

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002983

丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症 1 例

吴慧荣, 谢蓉蓉, 陈秀丽, 王晓艳, 陈临琪
(苏州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科, 苏州 215000)

A case report of malonyl-CoA decarboxylase deficiency

Wu Huirong, Xie Rongrong, Chen Xiuli, Wang Xiaoyan, Chen Linqi

(Department of Endocrinology, Metabolism and Genetics Disorders, Children's Hospital of Soochow University)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-10-28

丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症 (malonyl-CoA decarboxylase deficiency, MLYCDD; MIM 248360) 又称丙二酸血症、丙二酸血症, 是由丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (malonyl-CoA decarboxylase, MCD; MIM 606761) 缺陷导致的一种常染色体隐性遗传性疾病^[1-3]。其临床表现多样, 主要包括发育迟滞、癫痫、心肌病、代谢性酸中毒、低血糖、肌张力低下等, 实验室检查表现为特征性尿中丙二酸及甲基丙二酸排泄增多, 血中丙二酰肉碱增多。该疾病极为罕见, 自 1984 年 Brown GK 等^[4]首次报道至今, 全世界共报道 46 例患者, 国内仅 1 例。本例为国内首例新生儿期起病的报道, 并发现致病基因 2、5 号外显子区域杂合缺失, 为新发现未报道变异, 丰富了该病的基因变异谱。

1 病史资料

患儿, 男, 8 个月 13 d, 因“发现血尿遗传代谢筛查异常 8 个月余”入院。汉族, 系第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生体重 3 250 g, Apgar 评分不详, 无窒息抢救史。2 个月抬头, 3 个月会翻身, 现不能独坐。父母非近亲结婚, 母孕期体健, 否认家族性遗传性疾病史。患儿生后第 3 天行新生儿血串联质谱筛查发现丙二酰肉碱 (malonylcarnitine, C3DC) 浓度升高, 为 0.61 mol/L (正常值 0.0~0.45 mol/L), C3DC/C10 比值升高, 为 7.63 (正常值 0.5~5), 游离肉碱 (C0) 正常, 为 20.42 mol/L (正常值 9.5~55 mol/L)。10 d 后复查结果 C3DC 浓度正常, 为 0.43 mol/L; 但 C3DC/C10 比值仍较高, 为 10.75; C0 正常, 为 12.5 mol/L。由于当时无明显临床症状及体征, 未给予特殊处理。随访 1 个月后即 1.5 月龄时复查血串联质谱提示 C3DC 再次升高, 为 0.53 mol/L; C3DC/C10 比值逐渐升高至 26.5, 尿气相色谱质谱筛查提示丙二酸测定值显著升高, 为

74.55 mol/(mmol·Cr) (正常值为检测不出), 甲基丙二酸测定值正常为 0.95 mol/(mmol·Cr) [正常值 0.2~3.6 mol/(mmol·Cr)], 初步诊断为丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症, 予左卡尼汀口服, 100 mg/(kg·d), 1 天 3 次, 停母乳更换为低脂高中链甘油三酯 (medium chain triglycerides, MCT) 含量的蔼儿舒奶粉 (含脂量 25.1%, 其中 MCT 占 40%) 喂养。2 月龄时行心脏彩超检查发现患儿左心室增大, 左心室收缩功能轻度下降 (ejection fraction, EF47.8%) 伴轻度二尖瓣反流。为进一步证实该诊断, 在获得患儿父母知情同意及苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准下, 取患儿及其父母外周血行全外显子组基因测序, 结果发现患儿 MLYCD 基因 Exon1 存在一处杂合突变 (c.482T>C; p.L161P) (图 1), 来自其母, 为已报道致病突变; 同时发现患儿疑似存在 MLYCD 基因杂合缺失突变, 经 qPCR 验证患儿及其父均存在 MLYCD 基因整个 2、5 号外显子区域杂合缺失 (图 2), 该变异目前尚未有报道。根据 2015 年美国 ACMG 指南判断 (符合 PVS1/PM2/PP4) 为致病变异, 故考虑该患儿 MLYCD 基因存在复合杂合突变, 符合常染色体隐性遗传规律, 且为致病性。随访 4 月龄和 7 月龄时复查心脏彩超均示左心室仍有增大, 但左心室收缩功能 EF 值分别为 52.1% 和 53%, 较前改善, 7 月龄时复查的血串联质谱提示 C3DC 浓度无明显下降, 为 0.82 mol/L, 且患儿于 6 月龄后逐渐出现运动发育迟滞, 现 8 月龄仍不能独坐, 为进一步诊治收入院。

