of the IVD gene in Japanese patients with Isovaleric Acidemia[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 236(2): 103-106.
- [17] Zand DJ, Brown KM, Lichter-Konecki U, et al. Effectiveness of a clinical pathway for the emergency treatment of patients with inborn errors of metabolism[J]. Pediatrics, 2008, 122(6): 1191-1195.
- [18] Vockley J, Rogan PK, Anderson BD, et al. Exon skipping in IVD RNA processing in isovaleric acidemia caused by point mutations in the coding region of the IVD gene[J]. Am J Hum Gene, 2000, 66(2): 356-367.
- [19] Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, et al. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(6): 799-801.

(本文编辑: 俞燕)