

· 论著 ·

1例短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的诊断分析*

于春宇¹ 姜盼盼² 孙智勇^{2,*} 杨江涛² 辜清泉³ 吴莉萍³ 毛久忠¹

1. 朝阳市妇幼保健计划生育服务中心 (北京 122000)

2. 深圳爱湾医学检验实验室 (广东 深圳 518000)

3. 深圳罕见病代谢组学精准医学工程研究中心 (广东 深圳 518000)

【摘要】目的 探讨中国辽宁朝阳地区1例短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(SCADD)患儿的临床特征及基因突变特点。**方法** 利用串联质谱技术检测27147名新生儿干血斑滤纸片中酰基肉碱水平, 然后通过尿有机酸检测、及短链酰基辅酶A脱氢酶(ACADS)基因检测对筛查出的1例疑似SCADD患儿进行确诊。**结果** 确诊1例SCADD患儿。出生后因黄疸和严重病毒性感染接受治疗。串联质谱检测显示丁酰肉碱(C4)及其与乙酰肉碱(C2)、丙酰肉碱(C3)比值增高, 提示异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症, 乙基丙二酸脑病, 短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症可能。尿有机酸谱显示乙基丙二酸(EMA)增高(37.14(0.00-7.45)), 排除异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症。基因检测可见患儿ACADS基因两个罕见突变c.164C>T/c.431C>T, 其中164C>T为确知的致病变异。c.431C>T暂定为意义未明, 后通过父母基因验证可知两个变异构成复合杂合, 根据ACMG PM3证据将其升级为疑似致病变异。据此患儿确诊为短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症。对患儿行药物及食物辅助, 母亲进行爱乐维或金施尔康补充。3个月后复诊, 患儿出现明显改善。**结论** 通过血串联质谱筛查配合尿有机酸检测和基因测定可以对SCADD精确诊断。案例中SCADD患者携带的意义未明突变获得PM3证据升级为疑似致病突变具有一定的临床参考意义。

【关键词】 短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症; 基因检测; 意义未明突变**【中图分类号】** R596.1**【文献标识码】** A**【基金项目】** 深圳市科技创新委员会基础研究学科布局项目 (JCYJ20180507183428877)

深圳市工程研究中心(工程实验室)组建项目 (F-2020-Z99-502615)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.12.001

Diagnostic Analysis of One Newborn With Short-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*

YU Chun-yu¹, JIANG Pan-pan², SUN Zhi-yong^{2,*}, YANG Jiang-tao², GU Qing-quan³, WU Li-ping³, MAO Jiu-zhong¹.

1. Chaoyang Maternal and Child Health Care and Family Planning Service Center, Beijing 122000, China

2. Shenzhen Aone Medical Laboratory, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

3. Shenzhen Rare Disease Engineering Research Center of Metabolomics in Precision Medicine, Shenzhen Aone Medical Laboratory Co., Ltd, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical and gene variation characteristics of a newborn with short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (SCADD) in Chaoyang, Liaoning, China. **Methods** The levels of acyl carnitine in 27147 newborns with dry blood spot filter paper were detected by liquid chromatography tandem mass spectrometry, and then used the urinary organic acid detection and gene detection to diagnose the suspected SCADD patients. **Results** One suspected SCADD newborn was diagnosed, who presented jaundice and severe viral infection after birth. The blood acylcarnitine levels showed that butyrylcarnitine (C4) level and the ratio of C4 to acetylcarnitine (C2) and propionyl carnitine (C3) increased, which suggested three possible diagnosed with isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency, Ethylmalonic Acid Encephalopathy, or short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. The urinary organic acid spectrum showed an increase in ethyl malonic acid (EMA) (37.14 (0.00-7.45)), excluding isobutyryl CoA dehydrogenase deficiency. The newborn carried compound heterozygous mutation with c.164C>T and c.431C>T. c.164C>T and c.431C>T were pathogenic variant and unknown mutation respectively. According to parental genetic verification, c.431C>T was upgraded to a suspected pathogenic variant based on ACMG PM3 evidence. The proband was diagnosed as SCADD and given drugs and food assistance, the mother was supplemented with Elevit or Multivitamin Formula with Minerals Tablets. Follow-up after 3 months showed good prognosis. **Conclusions** The SCADD can be accurately diagnosed by blood tandem mass spectrometry screening combined with urinary organic acid detection and genetic detection. In addition, the pedigree genetic detection provided additional genetic evidence in proband, which upgraded the clinical interpretation conclusion of an unknown mutation to suspected pathogenic mutations. This suggested that the method provided significance reference and new insight for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: Short-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency; DNA Testing; Unknown Mutation

