

论著·临床研究

线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 缺乏症 1 例并文献复习

马丹¹ 俞丹²

(1. 四川大学华西第二医院康复医学科, 四川 成都 610041;
2. 四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症 (HMCSD) 是由于 HMGCS2 基因变异导致的罕见酮体生成障碍疾病。该研究报道 1 例该病。患者, 女, 8 个月, 因腹泻 1 周, 发热、抽搐 1 天入院, 病程中出现抽搐以及酸中毒、低血糖、肝功能损害、心肌损伤、凝血功能异常等表现。基因检测发现患者 HMGCS2 基因存在新发 c.1502G>A(p.R501Q) 纯合突变, 生物信息学软件分析提示有害; 尿有机酸分析提示 4- 羟基 -6- 甲基 -2- 吡喃酮明显增高, 与基因检测结果吻合。患者最后确诊为 HMCSD。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 930-933]

[关键词] 线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症; 尿代谢谱; HMGCS2 基因; 婴儿

Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency: a case report and literature review

MA Dan, YU Dan. Department of Rehabilitation Medicine, West China Second University Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yu D, Email: yd540@126.com)

Abstract: Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency (HMCSD) is caused by HMGCS2 gene mutation. This paper reports the clinical and genetic features of an infant with this disease. The 8-month-old female infant was admitted to the hospital with diarrhea for 1 week and fever and convulsion for 1 day. The child presented with seizures, acidosis, hypoglycemia, abnormal liver function, myocardial injury and coagulation dysfunction. The new homozygous mutation c.1502G>A(p.R501Q) in the HMGCS2 gene was found in the infant by genetic testing. The mutant gene was found to be harmful by bioinformatics software analysis. Urine organic acid analysis indicated that 4-hydroxy-6-methyl-2-pyranone was significantly increased, which was consistent with the results of genetic testing. The infant was definitely diagnosed with HMCSD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 930-933]

Key words: Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency; Urine metabolic spectrum; HMGCS2 gene; Infant

线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症 (mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency, HMCSD) 是一种罕见的酮体生成障碍疾病, 为常染色体隐性遗传, 其编码基因为 HMGCS2^[1]。导致酮体生成异常的疾病以线

粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症为主, HMCSD 发病率极低, 已经报道的病例在全球不超过 100 例, 目前中国大陆地区尚无该病报道。为提高对 HMCSD 的认识, 本文报道 1 例 HMCSD 并结合文献复习, 总结其临床和实验室特点。

[收稿日期] 2018-05-08; [接受日期] 2018-10-12

[基金项目] 四川省科技厅重点研发项目 (2018SZ0123)。

[作者简介] 马丹, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 俞丹, 女, 副教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患者，女，8个月，因腹泻1周，发热、抽搐1天入院。患者以腹泻起病，腹泻为黄色稀便，一日10次左右，入院前1天出现反复发热、呕吐、精神差，体温最高达38.9℃，并抽搐1次，表现为双眼凝视、四肢肌张力高，持续约1min，抽搐前体温37.8℃。既往无惊厥史。患者系第1胎第1产，足月顺产出生，出生体重3.1kg，否认出生窒息史，生长发育无异常。父母体健，非近亲婚配，家族无遗传病史。入院查体：神志清楚，急性危重病容，前囟平软，呼吸50次/min，双肺呼吸音稍粗，未闻及干湿啰音。心律齐，心音有力，未闻及杂音，肝脏肋下2.5cm、剑突下2cm，质软，脾脏未触及，Babinski征阴性，Kernig征阴性，四肢肌张力低。实验室检查：血常规白细胞 $20.1 \times 10^9/L$ ，余项正常；CRP正常，降钙素原0.35ng/mL（参考值： <0.05 ng/mL）。血气分析：pH值6.87（参考值：7.35~7.45）， PCO_2 1.9kPa（参考值：4.8~5.9kPa）， PO_2 29.0kPa（参考值：10~14kPa），剩余碱-29.6mmol/L（参考值：-3~3mmol/L），碳酸氢根15mmol/L（参考值：21~28mmol/L），乳酸0.5mmol/L（参考值：0.7~3.0mmol/L），阴离子间隙32mmol/L（参考值：10~18mmol/L）。血糖1.46mmol/L（参考值：3.3~5.3mmol/L）。血氨69.0μmol/L（参考值：9~30μmol/L），血β-羟丁酸、丙酮酸正常。N-端脑利肽5800pg/mL（参考值：101~215pg/mL），肌钙蛋白I（cTnI）0.11μg/L（参考值：0~0.034μg/L），肌红蛋白118.7μg/L（参考值：0~61.5μg/L）。肝功能：谷丙转氨酶（ALT）233U/L（参考值：0~40IU/L），谷草转氨酶（AST）253U/L（参考值：8~40IU/L），余项正常；乳酸脱氢酶1377IU/L（参考值：108~242IU/L）。肾功能、电解质未见异常。凝血功能：凝血酶原时间71.9sec，余无明显异常；尿酮体可疑阳性，大便常规无异常。尿有机酸分析提示戊二酸和双羧酸增高，己二酰甘氨酸微量检出，2-羟基戊二酸和己酰甘氨酸未检出，考虑治疗干扰后的戊二酸血症Ⅱ型可疑。心电图：窦性心律，电轴不偏，T波低平改变。心脏超声基本正常。视频脑电图提示正常婴幼儿期脑电图。头颅磁共振（图1）显示

