

· 论著 ·

1例父源性3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症的临床特点及家系分析*

陈燕茹^{1,2} 苏雅君³ 林壹明² 林卫华^{2,4,*}

1.福建医科大学研究生院(福建 福州 350000)

2.泉州市妇幼保健院·儿童医院新生儿疾病筛查中心(福建 泉州 362000)

3.泉州市妇幼保健院·儿童医院儿童保健科(福建 泉州 362000)

4.福建医科大学临床医学部(福建 福州 350000)

【摘要】目的 报道1例新生儿疾病筛查发现父源性3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症(3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, MCCD)的临床特点、基因诊断及家系分析。方法 回顾性分析1例新生儿疾病筛查发现3-羟基异戊酰肉碱(3-hydroxyisovalerylcarnitine, C5OH)增高的新生儿,尿有机酸分析及基因检测证实为父源性MCCD。结果 该新生儿初筛串联质谱C5OH轻度增高,尿有机酸结果正常,其父亲串联质谱C5OH明显增高,血浆游离肉碱降低,母亲串联质谱正常。基因分析结果证实新生儿为MCCC1基因c.980C>G(p.Ser327Ter)杂合变异,其父亲为MCCC1基因c.980C>G(p.Ser327Ter)纯合无义变异。结论 新生儿筛查发现持续轻度C5OH水平升高的情况时应考虑父源性MCCD。定期随访仍然是MCCD治疗管理的重心。

【关键词】父源性3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症; 3-羟基异戊基肉碱; 新生儿疾病筛查; MCCC1基因

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】A

【基金项目】泉州市科技计划资助基金项目(Grant No. 2021C055R)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.002

Clinical Features and Family Analysis of a Case of Paternal 3-methylcrotonyl Coenzyme A Carboxylase Deficiency*

CHEN Yan-ru^{1,2}, SU Ya-jun³, LIN Yi-ming², LIN Wei-hua^{2,4,*}

1.The Graduate School of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China

2.Neonatal Disease Screening Center, Quanzhou Maternity and Children's Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China

3.Department of Child Healthcare, Quanzhou Maternity and Children's Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China

4. The School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China

Abstract: *Objective* To report the clinical characteristics, gene diagnosis and family analysis of a case of paternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (MCCD) found in Newborn screening (NBS). *Methods* Retrospective analysis was performed on a newborn who was found to have increased 3-hydroxyisovaleryl carnitine (C5OH) through NBS. Urine organic acid analysis (GC/MS) was carried out on him. His parents performed tandem mass spectrometry (MS/MS). Finally, the clinical diagnosis was confirmed by gene detection. *Results* Slight elevated plasma C5OH concentration was detected via MS/MS by NBS in the newborn, whose urine GC/MS was normal. Evaluation of his parents revealed increased C5OH and low C0 in his father, while normal MS/MS results were achieved from his mother. Sequencing analyses demonstrated that the newborn carries a single mutant methylcrotonyl-CoA carboxylase subunit 1 (MCCC1) nonsense allele (c.980C>G) and a homozygous nonsense variation c.980C>G was found in his father. *Conclusions* Paternal MCCD should be considered in neonates exhibiting a persistent slight increase in C5OH levels. Basic follow-up treatments remain the cornerstone of successfully mitigating the lifelong effects of MCCD.

Keywords: Paternal MCCD; 3-hydroxyisovalerylcarnitine; Newborn Screening; MCCC1 Gene

3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症(3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, MCCD, OMIM #210200/210210)是一种常染色体隐性疾病。由于MCCC1或MCCC2基因突变引起3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶(3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase, MCC)的缺乏,导致3-甲基巴豆酰辅酶A不能转化为3-甲基戊烯二酰辅酶A而堆积,与甘氨酸结合生成3-甲基巴豆酰甘氨酸(3-methylcrotonylglycine, 3-MCG),异戊酰辅酶A与左旋肉碱结合生成3-羟基异戊酸(3-hydroxyisovaleric, 3-HIVA),从尿中排出增加,导致继发性肉碱缺乏,血3-羟基异戊酰肉碱(3-hydroxyisovalerylcarnitine, C5OH)增高^[1]。串联质谱(Tandem mass spectrometry, MS/MS)和尿气相色谱质谱(Gas chromatography mass spectrometry, GC/MS)分析是临床诊断该病的主要方法,基因分析可明确此病诊断。在北美、欧洲和澳大利亚,新生儿疾病筛查(Newborn screening, NBS)统计显示MCCD是最常见的一种有机酸尿症^[2-3],发病率约为1:36,000^[4-5];在我国的浙江省和江苏省, MCCD发病率分别约为1:68,333^[2]及1:38,286^[6]。MCCD的临床表现差异较大,可以从无症状到出现严重的代谢紊乱甚至死亡,通常由代谢压力或摄入高蛋白所诱发

