

论著·病例分析

喂养困难伴运动发育落后8个月、 眼球震颤4个月

祝婕 于飞

(湖北省妇女儿童医院儿童内分泌遗传代谢科, 湖北 武汉 430070)

1 病例介绍

患儿,男,8个月,因喂养困难伴运动发育落后8个月、眼球震颤4个月入院。患儿系第1胎第1产,足月剖宫产出生,出生体重3.0 kg、身长50 cm,无缺氧窒息史。自生后即被发现吸吮无力、喂养困难、嗜睡;1.5月龄出现体重不增、双侧眼球运动不同步;2月龄发现患儿追听、追视落后;3月龄时患儿俯卧抬头可至4°、持续约10 s,并间断出现肌张力低下,3.5个月开始康复训练;4月龄时出现眼球水平方向快速运动,每次持续约数秒至十余秒,以后逐渐发作频繁、持续时间延长,并伴痉挛发作:表现为上肢外旋、四肢肌张力增高、闭目不能,发作时可吃奶、间断哭笑、对外界刺激有反应,每次发作持续时间数秒至4 h;5月龄时逐步出现运动发育倒退,至今不能抬头、独坐、翻身,偶有肢体不自主运动。入院前3周开始维生素B₆口服,每次100 mg、每天两次。

患儿新生儿期因“新生儿低血糖、低血糖脑损伤、代谢性酸中毒、髓鞘发育迟缓”住院治疗,颅脑MRI提示髓鞘发育延迟、低血糖脑损伤改变,脑电图无异常。血氨基酸+酰基肉碱谱分析提示多种酰基肉碱增高,一周后复查恢复正常;1月龄时复查提示丙氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、丝氨酸升高,游离肉碱及多种酰基肉碱浓度降低,尿有机酸分析提示非酮性双羧酸尿,建议排除肝功能受损或脂肪酸代谢异常;3月龄时血氨基酸+酰基肉碱谱分析未见显著异常。6月龄时经患儿家属知情同意,行患儿及其父母的代谢性疾病基因筛查(北

京益普康达医学科技有限公司),发现多巴胺脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC)基因新双重杂合突变:c.1063dupA和c.250A>C,患儿父亲DDC基因c.250A>C突变,患儿母亲DDC基因c.1063dupA突变;染色体核型分析:46,XY。

患儿父亲育龄30岁、母孕龄28岁,父母体健,非近亲婚配,否认家族史。

入院体查:神志清楚,体温36.0℃,呼吸30次/min,心率110次/min,血压100/54 mm Hg,体重7.3 kg,身长71.0 cm,前囟平软,上睑下垂,皮肤、头发色浅,双肺呼吸音清晰,心音有力、律齐、无杂音,腹软,肝、脾无肿大,四肢肌力、肌张力低下。

实验室检查:血常规、尿常规未见异常;血乳酸、血糖、血氨未见异常;肝肾功能、心肌酶谱未见异常;心电图无异常。视频脑电图未见异常。

2 诊断思维

患儿以肌无力、运动发育落后、倒退、眼球震颤、痉挛发作为主要特点,康复治疗无好转。患儿肌酸激酶正常,不支持肌病。患儿以进行性脑病症状为表现,代谢性脑病不能排除,而且伴有黑色素生成减少的表现如皮肤、头发色浅,尤其需警惕四氢生物蝶呤缺乏、多巴胺相关代谢障碍等疾病。已有的代谢相关产物检测未能发现异常,故进一步行代谢性疾病基因筛查,发现DDC基因双重杂合突变。

[收稿日期] 2016-08-26; [接受日期] 2016-11-02

[作者简介] 祝婕,女,硕士研究生,主治医师。

[通信作者] 于飞,男,副主任医师。

3 进一步检查

结合患儿病史及DDC基因新突变,诊断考虑芳香族L-氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)缺乏症可能性较大。目前我国台湾已开展AADC缺乏症的干血滤纸片筛查,联系台湾大学医学院附设医院,送检患儿血滤纸片,液相色谱-串联质谱法检测3-O-甲基多巴,结果:1 052.89 ng/mL(正常值:< 300 ng/mL),明显升高,支持诊断。

