

· 病例报告 ·

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例报告并文献复习

李冰¹ 王晓敏¹ 张丽萍¹ 舒剑波^{2,3}¹天津市儿童医院(天津大学儿童医院)重症医学科 300134; ²天津市儿科研究所 300134; ³天津市儿童出生缺陷防治重点实验室 300134

通信作者:李冰, Email: duaiyong@sina.cn

One case report of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and literature review Li

Bing¹, Wang Xiaomin¹, Zhang Liping¹, Shu Jianbo^{2,3}. ¹Department of Intensive Care Unit, Tianjin Children's Hospital(Tianjin University Children's Hospital), Tianjin 300134, China; ²Tianjin Pediatric Research Institute, Tianjin 300134, China; ³Tianjin Key Laboratory of Birth Defects for Prevention and Treatment, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Li Bing, Email: duaiyong@sina.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201215-12044

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(VLCADD)是一种涉及线粒体基质脂肪酸 β 氧化起始阶段的疾病,缺陷酶由ACADVL基因编码^[1]。此疾病可出现在从新生儿期到成年期的各个年龄段。国内已将VLCADD列为罕见病,天津市儿童医院收治了1例以肌力下降为首表现的VLCADD患儿,就其临床表现、实验室指标、血酰基肉碱谱和尿气相色谱质谱分析、基因检测等结果并结合文献复习,汇报如下。

1 病例介绍

5个月男婴,因“间断呕吐伴肌力下降1个月余,吃奶差伴精神弱1d”入院,入院前1个月余间断出现呕吐,均于吃奶后半小时内呕吐。四肢自主活动减少,肌张力减低,竖颈仅能维持数秒,翻身费力。吃奶有力,精神反应可。入院前1d,患儿吸吮无力,无呛奶,奶量为平日1/2,伴嗜睡。无发热及抽搐。出生后新生儿筛查(NBS)血十四烯酰肉碱(C14:1)、十四酰肉碱(C14)、十六酰肉碱(C16)、十二酰肉碱(C12)升高。患儿父母及3岁的姐姐均身体健康,父母非近亲结婚,否认家族遗传病史。患儿4个月竖颈数秒,抬头、翻身可,不会独坐。纯母乳喂养。按时预防接种。入院查体:体温:36.7℃,脉搏:135次/分,呼吸:28次/分,血压:80/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。精神弱,反应可,呼吸平,前囟平软,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。心肺未见明显异常,肝右肋下3 cm,质软边锐,脾未及。腱反射(+),双侧跖指对称屈性,吸吮反射存

在,吸吮力弱,双上肢肌力近端Ⅲ级,远端Ⅳ级,双下肢肌力近端Ⅱ级,远端Ⅲ⁺级,四肢肌张力减低。双足指凹性水肿,脉搏有力。

辅助检查:胸片示心影饱满,双肺(-)。B超检查示肝脏增大,实质回声增强,脾、肾未见异常。头MRI示双侧额叶、顶叶白质区片状稍长T₂信号影,脑外间隙增宽。心电图、超声心动图、脑电图示正常。血常规:血红蛋白(Hb)112 g/L,白细胞(WBC)7.58×10⁹/L,中性粒细胞比例(N)29.5%,淋巴细胞比例(L)65.6%,单核细胞比例(M)3.7%,血小板(PLT)391×10⁹/L,C反应蛋白(CRP)<2.5 mg/L;血生化:钠123.3 mmol/L,其余电解质及血糖正常。白蛋白29.2 g/L,肝功能、肾功能、心肌酶正常,血氨51 g/L。炎症指标正常。血气分析:pH 7.359,PCO₂ 29.8 mmHg,PO₂ 158 mmHg,BE_b-7.6 mmol/L。流式细胞学正常,IgG 0.25 g/L(2.32~14.11 g/L),IgA 0.01 g/L,IgM 0.32 g/L,IgE 2.84 U/mL,C3 0.45 g/L,C4 0.05 g/L。尿气相色谱质谱分析(GC/MS):双羧酸尿伴轻度酮尿。通过血串联质谱分析(MS/MS)检测血酰基肉碱谱:十四酰肉碱(C14):0.885 μmol/L(0~0.41 μmol/L),十四烯酰肉碱(C14:1):0.368 μmol/L(0~0.27 μmol/L),十四碳二烯酰肉碱(C14:2)0.188 μmol/L(0~0.17 μmol/L),十六烯酰肉碱(C16:1):1.554 μmol/L(0~0.45 μmol/L),十八烯酰肉碱(C18:1):0.910 μmol/L(0~0.34 μmol/L),C5/