MLYCD c.482T>C chr16-83933231 p.L161P

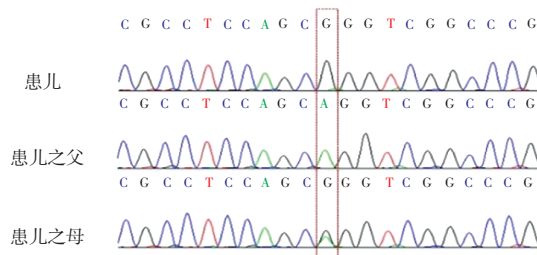


图 1 患儿及其父母 MLYCD 基因全外显子组测序结果

作者介绍: 吴慧荣, Email: wuhuirong2166@163.com,
研究方向: 内分泌遗传代谢性疾病研究。

通信作者: 陈临琪, Email: clq631203@aliyun.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.008.html>
(2022-04-01)

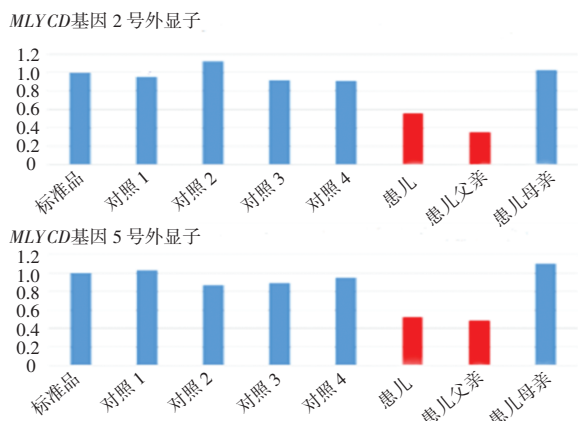


图2 患儿及其父母外周血荧光定量 PCR 结果

体格检查:体温 36.5℃,心率 118 次/min,呼吸 32 次/min,体重 8.3 kg,身高 72 cm。神志清,精神可,面容无特殊,身材匀称,呼吸平稳,颈软,双肺呼吸音清,心律齐,心音有力,未闻及杂音,腹软,肝脾肋下未及。四肢肌张力稍低下,生理反射存在,病理征未引出。

辅助检查:血尿常规、血氨、血糖、血气电解质分析、生化全套、心肌酶谱均正常;头颅 MRI 示右侧脑室颞角扩大;脑电图未见异常;心电图示窦性心律,T 波改变。

诊疗及随访:入院后调整饮食,更换蔼儿舒奶粉为 MCT 含量更高的 Monogen 奶粉(含脂量 26%,其中 MCT 占 84%)喂养,限制长链脂肪酸摄入,饮食总热卡 100 kcal/(kg·d),并继续口服左卡尼汀,100 mg/(kg·d),1 天 3 次。出院后 6 个月监测血尿遗传代谢筛查示患儿血中 C3DC 浓度已正常(0.27 mol/L),C3DC/C10 比值为 6.25,较前明显下降,尿中丙二酸测定值 34.4 mol/(mmol·Cr),较前变化不大,甲基丙二酸正常;复查心超示左心室已无扩大,左心室收缩功能(EF63%)已正常。随着患儿年龄增长,治疗上由 Monogen 奶粉逐渐过渡至低脂高碳水化合物饮食及 MCT 油,饮食总热卡仍为 100 kcal/(kg·d),其中碳水化合物占 60%,MCT 占 20%,长链脂肪酸占 10%,蛋白质占 10%。现随访 24 个月,患儿最近一次复查示 C3DC 浓度仍正常,C3DC/C10 比值为 6.67,尿中丙二酸水平下降至 1.19 mol/(mmol·Cr),监测心功能正常。期间 1 岁左右会叫妈妈,14 个月时可独坐并可扶站,20 个月可扶走,2 岁可独立行走,会连说 3 个字以上字词。

2 文献检索结果

以“丙二酰辅酶 A 脱羧酶缺乏症”“*MLYCD* 基因”“malonyl-CoA decarboxylase deficiency”“*MLYCD*”为检索词,分别检索 2021 年 1 月前的中国知网数据库、万方数据知识服务平台、PubMed、人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)以及在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)。共有 23 篇文献报道

了 46 例患者,国内报道 1 例。根据 HGMD 数据库,*MLYCD* 基因致病或可能致病性突变目前共 45 种,本例 c.482T>C (p.L161P)突变位点为已报道致病突变,2、5 号外显子区域杂合缺失在上述数据库中未见报道。