4 确诊依据

结合患儿临床特点及DDC基因结果、血滤纸片3-O-甲基多巴水平检测,确诊为AADC缺乏症。(1)出生后即出现症状:吸吮无力、喂养困难、嗜睡,继之体重不增,生长发育落后,运动倒退,肌张力低下,动眼危象,痉挛发作,多汗和睡眠障碍;(2)DDC基因外显子区域两处杂合突变,血滤纸片3-O-甲基多巴水平明显升高。

5 临床经过

AADC缺乏症尚无成熟有效的治疗方法。经检索文献制定治疗方案,取得患儿监护人知情同意后采用多巴胺受体激动剂(盐酸普拉克索森)、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂(恩他卡朋)并联合维生素B₆的治疗方案。入院第1天即口服盐酸普拉克索森,每次0.02 mg(0.25 mg/片)、每日3次,以及维生素B₆(每次100 mg、每日两次)。3 d后患儿上睑下垂缓解,痉挛发作由每2~3 d一次转变为每3~5 d一次,每次发作持续时间仍约3~4 h;眼球震颤频率较前减小,肢体不自主运动较前增多,但大运动功能、多汗等症状改善不明显。住院第11天加用恩他卡朋口服,每次0.02 g、每日5次,2 d后患儿眼球震颤消失,痉挛发作由夜间转为白天,因发作间隔缩短至2~3 d,并且有一次痉挛发作伴1~2 min的喉鸣、吸气性呼吸困难,予以恩他卡朋逐步减量至停药。治疗过程中患儿血压81~85/47~55 mmHg,无低血压、低血糖发生,20 d后出院。出院后继续原剂量口服盐酸普拉克

索森、维生素B₆,2周后再次加用恩他卡朋(每次0.02 g、每日2次)口服。出院后偶有间断停用普拉克索森、恩他卡朋,治疗2个月后,患儿出现体重减轻,排便困难。1岁2个月时(治疗半年后),患儿可发“爸爸”、“妈妈”等叠音,运动机能无明显改变,动眼危象伴痉挛发作仍有发生,每3~5 d夜间发作一次、每次持续3~5 h,家属自觉患儿发作时追听、追视增强,发作后2 h肌张力增强。

6 讨论

AADC缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,为AADC酶缺陷导致的先天性神经递质生物合成代谢紊乱,目前报道不到100例,主要表现为肌张力低下、动眼危象、发育落后和睡眠障碍、多汗等。Hyland等^[1]在1992年首次对AADC缺乏症的临床特点、诊断及治疗进行了报道。我国除香港、台湾地区,尚无对于该病的报道。

AADC也称DDC,主要存在于神经组织和外周组织(如肝、肾),为左旋多巴转变为多巴胺、5-羟色氨酸转变为血清素/5-羟色胺过程中的限速酶,吡哆醇为这一生物过程的辅酶^[2]。AADC缺陷将导致多巴胺、5-羟色胺、儿茶酚胺等神经递质生物合成代谢紊乱(见图1),引起相应的临床症状^[3]:多巴胺不足可表现为运动功能减退、肌张力障碍、远端舞蹈病、动眼危象;去甲肾上腺素不足可引起上睑下垂、瞳孔缩小、多涎、低血糖、体位性低血压、心动过缓、植物神经功能紊乱等;5-羟色胺减少可引起睡眠障碍、记忆、学习和行为障碍等症状。AADC患儿表现为生长发育落后、肌张力低下、不自主运动、自主神经功能紊乱、动眼危象、进行性脑病等;少部分有慢性腹泻,与去甲肾上腺素降低时乙酰胆碱活性无拮抗、肠蠕动加快、括约肌松弛、肠分泌受到刺激有关^[2]。动眼危象亦名动眼痉挛,是肌张力障碍的一种类型,为眼外肌强直痉挛,表现为发作性两眼向上或一侧窜动,持续数秒至数小时,尚可出现调节辐辏障碍,垂直性(向上、向下)凝视麻痹等,个别可出现发作性眼睑痉挛。本例患儿有眼球震颤、闭目不能等动眼危象的表现以及运动功能减退、肌张力低下、多汗、睡眠障碍等,符合AADC缺乏症临床表现。