^[7-10]。该病大部分患者为无症状MCCD,少部分为有症状及母源性MCCD^[3, 11-18]。近年来,母源性MCCD的报道越来越多,但父源性报道较少。因此,在本研究中,我们报道了一例父源性MCCD新生儿的临床、生化、基因和家系特点,以提高临床工作者对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 新生儿,男,34天,孕37+3周顺产,系第一胎,出生体重2.9kg,出生一般情况良好,母乳喂养。父母体健,非近亲婚配。生后3天新生儿疾病筛查MS/MS初筛阳性,召回复查并完善生化及尿GC/MS。体格检查:体重:5kg(75th),身高:55cm(50th),头围:37cm(50th),神志清楚,反应好,面色红润,呼吸平稳,心律齐,心音有力,心前区未闻及杂音,四肢肌张力正常,神经系统检查未见异常。生化检查肝肾功能、电解质、血糖、pH值、乳酸、血氨结果在正常范围内。新生儿母亲常规完善MS/MS,结果显示正常。父亲MS/MS的C5OH水平明显升高,血浆游离肉碱(free serum carnitine, C0)明显降低。其父亲36岁,汉族人,至今无任何临床表现。本研究经本院学术伦理委

【第一作者】陈燕茹,女,主治医师,主要研究方向:新生儿遗传代谢病筛查。E-mail: cyrchenyanru@163.com

【通讯作者】林卫华,女,主任医师,主要研究方向:新生儿遗传代谢病筛查。E-mail: linweihua2022@163.com

员会批准通过,所有研究对象及监护人均签署了知情同意书。

1.2 初步临床诊断 通过对新生儿尿液GC/MS的检测,结合复查的MS/MS及父母MS/MS结果,对可导致血C5OH升高的相关疾病如3-甲基戊稀二酰辅酶A水解酶缺乏症、3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A裂解酶缺乏症、多种酰基辅酶A羧化酶缺乏症及 β -酮硫解酶缺乏症进行鉴别诊断。该患儿初步诊断:父源性MCCD可能性大,需进一步行基因检查明确诊断。

1.3 基因检测方法 在知情同意的原则下,母亲由于个人原因,拒绝行基因检测,取新生儿及其父亲干血斑,应用Qiagen Blood DNA mini kit试剂盒提取基因组DNA,测定浓度后-20℃保存备用。并对相关候选基因(BTD[MIM 253260]、AUH[MIM 250950]、DNAJC19[MIM 610198]、SERAC1[MIM 614739]、HMGCL[MIM 613898]、MCCC1[MIM 210200]、MCCC2[MIM 210210]、HLCS[MIM 253270]、SLC22A5[MIM 212140]、SLC25A20[MIM 212138]、CPT1A[MIM 255120]、CPT2[MIM 212138]进行靶向捕获,在Illumina NovaSeq 6000平台(Illumina, San Diego, CA, USA)上进行测序分析,应用生物信息学进行数据分析,并对结果进行解读,基因测序及数据分析由广州万德基因医学科技有限公司完成。

2 结果

2.1 串联质谱及尿有机酸结果 新生儿生后3天MS/MS初筛阳性, C5OH浓度为0.89 μ mol/L(正常参考值0.06–0.55 μ mol/L), C5OH/C0为0.05(正常参考值0–0.03), C5OH/C8为12.71(正常参考值1.2–20), C0浓度为17.36 μ mol/L(正常参考值8.5–50 μ mol/L)。

