

罕见病研究：*HLCS*基因突变致全羧化酶合成酶缺乏症

李珂瑶¹ 汤建萍¹ 蒋艳玲¹ 岳淑珍¹ 周斌¹ 文容¹ 周泽韬² 韦祝¹

(1.湖南省儿童医院皮肤科, 湖南长沙 410007; 2.广州医科大学, 广东广州 511436)

[摘要] 男性患儿, 16月龄, 因发现头面部红斑15个月, 外阴红斑10个月, 加重5 d就诊。患儿新生儿期即出现口周、眼周红斑, 婴儿期出现颈部、腋下、外阴三角区等腔口和皱褶部位的红斑、丘疹, 可见脱屑和糜烂。血气分析提示代谢性酸中毒, 血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析结果均提示多种羧化酶缺乏症, 基因检测结果提示*HLCS*基因存在c.1522C>T(p.R508W)纯合突变。最终该患儿诊断为全羧化酶合成酶缺乏症, 口服生物素治疗取得良好的临床疗效。该文总结了1例全羧化酶合成酶缺乏症患儿的临床资料, 对其病因、诊断、治疗进行归纳总结, 为临床医生诊断该类罕见疾病提供思路。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 401-406]

[关键词] 多种羧化酶缺乏症; 全羧化酶合成酶缺乏症; 生物素酶缺乏症; *HLCS*基因; 儿童

Holocarboxylase synthetase deficiency induced by *HLCS* gene mutations: a rare disease study

LI Ke-Yao, TANG Jian-Ping, JIANG Yan-Ling, YUE Shu-Zhen, ZHOU Bin, WEN Rong, ZHOU Ze-Tao, WEI Zhu.
Department of Dermatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Wei Z, Email: 34438881@qq.com)

Abstract: A boy, aged 16 months, attended the hospital due to head and facial erythema for 15 months and vulva erythema for 10 months with aggravation for 5 days. The boy developed perioral and periocular erythema in the neonatal period and had erythema and papules with desquamation and erosion in the neck, armpit, and trigone of vulva in infancy. Blood gas analysis showed metabolic acidosis; the analysis of amino acid and acylcarnitine profiles for inherited metabolic diseases and the analysis of organic acid in urine suggested multiple carboxylase deficiency; genetic testing showed a homozygous mutation of c.1522C>T(p.R508W) in the *HLCS* gene. Finally the boy was diagnosed with holocarboxylase synthetase deficiency and achieved a good clinical outcome after oral biotin treatment. This article analyzes the clinical data of a child with holocarboxylase synthetase deficiency and summarizes the etiology, diagnosis, and treatment of this child, so as to provide ideas for clinicians to diagnose this rare disease.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 401-406]

Key words: Multiple carboxylase deficiency; Holocarboxylase synthetase deficiency; Biotinidase deficiency; *HLCS* gene; Child

全羧化酶合成酶缺乏症(holocarboxylase synthetase deficiency, HLCSD)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 是多种羧化酶缺乏症(multiple carboxylase deficiency, MCD)的早发型, 系*HLCS*基因突变所致, 累及全身多个系统。HLCSD是由全羧化酶合成酶(holocarboxylase synthetase, HLCs)紊乱引起的生物素减少的代谢综合征, 常

见的临床表现为代谢性酸中毒, 外阴三角区、腔口部位及皱褶部位皮疹, 喂养困难, 生长发育迟缓等。生物素治疗可取得满意疗效。截至2021年4月HGMD数据库(<http://www.hgmd.org>)中已收录64个关于*HLCS*的基因突变, 包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、小插入、缺失, 以及很少的总缺失和复杂重排^[1]。国内也有少量病例报道,

[收稿日期] 2022-11-11; [接受日期] 2023-02-09

[作者简介] 李珂瑶, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 韦祝, 女, 主任医师。Email: 34438881@qq.com。