3 讨论

正常生理状态下,MCD 催化线粒体、过氧化物酶体和细胞质中的丙二酰辅酶 A 代谢为乙酰辅酶 A,从而参与体内脂肪酸代谢的调控。当 MCD 活性下降或丧失,细胞质中的丙二酰辅酶 A 大量积聚,强有效地抑制线粒体外膜上的肉碱棕榈酰基转移酶(camitine palmitoyltransferase I, CPT1),导致长链脂肪酸无法进入线粒体基质内进一步 β 氧化供能。目前发现 CPT1 在体内存在 3 种不同亚型,分别存在于肝脏、肌肉组织(主要为心肌及骨骼肌)及脑组织,其中肌肉组织中的 CPT1 敏感性最高^[5]。

编码 MCD 的 *MLYCD* 基因为致病基因,定位于 16q24,包含 5 个外显子和 3 个可能的起始子,在心脏中的表达量最高,其次为骨骼肌、大脑、肝脏及肾脏等^[1-3]。目前报道的 *MLYCD* 基因致病或可能致病性突变已有 47 种,包括点突变、小的插入或缺失,以及大的片段缺失,这些突变干扰了正常的蛋白表达,导致 MCD 活性下降,以及亚细胞水平的蛋白质错误定位^[6-7]。目前未发现热点突变,基因型与临床表型之间的关系尚未阐明。有报道 4 例突变位点相同的兄弟姐妹,其中 2 例表现为不同程度的发育迟缓,另 2 例则以心肌病为主要表现^[8]。尚有报道 2 例临床表现相同,均以发育迟缓、癫痫及心肌病为表现,但两者的基因突变完全不同,一例为 1 号外显子及 5' 端缺失,另一例则为 2 号外显子上的小片段缺失^[9]。以此来看,基因型与临床表型间似乎并没有相关性。目前已知的大片段缺失突变包括全基因缺失、1~3 号外显子缺失,1 号外显子缺失以及 5 号外显子缺失,本例存在 2 号和 5 号外显子完全缺失,国内外未见报道,该变异为多个外显子缺失,直接影响基因的功能,使蛋白不能正常表达。结合已有报道及本例临床特点,并未发现基因缺失程度与临床症状的轻重存在相关性。

本病多于儿童早期起病,男女均可发病,临床表现多样,以发育迟缓最多见,该症状多伴随疾病进展出现,少部分为首发症状,轻者仅表现为轻度语言发育障碍,严重者精神、运动发育均出现明显落后,其中部分合并癫痫和(或)脑 MRI 异常,但三者间貌似并无关联,且发病机制尚不明确,有作者提出可能与代谢危象及严重心功能不全有关,但有报道患儿存在精神发育迟滞却无心肌病及代谢紊乱,故并不能完全解释,另一机制则考虑与脑组织内高敏感性 CPT1 有关。与部分脂肪酸代谢障碍性疾病相似,心肌受累于本病亦多见,是该病早期死亡的主要原因之一。除心肌细胞主要依赖脂肪酸氧化供能外,心脏中的 *MLYCD* 基因高表达及 CPT1 的高敏感

性亦可能与心肌病的发病有关。现有报道中有 9 例于新生儿期起病,均为国外报道,其中 1 例死于充血性心力衰竭,另有 6 例则在随访中行常规心脏彩超检查发现。已知的发病类型包括扩张型心肌病、肥厚型心肌病及左心室压实不全。除上述,常见的表现还包括代谢性酸中毒、低血糖、肌张力低下,个别报道中尚有身材矮小、小头畸形、喂养困难、肾脏发育不良、高血氨、高乳酸、腹泻、呕吐、尿道下裂、小阴茎等表现。本例为国内首例新生儿期起病报道,该患儿生后并无明显临床症状,后逐渐出现运动发育落后,心肌病则由心脏彩超发现,脑 MRI 未见异常。

尿中丙二酸及甲基丙二酸排泄增多,血中丙二酰肉碱浓度不同程度升高为该病临床特征。除部分表现为心肌病及代谢危象的新生儿期起病患儿,多数早期并无临床症状且一些在诊断时已经出现严重的发育迟缓或心肌受累,故血尿代谢筛查有助于症状前的早期诊断。皮肤成纤维细胞酶活性下降或 *MLYCD* 基因突变检测可进一步明确诊断。

