

· 论著 ·

OTC基因新变异致鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷病1例报告*

闫红芳¹ 李 蒙² 蔡香然³ 邓 梅¹ 宋元宗¹

1.暨南大学附属第一医院儿科 (广东 广州 510630)

2.广东省妇幼保健院新生儿科 (广东 广州 511400)

3.暨南大学附属第一医院医学影像中心 (广东 广州 510630)

【摘要】目的 报告1例鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷病(ornithine transcarbamylase deficiency,OTCD)患儿的临床及分子遗传学特点,为本病诊疗提供参考。**方法** 回顾性分析一例OTCD患儿临床和实验室资料。**结果** 患儿女性,1岁6月,因“反复呕吐伴烦躁不安4月余”就诊。查体发现双下肢张力减退,双侧膝关节反射亢进,双侧踝阵挛阳性。血生化谷丙转氨酶、谷草转氨酶及血氨升高,尿液有机酸分析显示尿嘧啶、乳酸和4-羟基苯乳酸水平升高。遗传学分析在患儿OTC基因检出c.612_614del (p.Ile204del)新生变异,结合 ACMG标准判断该变异具有致病性。经限制蛋白质摄入、精氨酸、瓜氨酸和苯甲酸钠等治疗后患儿病情控制仍不理想,于2岁时进行肝移植治疗,移植后患儿肝功能和血氨恢复正常。**结论** 本文通过临床和遗传学研究,发现1个OTC新变异c.612_614del,确诊了一例OTCD患儿,为本病确诊和遗传咨询提供了遗传学标记物,同时为临床和实验室特征的科学认识积累了资料。

【关键词】 尿素循环障碍;新变异;鸟氨酸氨甲酰基转移酶;X连锁遗传;高氨血症**【中图分类号】** R72**【文献标识码】** A**【基金项目】** 广州市科技计划项目(202201020088)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.001

Late-onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency Caused by a Novel Variant of the OTC Gene: A Case Report*

YAN Hong-fang¹, LI Meng², CAI Xiang-ran³, DENG Mei¹, SONG Yuan-zong¹.

1.Department of Pediatrics,the First Affiliated Hospital of Jinan University,Guangzhou 510630,Guangdong Province,China

2.Department of Neonatology, Guangdong Women and Children Hospital,Guangzhou 511400,Guangdong Province,China

3.Department of Medical Imaging Center, the First Affiliated Hospital of Jinan University,Guangzhou 510630,Guangdong Province,China

Abstract: Objective This study aimed to report the clinical and molecular genetic characteristics of a patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), so as to help reference for the diagnosis and treatment of the disease. **Methods** The clinical and laboratory data of a pediatric patient with OTCD were retrospectively analyzed. Results: The patient was a female aged 1 year and 6 months with the complaint of "recurrent vomiting and restlessness over 4 months". Physical examination revealed bilateral hypotonia of the lower limbs, hyperreflexia of the knees, and clonus of the ankles. Laboratory analysis revealed elevated levels of serum ammonia as well as transaminases. On urinary organic acids analysis, a large quantity of uracil, orotate and 4-hydroxyphenyllactate was detected. The patient was heterozygous for the de novo variant c.612_614del(p. Ile204del) in the OTC gene, which was evaluated "pathogenic" according to the ACMG standard and guideline. OTCD was diagnosed, and uptake restriction of proteins and oral administration of arginine, arginine citrulline and sodium benzoate were given. However, the response of the patient was not promising, and hence liver transplantation was underwent at her age of 2 years. As a result, the liver function and blood ammonia returned to normal. **Conclusion** Through clinical and genetic research, this study identified a novel OTC variant c.612_614del in a patient with OTCD. The findings provided genetic markers for the diagnosis of OTCD and genetic counseling in the affected family, and accumulated data for the scientific understanding of the clinical and laboratory characteristics of this disease.