常见的核苷酸突变位点为c.1522C>T, 常见的氨基酸改变是p.R508W和p.V363D^[2]。本文详细介绍了1例HLCSD基因突变c.1522C>T(p.R508W)导致的HLCSD的临床资料, 并对该病进行文献回顾, 旨在帮助临床医生认识和了解此类罕见病。

1 病例介绍

病史: 患儿, 男, 16月龄, 因发现头面部红斑15个月, 外阴红斑10个月, 加重5 d就诊。患儿自出生后20余天开始出现双侧耳后皱褶处糜烂、渗出, 无明显瘙痒, 而后相继出现眼周、鼻周及口周红斑, 可见干燥、脱屑, 就诊于当地医院, 考虑“湿疹”, 按“湿疹”予以激素药物外用及抗过敏口服治疗(具体药物不详)无好转; 生后6个月外阴及肛周突然出现大片边界清楚的红斑, 无糜烂。5 d前面部及外阴皮疹加重, 自行外用“宝宝肤专家”及中药(具体不详)外洗2 d后无好转, 并出现糜烂、渗出, 伴疼痛。自起病以来,

患儿偶有腹泻, 最多4~5次/d, 量多, 近20 d腹泻频繁, 腹泻期间外阴红斑加重; 无发热、脱发等不适, 精神食欲睡眠可, 小便正常。

既往史、个人史、家族史: 患儿有难治性支气管哮喘(简称哮喘), 既往住院检查发现有多次代谢性酸中毒; 患儿系第2胎第2产, 足月顺产, 出生体重3.6 kg, 生后人工喂养。患儿父母身体健康, 非近亲结婚; 有1个姐姐, 19岁, 身体健康。家族中无类似病史。

入院后体格检查: 发育正常, 神志清楚, 精神反应好; 口唇无发绀, 咽部无充血, 扁桃体无肿大, 双侧耳后、颌下、双侧腋下、双侧腹股沟可扪及黄豆大小的淋巴结, 心肺腹检查未见异常。皮肤科专科体格检查: 头发稀黄, 眼周、鼻周、口周、颈前、肛周及外生殖器可见边界清楚的浸润性红斑, 边缘可见干燥白色鳞屑, 双侧腹股沟可见糜烂、渗出, 上有少量白色分泌物, 双侧耳后褶皱处糜烂、结痂(图1)。



图1 患儿入院时皮疹 眼周、鼻周、口周、颈前、肛周及外生殖器、腋下可见边界清楚的浸润性红斑, 边缘可见干燥白色鳞屑, 双侧腹股沟可见糜烂、渗出, 上有少量白色分泌物。

入院后实验室检查: 血常规、血生化、大小便常规、输血前检查均正常; 微量元素: 锌 $4.62\text{ }\mu\text{g/mL}$ (参考值: $4.8\sim 9.3\text{ }\mu\text{g/mL}$); 免疫全套: IgE 127 IU/mL (参考值: $<60\text{ IU/mL}$); 25-羟维生素D水平: 35 nmol/L (参考值: $75\sim 375\text{ nmol/L}$)。皮损鳞屑镜检真菌(+); 伍德氏灯检查(-); 腹股沟处皮损革兰染色: 革兰阳性球菌(+++), 真菌(+). 腹股沟分泌物培养: 白念珠菌。过敏原检测: 户尘螨/粉尘螨1级, 霉菌组合1级, 虾蟹扇贝1级。血气分析: pH 7.20(参考值: $7.35\sim 7.45$), 二氧化碳分压 22 mmHg (参考值: $35\sim 45\text{ mmHg}$), 乳酸 13.4 mmol/L (参考值: $0.44\sim 1.78\text{ mmol/L}$), 剩余碱 -17.8 mmol/L (参考值: $-3\sim$