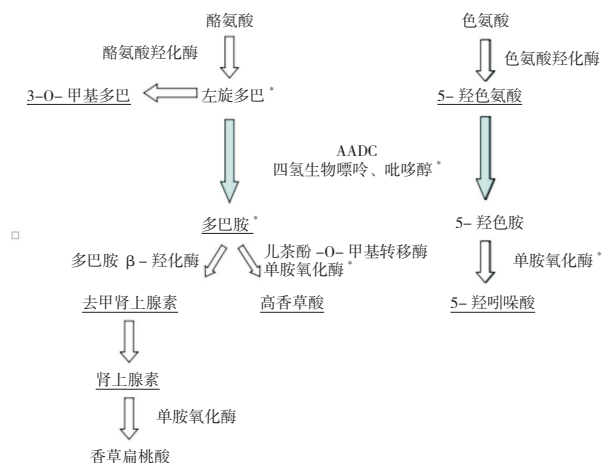


图 1 单胺类生物合成途径^[2] 标记下划线者示经脑脊液/尿液可检测; 标记*者为 AADC 缺乏症治疗的靶点。

AADC 缺乏症患儿通常在出生时或生后数天至数月出现症状, 约 50% 的患儿在 1.6 岁左右出现相关症状, 由于 AADC 缺乏症临床症状不典型, 以及人们对该病的认识不足和检查手段的局限性, AADC 缺乏症的诊断通常延迟, 平均确诊年龄为 3.9 岁, 大部分患儿在 5~6 岁死亡^[4]。

脑脊液中神经递质水平的检测可协助 AADC 缺乏症的诊断, 典型患者的脑脊液神经递质分析提示 3-O-甲基多巴、左旋多巴、5-羟色氨酸水平增加, 以及高香草酸和 5-羟吲哚酸下降^[5]。AADC 缺乏症的颅脑 MRI 可出现萎缩、脱髓鞘和白质变化; 脑电图无特异性改变。内分泌检查可以发现催乳素升高、低血糖、生长激素缺乏。Lee 等^[2]通过尿液代谢检查诊断 1 例 15 岁男性 AADC 缺乏症患儿, 该患儿婴儿期出现肌张力低下、发育迟缓、上睑下垂和动眼危象, 5 岁出现慢性腹泻, 15 岁经尿液代谢物检查发现香草乳酸、3-O-甲基多巴、N-乙酰-香草丙氨酸升高以及 5-羟吲哚酸、香草扁桃酸减少, 随后通过脑脊液检查和基因突变分析确诊。Atwal 等^[6]通过血浆代谢组学分析发现, AADC 缺乏症患儿的血浆 3-O-甲基多巴明显升高, 因此血浆代谢组学分析可作为 AADC 缺乏症早期诊断的初筛方法。Chen 等^[7]在我国台湾地区开展了干血滤纸片 3-O-甲基多巴水平检测, 以进行 AADC 缺乏症高危筛查和新生儿筛查; 该课题组还对 127 987 名新生儿进行了 3-O-甲基多巴水平的检测, 以 3-O-甲基多巴水平 >500 ng/mL 为阳性, 发现并确诊 4 名新生儿患有 AADC 缺乏症, 认为

该方法简便而且准确性较高^[8]。本例患儿 3-O-甲基多巴水平明显升高, 支持 AADC 缺乏症诊断。

DDC 基因定位于染色体 7p12.2。目前已报道的 80 多例 AADC 缺乏症筛查发现 DDC 基因存在 28 种错义突变, 其中 18 种为纯合突变^[9]。本例患儿新生儿期即出现吸吮无力、低血糖、髓鞘发育迟缓, 如果尽早行脑脊液/血液/尿液的相关代谢检查及基因检测可能早期诊断 AADC 缺乏症; 基因检测发现患儿 DDC 基因外显子区域两处分别来自于父母的杂合突变: c.1063dupA 和 c.250A>C, 导致氨基酸改变 p.I355fs, p.S84R (异亮氨酸>移码突变, 丝氨酸>精氨酸)。此突变 HGMDpro 数据库未见报道, 致病性尚不明确。但结合患儿临床表现及血 3-O-甲基多巴明显升高, 可确诊为 AADC 缺乏症, 患儿 DDC 基因两处杂合突变可能具有致病性。