C4:7.397 $\mu\text{mol/L}$ (0.22 ~ 5 $\mu\text{mol/L}$), C5DC/C8:1.422 $\mu\text{mol/L}$ (0 ~ 1.1 $\mu\text{mol/L}$), C8/C3:0.232 $\mu\text{mol/L}$ (0 ~ 0.1 $\mu\text{mol/L}$) 均增高,游离肉碱(CO):1.445 $\mu\text{mol/L}$ (10 ~ 46.4 $\mu\text{mol/L}$) 降低。住院第 20 天行神经电生理检查,四肢神经电图提示双上肢正中神经、尺神经、双下肢腓总神经及股神经运动神经传导速度(MCV)、股神经潜伏运动神经波幅(MLCMAP)均降低(50% ~ 90%),末端潜伏期均大致正常。双上肢正中神经 MCV 轻度减慢,双上肢正中神经感觉神经传导速度(SCV)大致正常。双下肢胫后神经及双上肢尺神经 SCV 为正常低限,感觉神经波幅(SNAP)正常。四肢 Fw 波幅低。双侧 Hr 未引出。肌电图示上下肢远端肌运动单位电位(MUP)时限增宽、振幅增高、募集反应明显减少,并可见自发电位。上下肢近端肌偶见自主运动单元电位。双上肢正中神经 MCV 减慢,程度轻,其他正常,感觉神经正常。

诊治经过:入院后予 1/4 ~ 1/3 张含 5% 葡萄糖的电解质补充生理需要量及累计丢失量,白蛋白提高胶体渗透压,补充左卡尼丁、维生素 B₁、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 及纠酸、纠正电解质紊乱等处理。患儿肌力进行性下降,精神状态无好转,拒乳。第 6 天于哭闹后出现颜面发绀,呼吸急促,双肺闻及较多痰鸣音,经皮测血氧饱和度(TcSO₂)下降至 93%,胸部 CT 示双肺散在炎性实变伴多发索条影,提示炎症反应伴间质改变。复查肝功能及肌酶均升高(表 1),B 超肝大伴实质密度明显减低。复查超声心动示左心房扩大,左心室稍肥厚。予以头孢哌酮/舒巴坦抗

感染,甲强龙 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 减轻炎症反应。第 10 天精神反应差加重,多汗,咳嗽无力,呼吸浅促,呈点头样呼吸,伴颜面发绀,TcSO₂ 降至 84%,双肺呼吸音减低,双上肢肌力 I ~ II 级,双下肢肌力 I 级。血气分析 pH 7.204,PCO₂ 84.6 mmHg,PO₂ 57.5 mmHg,BE_b 5.3 mmol/L。复查胸片示右上肺部分不张,诊断呼吸衰竭,予以气管插管呼吸机辅助通气。住院 20 d 神经电生理检查提示存在神经源性损害及肌源性损害,定位在脊髓前角和周围神经均有受损。第 26 天明确诊断 VLCADD,予以调整奶为富含中链甘油三酯配方奶(中链甘油三酯含量 87%)喂养,继续抗感染、机械通气治疗、床旁被动康复训练。但患儿四肢肌力继续下降至 0 ~ I 级,咳嗽无力,无自主呼吸,血气分析二氧化碳潴留明显,撤机困难。第 36 天患儿精神反应好转,咳嗽有力,自主呼吸逐渐恢复,肺炎好转,肌力恢复至 III ~ IV 级,成功撤离呼吸机。经口喂养后仍间断出现呕吐,次数逐渐减少。第 51 天,患儿精神反应好,吃奶水好,无呛咳,未再呕吐,双上肢肌力 V 级,双下肢肌力近端 IV 级。复查超声心动图正常,好转出院。随访 5 个月余,精神运动及体格发育适龄,进食水好,肌力无变化。