3 mmol/L)。

征得家长同意后, 在患儿右侧大腿内侧行皮肤活检术, 同时完善血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析, 家长拒绝完善基因检测。病理学检查结果: (右大腿皮损) 皮肤角质层角化过度伴角化不全, 并可见散在炎症细胞, 棘层增生肥厚并呈不规则齿梳状下延, 灶性棘细胞水肿伴空泡变性, 真皮浅层小血管增生伴有周围少量炎症细胞浸润, 以淋巴细胞为主(图2)。血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析: 3-羟基异戊酰肉碱显著增高, 伴丙酰肉碱增高, 结合尿液有机酸检测结果, 提示MCD。尿液有机酸分析结果: 乳酸、丙酮酸、3-羟基丙酸、3-羟基丁酸、3-

羟基异戊酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸、甲基枸橼酸增高(图3),结合临床需考虑MCD可能,建议尽早使用生物素治疗。

再次和患儿父母沟通,建议完善基因检测,明确MCD分型。家长同意后,抽取患儿及其父母外周静脉血行全外显子组测序。基因结果提示 $HLCS$ 基因存在c.1522C>T(p.R508W)纯合突变,该突变导致第508位的氨基酸由精氨酸变为色氨酸。患儿父母均为杂合突变(图4)。该位点已被HGMD数据库收录,与MCD相关^[3],根据美国遗传变异分类标准与指南解读指南^[4],该变异判定为致病性突变(PS3_Moderate+PM2_Supporting+PM3_Very Strong+

PP3+PP4)。

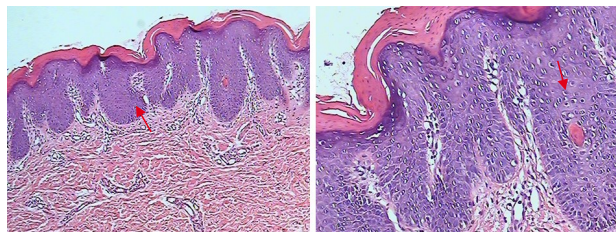


图2 患儿皮损病理切片结果 左图为苏木精-伊红染色($\times 100$);右图为苏木精-伊红染色($\times 400$)。皮肤角质层角化过度伴角化不全,棘层增生肥厚并呈不规则齿梳状下延(左图箭头所示),灶性棘细胞水肿伴空泡变性(右图箭头所示),真皮浅层小血管增生伴有周围少量炎症细胞浸润,以淋巴细胞为主。

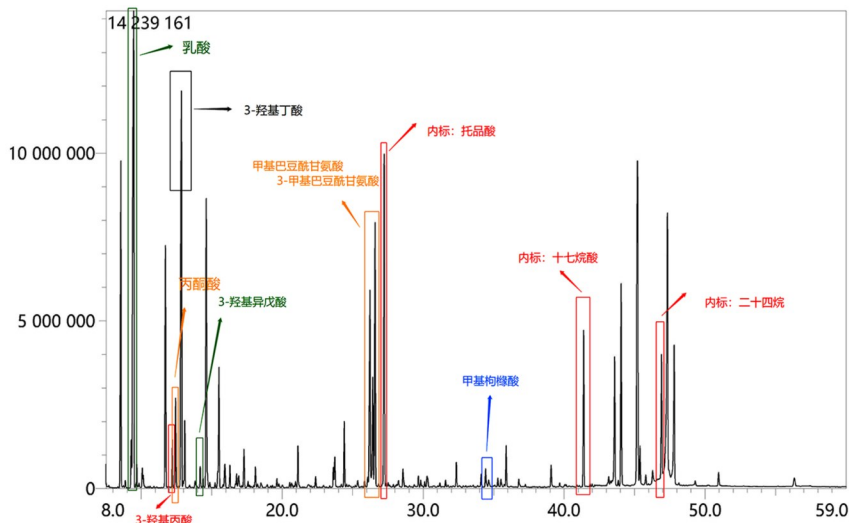


图3 患儿治疗前尿液有机酸分析结果 乳酸、丙酮酸、3-羟基丙酸、3-羟基丁酸、3-羟基异戊酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸、甲基枸橼酸增高。

