

编者按:从本期起,本刊推出关于新生儿疑难/罕见病例的多学科诊疗专栏,旨在通过呈现一系列真实的病例,为广大临床医生提供学习交流的平台,探讨如何利用多学科诊疗合作模式,提升对新生儿疑难/罕见病的诊断水平和疗效。2023年本刊将与国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科合作,由他们为本专栏提供新生儿疑难/罕见病例,分享他们对新生儿疑难/罕见病例诊断与治疗的经验。每期报道1例典型病例。希望通过这个平台,促进医务工作者之间的学术交流和经验分享,为广大患儿提供更加优质的医疗服务。如果您有好的病例资料或想法,欢迎随时与我们联系。

新生儿鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症

高瑞伟¹ 巴音¹ 张蓉¹ 曹云¹ 杨琳² 吴冰冰³ 周文浩¹ 周建国¹

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102;

2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102;

3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院儿科研究所, 上海 201102)

[摘要] 患儿男, 生后15 h, 因窒息复苏后呼吸困难15 h、反应差3 h入院。患儿反应极差, 阵发性惊厥发作, 中枢性呼吸衰竭, 血氨异常增高 ($>1\,000\ \mu\text{mol/L}$)。入院后, 血串联质谱检查显示瓜氨酸明显降低, 快速家系全基因组测序显示患儿为 OTC 基因变异, 变异来自母亲。给予连续性静脉血液透析滤过等治疗, 并通过脑电图和头颅磁共振检查进行神经系统评估。患儿明确诊断为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症, 合并脑损伤。生后6 d家属放弃治疗后死亡。该文对新生儿高氨血症的鉴别诊断进行重点描述, 并介绍先天性遗传代谢性疾病的多学科诊疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 431-435]

[关键词] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症; 惊厥; 中枢性呼吸衰竭; 高氨血症; 新生儿

Neonate-onset ornithine transcarbamylase deficiency

GAO Rui-Wei, BA Yin, ZHANG Rong, CAO Yun, YANG Lin, WU Bing-Bing, ZHOU Wen-Hao, ZHOU Jian-Guo.
Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China (Zhou J-G, Email: joezhou@fudan.edu.cn)

Abstract: The male neonate in this case study was admitted to the hospital at 15 hours of age due to respiratory distress for 15 hours and poor response for 3 hours after resuscitation from asphyxia. The neonate was highly unresponsive, with central respiratory failure and seizures. Serum ammonia was elevated ($>1\,000\ \mu\text{mol/L}$). Blood tandem mass spectrometry revealed a significant decrease in citrulline. Rapid familial whole genome sequencing revealed OTC gene mutations inherited from the mother. Continuous hemodialysis filtration and other treatments were given. Neurological assessment was performed by cranial magnetic resonance imaging and electroencephalogram. The neonate was diagnosed with ornithine transcarbamylase deficiency combined with brain injury. He died at 6 days of age after withdrawing care. This article focuses on the differential diagnosis of neonatal hyperammonemia and introduces the multidisciplinary management of inborn error of metabolism.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 431-435]

Key words: Ornithine transcarbamylase deficiency; Seizure; Central respiratory failure; Hyperammonemia; Neonate

[收稿日期] 2023-02-06; [接受日期] 2023-03-07

[作者简介] 高瑞伟, 女, 博士, 医师。

[通信作者] 周建国, 男, 副教授。Email: joezhou@fudan.edu.cn。

1 前言

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD), 又称高氨血症 II 型, 因鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 缺乏所致, 是尿素循环障碍最常见的疾病类型, 为 X 连锁遗传病^[1], 已发现 100 种以上基因突变位点^[2]。有报道显示, OTCD 发病率为 1/80 000~1/56 500^[3]。新生儿期起病型 OTCD 也称早发型 OTCD, 男性多见, 临床表现为呕吐、拒奶、嗜睡、肌张力低下等, 疾病进展快, 预后极差, 多死于高血氨脑病, 早期诊断、个体化饮食、药物治疗及肝移植等有助于降低病死率, 减轻神经系统后遗症^[4]。

2 病例介绍

现病史: 患儿男, 生后 15 h, 因窒息复苏后呼吸困难 15 h、反应差 3 h 转入我院。患儿系第 1 胎第 1 产, 顺产出生, 胎龄 36 周, 出生体重 3 350 g。出生时羊水清, 脐带、胎盘未见异常, 生后 Apgar 评分 1 min 4 分, 5 min 9 分。生后立即给予持续气道正压辅助通气、头孢噻肟抗感染等治疗, 生后 2 h 给予肺表面活性物质治疗。生后 13.5 h 出现呼吸浅快、反应差、四肢松软等表现, 且经皮血氧饱和度不能维持在 90% 以上, 为求进一步救治,