基因检测:见表 2 及图 1。经患儿监护人知情同意后采血外送金域检验基因,患儿和父母姐姐的遗传检测方法是一代测序的验证,参考美国医学遗传学学会(ACMG)的变异分类指南并结合文献与美国国立生物技术信息中心(NCBI)上的基因参考序列比对分析。

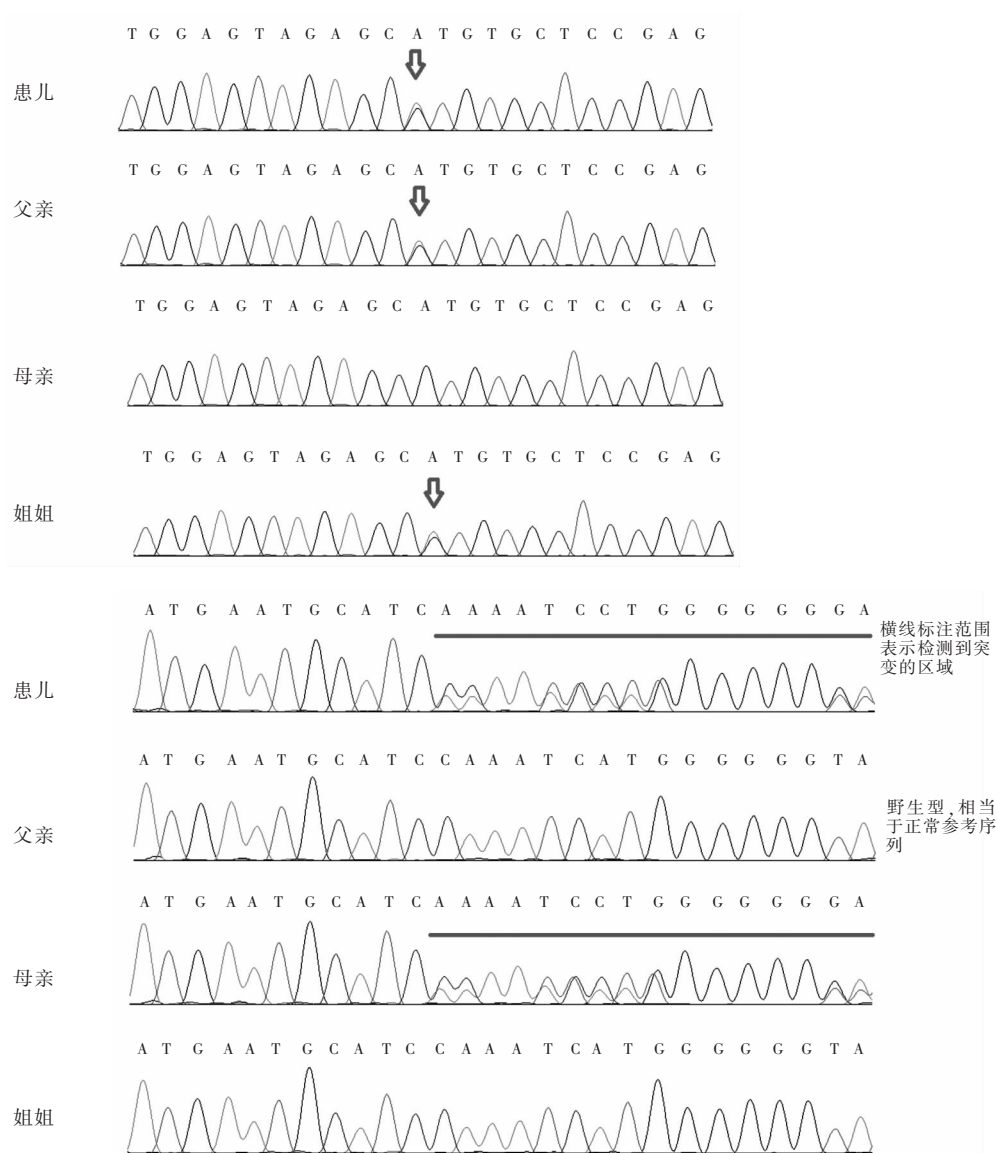
表 1 患儿治疗前后肝功能及心肌酶变化

时间	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	谷氨酰转肽酶 (U/L)	乳酸脱氢酶 (U/L)	肌红蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	肌酸激酶 (U/L)	肌酸激酶 同工酶(U/L)
入院时	20	62	80	460	63	367	28
住院第 6 天	457	661	164	4 267	926	4 809	308
住院第 20 天	282	227	195	1 558	188	913	79
住院第 50 天	43	64	31	285	64	1 031	119
随访 1 个月	49	78	20	430	87	982	114
随访 3 个月	33	49	13	265	58	706	78
随访 5 个月	25	57	10	306	61	523	60