Keywords: Urea Cycle Disorder; Novel Variant; Ornithine Transcarbamylase; X-linked Inheritance; Hyperammonemia

尿素循环障碍(urea cycle disorders,UCD)指因参与尿素循环的酶和转运蛋白功能或结构缺陷引起的,导致氨无法通过尿素循环途径转化为尿素并排出体外,从而使血液中氨升高并引起一系列临床表现的一组遗传代谢病。尿素循环过程参与的酶和转运蛋白有N-乙酰谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthase,NAGS)、氨甲酰磷酸合成酶I(carbamoyl phosphate synthase I,CPS1)、鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase,OTC)、精氨酸代琥珀酸合成酶(arginosuccinate synthase,ASS)、精氨酸代琥珀酸裂解酶(arginosuccinate lyase,ASL)、精氨酸酶1(arginase 1,ARG1)及碳酸酐酶Va(carbonic anhydrase Va,CAVA)等八种酶,以及鸟氨酸转运体(ornithine transporter,ORNT1)和希特林蛋白(citrin protein, CITRIN)两种氨基酸转运蛋白^[1]。其中最常见UCD类型是鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷病(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD),鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷病(OTCD)是由OTC基因变异引起。人类基因组突变数据库(HGMD)中已记录了超过540种OTC基因

的变异种类,包括错义、无义、剪接位点、缺失和罕见的启动子变异等^[2-3]。OTCD发生于不同的年龄,部分患者起病隐匿。尤其是晚发型患者中病程呈间歇、缓慢进行,导致反复频繁高氨血症发作,这种情况可能会对生长和智力发育方面造成影响。因此,及时发现并早期干预治疗这种疾病至关重要。随着分子遗传学技术的临床应用,2013年以来国内文献中本病报道量有增多趋势^[4-5],但该病作为一种罕见病,其临床、实验室特征和治疗经验,仍需进一步的积累。本文报道一例OTC基因新生变异引起的晚发型OTCD患儿的临床和分子遗传学特征,为本病诊疗提供参考。

1 资料与方法

患儿,女性,1岁6月龄,因“反复呕吐伴烦躁不安4月余”就诊。家属诉患儿1岁2月龄时因烦躁不安伴呕吐在当地医院住院治疗,期间发现血氨升高达211.6μmol/L(参考范围9-30 μmol/L),谷草转氨酶883U/L(参考范围70-40 U/L),谷丙转氨酶1561U/L(参考范围13-35 U/L)。尿气相色谱-质谱分析显示尿

【第一作者】闫红芳,女,在读硕士,主要研究方向:儿科。E-mail: 13571955365@163.com

【通讯作者】宋元宗,男,主任医师,主要研究方向:小儿遗传性肝病。E-mail: songyuanzong@vip.tom.com

嘧啶、乳酸和4-羟基苯乳酸升高。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)显示双侧额叶、颞叶、岛叶、顶叶皮层肿胀,桥脑及胼胝体压部亦可见斑片状模糊信号影;磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy,MRS)显示左额叶病变区Cho峰升高,NAA峰下降(见图1)。诊断考虑UCD,予低蛋白饮食和精氨酸降血氨治疗20天后,病情好转出院。之后患儿仍反复出现烦躁及呕吐症状,为进一步诊治,而至我院儿科就诊。

患儿为G4P2,胎龄39周,顺产出生,出生体重3.3公斤(+0.2SD),身长50.8cm(+0.8SD)。母孕期无异常,出生时无窒息史。有一姐姐,现8岁,平素体健。患儿否认遗传性或神经系统疾病的家族史。

查体:体温36.2℃,心率124bpm,血压105/56mmHg,体重9.5kg(-0.1SD),身高79cm(+0.15SD),头围46cm。神志清楚,双侧瞳孔无异常,颈软。三凹征阴性,双肺呼吸音对称,未闻及异常啰音,心音有力,律齐,心脏听诊无异常杂音。腹触软,无腹肌紧张,肝肋下1.5cm,质软,脾不大,肠鸣音可。双下肢肌张力减退,双侧膝关节反射亢进,双侧踝阵挛阳性,Gordon征、双侧Babinski征、Oppenheim征等病理反射及脑膜刺激征均阴性。

2 结果

实验室检查:血气分析pH 7.6(参考范围7.35-7.45),PO₂ 121 mmHg(83-103 mmHg),PCO₂ 23 mmHg(35-45 mmHg),

乳酸5.4mmol/L(0.36-0.75 mmol/L),HCO₃⁻21 mmol/L(21-27 mmol/L),碱剩余0.6 mmol/L(-3-+3 mmol/L),提示存在呼吸性碱中毒。肝功能:丙氨酸氨基转移酶 363 U/L(13-35 U/L),门冬氨酸氨基转移酶 124U/L(70-40 U/L),总蛋白56g/L(65-85 g/L),白蛋白35g/L(45-85 g/L)。急诊血氨179μmol/L(9-30μmol/L)。血糖、电解质、凝血功能及心肌酶谱等均未见异常。具体实验室数据见表1和2。