在气管插管机械通气下由我院新生儿科转运团队转入我科。患儿父母均健康, 非近亲婚配, 否认家族遗传性疾病史。

入院体格检查: 患儿机械通气下, 体温 36.8℃, 心率 140 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 55/36 mmHg (平均压 43 mmHg), 反应极差, 抑制状态, 间断有惊厥发作, 全身皮肤苍白, 双侧瞳孔对光反射迟钝, 心律齐, 有力, 无杂音, 两侧呼吸音对称, 腹部软, 肠鸣音弱, 四肢肌张力极低, 原始反射均未引出。简易胎龄评估为 36 周。

辅助检查: 血气分析示乳酸 8.2 mmol/L (参考值: 0.5~1.6 mmol/L), 二氧化碳分压 67.6 mmHg (参考值: 35~45 mmHg), pH 7.068 (参考值: 7.35~7.45), 碱剩余 -10.7 mmol/L (参考值: -3~3 mmol/L)。入院后 8 h 血氨为 1 168 μmol/L (参考值: 10~47 μmol/L), 1 h 后复查为 968 μmol/L。入院后 13 h 血串联质谱检测示瓜氨酸为 2.83 μmol/L, 明显降低 (参考值: 7~40 μmol/L); 尿串联质谱检测示乳酸、乳清酸明显升高。脑电图检查示中度异常早产儿脑电图, 呈低电压、暴发抑制。患儿入院后 8 h, 在家属知情同意下, 启动极速家系全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 流程, 检测到 OTC 基因变异: NM_000531.6(OTC): c.275G>A (p.Arg92Gln)。变异来源于患儿母亲 (图 1)。入院后 40 h 头颅磁共振成像示脑干及丘脑异常信号 (图 2)。

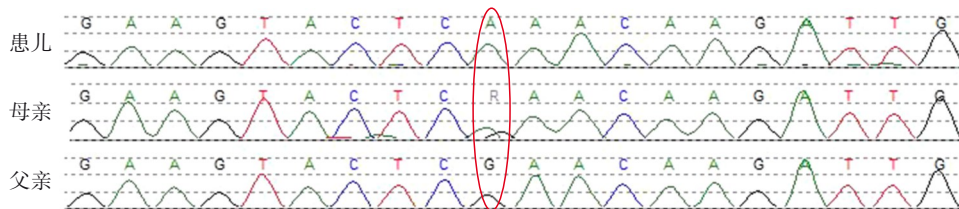


图1 患儿及其父母基因变异 Sanger 测序结果 患儿为 OTC 基因变异: NM_000531.6(OTC): c.275G>A (p.Arg92Gln), 患儿母亲存在 c.275G>A 杂合突变, 患儿父亲无突变。红色圈内所指为基因突变所在碱基位置。

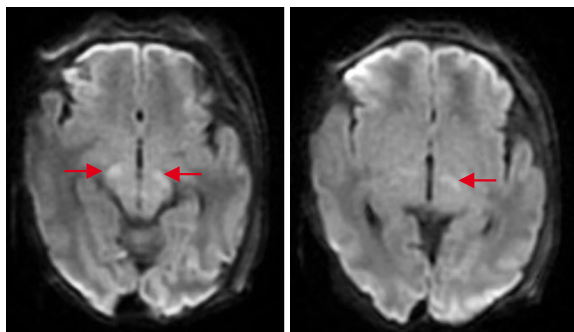


图2 患儿头颅磁共振成像 双侧脑干及丘脑见弥散加权显像信号异常 (箭头所示)。

3 多学科诊疗

3.1 新生儿重症监护病房初诊

该患儿以呼吸困难、反应差入院, 伴有间歇性惊厥发作, 体格检查发现患儿无自主呼吸, 常频机械通气, 反应差, 瞳孔对光反射迟钝, 心脏、肺部听诊无明显异常, 四肢松软, 原始反射不能引出。血气分析提示呼吸性酸中毒, 胸部 X 片提示肺部充气正常。考虑患儿为中枢性呼吸衰竭。中枢性呼吸衰竭病因较多, 包括颅内出血、脑梗死、