表 2 患儿 ACADVL 基因测序结果

核苷酸变化	氨基酸变化	外显子/ 内含子	变异 类型	蛋白功能 损伤预测	ACMG 评级	家系来源验证情况		
						父亲	母亲	姐姐
c. 1349G > A	p. (Arg450His)	Exon14	杂合	有害	致病变异	杂合	未发现变异	杂合
c. 1302_1303insA	p. (Gln435fs)	Exon13	杂合	—	致病变异	未发现变异	杂合	未发现变异

注:ACMG:美国医学遗传学学会



注:ACADVL 区带:17p13.1, NM_000018.3 位置 Exon14 cDNA 水平 c.1349G>A, 蛋白水平 p.(Arg450His) 杂合, 错义突变致病变异来自父亲, 其姐姐携带(箭头)。NM_000018.3 位置 Exon13 cDNA 水平 c.1302_1303insA, 蛋白 p.(Gln435fs) 移码突变编码的蛋白质自第 435 位氨基酸 Gln 开始发生移码, 使得蛋白质翻译提前终止, 此突变来自母亲, 来自其母亲(横线)

图 1 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患儿基因检测及家系验证结果

2 讨论

VLCADD 是由于参与线粒体内脂肪酸 β 氧化过程中关键酶极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺陷所导致的一种易致死性常染色体隐性遗传病^[2]。脂肪酸氧化不足和长链酰基肉碱堆积, 尤其发生在分解代谢过程以及线粒体脂肪酸 β -氧化供能时出现, 导致严重能量缺乏。此病发病率低, 临床症状无特异性。目前 VLCADD (OMIM 609575) 是欧洲和美国第 2 常见的脂肪酸氧化缺陷症, 新生儿发病率在 1 : 30 000 ~ 1 : 100 000 之间^[3]。我国浙江省新生儿疾病筛查中心检测 2 040 072 例新生儿, 发病率约为

1/226 674^[4]。因发病年龄及严重程度不同, 临床表型差异较大^[5], 分为 3 型, 即心肌病型、肝病型和肌病型^[6]。

此患儿特点: (1) 婴儿期起病。(2) 以呕吐起病, 病史长达 1 个月余, 逐渐进展至肌力明显下降。(3) 急性进展时肌力降至 I 级, 合并周围性呼吸衰竭。(4) 临床无感染证据。(5) 病程中出现一过性心脏受累, 表现为左心房扩大及左心室肥厚。(6) 肌酶及肝脏酶学异常升高。(7) 追问病史发现出生后筛查已有相应指标异常。(8) 血尿遗传代谢病筛查有提示作用, 基因检测确诊此病。VLCADD

心肌病型是最为常见的类型,多在新生儿期或婴儿期发病,以心肌受累为主,病情凶险,急性期病死率较高,常表现为低酮性低血糖、心肌酶升高、心包积液等。本例患儿虽有过性左心房扩大及左心室肥厚,但治疗后恢复正常,心肌酶学无异常升高,与心肌病型不完全相符。患儿转氨酶异常增高,从未出现低血糖、低血酮,与肝病型多为轻症、反复发作的低酮性低血糖为主要症状、愈后良好等不完全一致;患儿肌力明显下降且肌酶升高、肌电图存在神经源性肌源性损害,但肌病型多为青少年或成人,表现为空腹或运动后肌痛、横纹肌溶解、肌红蛋白尿、肾功能异常等,与肌病型不完全一致。跟据患儿临床特点及随诊过程分析为肝病和肌病复合型。因此当患儿出现呕吐、精神弱等非特异性症状,存在酸中毒、低血糖等内环境紊乱,有多器官功能受累,且不能用感染性疾病解释时,应考虑遗传代谢性疾病。