短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)是由于短链酰基辅酶A脱氢酶(short-chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD或ACADS)基因缺陷造成的一种脂肪酸氧化代谢障碍疾病^[1]。近年来随着串联质谱新生儿疾病筛查的广泛开展, 大部分无临床症状SCADD婴幼儿通过新生儿筛查被发现^[2-3]。基因方面, ACADS突变检测是确诊SCADD的金标准。生化方面, 血液中丁酰肉碱(butyrylcarnitine, C4)和尿液中乙基丙二酸(ethylmalonic acid, EMA)升高是本病的主要特点^[3]。C4与EMA可通过新生儿筛查干血片氨基酸及酰基肉碱和尿有机酸谱检测, 但尿中乙基丙二酸升高并非SCADD的特异性改变, 也会出现在戊二酸血症II型和线粒体病种^[4]。因此, 通过血串联质谱筛查配

合尿有机酸检测和基因测定可以对SCADD精准诊断。

1 对象与方法

1.1 病例对象 先证者, 女, 二胎, 孕37周剖宫产, 出生体重2800g, 出生后母乳喂养, 有时吐奶, 大便正常, 因黄疸和严重病毒性感染入院治疗。家族史: 父母非近亲婚配, 身体健康, 同胞哥哥, 9岁, 身体健康; 家族中无类似疾病病史, 否认家族遗传性疾病病史。体格检查: 患儿2个月6天时, 体格检查显示精神反应好, 可竖头片刻; 体重5公斤, 头围39.5厘米, 身长60厘米; 面色发黄, 哭闹时皮肤发花, 下肢及背部散在片状青斑; 余项检查无明显异常。

【第一作者】 于春宇, 女, 主任医师, 主要研究方向: 妇女保健疾病。E-mail: 418977572@qq.com

姜盼盼, 男, 助理研究员, 主要研究方向: 罕见病组学数据分析。E-mail: Jiangpanpan@aonebio.com.cn

【通讯作者】 孙智勇, 男, 副研究员, 主要研究方向: 罕见病机制研究。E-mail: sunzhiyong@aonelab.com.cn

1.2 检测方法

1.2.1 常规检测 新生儿筛查常规三项(PKU, CH, CAH), 血常规, 血生化, 血氨及超声检测。

1.2.2 氨基酸及酰基肉碱谱检测 采集足跟血制备的干血斑滤纸片, 送深圳爱湾医学检验实验室通过串联质谱法(LC-MS/MS)进行氨基酸及酰基肉碱谱检测, 并对可疑患者进行复查确认。

1.2.3 尿有机酸检测 可疑患儿留取新鲜尿液制备尿滤纸片, 送深圳爱湾医学检验实验室通过气相色谱-质谱(GC-MS)检测尿液中有有机酸水平, 并进行复查确认。

1.2.4 基因检测 经医学伦理审核以及患儿法定监护人知情同意, 采集可疑患儿及父母和同胞哥哥外周血2mL, 运用外显子捕获测序技术对先证者及家庭成员的进行基因检测, 按照ACMG遗传变异解读规范进行筛选和注释可疑的突变, 寻求证据, 得出突变的致病性结论。

1.3 治疗与随访 患儿至北京大学第一医院门诊进行复诊, 行药物及饮食干预, 间隔2~3月门诊随访。

2 结果

2.1 可疑患儿常规检测 医院行血常规检测显示中性粒细胞数、中性粒细胞比率、红细胞计数和红细胞压积均下降, 淋巴细胞数、淋巴细胞比率、单核细胞数、单核细胞比率和红细胞体积分布宽均升高, 见表1。血生化检测显示血清总蛋白、球蛋白和血钠偏低, γ -谷氨酰基转肽酶、白/球比例、总胆红素、直接胆红素、直接胆红素、 α -羟丁酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶和血钾均偏高, 见表2。血氨检测38.00(9~47 μ mol/L), 显示正常。新生儿疾病筛查常规三项(PKU、CH、CAH)结果正常, 超声心动图显示房间隔缺损。