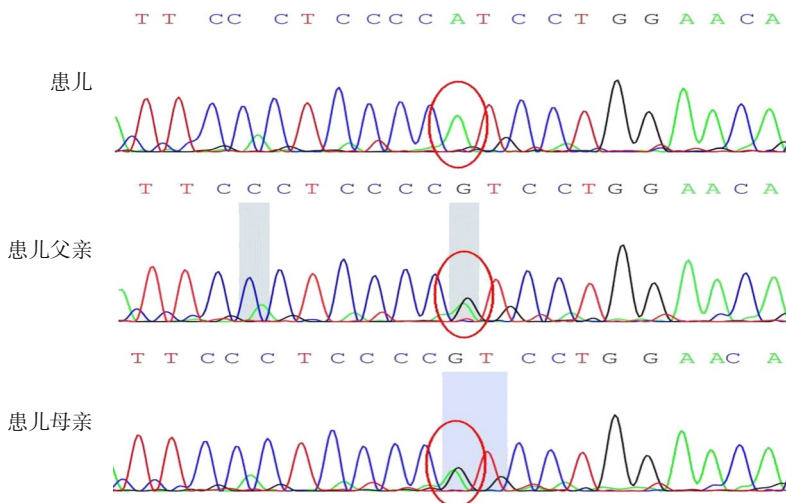


图4 患儿及其父母 $HLCS$ 基因测序图 患儿 $HLCS$ 基因存在c.1522C>T(p.R508W)纯合突变,其父母均为杂合突变,红圈为突变位置。

2 临床经过

在血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析结果回报后，给予患儿生物素（10 mg/次，每日2次）及左卡尼汀 [100 mg/(kg·d)] 治疗，同时予以局部外用曲安奈德益康唑乳膏抗真菌治疗，口服补锌，臭氧水疗、重组人表皮生长因子促进表皮愈合等对症支持治疗，请呼吸内科会诊指导患儿哮喘药物使用方案，患儿皮疹及哮喘好转出院。基因结果回报后告知家长，建议患儿终身使用生物素治疗，并根据治疗效果调整生物素剂量。出院2周后门诊复诊，皮疹较前明显好转（图5），复查血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析结果提示增高的3-羟基异戊酰肉碱较前显著降低，尿液有机酸分析提示前次增高的有机酸降至正常。生物素剂量调整为5 mg/次，每日3次，左卡尼汀调整为50 mg/(kg·d)，并加强皮肤局部护理；而后规律门诊复诊，生物素缓慢减量，目前随访2年，患儿规律服用生物素（5 mg/次，每日1次）治疗，皮疹未复发，多次复查血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析及尿液有机酸分析均未见明显异常，哮喘处于临床缓解期，仍在呼吸科定期复诊。



图5 生物素治疗2周后患儿复诊图片 未见明显糜烂面，创面较前范围缩小，颜色变淡。

3 鉴别诊断

16月龄男性患儿，新生儿期起病，皮疹范围主要累及腔口部位（口周、眼周、肛周等皮肤与黏膜交界的部位），且无明显瘙痒，曾予以外用激素及抗过敏治疗，疗效不佳。总结患儿临床特点：（1）皮疹位于腔口及皱褶部位，呈对称分布，皮疹边界清楚，可见脱屑，且合并真菌感染；