根据患儿临床表现和实验结果,高度疑诊UCD。为进一步明确具体病因,经我院医学伦理委员会审批及患儿父母签署知情同意后,采集患儿及其父母的血液标本,提取DNA后通过高通量测序查找可能遗传学病因,并采用Sanger测序验证阳性结果。结果发现,患儿为OTC基因变异c.612_614del(p.Ile204del)的杂合子,父母及姐姐OTC基因型均为野生型(见图2)。结合临床、生化和分子遗传学发现,患儿OTCD病因诊断明确。

病因诊断明确后予以低蛋白质饮食,同时补充瓜氨酸及精氨酸0.5g/(kg·d),静滴葡萄糖保证能量充足,避免内源性蛋白质分解,并口服苯甲酸钠减少氨蓄积。经治疗10天后复查血氨降至76μmol/L,无呕吐及神经系统异常表现,病情稳定出院。但出院后高氨血症反复发作,一度升高至360μmol/L,出现嗜睡、烦躁不安等神经系统症状。两岁时接受肝移植手术,之后血氨和肝功能恢复正常(见表2)。目前患儿已经随访至4岁,不需要高蛋白饮食限制,生活和学习质量明显提高。

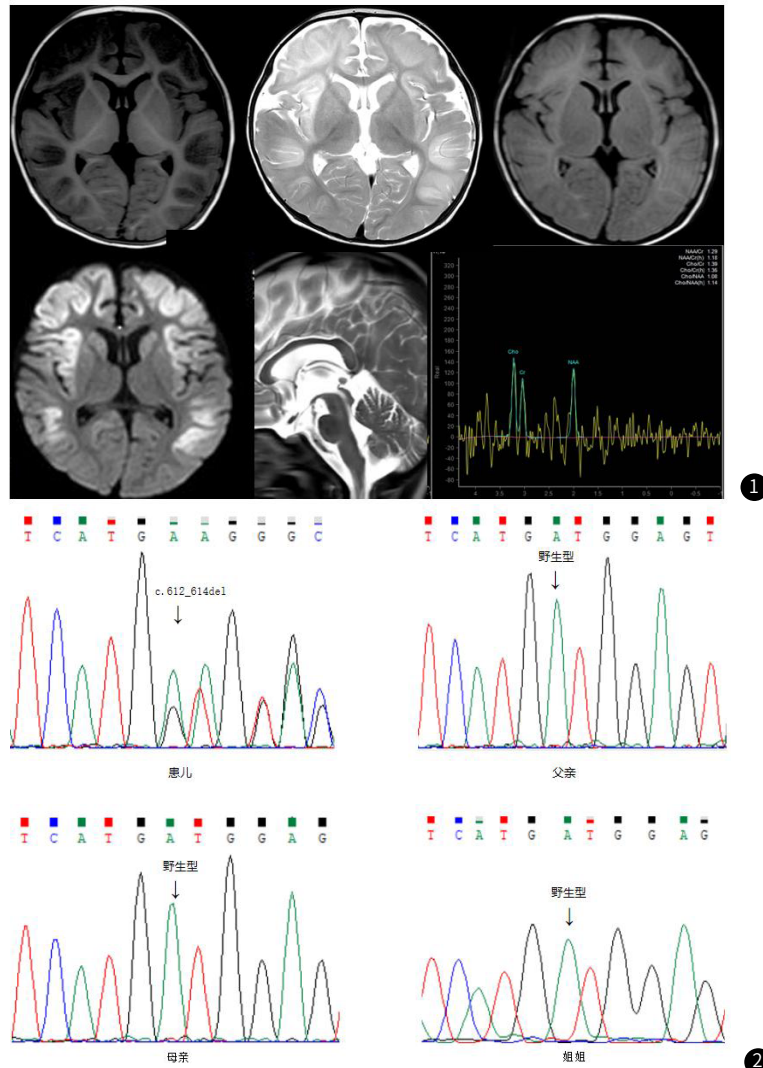


图1 颅脑磁共振成像及磁共振波谱结果 (图1A)轴位T₁WI, (图1B)轴位T₂WI, (图1C)轴位FLAIR, (图1D)轴位DWI和(图1E)矢状T₂WI显示双侧额叶、颞叶、岛叶、顶叶皮层肿胀,呈T₁WI低信号、T₂WI高信号,FLAIR上信号不高,DWI上弥散受限呈明显高信号;桥脑及胼胝体压部亦可见斑片状模糊T₂WI高信号影;(图1F)MRS显示左额叶病变区Cho峰升高,NAA峰下降,Cho/NAA比值为1.08。**图2** 患儿及其父母姐姐OTC基因Sanger测序图 患儿OTC基因检出c.612_614del杂合变异,父母及其姐姐均为野生型。