遗传代谢性疾病等。进一步床旁头颅超声检查未发现明显颅内出血征象。初步代谢筛查显示乳酸增高。考虑遗传代谢性疾病的可能,予以紧急送检血氨,检测结果显示血氨显著升高($>1\,000\,\mu\text{mol/L}$),诊断为高氨血症。

3.2 内分泌遗传代谢科会诊

新生儿高氨血症病因较多,轻度的高氨血症可见于出生窒息、感染、肝功能异常等。患儿血氨 $>500\,\mu\text{mol/L}$,高度怀疑遗传代谢性疾病。生后 24 h 内的严重高氨血症常为尿素循环障碍或有机酸血症。尿素循环障碍酶缺陷包括 OTCD、瓜氨酸血症、精氨酸琥珀酸尿症、精氨酸血症等;有机酸尿症包括甲基丙二酸血症、丙酸血症等。其中 OTCD 是唯一的一种尿素循环缺陷伴性连锁遗传病,瓜氨酸显著降低。该患儿为男孩,血串联质谱检测提示瓜氨酸显著降低,考虑 OTCD。OTCD 急性期的治疗主要包括抗高血氨和对症支持治疗。高氨血症的峰值和持续时间与患儿神经预后密切相关^[5]。抗高血氨治疗包括限制蛋白摄入,预防内源性蛋白分解,同时快速促进氨清除,血浆氨目标是 $\leq 200\,\mu\text{mol/L}$ ^[6]。

3.3 分子诊断中心会诊

二代测序技术的应用可为患儿制订精准的医疗方案。对于可治性遗传病,及早诊断可指导临床尽早干预,有效降低伤残率和病死率;对于尚无有效治疗方案的遗传病,明确诊断也有利于判断预后,针对并发症进行监测,制订合理干预决策。由于 WGS 没有捕获建库过程,检测时间较其他二代测序更短,而且检测范围广,能同时检测多种变异类型。极速家系 WGS 用时更短、诊断率更高,可以满足危重症患儿需要快速诊断的需求^[7-9]。该患儿病情危重,伴神经系统损伤,进行快速基因检测明确诊断对于早期医疗决策具有重要价值。因此,在家属知情同意的情况下,推荐进行极速家系 WGS 检查。结果显示该患儿为 OTCD 基因变异,变异来自母亲。由于母亲为杂合变异,且该病为 X 连锁不完全显性遗传病,患儿母亲无临床症状。该患儿为男孩,单一 X 染色体,外显子部

位基因变异(c.275G>A, p.Arg92Gln)。该变异为已知致病突变,为以往文献所报道,突变影响了一个高度保守的氨基酸,对蛋白质功能产生有害影响,结合临床,考虑为致病基因变异^[10-11]。

3.4 儿童重症医学科会诊

降低血浆氨最快速的方法是透析,包括间歇性血液透析、连续性静脉-静脉血液透析(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)、连续性动-静脉血液透析、连续性静脉血液透析滤过^[12]。如不具备血液透析条件可以使用腹膜透析,但效果可能欠佳。换血治疗可能导致内源性蛋白质分解代谢,应避免使用。紧急透析使用的适应证如下:(1)血氨水平 250~500 $\mu\text{mol/L}$,使用静脉抗高血氨药物后患儿出现明显脑病征象和/或血氨急骤升高(起病 1~2 d 血氨达 250~500 $\mu\text{mol/L}$),或经 3~6 h 治疗血氨仍无快速下降趋势;(2)血氨水平 $>500\,\mu\text{mol/L}$ 。该患儿入院时血氨 $>1\,000\,\mu\text{mol/L}$,达到紧急透析适应证,予以 CVVHDF 治疗。

3.5 影像科会诊

高氨血症容易导致脑损伤,头颅磁共振检查有助于评估脑损伤的严重程度^[13]。急性期表现为弥漫性脑水肿,多发异常信号,严重时出现脑疝、脑梗死样表现。慢性期可见脑萎缩、海绵样脑病。典型患者的头颅磁共振波谱成像可表现为谷氨酰胺升高。该患儿脑干及丘脑见弥散加权显像信号异常,符合高氨血症脑损伤磁共振影像学表现。