（2）间断有腹泻；（3）头发稀少；（4）血锌低；（5）哮喘，控制不佳；（6）反复的代谢性酸中毒。应从遗传代谢性疾病及炎症性皮肤病方向考虑。

首先考虑遗传代谢性疾病，如肠病性肢端皮炎、氨酰基脯氨酸二肽酶缺乏症、家族性良性慢性天疱疮等。（1）肠病性肢端皮炎系罕见的常染色体隐性遗传病，是由 *SLC39A4* 基因功能缺失引起体内对锌元素的吸收障碍所致^[5]，典型的临床表现为腔口、肢端等部位皮疹，腹泻，秃发，补锌治疗后好转。本例患儿皮损部位及临床表现与之符合，且血锌偏低，头发稀少，但患儿反复出现代谢性酸中毒，不支持该病。（2）氨酰基脯氨酸二肽酶缺乏症同样也是临床极为罕见的常染色体隐性遗传病，与 *PEPD* 基因突变相关^[6]，常见的临床表现为难治性溃疡、湿疹样皮疹、光敏感、头发早灰及特应性体质（如变应性鼻炎、哮喘、变应性结膜炎）等^[7]，本例患儿有湿疹样皮疹，同时合并哮喘、代谢性酸中毒及特应性体质，临床症状上有部分符合。（3）家族性良性慢性天疱疮，是由 *ATP2C1* 基因突变引起的常染色体显性遗传病^[8]，常有家族史，典型的临床表现为皱褶部位反复红斑、水疱、糜烂、结痂，部分患者也可有口腔等黏膜的损害，糜烂面可继发出现感染，如真菌、细菌等，组织病理上可见典型的“塌砖墙样外观”，本例患儿虽无家族史，但发病部位及临床表现与此疾病类似，需进一步完善皮肤活检，上述3种疾病均需要完善基因检测以明确诊断。

其次也应当考虑炎症性皮肤病，如儿童常见的真菌性皮炎，以及儿童少见的反向型银屑病、慢性皮肤黏膜念珠菌感染等。（1）真菌性皮炎：致病性真菌在人体皮肤上所引起的浅表性皮肤真菌感染，统称为体癣，发生在外阴、腹股沟等部位则称为股癣^[9]，最常见的是红色毛癣菌，在儿童患者中炎症反应通常较成人更为严重，在急性期可有明显的瘙痒，慢性期可无明显自觉症状，典型皮损为局部出现红斑或者丘疹，局部脱屑，也可见水疱、脓疱等情况，呈离心性扩大，慢慢形成皮损，中心逐渐好转，而边缘隆起，向周围逐渐扩大并互相融合。本例患儿皮损鳞屑真菌镜检呈阳性，并培养出白念珠菌，和常见的真菌菌种不同，结合患儿入院前多次使用含激素的药物外用，可造成难辨认癣的可能，需要多次完善局部真菌镜检及培养，需考虑诊断。（2）反向型银屑病：系寻常型银屑病的特殊类型，其皮损仅局

限于屈侧的皱褶部位,如颈部、乳房下、腋下、腹股沟处等^[10],介于其部位特殊且潮湿,可伴有局部真菌感染,皮损特点为边界清楚的红斑、斑块,鳞屑少有,本例患儿皮损部位及皮损表现均符合,需要完善皮肤病理明确诊断。(3)慢性皮肤黏膜念珠菌感染:是一种少见的慢性进行性念珠菌感染,临床特点为婴儿期起病,慢性病程,反复发生的念珠菌感染,好发部位为外阴、腹股沟、口腔等部位,最初起病常常为口腔白膜或尿布皮炎等,超过一半的患者可合并免疫缺陷或内分泌系统疾病,系常染色体隐性遗传病^[11],结合本例患儿,皮损处可见真菌感染,发病部位相似,同时合并反复且控制不佳的哮喘,反复的代谢性酸中毒,需考虑诊断,进一步完善基因检测。

4 诊断及诊断依据

诊断:HLCS D。诊断依据:(1)新生儿期起病,病程迁延;(2)皮肤皱褶及腔口部位出现皮疹,呈对称分布,皮疹边界清楚;(3)毛发稀少;(4)反复出现的代谢性酸中毒;(5)血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析结果均提示MCD;(6)HLCS基因存在致病性纯合突变:c.1522C>T(p.R508W)。