双侧额、颞、岛叶脑萎缩，双侧基底节区信号异常，双侧外侧裂池增宽，双侧侧脑室稍扩张。

本研究经医院伦理委员会审核及患者监护人知情同意。

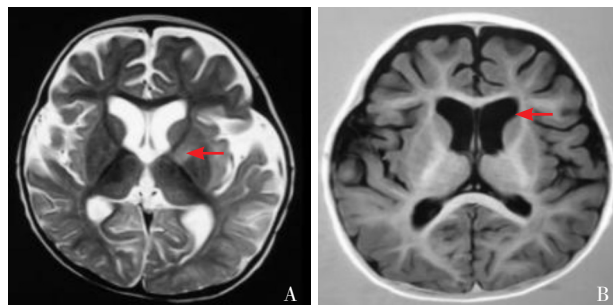


图1 头颅磁共振检查 头部MRI的T2WI相（图A）显示左侧基底节区信号异常（如箭头提示），双侧额、颞、岛叶脑萎缩，双侧外侧裂池增宽；T1WI相（图B）显示左侧侧脑室稍扩张（如箭头提示）。

1.2 高通量全外显子测序及 Sanger 测序验证

抽取患者及其父母外周静脉血各2mL（EDTA抗凝），使用BloodGen Midi Kit（CWbio, China）提取全基因组DNA。高通量测序采用瑞士罗氏公司Nimblegen全外显子捕获芯片，经Illumina HiSeq2500平台标准化上机完成测序（北京全谱医学检验实验室完成），目标序列测序覆盖度不低于99%；利用Sanger测序对患者突变位点进行验证，并对其父母样本的该位点进行序列分析。

1.3 突变基因的生物信息学分析

使用Provean、Polyphen2、Sift、M-CAP、REVEL等生物信息学软件对突变基因进行蛋白功能预测。判定标准为：Provean预测值 <-1.3 提示有害；Polyphen2预测值为 >0.8 提示可能有害；Sift预测值为 <0.05 提示有害；M-CAP预测值 >0.025 提示有害；REVEL预测值 >0.5 提示有害。

2 结果

2.1 基因突变分析

基因检测发现，患者HMGCS2基因外显子chr1:120293450区域（外显子9）存在c.1502G>A纯合突变，Sanger测序验证提示其父母该位点也存在c.1502G>A杂合突变。见图2。