表1 血常规报告异常指标

项目		结果	单位	参考值
中性粒细胞数	NEUT#	1.17	$\downarrow$ $10^9/L$	2~7
中性粒细胞比率	NEUT%	14.5	$\downarrow$ %	50~70
淋巴细胞数	LYMPH#	5.15	$\uparrow$ $10^9/L$	1.1~3.2
淋巴细胞比率	LYMPH%	63.5	$\uparrow$ %	20~40
单核细胞数	MONO#	1.12	$\uparrow$ $10^9/L$	0.1~0.6
单核细胞比率	MONO%	13.8	$\uparrow$ %	3~10
红细胞计数	RBC	3.28	$\downarrow$ $10^{12}/L$	3.8~5.2
红细胞压积(%)	HCT	32.1	$\downarrow$ L/L	35~45
红细胞体积分布宽	RDW-CV%	16.8	$\uparrow$ %	11~16

2.4 基因检测 在患儿ACADS基因发现c.164C>T/c.431C>T复合杂合突变, 其中c.164C>T为已知致病突变, c.431C>T为意义未明突变。在父亲ACADS基因检测到c.164C>T杂合突变以及UGT1A1基因c.211G>A杂合突变(Crigler- Najjar综合征), 父亲是c.164C>T突变携带者。在母亲和哥哥ACADS基因检测到c.431C>T杂合突变, 是c.431C>T突变携带者, 见表5。至此, 家系遗传模式确定, 见图1, c.431C>T突变等级也从意义未明升级为疑似致病突变, 父母双方均为ACADS基因致病突变携带者, 导致患儿在ACADS基因形成复合杂合突变, 确诊为短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症。

表5 家系基因检测结果

亲缘关系	基因	染色体位置	转录本	核苷酸变化	氨基酸变化	基因型	群体频率	致病性	疾病/表型
父亲	UGT1A1	2:234669144	NM_000463.2	c.211G>A	p.Gly71Arg	Het	0.152	PAT	2. Crigler-Najjar综合征[AR]
	ACADS	12:121164946	NM_000017.2	c.164C>T	p.Pro55Leu	Het	9.24E-04	PAT	短链乙酰辅酶A脱氢酶缺乏症[AR]
先证者	ACADS	12:121164946	NM_000017.2	c.164C>T	p.Pro55Leu	Het	9.24E-04	PAT	短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症[AR]
	ACADS	12:121175229	NM_000017.2	c.431C>T	p.Thr144Ile	Het	1.16E-04	LP	短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症[AR]
哥哥	ACADS	12:121175229	NM_000017.2	c.431C>T	p.Thr144Ile	Het	1.16E-04	LP	短链乙酰辅酶A脱氢酶缺乏症[AR]
母亲	ACADS	12:121175229	NM_000017.2	c.431C>T	p.Thr144Ile	Het	1.16E-04	LP	短链乙酰辅酶A脱氢酶缺乏症[AR]

表2 血生化检测异常指标

项目	结果	参考值
总蛋白	45.30 $\downarrow$	55~85g/L
球蛋白	10.04 $\downarrow$	20~33g/L
白/球比例	3.51 $\uparrow$	1.2~2.4
γ -谷氨酰基转肽酶	52.00 $\uparrow$	7~45IU/L
总胆红素	187.10 $\uparrow$	1.7~17.1 μ mol/L
直接胆红素	7.80 $\uparrow$	0~7 μ mol/L
间接胆红素	179.30 $\uparrow$	0~15 μ mol/L
α -羟丁酸脱氢酶	226.00 $\uparrow$	72~220IU/L
肌酸激酶同工酶	27.00 $\uparrow$	0~25IU/L
钾	5.70 $\uparrow$	3.5~5.3mmol/L
钠	136.00 $\downarrow$	137~147mmol/L

2.2 氨基酸及酰基肉碱谱检测 血串联测定结果显示丁酰肉碱(C4)及丁酰肉碱/乙酰肉碱(C4/C2), 丁酰肉碱/丙酰肉碱(C4/C3)比值升高, 见表3; 提示可能为短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症, 异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症或乙基丙二酸尿症, 建议尿液有机酸分析, 必要时基因分析进一步病因检查。

2.3 尿有机酸检测 串联质谱结果显示乙基丙二酸-2特异性指标倍数偏高, 见表4。考虑短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症或乙基丙二酸脑病; 建议联系家长进行基因分析, 进一步确认病因。

表3 酰基肉碱谱检测

项目	第一次		复查		复查	
	结果	参考值	结果	参考值	结果	参考值
C4	1.11	0.06-0.50	$\uparrow$ 1.21	0.06-0.50	$\uparrow$ 1.31	0.06-0.50
C4/C2	0.07	0.00-0.03	$\uparrow$ 0.15	0.00-0.03	$\uparrow$ 0.16	0.00-0.03
C4/C3	0.88	0.02-0.40	$\uparrow$ 2.04	0.02-0.40	$\uparrow$ 2.03	0.02-0.40