VLCADD 通过串联质谱检测血酰基肉碱谱,发现 C14 : 1 及 C14 : 1/C14 : 2 特异性升高可初步判断,以区分 VLCADD 患者及禁食后患者^[7]。GC/MC 若出现双羧酸尿症可辅助诊断,但部分轻症者或出现横纹肌溶解患儿可无双羧酸尿症^[8]。本例患儿出生筛查中 C14 : 1, C14, C16, C12 升高,伴游离肉碱水平降低,高度怀疑此病,建议家属进一步检查,但新生儿期患儿未出现 VLCADD 相关的任何症状,虽间断呕吐,但量不多,精神反应可,追问生长发育史,除竖颈及肌张力较正常略差外,未发现其他特殊异常,家属未前往医院行任何相关检查及处理。报道血酰基肉碱谱中以 C14 : 1 升高最为明显,若 C14 : 1 > 1 $\mu\text{mol/L}$ 可诊断 VLCADD^[9],报道中多涉及新生儿疾病筛查时发现 C14 : 1 特异性升高,本例患儿再次检测时已 5 个月余,入院时本患儿临床症状不完全符合典型 VLCADD 的任何 3 型表现,入院后予以调整喂养及对症支持等治疗后,应激状态略有缓解,因此存在标本采集时机、方法和实验室不同的因素,且患儿基因型为较温和表型,酰基肉碱分析通常无法识别。NBS 中 C14 : 1 水平与疾病严重程度无关,但在成纤维细胞酶活性 20% ~ 30% 间有区别^[10],因此 C14 : 1 升高不明显,但对患儿出现临床症状早期疾病判断起到提示并预警作用,早诊断、早干预能有效提高生存率。而成纤维细胞或淋巴细胞棕榈酰辅酶 A 的氧化速率测定或 ACADVL 基因检测

发现致病突变亦可确诊该病^[11]。

VLCADD 确诊金标准为基因检测。ACADVL 基因长约 5.4 kb,位于染色体 17p13.1 上,包含 20 个外显子,编码 655 个氨基酸蛋白^[12]。本患儿基因突变为复合杂合突变,其错义突变来源于其父亲,蛋白水平 p. (Arg450His)。曹金俊等^[13]于 2015 年报道的 11 例 VLCADD 患儿中, p. R450H 为最常见突变,国内人群中报道其为潜在热点突变^[14],与日本报道相符。另一个来自母亲的移码突变。HGMD 数据库未见文献报道; ESP6500siv2-ALL、千人基因组 (1000g2015aug-ALL)、dbSNP147 数据库均未收录,因此该基因点位突变为新变异,为致病变异。有报道 VLCADD 基因型和表型有一定相关性,携带 2 个无效突变(如终止、移码和严重的剪接突变)的患儿临床表现较重,且生后早期发病,而携带有至少 1 个错义突变的患儿则临床症状相对较轻且发病较晚。童凡等^[15]分析 9 例新生儿 ACADVL 基因变异提及携带无效突变可能预后不良。依据本患儿基因突变类型,其临床表现为轻症,但发病早,进展快,累及多器官系统,依临床诊治过程其临床类型属中-重型。因此即使致病基因相同,因外界环境、基因修饰等原因,临床表现也可能不尽相同^[10]。

VLCADD 目前尚没有特异性有效治疗方法。监测过程中患儿未出现低血糖情况,因此未予以特殊补充高糖,由于具有呕吐病史,分析存在入量不足并高度怀疑 VLCADD 可能,予以 1/4 ~ 1/3 张含 5% 葡萄糖的电解液补足入量,鼻饲喂养、减少喂奶间隔,调整奶量以供给基本入量及热量,保证有效循环血量,补充左卡尼丁、B 族维生素,纠正酸中毒及维持电解质平衡等对症支持治疗。明确诊断后应避免饥饿、感染等应激因素诱发急性发作,尤其发生代谢危象时可危及生命。饮食上予富含中链甘油三酯的特殊配方奶粉,限制长链脂肪酸摄入,合理喂养、必要时补充玉米淀粉^[16]。有实验报道一些药物和化合物被证实能在一定程度上恢复 VLCADD 患者成纤维细胞的脂肪酸氧化能力,如白藜芦醇和芪类,还有通过激活过氧化物酶体增植物激活受体 γ 来提高残余酶活性的非诺贝特(fenofibrate),可减少肌病发作次数^[17]。有研究显示补充左旋肉碱后可改善长链脂肪酸蓄积对机体产生的毒性作用,从而减轻 VLCADD 的临床症状,但也有报道补充左旋肉碱后