表1 患儿实验室血气分析检查结果

实验室指标(参考范围)	第一次住院(月龄)		第二次住院(月龄)		肝移植后(月龄)
	14月	14.5月	16月	16.5月	
pH(7.35-7.45)	7.47	7.42	7.6	7.44	7.3
PO ₂ (83-103mmHg)	120	106	121	64	109
PCO ₂ (35-45mmHg)	24	33	23	35	38
Bicarbonate					
(21-27mmol/L)	17.5	18	21.2	22	23
BE(-3-+3mmol/L)	-5	-3	-3	-4	2
LAC(0.36-0.75mmol/L)	5.4	2.3	3.4	3.9	0.7
pH酸碱值; PCO ₂ 二氧化碳分压; PO ₂ 氧分压; Bicarbonate碳酸氢根; BE剩余碱; LAC乳酸。					

表2 患儿实验室生化检查结果

实验室指标 (参考范围)	第一次住院(月龄)		第二次住院(月龄)		肝移植后(月龄)
	14月	14.5月	16月	16.5月	
AST(7-40U/L)	322	883	124	105	17
ALT(13-45U/L)	344	1561	363	308	32
GGT(7-45U/L)	12	41	25	25	34
ALP(35-390U/L)	206	366	431	285	170
TP(65-85g/L)	55.9	66.7	60.8	61	65
ALB(40-55g/L)	35.3	41.4	39.4	39.4	40
GLB(20-40g/L)	20.6	25.6	21.4	21.6	25
TBIL(2-17μmol/L)	14.4	-	20.55	-	17.1
DBIL(2-14μmol/L)	12	-	17.5	-	6.5
IBIL(0-6μmol/L)	2.4	-	3.05	-	11.4
TBA(0-10μmol/L)	38	30	115	23	20
Ammomia					
(9-30μmol/L)	179.4	211.6	179	76	54

ALT丙氨酸氨基转移酶; AST 门冬氨酸氨基转移酶; GGT γ-谷氨酰转肽酶; ALP碱性磷酸酶; TP 总蛋白; ALB 白蛋白; GLB 球蛋白; TBIL 总胆红素; DBIL结合胆红素; IBIL 非结合胆红素; TBA总胆汁酸; Ammonia血氨。

3 讨论

作为一种X连锁遗传疾病^[6], OTCD由位于X染色体上p21.1的OTC基因有害变异引起^[7]。人类OTC基因是由10个外显子和9个内含子构成, 编码产物OTC只在肝脏和肠黏膜中表达, 含有354个氨基酸残基^[8]。OTC的功能是促进鸟氨酸、氨甲酰磷酸生成瓜氨酸, 然后被转运至细胞质参与代谢生成精氨酸和尿素。由于OTC基因异常, 患者OTC酶活性降低或丧失, 氨甲酰基转移给鸟氨酸形成瓜氨酸的生化反应过程被阻, 导致尿素循环这一途径障碍, 导致血氨、谷氨酰胺升高, 瓜氨酸水平降低等生化异常, 在OTCD 患儿中, 肝细胞线粒体内会积聚大量甲酰磷酸, 可能激活嘧啶代谢途径, 增加尿液中乳清酸的生成和排泄^[9]。高氨血症会导致患者出现恶心、呕吐和厌食等消化系统症状, 以及嗜睡、烦躁和行为异常等神经系统异常表现, 严重的患者可能会出现抽搐、意识障碍、昏迷、呼吸困难和肌无力等症^[10]。

根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics,ACMG)指南和标准变异致病性分类指南^[11], 本文患儿检出的OTC变异c.612_614del为致病性变异。该变异在父母标本中未检出, 属于新生变异(strong evidence of pathogenicity, PS2); 在外显子测序项目(Exome Sequencing Project, ESP)数据库、千人数据库及美国国家生物技术信息中心(The National Center for