AADC 缺乏症治疗的目的是纠正 5-羟色胺和儿茶酚胺的中枢和外周的不足, 减轻症状, 但并不能降低死亡率^[4]。首选 AADC 辅酶吡哆醇联合多巴胺受体激动剂, 单胺氧化酶 (monamine oxidase, MAO) 抑制剂、抗胆碱药、褪黑素也可用于该病的治疗。据报道^[2-3, 9-10], 多巴胺受体激动剂 (如溴隐亭、培高利特等)、吡哆醇可以改善患儿运动障碍; 选择性的 MAO-B 抑制剂 (如司来吉兰等) 可缓解动眼危象、改善肌张力和胃肠功能紊乱、唾液分泌过多和睡眠障碍。磷酸吡哆醛较吡哆醇可能更有效, 但其有效剂量尚不明确、效果有待观察^[11]。Tay 等^[12]报道 2 例 AADC 轻症患者, 表现为运动发育落后、易疲劳、嗜睡, 给予 MAO-B 抑制剂司来吉兰以及吡哆醇治疗, 效果较好。Alfadhel^[3]报道 1 例 8 月龄 AADC 缺乏症患儿对吡哆醇、溴隐亭治疗无反应。Mastrangelo 等^[13]报道接受多巴胺受体激动剂罗替高汀经皮给药治疗的 2 例 AADC 缺乏症兄弟, 12 岁弟弟用药后运动迟缓症状减轻, 动眼危象消失, 多涎、缺乏面部表情、直立性低血压、睡眠障碍等无明显改善; 17 岁哥哥无明显效果。COMT 主要灭活儿茶酚胺类递质, 如肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺, 其抑制剂理论上可用于 AADC 缺乏症的治疗。恩他卡朋属于一种可逆的、特异性的、主要作用于外周的 COMT 抑制剂, 通过抑制 COMT 减少, 左旋多巴代谢为 3-O-甲基多巴, 使

左旋多巴的生物利用度增加,并增加脑内可利用的左旋多巴。本例患儿予维生素B₆联合多巴胺受体激动剂治疗后,上睑下垂、动眼危象缓解,运动机能似有改善;加用COMT抑制剂后动眼危象改为白天发作,眼球震颤消失,但维持一段时间后症状反复。由于无法监测COMT抑制剂血药浓度、神经递质及旁路代谢产物水平,尚不能明确此类药物的安全性及有效性,随后停药。

有研究表明^[14-16],基因治疗可能改善AADC缺乏症儿童的运动机能。2012年,Hwu等^[14]报道将腺病毒相关载体连接的AADC基因转入4例4~6岁AADC缺乏症患儿的大脑壳核区,1例患儿在基因转入16个月后可站立,另3例在基因转入6~15个月后能够在支撑下坐立。基因治疗对于AADC缺乏症的儿童是可行的,但目前仍存在一些缺陷,安全性及稳定性有待提升,在克服部分缺陷之后,相信基因治疗AADC缺乏症可成功应用于临床^[17]。

7 结语

由于AADC缺乏症的临床症状与脑瘫或癫痫等常见疾病有相似之处,因此容易被误诊。本文首次在国内报道了1例AADC缺乏症,该患儿生后即出现嗜睡、喂养困难,随后逐渐出现肌张力低下、运动落后、动眼危象等表现,多次行血氨基酸、尿有机酸分析无特异性提示,代谢性疾病基因筛查发现DDC基因新双重杂合突变,进一步行血滤纸片3-O-甲基多巴检测,证实了诊断。临床医师应提高对AADC缺乏症这一罕见病的识别能力,对肌张力低下、运动落后、动眼危象患儿应考虑到此病,建议有条件的医院开展血3-O-甲基多巴水平的新生儿筛查,必要时予以基因检测,以期早期诊断及治疗,并为有需要的家庭提供遗传咨询及产前诊断。期待基因治疗能进一步成熟、更有效地改善AADC缺乏症的预后。

【摘要】 芳香族L-氨基酸脱羧酶(AADC)缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,为AADC缺乏导致的先天性神经递质生物合成的代谢紊乱。主要表现为肌张力低下、动眼危象、自主神经功能紊乱、发育落后等,目前尚无成熟的治疗方法。该文报道1例表现为发育落后、肌张力低下、动眼危象的男性患儿,代谢性疾病基因筛查发现多巴胺脱羧酶(DDC)基因外显子区域存在新的复合杂合突变:c.1063dupA(p.I355fs)、c.250A>C(p.S84R),血滤纸片3-O-甲基多巴明显升高,因此确诊为AADC缺乏症。给予多巴胺受体激动剂盐酸普拉克索、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂恩他卡朋联合维生素B₆治疗,患儿肌张力低下、眼睑下垂、动眼危象得到轻度改善。临床医师应提高对AADC缺乏症这一罕见病的识别能力,对肌张力低下、运动落后、动眼危象的患儿应考虑到此病,以期予以早期诊断及治疗,并为有需要的患儿父母提供优生遗传咨询及产前诊断。