注: C4:丁酰肉碱; C3:丙酰肉碱; C2:乙酰肉碱

表4 尿有机酸谱检测

项目	第一次		复查	
	结果	参考值	结果	参考值
乙基丙二酸-2	7.46	0.00-7.45	$\uparrow$ 37.14	0.00-7.45

2.5 治疗与随访 患儿予以左卡尼汀(0.5g/d)、伊可新(1粒/d)、复合维生素B(1粒/d)、维生素B2(10mg/d)、整肠生(0.25g/d)等对症支持治疗, 正常喂养。母亲予以爱乐维或金施尔康(1粒/d)和左卡尼汀(0.5g/d)口服。3个月复诊, 患儿智力、运动正常, 肌张力正常, 但有营养不良、贫血、缺铁等情况, 另外给患儿和母亲予以蛋白琥珀酸铁补充用于改善相应, 嘱其定期对方复查。至此, 使用贯穿组学技术对患儿实现精准诊疗并得到及时干预和良好预后, 疾病诊断流程, 见图2。

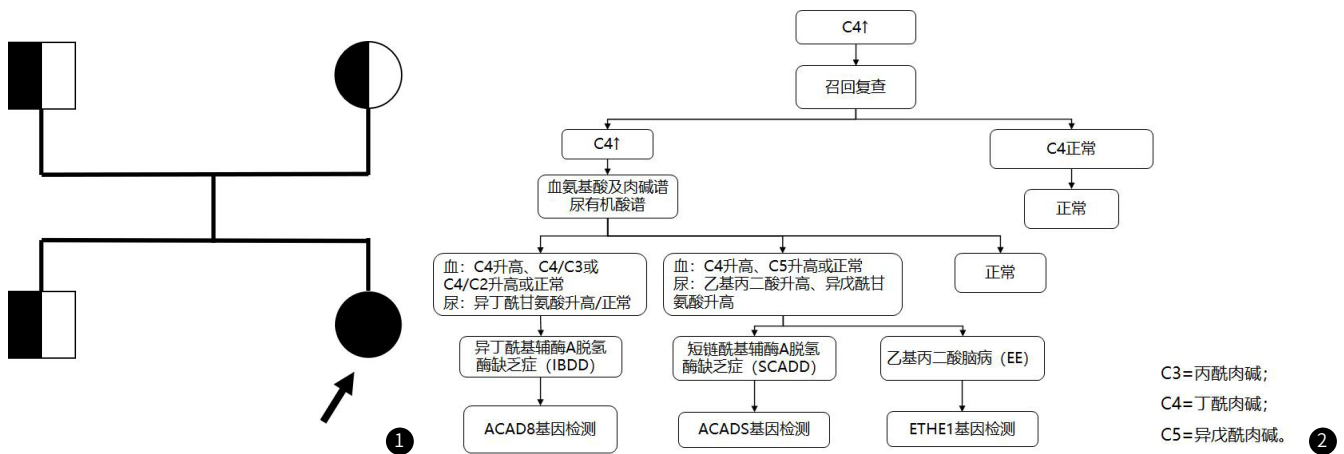


图1 遗传模式。图2 SCADD诊断流程。

3 讨论

短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(SCADD)临床症状缺乏特异性,从婴儿期的致命失代偿性代谢性酸中毒到无症状个体均存在,严重程度不一。目前已报道患者中,有症状和无症状病例各占50%左右。对于有症状患者,不同发病年龄会出现不同的临床表现。新生儿期SCADD以肌张力低下和黄疸异常为主要共同特征;早发型患者的临床症状比较复杂,包括发育迟滞、肌张力下降、癫痫、低血糖、喂养困难、呕吐等各种症状;晚发型SCADD患者通常出现在儿童期或青少年期,大多伴有神经系统症状,包括发育迟缓、癫痫发作、畸形和自闭症等。随访中发现,与无症状患者相比,有症状患者的预后情况较差,其中约40%表现出语言、运动技能迟缓和智力发育障碍^[5-7]。本例患儿出生临床表现正常,但在遗传代谢性疾病筛查过程中发现酰基肉碱谱(C4、C4/C2、C4/C3)指标异常,临床怀疑存在遗传代谢病的可能性,随即对其进行病因诊断。