28天召回复查MS/MS, C5OH浓度为0.72 μ mol/L(正常参考值0.06–0.55 μ mol/L), C5OH/C0为0.04(正常参考值0–0.03), C5OH/C8为24(正常参考值1.2–20), C0浓度为20.02 μ mol/L(正常参考值8.5–50 μ mol/L), 尿有机酸结果正常。

其母亲MS/MS结果正常。父亲MS/MS结果为C5OH浓度为29.77 μ mol/L(正常参考值0.06–0.55 μ mol/L), C5OH/C0为8.18(正常参考值0–0.03), C5OH/C8为2977(正常参考值1.2–20), C0浓度为3.64 μ mol/L(正常参考值8.5–50 μ mol/L)。

2.2 基因检测结果 基因结果分析显示,该名新生儿MCCC1基因的第10外显子存在c.980C>G单杂合变异,新生儿的父亲为MCCC1的c.980C>G(p.Ser327Ter)纯合无义变异(见表1)。

3 讨论

MCCD是由于亮氨酸代谢途径中的一种生物素依赖性线粒体酶缺乏而导致的有机酸代谢病^[12]。临床上MCCD分为有症状型、无症状型和母源型三种^[1]。母源性MCCD,即新生儿通过NBS发现C5OH增高,经检查后发现母亲是MCCD患者,母亲增高的C5OH可通过母乳或胎盘传给杂合子新生儿^[19]。

目前临床工作者对母源性MCCD的认识度较高,对父源性MCCD关注较少。在荷兰,Visser等报道了一个通过酶学方法诊断的MCCD家系,父亲为MCCD患者,他的C0水平很低,没有临床症状,他的女儿以扩张型心肌病为主要症状,他的儿子表现为精神运动发育迟缓^[20]。在国内,王彦云等报道了一例因新生儿疾病筛查阳性而被诊断出来的成年男性MCCD患者,该成年男性也无临床症状^[21]。在本研究中,我们通过新生儿疾病筛查发现了一例父源性MCCD新生儿,其父亲C0水平明显降低,无临床表现,与上述报道一致。迄今为止,总结国内外相关文献,至少有87位母亲被诊断为MCCD,临床症状方面,仅有8位母亲有症状,包括疲劳、低血糖、心肌病、转氨酶升高、脂肪肝和感觉异常^[7, 11, 22-24],其余大部分母亲没有症状;生化方面,有51位母亲的C5OH明显升高,有13位母亲C0水平下降,其余母亲没有说明C5OH及C0水平(见表2)。本研究中的该名父亲与既往患有MCCD的母亲相比,同样表现出C5OH的升高和C0水平的降低,因为他们都是MCCD的成人患者,长期暴露于有机酸血症中,导致继发性C0水平的降低。至于成人MCCD患者,男性与女性在生化及临床表现方面是否有差别,还需积累更多成人病例加以探讨。就像同为常

染色体隐性疾病的希特林蛋白缺乏症,发展为成人期发病高瓜氨酸血症II型的男性发病率是女性的2倍^[25]。

王彦云^[21]等报道了1例父源性MCCD,并提示我们不能仅仅着眼于母亲的召回,要重视对父亲的召回复查。值得注意的是,以色列的一项研究认为,母源性MCCD新生儿的初始C0水平明显低于原发性MCCD新生儿,因此,新生儿初筛时C5OH水平升高同时C0水平降低提示可能是母源性MCCD^[22]。吴鼎文的一项研究认为母源性MCCD单杂合突变可导致新生儿C5OH水平中重度增高,而父源性MCCD的新生儿C5OH增高倍数与未检出突变组差异无统计学意义,表现为C5OH水平的轻度升高^[26]。母源性MCCD,母亲体内生化的改变通过胎盘和或母乳导致新生儿C5OH水平明显升高及C0水平的降低。而父源性MCCD,父亲并不能通过母乳或胎盘影响到新生儿^[22, 27],其C5OH水平仅轻度升高,相对于母源性MCCD,这些父源性MCCD病例容易被忽视。因此,目前文献中有较多的母源性MCCD的报道^[7, 11, 22, 23, 28],而关于父源性MCCD的报道甚少^[20-21]。本研究中该病例新生儿也为MCCC1父源单杂合突变,C5OH水平轻度升高,与吴鼎文的报道结果一致^[26]。因此,新生儿疾病筛查工作中对C5OH水平升高的新生儿,特别是C5OH水平轻度增高时,应考虑父源性MCCD可能,除了传统的对母亲召回复查外,建议对家系包括父亲也进行血串联质谱检测,使更多的父源性MCCD病例得以明确。