Biotechnology Information)中也未收录(moderate evidence of pathogenicity, PM2); 该变异造成密码子缺失从而导致蛋白质长度的变化(PM4); 此外, 据PolyPhen-2 及SIFT软件预测该变异可能是致病的(supporting evidence of pathogenicity, PP3); 患者存在高氨血症和尿嘧啶升高等生物化学变化, 符合OTCD代谢异常特征(PP4)。新变异有1个PS证据+ 2个PM证据+2个PP依据, 可确认为致病性变异, 患儿OTCD诊断明确。

OTCD患者的临床表现差异很大, 临床表现的严重程度与酶缺乏水平相关, 根据发病时间, 本病可分为新生儿型(出生后≤28天)和晚发型(出生后>28天)。OTC的催化功能基本完全丧失的患者通常在新生儿期发病, 临床症状主要是嗜睡、喂养困难、昏睡、呼吸急促、肌张力减退, 急性新生儿脑病, 甚至呼吸衰竭等症^[12]。OTC变异只是导致酶与底物的亲和力降低或结构稳定性降低的患者发病较晚, 可能引起呕吐、嗜睡、烦躁易怒、发育迟缓等症。本文患者发病较晚, 被归类为晚发型OTCD。

不同性别OTCD患儿发病时间及临床症状存在明显差异。作为一种X染色体连锁遗传病, 女性患者通常为OTC基因变异杂合子, 而男性为半合子, 主要发病在新生儿期, 病情往往比较严重。本病杂合子女性患者表型复杂, Yorifuji 等人^[8]分析了一位缺乏临床表现母亲及其两位OTCD表现严重的女儿的四周血白细胞和肝细胞X失活模式, 发现外周血白细胞的X失活几乎是随机的, 并且与疾病表型没有相关性; 而肝脏的X失活与疾病表型相关, 且在同一肝脏内不同位置肝组织X失活的程度也有很大差异。肝脏OTC酶失活程度不等, 因此大多数女性患者表型不一, 使得女性晚发型OTCD的诊断非常具有挑战性。此外, 环境因素也在女性杂合子病情中发挥重要作用, 感染、发热和过量的蛋白质摄入会导致OTCD, 即使接触到某些有机化学物质, 如驱蚊剂、家庭园艺肥料或杀虫剂也可能导致OTCD。

OTCD的一个主要特点是血氨水平升高, 其血氨异常持续时间以及血氨升高水平决定临床症状的严重程度。急性高氨血症表现为呕吐、嗜睡, 抽搐、反应差、弥散性血管内凝血、昏迷, 乃至死亡; 慢性高氨血症主要以生长发育延迟、智力和运动发育异常、肝功能障碍为主要症^[13]。研究显示, 当血氨小于100 μmol/L时, 患者与常人无异; 血氨波动在100~200 μmol/L之间时, 部分患者出现兴奋或抑郁、呕吐、厌食, 还可能表现为行为异常等; 当血氨达到200 μmol/L, 患者可能会经历癫痫发作、嗜睡、精神错乱和轻度昏迷; 血氨超过400 μmol/L, 会导致呼吸困难、昏迷, 致残或致死。随着血氨水平的持续升高, 中枢神经系统会发生永久性的损害, 血氨>360μmol/L的患者预后较差^[14-15]。本例患儿血氨峰值高达360μmol/L, 可能由于及时行肝移植手术治疗, 术后随访未发现中枢神经系统不可逆损害。

OTCD主要依据临床表现、生化检测、尿气相色谱质谱分析^[16]和血串联质谱的结果做出临床判断, 确诊则需要完善基因检测。在出现不明原因呕吐、行为异常和神经系统症状的患者中, 高氨血症、血瓜氨酸水平低而尿乳酸排泄增加等生化改变强烈提示OTCD^[15]。本病患者肝损伤常见, 表现为血清转氨酶水平升高, 凝血功能障碍。急性期患者常见弥漫性脑水肿, 严重者可发生脑疝及梗死样表现, 特别是基底节区损害明显。慢性高氨血症患者常以脱髓鞘病变和进行性脑萎缩为主^[17]。本文患者以反复呕吐伴烦躁不安为主要临床表现, 实验室检测高氨血症反复发作, 伴ALT和AST水平升高; 尿气相色谱-质谱法分析发现大量尿嘧啶、乳酸和4-羟基苯乳酸; 头颅MRI显示双侧顶叶岛叶、额叶、颞叶皮层肿胀, 桥脑及胼胝体压部亦可见斑片状模糊信号影, 符合OTCD临床和辅助检查特点。