在我国仅有部分地区将此病列入新生儿疾病常规筛查项目,筛查指标没有完全涵盖血酰基肉碱和尿有机酸及基因测定。新生儿遗传代谢病筛查检测到C4, C4/C3, C4/C2指标异常,这3个指标异常会提示至少3种疾病,分别为异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症,乙基丙二酸脑病,短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症^[16]。通过进一步行尿液有机酸谱测定乙基丙二酸指标异常才能排除异丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症。至此,对患者再行ACADS基因测定,完成短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症精准诊断。但美国也曾报道过1例SCADD患儿血C4和尿乙基丙二酸含量均在正常范围内,通过基因分析检测到c.625G>A/c.511 C>T复合杂合突变,进而确诊为SCADD[8]。如果在新生儿筛查阶段进行氨基酸及酰基肉碱谱和基因联合筛查,可以降低漏筛,漏诊的情况。

短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(SCADD)治疗尚无统一共识,目前文献报道中大部分病例治疗的主要通过改善临床症状,低脂饮食,可适当补充肉碱或维生素B2(核黄素),避免长时间禁食^[9-12]。急性发作期,可静脉给予10%葡萄糖溶液,速率为8~10mg/(kg·min)或者口服葡萄糖液一直分解代谢^[13]。对于补充肉碱治疗一直存在争议,通过摄入左旋肉碱增加C4代谢,减少尿EMA排出的可行性及有效性仍需被证实^[14]。本例患儿由于处在新生儿哺乳期,因此在治疗中不仅针对患儿采取了补充肉碱、核黄素等方式,还给予母亲肉碱等补充用以改善患儿的症状,取得了较好的效果。

参考文献

- [1] Shirao K, Okada S, Tajima G, et al. Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. Hum Genet, 2010, 127: 619-628.
- [2] 孙英梅, 于春冬, 王彩娟, 等. 新生儿短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症4例临床特征及基因突变分析 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39 (11): 1574-1577
- [3] Niels G, Winter V S, Corydon M J, et al. Identification of four new mutations in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) gene in two patients: One of the variant alleles, 511C>T, is present at an unexpectedly high frequency in the general population, as was the case for 625G>A, together conferring susceptibility to ethylmalonic aciduria [J]. Hum Mol Genet, 1998, 7 (4): 619-627.
- [4] 谭建强, 陈大字, 李哲涛, 等. 中、短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症患儿临床特点分析及基因突变研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18 (10): 7.
- [5] Jethava R, Ficicoglou C. Clinical outcomes of infants with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD) detected by newborn screening [J]. Mol Genet Metab, 2008, 95 (4): 241-242.
- [6] Pedersen C B, Kølvrå S, Kølvrå A, et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCADD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level [J]. Human Genetics, 2008; 124 (1): 43-56.
- [7] Nagan N, Kruckeberg K E, Tauscher A L, et al. The frequency of short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene variants in the US population and correlation with the C4-acylcarnitine concentration in newborn blood spots [J]. Mol Genet Metab, 2003, 78 (4): 239-246.
- [8] 姬辛娜, 毛莹莹, 高志杰, 等. 短链酰基辅酶A脱氢酶缺陷综合征一家系临床表型及基因突变分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18 (8): 43-48.
- [9] 黄新文, 张玉, 杨建滨, 等. 短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症新生儿筛查、临床特征及基因突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54: 927-930.
- [10] Jiang M Y, Liu L, Peng M Z, et al. First case report of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in China [J]. J Pediatr Endocr Met, 2012, 25 (7-8): 795-797.
- [11] Kiykim E, Zeybek C A, Zubarioglu T, et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders [J]. Autism Res, 2016, 9 (2): 217-223.
- [12] Park K, Ko J M, Jung G, et al. A case of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening [J]. J Korean Soc Inher Metab Dis, 2015, 15 (1): 40-43.
- [13] Dessein A F, Fontaine M, Joncquel-Chevalier C, et al. Fluxomic evidence for impaired contribution of short-chain acyl-CoA dehydrogenase to mitochondrial palmitate beta-oxidation in symptomatic patients with ACADS gene susceptibility variants [J]. Clin Chim Acta, 2017, 471: 101-106.
- [14] 顾学范. 临床遗传代谢病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 142-144.
- [15] 李南楠, 黄晓露, 陈洁, 等. 以黄疸为首发症状中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症1例报告 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28 (9): 880-881.
- [16] 黄新文, 张玉. 脂肪酸氧化代谢病新生儿筛查 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34 (1): 11-14.

(收稿日期: 2022-04-18)

(校对编辑: 阮 靖)