5 讨论

生物素是一种水溶性维生素,是羧化酶激活所必需的,在葡萄糖、氨基酸和脂肪酸代谢中起着至关重要的作用^[12]。因体内羧化酶紊乱引起的生物素减少的代谢综合征,被称为MCD。MCD是一种罕见的常染色体隐性遗传病,根据酶缺乏症的模式可分为两种类型:HLCS D和生物素酶缺乏症(biotinidase deficiency, BT D)。HLCS D也被称为早发型MCD,而BT D也被称为迟发型MCD^[13]。HLCS是能一种催化四种生物素依赖羧化酶生物素化的酶,包含丙酮酸羧化酶、乙酰辅酶A羧化酶、丙酰辅酶A羧化酶和甲基巴豆酰辅酶A羧化酶。HLCS基因位于染色体21q22.1上,该位置的基因突变可导致严重的代谢失常^[14],临床上,HLCS D患者因为HLCS的缺失或缺乏会损害糖异生、脂肪酸代谢和氨基酸分解代谢,通常表现为严重的代谢性酸中毒、皮疹、肌张力减退、癫痫发作、呼吸窘迫、脱发和发育迟缓^[14-15],也有少数病例在急性期出现听力障碍^[14],以及复发性低血糖的表

现^[13],在晚期甚至可以出现严重的视神经萎缩、认知障碍、听力丧失等^[16]。大部分的HLCS D患儿在新生儿期发病,基因检测是目前诊断的金标准^[13]。

HLCS D皮疹的典型表现为皮肤皱褶处、口周及外阴三角区红斑、脱屑,也可见水疱、糜烂等表现,少数病例报道可见寻常型鱼鳞病或红皮病样鱼鳞病的皮肤改变^[14],HLCS D的组织病理上无特异性,常表现为角化过度、角化不全,并伴有浅表血管周围淋巴细胞浸润,也有报道称在组织病理学上可见与脓疱型银屑病一致的病理表现^[12, 17]。本例患儿可见口周、眼周、颈部、腋下、外阴三角区等腔口和皱褶部位的红斑、丘疹,可见脱屑,外用激素类乳膏及抗过敏治疗疗效不佳,且患儿组织病理学可见角化过度、角化不全,以及浅表血管周围炎性细胞浸润,同时伴有银屑病样增生模式,符合HLCS D皮疹的典型临床表现及病理表现。同时HLCS D还可以通过血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析诊断,当检测到升高的3-羟基异戊酰基肉碱可以筛查HLCS D,尿有机酸分析可能表现出乳酸、3-羟基异戊酸、3-羟基丙酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸和3-羟基丙酸^[12]等升高,也可以通过复查血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析的指数了解患者的治疗效果及调整药物剂量。

早期诊断和治疗,可以很大程度上降低HLCS D的致残率及病死率,因此建议在新生儿出生后48~72 h行血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析筛查^[18]。口服生物素是目前最有效的治疗方案,特别是早期使用可以避免造成不可逆的损伤,如严重的视神经萎缩、认知障碍、听力丧失等。目前治疗HLCS D的生物素剂量为3~200 mg/d^[12],我国MCD专家共识推荐使用5~20 mg/d^[18]。生物素治疗临床起效快,代谢紊乱及皮疹表现可在2 d至2周内得到纠正和改善,持续口服生物素治疗对改善预后至关重要^[10, 19]。