OTCD治疗目的是减少体内氨的产生和蓄积, 急性期可以通过限制蛋白质摄入, 补充精氨酸和瓜氨酸等减少氨的产生。并应用促进氨的排泄药物, 如苯甲酸钠、苯丁酸钠等促进氨的排出, 但同时给予碳水化合物、脂肪等营养支持, 以提供满足生长代谢所需的能量需求。如果血氨超过500μmol/L或持续超过400μmol/L、以及血氨> 250 ~ 500快速增加和/或如果患者有脑

(下转第6页)

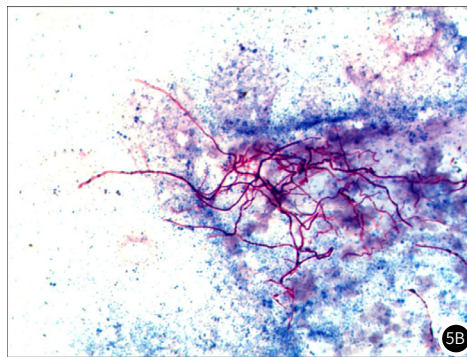


图5A 显示巧克力培养基上可见白色、凸起的粗糙菌落；图5B 涂片弱抗酸染色阳性，可见细丝状分枝，菌丝呈90°生长。

参考文献

- [1] 黄元平, 赵艳飞, 林杉, 等. 肺诺卡菌病合并皮肤诺卡菌病1例并文献复习[J]. 吉林医学, 2016, 37(6): 1566-1567.
- [2] 刘学花, 李玲. 肺诺卡菌病最新诊治进展[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(6): 461-464.
- [3] 王晓玲, 方凯, 吴嘉雯, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并奴卡菌感染三例临床及影像学分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(20): 2594-2599.
- [4] 赵嘉英, 唐福林. 系统性红斑狼疮合并播散性鼻疽奴卡菌感染一例报告[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2008, 2(4): 312-313.
- [5] 朱勤, 金钦阳, 郑素洁, 等. 激素和(或)免疫抑制剂致免疫功能受损合并奴卡菌病8例[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 273-276.
- [6] 王澎, 杨健, 徐英春. 新型隐球菌合并鼻疽奴卡菌皮肤感染1例报道[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 6(6): 365-367.
- [7] Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, et al. Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter european case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2016; 63(3): 338-345.
- [8] Michael H Woodworth, Jennifer L Saullo, Paul M Lantos, et al. Increasing nocardia incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(3): 347-354.
- [9] Rodriguez-Nava V, Durupt S, Chyderiotis S, et al. A French multicentric study and review of pulmonary Nocardia spp. in cystic fibrosis patients[J]. Med Microbiol Immunol, 2015, 204(4): 493-504.
- [10] Lianmin Bao, Heping Lin, Ling Dong, et al. Imaging findings of pulmonary nocardiosis mimicking bronchiectasis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(3): 278-280.
- [11] Rhofir Y, Zahraoui R, Tiress N, et al. Pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients: about 2 cases[J]. Pan Afr Med J, 2017, 27: 149.
- [12] Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, et al. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients[J]. Pol J Radiol. 2015; 80: 13-17.
- [13] Sato H, Okada F, Mori T, et al. High-resolution computed tomography findings in patients with pulmonary nocardiosis[J]. Acad Radiol. 2016, 23(3): 290-296.
- [14] 陈玉, 杨强, 畅怡, 等. 皮疽奴卡菌肺部感染3例报道并文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(10): 744-748.
- [15] 王育英, 曹敬荣, 张丽丽, 等. 肺鼻疽奴卡菌病并发多发脑脓肿的病原学鉴定与临床分析[J]. 中华实验和临床感染杂志(电子版), 2016, 10(5): 639-642.
- [16] Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. 1995-2004年美国抗生素耐药的奴卡菌[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 151.
- [17] Uhde KB, Pathak S, McCullum I Jr, et al. 1995-2004年美国抗生素耐药的奴卡菌[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 151.
- [18] Tremblay L, Thibert I, Alarie, et al. Nocardiosis in quebec, Canada, 1988-2008[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(5): 690-696.
- [19] Yanwen Jiang, Aiben Huang, Qihong Fang. Disseminated nocardiosis caused by Nocardia otitidiscaviarum in an immunocompetent host: A case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3339-3346.
- [20] Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, et al. Manifestations and outcomes of nocardia infections: comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients[J]. Medicine (Baltimore) . 2018, 97(40): e12436.