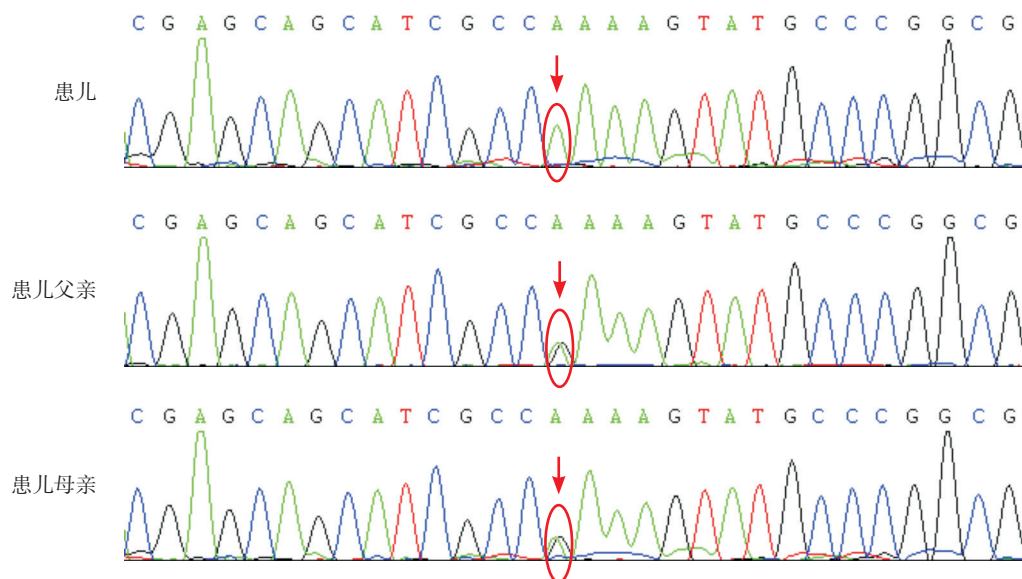


图2 患者及其父母 HMGCS2 基因 c.1502G>A 突变 Sanger 测序 患者 HMGCS2 基因存在 c.1502G>A 纯合突变，其父母该位点均存在 c.1502G>A 杂合突变。突变位点如箭头所示。

查阅知网、万方、维普、OMIM、HGMD、Clinvar 数据库，均未见 HMGCS2 基因 c.1502G>A(p.R501Q) 突变报道。该变异为错义突变，可导致氨基酸改变 p.R501Q，从而影响蛋白功能。采用生物信息学软件进行突变基因致病性分析，Provean 的预测值为 -3.57，提示有害；Polyphen2 预测值 1.00（可能有害）；Sift 预测值为 0（有害）；M-CAP 预测值 0.0861（有害）；REVEL 预测值 0.7200（有害）。

2.2 先天性代谢缺陷尿筛查

患者首次尿有机酸分析提示戊二酸血症 II 型可疑。再次送晨尿进行有机酸分析，发现尿 3- 羟基 -4- 己烯酸、5- 羟基 -2- 己烯酸乙酯、4- 羟基 -6- 甲基 -2- 吡喃酮和双羧酸明显增高。

2.3 治疗

予抗感染、补液、纠酸、纠正凝血功能、吸氧等对症处理后，心率及呼吸仍显著增快，并出现呼吸窘迫，先后予经鼻高流量、气管插管呼吸机辅助通气，因酸中毒难以纠正行 3 次连续性肾脏替代治疗，因入院后反复抽搐予左乙拉西坦（85 mg/ 次，每日 2 次）治疗，并予以 C、B 族维生素、左卡尼汀等改善代谢。治疗 20 天后，患者酸中毒纠正、抽搐控制、血糖正常、腹泻好转出院。

3 讨论

线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶

缺乏症（HMCSD）是一种罕见的常染色体隐性遗传病，由于线粒体 HMG-CoA 合成酶（HMGs）缺陷导致低血糖时脂肪利用和酮体产生异常，不能自身代偿，出现严重低血糖并伴有游离脂肪酸增高^[2-3]。HMCSD 死亡率达 20%，死亡往往与饥饿、超负荷运动、发热等应激状态下出现的非酮症性低血糖有关^[4]。

HMGCS2 基因位于 1 号染色体 p12 区域，编码 10 个外显子，编码线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶，该酶可催化酮体生成的第一反应，保障各类器官的脂质供能，尤其是在碳水化合物被剥夺时^[5]。HMGCS2 基因突变是导致线粒体 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症的重要原因^[6]。Shafqat 等^[7]研究表明，对 HMGCS2 基因的编码区域 and 邻近的外显子测序是 HMCSD 诊断的重要方法。

因 HMGCS2 基因突变所致的 HMGs 缺陷程度不同，HMCSD 的临床表现异质性大。主要表现为呕吐、腹泻、肌张力低下、低体温、嗜睡、呼吸暂停甚至昏迷，长时间禁食后症状往往加重，部分患者可因严重的代谢性酸中毒及心肌损害被误诊为败血症、肾小管酸中毒、扩张性心肌病或心律失常等^[8]；患者在感染，腹泻后也可出现代谢性酸中毒及低血糖表现^[11]。HMCSD 患者头颅 MRI 可出现双侧基底节区异常信号，以及双侧额、颞、岛叶脑萎缩，多灶性脑白质异常信号和基底节损