综上所述,HLCS D系由HLCS基因所致的常染色体隐性遗传病,临床罕见,同时也因其临床表现缺乏特异性,极易被临床医生漏诊和误诊。目前血遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析可进行初步筛查,基因检测是确诊的金标准。口服生物素是治疗HLCS D的最有效方法,早期诊断和治疗可以降低HLCS D的致残率及病死率。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] Cadieux-Dion M, Gannon J, Newell B, et al. Delayed diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency in three patients with prominent skin findings[J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38(3): 655-658. PMID: 33870574. DOI: 10.1111/pde.14586.
- [2] 古霞, 郝虎, 蔡尧, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症临床特点和基因突变分析[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(5): 682-686. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2018.0093.
- [3] Dupuis L, Leon-Del-Rio A, Leclerc D, et al. Clustering of mutations in the biotin-binding region of holocarboxylase synthetase in biotin-responsive multiple carboxylase deficiency[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(7): 1011-1016. PMID: 8817339. DOI: 10.1093/hmg/5.7.1011.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [5] 李珂瑶, 汤建萍, 树叶, 等. 11岁女孩反复全身散在皮疹10年[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(9): 1047-1052. PMID: 36111725. PMCID: PMC9495228. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2204123.
- [6] Spodenkiewicz M, Spodenkiewicz M, Cleary M, et al. Clinical genetics of prolidase deficiency: an updated review[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(5): 108. PMID: 32455636. PMCID: PMC7285180. DOI: 10.3390/biology9050108.
- [7] Alrumayyan N, Slauenwhite D, McAlpine SM, et al. Prolidase deficiency, a rare inborn error of immunity, clinical phenotypes, immunological features, and proposed treatments in twins[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, 18(1): 17. PMID: 35197125. PMCID: PMC8867623. DOI: 10.1186/s13223-022-00658-2.
- [8] 陶一叶. 家族性良性慢性天疱疮的治疗进展[J]. *皮肤与性病*, 2020, 42(4): 491-493. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2020.04.010.
- [9] 中国体癣和股癣诊疗指南工作组. 中国体癣和股癣诊疗指南(基层实践版2022)[J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(3): 177-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2022.03.001.
- [10] 李伟, 郑敏. 反向银屑病的治疗进展[J]. *皮肤科学通报*, 2020, 37(5): 491-495.
- [11] 叶雯霞, 段志敏, 刘彩霞, 等. 慢性皮肤黏膜念珠菌病免疫发病机制进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(8): 618-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.08.021.
- [12] Pan C, Zhao A, Li M. Atopic dermatitis-like genodermatosis: disease diagnosis and management[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(9): 2177. PMID: 36140582. PMCID: PMC9498295. DOI: 10.3390/diagnostics12092177.
- [13] Wu HR, Chen KJ, Hsiao HP, et al. Impaired glucose homeostasis and a novel *HLCS* pathogenic variant in holocarboxylase synthetase deficiency: a report of two cases and brief review[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(11): 1481-1486. PMID: 32841162. DOI: 10.1515/jpem-2020-0106.
- [14] Zheng Z, Yuan G, Zheng M, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Chinese Han pedigree with holocarboxylase synthetase deficiency: a case report[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 155. PMID: 32727382. PMCID: PMC7388215. DOI: 10.1186/s12881-020-01080-4.
- [15] Xiong Z, Zhang G, Luo X, et al. Case report of holocarboxylase synthetase deficiency (late-onset) in 2 Chinese patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(18): e19964. PMID: 32358368. PMCID: PMC7440356. DOI: 10.1097/MD.00000000000019964.
- [16] Wolf B. Revisiting the administration of biotin to children with biotin-responsive disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(1-2): 225-227. PMID: 35843775. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.07.004.
- [17] Arbuckle HA, Morelli J. Holocarboxylase synthetase deficiency presenting as ichthyosis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23(2): 142-144. PMID: 16650223. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2006.00200.x.
- [18] 中华医学会医学遗传学分会生化与代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢学组, 北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组. 多羧化酶缺乏症筛查专家共识[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(1): 129-135. PMID: 35576117. PMCID: PMC9109762. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0164.
- [19] 陈子衿, 谢诚, 艾涛. 全羧化酶合成酶缺乏症研究进展[J]. *四川医学*, 2020, 41(12): 1303-1307. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.12.019.

(本文编辑: 王颖)