(收稿日期: 2024-01-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(上接第3页)

病者，应考虑高效性血液透析或血浆置换^[18]。稳定期需定个体化治疗方案，远期控制目标是将血氨降至80μmol/L以下，保持代谢环境稳定，减少持续高血氨对神经系统的长期损害，并满足患者发育所需的营养需求^[1]。药物和饮食反应不佳者，考虑肝移植治疗^[19]。本例患儿在药物控制不佳情况下行肝移植手术，之后在未限制饮食状态下也未见高氨血症发作，生活及学习质量明显改善。

本文通过临床和遗传学研究，发现了1个OTC新变异c.612_614del，确诊了一例OTCD患儿，为OTCD确诊和遗传咨询提供了遗传学标记物，同时为临床和实验室特征的科学认识积累了资料，对本病诊治具有一定参考价值。

参考文献

- [1] 陈哲晖, 董慧, 黄新文, 等. 尿素循环障碍的三级防控专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 725-730.
- [2] Sen K, Anderson A, Whitehead M T, et al. Review of multi-modal imaging in urea cycle disorders: the old, the new, the borrowed, and the blue[J]. Frontiers in Neurology, 2021, 12: 632307.
- [3] Hertzog A, Selvanathan A, Halligan R, et al. A serendipitous journey to a promoter variant: The c. - 106C > A variant and its role in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency[J]. JIMD Reports, 2022, 63(4): 271-275.
- [4] 王海军, 王琪, 李东晓, 等. 迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症8例临床表现及OTC基因分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(5): 360-364.
- [5] Shao Y, Jiang M, Lin Y, et al. Clinical and mutation analysis of 24 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Clinical Genetics, 2017, 92(3): 318-322.
- [6] Ricciuti F C, Gelehrter T D, Rosenberg L E. X-chromosome inactivation in human liver: confirmation of X-linkage of ornithine transcarbamylase. [J]. American Journal of Human Genetics, 1976, 28(4): 332-338.
- [7] Lindgren V, de Martinville B, Horwich A L, et al. Human ornithine transcarbamylase locus mapped to band Xp21.1 near the duchenne muscular dystrophy locus[J]. Science, 1984, 226(4675): 698-700.

- [8] Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, et al. X-inactivation pattern in the liver of a manifesting female with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency[J]. Clinical Genetics, 1998, 54(4): 349-353.
- [9] 楚晓云, 孙祎璐, 颜崇兵, 等. 新生儿尿素循环障碍5例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(4): 266-271.
- [10] Peng M Z, Li X Z, Mei H F, et al. Clinical and biochemical characteristics of patients with ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Clinical Biochemistry, 2020, 84: 63-72.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, 2015, 17(5): 405-424.
- [12] Mukhtar A, Dabbous H, El Sayed R, et al. A novel mutation of the ornithine transcarbamylase gene leading to fatal hyperammonemia in a liver transplant recipient: adult LDLT from asymptomatic donor with OTCD[J]. American Journal of Transplantation, 2013, 13(4): 1084-1087.
- [13] 袁远宏, 张慧, 肖政辉, 等. 同卵双胞胎迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症病例分析并文献复习[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(7): 7-10.
- [14] Summar M L, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonemic episodes[J]. Acta Paediatrica, 2008, 97(10): 1420-1425.
- [15] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019, 42(6): 1192-1230.
- [16] 杨江涛, 曹伟宏, 田国力, 等. 气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸检测专家共识[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(8): 1-5.
- [17] Takanashi J, Ichi, Barkovich A J, Cheng S F, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders[J]. American Society of Neuroradiology, 2003, 24(6): 1184-1187.
- [18] 孔元原, 韩连书, 杨艳玲, 等. 鸟氨酸氨甲酰基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.
- [19] 周光鹏, 朱志军, 孙丽莹, 等. 活体肝移植治疗鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症3例报告及文献复习[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(6): 824-826.

(收稿日期: 2024-03-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)