增加横纹肌溶解的发作次数^[18]。

尽管严重表型的愈后并不与发现及干预的早晚有关^[19],也无预防药物,但对许多肝病型和肌病型患儿,早期干预与饮食指导可以延缓脏器功能损害。因此提高对遗传代谢性疾病的认识以便临床早期诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Strauss AW, Powell CK, Hale DE, et al. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (23) : 10496-10500. DOI: 10. 1073/pnas. 92. 23. 10496.
- [2] Eminoglu TF, Tumer L, Okur I, et al. Very long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency which was accepted as infanticide [J]. *Forensic Sci Int*, 2011, 210 (1-3) : e1-3. DOI: 10. 1016/j. forsciint. 2011. 04. 003.
- [3] Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium and long-chain fatty acid oxidation disorders [J]. *Genet Med*, 2021, 23 (5) : 816-829. DOI: 10. 1038/s41436-020-01070-0.
- [4] 张超,胡真真,杨建滨,等. Region 4 Stork 系统在串联质谱新生儿极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查中的应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43 (10) : 978-983. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114452-20200224-00116.
- [5] Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *J Hum Genet*, 2019, 64 (2) : 73-85. DOI: 10. 1038/s10038-018-0527-7.
- [6] Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, et al. Adult-onset repeat rhabdomyolysis with a very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency due to compound heterozygous ACADVL mutations [J]. *Intern Med*, 2020, 59 (21) : 2729-2732. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 4604-20.
- [7] Burrage LC, Miller MJ, Wong LJ, et al. Elevations of C14:1 and C14:2 plasma acylcarnitines in fasted children: a diagnostic dilemma [J]. *J Pediatr*, 2016, 169 : 208-213. e2. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2015. 10. 045.
- [8] Fukao T, Watannabe H, Orii K, et al. Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Hapanese girl [J]. *Pediatr Res*, 2001, 49 (2) : 227-231. DOI: 10. 1203/00006450-200102000-00016.
- [9] Kang E, Kim YM, Kang M, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18 (1) : 103. DOI: 10. 1186/s12887-018-1069-z.
- [10] Hesse J, Braun C, Behringer S, et al. The diagnostic challenge in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2018, 41 (6) : 1169-1178. DOI: 10. 1007/s10545-018-0245-5.
- [11] Merinero B, Alcaide P, Martín-Hernández E, et al. Four years' experience in the diagnosis of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in infants detected in three Spanish newborn screening centers [J]. *JIMD Rep*, 2018, 39 : 63-74. DOI: 10. 1007/8904_2017_40.
- [12] Andresen BS, Bross P, Vianey-Saban C, et al. Cloning and characterization of human verylong-chain acyl-CoA dehydrogenase cDNA, chromosomal assignment of the gene and identification in four patients of nine different mutations within the VLCAD gene [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5 (4) : 461-476. DOI: 10. 1093/hmg/5. 4. 461.
- [13] 曹金俊,邱文娟,章瑞南,等. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 11 例的临床和 ACADVL 基因突变谱分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (4) : 262-267. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 04. 007.
- [14] Li X, Ma R, Liu Y, et al. One potential hotspot ACADVL mutation in Chinese patients with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503 : 218-222. DOI: 10. 1016/j. cca. 2019. 11. 034.
- [15] 童凡,陈挺,蒋萍萍,等. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿的 ACADVL 基因变异分析 [J]. *中华医学遗传杂志*, 2019, 36 (4) : 310-313. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2019. 04. 005.
- [16] Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database [J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118 (4) : 272-281. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2016. 05. 007.
- [17] Shiraiishi H, Yamada K, Egawa K, et al. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *Brain Dev*, 2021, 43 (2) : 214-219. DOI: 10. 1016/j. braindev. 2020. 07. 019.
- [18] Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, et al. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after l-carnitine supplementation [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 15 : 121-123. DOI: 10. 1016/j. ymgmr. 2018. 03. 007.
- [19] Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era [J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178 (3) : 387-394. DOI: 10. 1007/s00431-018-03315-2.

(收稿日期:2020-12-15)

(本文编辑:刘欣)