3.6 新生儿重症监护病房诊断思路总结

该患儿以不明原因的中枢性呼吸衰竭、惊厥入院,送检遗传代谢病初步筛查,血气分析提示乳酸增高和轻度代谢性酸中毒,血氨水平明显增高。予以送检血尿串联质谱,在高度怀疑遗传代谢性疾病的基础上,为早期医疗决策,予以极速 WGS 检查。患儿 OTCD 诊断明确,通过 CVVHDF 降血氨治疗的同时,进行头颅磁共振和脑电图检查评估脑损伤。高氨血症的鉴别诊断思路及尿素循环见图 3。患儿最终诊断为:新生儿 OTCD、高氨血症、脑损伤。

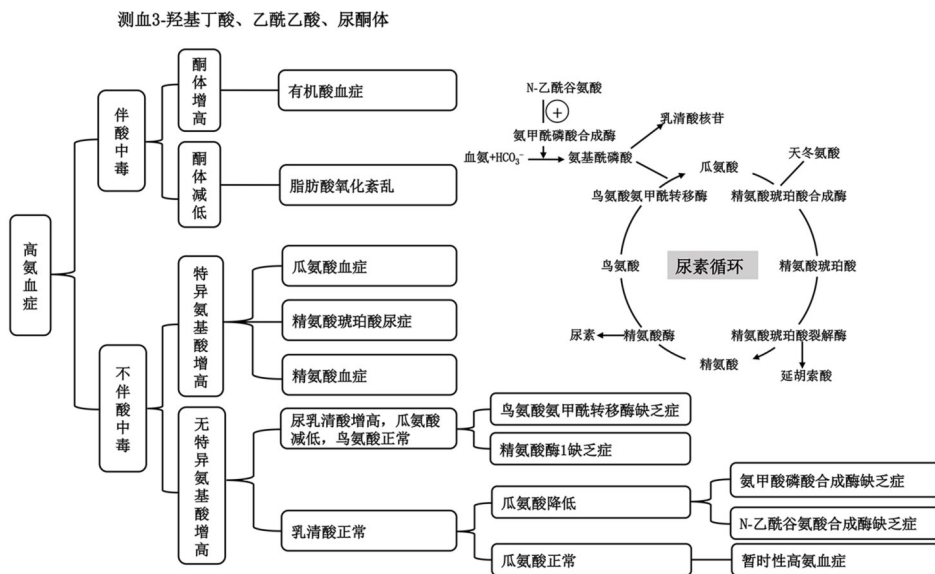


图3 高氨血症鉴别诊断及尿素循环

4 住院经过及转归

患儿入院时疑似遗传代谢性疾病，停止蛋白摄入；血浆氨异常升高，予精氨酸促进氨代谢，并启动 CVVHDF 治疗。血串联质谱回报瓜氨酸明显降低，怀疑尿素循环障碍（疑似 OTCD），予瓜氨酸、左卡尼汀、维生素 B₁、维生素 B₆ 等治疗以降低血氨，改善能量代谢。入院后 29 h，患儿明确诊断为 OTCD，为 X-连锁不完全显性遗传，母亲为携带者。

其他治疗：（1）呼吸：患儿入院时有呼吸衰竭、二氧化碳潴留，予高频呼吸机辅助通气，好转后改为常频呼吸机辅助通气，入院后第 4 天因肺出血改为高频呼吸机辅助通气。（2）循环：入院时存在休克，予扩容及多巴胺、肾上腺素改善循环等治疗。（3）神经：持续脑电图监测，先后予

苯巴比妥、咪达唑仑、左乙拉西坦控制惊厥发作。（4）营养支持：静脉补充高糖及脂肪乳剂，维持正常血糖，同时采用胰岛素维持治疗，减少分解代谢。

患儿 OTCD 诊断明确，且发病时间早，病情重，血氨显著增高（>1 000 μmol/L），头颅磁共振和脑电图检查显示存在脑损伤，停止 CVVHDF 后血氨快速升高，提示预后不良。患儿家属了解病情后考虑患儿预后差，在患儿 6 日龄时放弃治疗，放弃治疗后患儿死亡。分子诊断中心为家属提供了再孕遗传咨询：患儿母亲存在 OTC 基因杂合变异，平时无临床表现，但应激时需警惕发病，必要时检测血氨及血氨基酸和尿有机酸水平。再次怀孕时建议选择第三代试管婴儿辅助生育技术，在胚胎植入前进行基因检测。患儿诊疗经过时间轴见图 4。