害是 HMCSD 常见的神经影像学异常^[9]。HMCSD 的脑萎缩可能与异常代谢物质堆积, 细胞渗透压增高, 导致神经细胞低灌注、神经元受损等有关^[10]。本例患者在发热、腹泻后出现代谢性酸中毒与低血糖, 头颅磁共振提示左侧基底节区信号异常和双侧额、颞、岛叶脑萎缩, 临床及影像学特点与 HMCSD 相符, 基因检测发现 HMGCS2 基因存在新发 c.1502G>A(p.R501Q) 纯合突变, 该变异为错义突变, 可导致氨基酸改变 p.R501Q, 从而影响蛋白功能, 而且突变基因经生物信息学软件分析提示有害, 可确诊 HMCSD。

Pitt 等^[12]研究发现, HMCSD 发作期于尿中出现 7 种增高的代谢成分, 其中 4- 羟基 -6- 甲基 -2- 吡喃酮及其相关代谢物被认为是 HMCSD 的潜在生物学标志物, 有助于 HMCSD 诊断。Conboy 等^[13]研究也进一步提示 HMCSD 发作期的尿代谢谱分析可为 HMCSD 的临床诊断提供依据。本研究患者尿有机酸分析提示 4- 羟基 -6- 甲基 -2- 吡喃酮明显增高, 支持 HMCSD 诊断, 与基因诊断吻合。

HMCSD 的治疗原则主要是减少空腹时间、低蛋白饮食、补充左旋肉碱、保证热量, 良好的饮食控制有助于控制毒性代谢产物产生并保证热量供给, 药物治疗方面予以左卡尼汀可促进毒性有机酸代谢产物排出^[14]。本研究患者在急性期主要是对症治疗, 比如纠正低血糖、代谢性酸中毒, 促进有机酸排泄, 维持治疗以饮食控制为主, 强调高碳水化合物、低蛋白低脂肪的饮食。

综上所述, HMCSD 是一种由于线粒体 HMG-CoA 合成酶 (HMGCS) 缺陷导致的代谢性疾病, 临床表现缺乏特异性, 发作期尿代谢谱中 4- 羟基 -6- 甲基 -2- 吡喃酮增高可为 HMCSD 早期诊断提供线索, 发现 HMGCS2 基因突变有助于确诊。

[参 考 文 献]

- [1] Wolf NI, Rahman S, Clayton PT, et al. Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: identification of two further patients carrying two novel mutations[J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(4): 279-280.
- [2] Aledo R, Zschocke J, Pié J, et al. Genetic basis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency[J]. *Hum Genet*, 2001, 109(1): 19-23.
- [3] Ramos M, Menao S, Arnedo M, et al. New case of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Functional analysis of eight mutations[J]. *Eur J Med Genet*, 2013, 56(8): 411-415.
- [4] Cotter DG, Ercal B, Huang X, et al. Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5175-5190.
- [5] Rescigno T, Capasso A, Tecce MF, et al. Involvement of nutrients and nutritional mediators in mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene expression[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3306-3314.
- [6] Puisac B, Ramos M, Arnedo M, et al. Characterization of splice variants of the genes encoding human mitochondrial HMG-CoA lyase and HMG-CoA synthase, the main enzymes of the ketogenesis pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 4777-4785.
- [7] Shafqat N, Turnbull A, Zschocke J, et al. Crystal structures of human HMG-CoA synthase isoforms provide insights into inherited ketogenesis disorders and inhibitor design[J]. *J Mol Biol*, 2010, 398(4): 497-506.
- [8] Fukao T, Mitchell G, Sass JO, et al. Ketone body metabolism and its defects[J]. *J Inher Metab Dis*, 2014, 37(4): 541-551.
- [9] Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, et al. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1203-1207.
- [10] Bouchard L, Robert MF, Vinarov D, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: clinical course and description of causal mutations in two patients[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(3): 326-331.
- [11] Puisac B, Marcos-Alcalde I, Hernández-Marcos M, et al. Human mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: role of enzyme dimerization surface and characterization of three new patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4). pii: E1010. doi: 10.3390/ijms19041010.
- [12] Pitt JJ, Peters H, Boneh A, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations[J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(3): 459-466.
- [13] Conboy E, Vairo F, Schultz M, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: Unique presenting laboratory values and a review of biochemical and clinical features[J]. *JIMD Rep*, 2018, 40: 63-69.
- [14] Aledo R, Mir C, Dalton RN, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29(1): 207-211.

(本文编辑: 俞燕)