【中国当代儿科杂志,2017,19(1):68-72】

【关键词】 芳香族L-氨基酸脱羧酶;肌张力低下;动眼危象;发育迟缓;儿童

Feeding difficulty and developmental delay for 8 months and nystagmus for 4 months in an infant

ZHU Jie, YU Fei. Department of Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Disease, Maternal and Children's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China (Yu F, Email: okyufei@sohu.com)

Abstract: Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a rare autosomal recessive hereditary disease and is a congenital metabolic disorder of neurotransmitter biosynthesis. It is mainly manifested as hypotonia, oculogyric crisis, autonomic dysfunction, and developmental delay. This article reports a boy manifested as delayed motor development, hypotonia, and oculogyric crisis. Gene screening for metabolic disorders revealed new compound heterozygous mutations, c.1063dupA (p.I355fs) and c.250A>C (p.S84R), in the exon of DDC gene. The boy had a significant increase in 3-O-methyldopa as measured by dried blood spot. Therefore, he was diagnosed with AADC deficiency. After treatment with the dopamine receptor agonist pramipexole dihydrochloride, the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone, and vitamin B₆, the boy showed mild improvements in hypotonia, blepharoptosis, and oculogyric crisis. Clinical physicians should enhance their ability for identifying AADC deficiency, so as to facilitate early diagnosis and treatment of this disorder. Genetic counseling for birth health and prenatal diagnosis should be performed for parents in need.

【Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(1): 68-72】

Key words: Aromatic L-amino acid decarboxylase; Hypotonia; Oculogyric crisis; Developmental delay; Child

【参考文献】

- [1] Hyland K, Surtees RA, Rodeck C, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Clinical features, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis[J]. *Neurology*, 1992, 42(10): 1980-1988.
- [2] Lee LK, Cheung KM, Cheng WW, et al. A rare cause of severe diarrhoea diagnosed by urine metabolic screening: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency[J]. *Hong Kong Med J*, 2014, 20 (2): 161-164.
- [3] Alfadhel M, Kattan R. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency not responding to pyridoxine and bromocriptine therapy: case report and review of response to treatment[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2014, 6: 1-5.
- [4] Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency[J]. *Neurology*, 2010, 75 (1): 64-71.
- [5] Haliloğlu G, Vezir E, Baydar L, et al. When do we need to perform a diagnostic lumbar puncture for neurometabolic diseases? Positive yield and retrospective analysis from a tertiary center[J]. *Turk J Pediatr*, 2012, 54(1): 52-58.
- [6] Atwal PS, Donti TR, Cardon AL, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency diagnosed by clinical metabolomic profiling of plasma[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 115 (2-3): 91-94.
- [7] Chen PW, Lee NC, Chien YH, et al. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431: 19-22.
- [8] Chien YH, Chen PW, Lee NC, et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118(4): 259-263.
- [9] Montioli R, Dindo M, Giorgetti A, et al. A comprehensive picture of the mutations associated with aromatic amino acid decarboxylase deficiency: from molecular mechanisms to therapy implications[J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(20): 5429-5440.
- [10] Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up[J]. *J Inher Metab Dis*, 2009, 32(3): 371-380.
- [11] Allen GF, Land JM, Heales SJ. A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 97(1): 6-14.
- [12] Tay SK, Poh KS, Hyland K, et al. Unusually mild phenotype of AADC deficiency in 2 siblings[J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 91(4): 374-378.
- [13] Mastrangelo M, Caputi C, Galosi S, et al. Transdermal rotigotine in the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(4): 556-557.
- [14] Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(134): 134ra61.
- [15] Chtarto A, Bockstael O, Tshibangu T, et al. A next step in adeno-associated virus-mediated gene therapy for neurological diseases: regulation and targeting[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(2): 217-232.
- [16] Lee NC, Chien YH, Hu MH, et al. Treatment of congenital neurotransmitter deficiencies by intracerebral ventricular injection of an adeno-associated virus serotype 9 vector[J]. *Hum Gene Ther*, 2014, 25(3): 189-198.
- [17] Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, et al. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, 3: 16034.

(本文编辑: 俞燕)