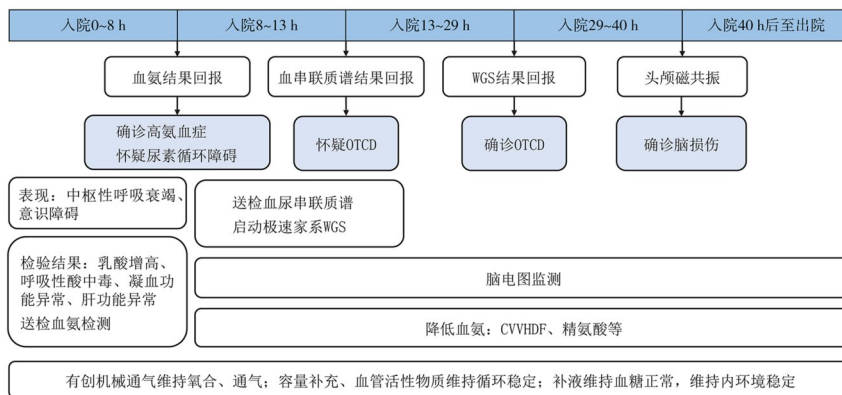


图4 患儿诊疗经过时间轴 [OTCD] 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症；[WGS] 全基因组测序；[CVVHDF] 持续静脉-静脉血液透析滤过。

5 小结

本文报道了 1 例新生儿期起病的危重型 OTCD 多学科诊断和救治过程。基于临床鉴别诊断思维,开展多学科诊疗合作,通过串联质谱和基因检测等方法,予以快速诊断。患儿确诊后,给予了 CVVHDF 等治疗,并通过脑电图和头颅磁共振检查进行了脑损伤的早期评估,辅助早期医疗决策。由于患儿起病时间早、进展快,不良预后结局无法避免,但对该患儿的明确诊断,可为患儿父母提供遗传咨询和再生育指导,保障优生优育。OTCD 作为常见的尿素循环障碍性疾病,高氨血症及继发性脑损伤严重影响患儿生存率和预后。疾病早期识别、早期诊断、及时降血氨治疗、评估神经系统损伤,对于改善患儿预后、降低脑损伤后遗症至关重要。

志谢:感谢复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科陆炜医师、影像科张大江医师、重症医学科陈伟明医师。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(9): 833-847. PMID: 31110235. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-4.
- [2] Donovan K, Guzman N. Ornithine transcarbamylase deficiency[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [3] 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组. 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症诊治专家共识[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(5): 539-547. PMID: 33210478. PMCID: PMC8800749. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.11.
- [4] Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders[J]. *Semin Neonatol*, 2002, 7(1): 27-35. PMID: 12069536. DOI: 10.1053/siny.2001.0085.
- [5] Pontoizeau C, Roda C, Arnoux JB, et al. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 130(2): 110-117. PMID: 32273051. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.03.003.
- [6] Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2755. PMID: 35807935. PMCID: PMC9269083. DOI: 10.3390/nu14132755.
- [7] Wu B, Kang W, Wang Y, et al. Application of full-spectrum rapid clinical genome sequencing improves diagnostic rate and clinical outcomes in critically ill infants in the China Neonatal Genomes Project[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(10): 1674-1683. PMID: 33935161. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005052.
- [8] Jezkova J, Shaw S, Taverner NV, et al. Rapid genome sequencing for pediatrics[J]. *Hum Mutat*, 2022, 43(11): 1507-1518. PMID: 36086948. PMCID: PMC9826377. DOI: 10.1002/humu.24466.
- [9] Vockley J, Aartsma-Rus A, Cohen JL, et al. Whole-genome sequencing holds the key to the success of gene-targeted therapies[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2022. Epub ahead of print. PMID: 36453229. DOI: 10.1002/ajmg.c.32017.
- [10] Ozdemir Y, Cag M, Gul S, et al. In silico analysis of a de novo *OTC* variant as a cause of ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2022, 30(2): 153-156. PMID: 34670952. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000979.
- [11] National Library of Medicine. NM_000531.6(OTC):c.275(pG>A.Arg92Gln)[EB/OL]. (2023-02-07)[2023-03-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/97152/?new_evidence=true.
- [12] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230. PMID: 30982989. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- [13] Sen K, Whitehead M, Castillo Pinto C, et al. Fifteen years of urea cycle disorders brain research: looking back, looking forward[J]. *Anal Biochem*, 2022, 636: 114343. PMID: 34637785. PMCID: PMC8671367. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114343.

(本文编辑: 邓芳明)