目前无统一治疗方案,建议给予低脂高碳水化合物饮食治疗,并适当补充肉碱纠正继发性肉碱缺乏状态。由于 *CPT1* 被抑制,线粒体外膜摄取长链脂肪酸障碍并使其在细胞质中堆积,故考虑限制长链脂肪酸摄入,提高中链脂肪酸含量有利于线粒体脂肪酸氧化代谢。现有的报道中,心肌病经上述治疗均得到明显改善,心功能可趋于正常,早期已经出现神经系统受累患儿经治疗后大多数症状较前改善,随时间推移往往合并轻度至中度精神和(或)运动发育迟缓。对于早期诊断无症状的患儿,Celato A 等^[10]建议给予早期饮食干预,可预防代谢紊乱并改善临床症状。该报道中患儿生后 8 d 即给予严格的低脂高碳水及 MCT 饮食治疗,随访 2 年仅合并轻度的语言及运动发育落后,心肌及脑 MRI 均正常。但 Prada CE 等^[11]提出症状前的治疗并不能完全预防心肌病的出现,近期 1 篇报道发现新生儿期治疗患儿与生后半年才给予严格饮食治疗的患儿,其疾病进程相同,均出现不同程度的心肌病,并伴有不同程度神经系统受累表现,其中 2 例出现脑 MRI 异常改变,另有 2 例脑 MRI 异常较前进展并出现癫痫,但心肌病在随后的饮食联合 ACEI 抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗后均得到改善,仅 1 例死于严重的心肌病^[9]。本例由新生儿筛查发现,早期虽无症状但在患儿 1.5 个月左右给予低脂饮食及左卡尼汀口服,心肌病则在 2 月龄时行常规心超检查发现,因治疗前并未行心超检查故并不能区分该心肌病是否早期即存在或是治疗后出现,但患儿随后出现独坐、爬行等发育落后表现,故调整饮食,提高饮食中 MCT 含量,随访 24 个月,发现患儿血中 C3DC 浓度已正常,尿中丙二酸浓度逐渐下降,心功能已恢复正常,患儿运动发育稍落后,目前继续随

访中。

综上所述,*MLYCD* 极为罕见,其临床表现多样,新生儿筛查有助于早期发现疾病,明确诊断需皮肤成纤维细胞 MCD 活性检测或基因突变检测,即使无临床症状也应定期进行相关并发症如心肌病、脑 MRI 异常筛查。饮食治疗可明显改善心肌病预后。

参 考 文 献

- [1] FitzPatrick DR, Hill A, Tolmie JL, et al. The molecular basis of malonyl-CoA decarboxylase deficiency[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(2):318-326.
- [2] Gao J, Waber L, Bennett MJ, et al. Cloning and mutational analysis of human malonyl-coenzyme A decarboxylase[J]. *J Lipid Res*, 1999, 40(1):178-182.
- [3] Sacksteder KA, Morrell JC, Wanders RJ, et al. MCD encodes peroxisomal and cytoplasmic forms of malonyl-CoA decarboxylase and is mutated in malonyl-CoA decarboxylase deficiency[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(35):24461-24468.
- [4] Brown GK, Scholem RD, Bankier A, et al. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 1984, 7(1):21-26.
- [5] Price N, van der Leij F, Jackson V, et al. A novel brain-expressed protein related to carnitine palmitoyltransferase I[J]. *Genomics*, 2002, 80(4):433-442.
- [6] Wightman PJ, Santer R, Ribes A, et al. *MLYCD* mutation analysis: evidence for protein mistargeting as a cause of *MLYCD* deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(4):288-300.
- [7] Polinati PP, Valanne L, Tyni T. Malonyl-CoA decarboxylase deficiency: long-term follow-up of a patient new clinical features and novel mutations[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(1):107-113.
- [8] Baertling F, Mayatepek E, Thimm E, et al. Malonic aciduria: long-term follow-up of new patients detected by newborn screening[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(12):1719-1722.
- [9] Chapel-Crespo C, Gavrilov D, Sowa M, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of malonyl-CoA decarboxylase deficiency and long-term follow-up of nine patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(1/2):113-121.
- [10] Celato A, Mitola C, Tolve M, et al. A new case of malonic aciduria with a presymptomatic diagnosis and an early treatment[J]. *Brain Dev*, 2013, 35(7):675-680.
- [11] Prada CE, Jefferies JL, Grenier MA, et al. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency: early dietary restriction and time course of cardiomyopathy[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(2):e456-e460.

(责任编辑:唐秋姗)