MCCD致病基因为MCCC1和MCCC2。迄今为止,MCCC1共有66种突变类型,MCCC2共有83种突变类型。2012年韩国报道MCCC2基因c.838G>T(p.D280Y)为其热点突变^[29]。在欧美地区,MCCC1基因的热点突变为c.1155A>C(p.R385S)^[7]。在中国,叶军等报道MCCC1基因c.ins1680可能是我国MCCD患儿的热点突变^[30]。据我们所知,本研究中发现的MCCC1基因c.980C>G(p.Ser327Ter)致病突变在国内少有报道。^[31-34]2012年国外报道了一例c.980C>G变异的病例,该病例是一名13岁的亚裔青少年,表现为精神运动迟缓、注意缺陷多动障碍和频繁的抠皮肤的异常行为^[7]。Morscher等也报道了一例6岁男孩,携带MCCC1基因c.980C>G单杂合变异,尿中3-HIVA、3-MCG增高,临床表现为智力低下^[5],而本研究中患儿及父亲都没有任何临床表现,这也证实了基因型不是MCCD缺乏症表型的唯一影响因素,修饰基因或其他环境因素也会影响该病的临床表型^[35-36]。

本研究所报道的这位父亲,随访至今没有临床表现,但是MCCD患者存在代谢失调的风险。江苏省对536,008名新生儿进行NBS,确诊14例MCCD,虽然都没有临床症状,但该项研究认为长期的随访对确定疾病的最终转归起着至关重要的作用^[6]。最初没有症状的病人可能以后会出现威胁生命的症状,我们不确定这些患者什么时候会出现临床症状。Ficicioglu等描述了一个例通过NBS检测到的MCCD患者,在第一年的随访中没有症状,但在停止治疗7个月后,因代谢压力而出现严重的临床症状^[37]。麻醉剂会干扰线粒体脂肪酸的能量代谢,造成代谢失调的风险,因此MCCD患者对于麻醉剂的选择要相当审慎^[38],在围手术期管理中也要特别重视。因此,对MCCD患者长期随访很重要,可预防机体出现代谢紊乱。

本研究中这位父亲的C0浓度很低,由于没有临床症状,拒绝接受药物治疗。对于继发性肉碱缺乏症的患者,左卡尼汀是否补充还没有达成共识^[39]。一项法罗群岛的研究认为对有症状的病人补充左卡尼汀是合理的,但不能给出一个更普遍的推荐建议^[40]。因此,我们认为,MCCD的患者应避免饥饿,定期随访,一旦患者的C0水平明显下降,应根据临床判断和患者的治疗意愿,决定是否补充左卡尼汀。对于有症状的MCCD患者,还需建议限制蛋白质的摄入^[17, 41]并及时征求专科医师的意见。

总之,我们报告了一例经遗传学证实的父源性MCCD病例,父源性MCCD新生儿的C5OH水平仅轻度升高。新生儿疾病筛查工作中,应重视对父亲进行血串联质谱和尿液有机酸分析检查。积累更多的成年病例将有助于了解该病的成人表型和长期预后。定期随访及预防代谢应激仍然是治疗MCCD的重要手段。

表1 家系成员的生化表型、临床特征及基因结果

研究 对象	检测 时间	生化表型				尿气相质谱		临床 表型	基因结果		
		C5OH(μmol/L)	C5OH/C0	C5OH/C8	C0(μmol/L)	3-MCG	3-HIVA		基因	核苷酸	氨基酸
		参考值	参考值	参考值	参考值	参考值	参考值			改变	改变
		(0.06-0.55)	(0-0.03)	(1.2-20)	(8.5-50)	(0.0-1.05)	(0.0-6.1)				
新生儿	3天	0.89	0.05	12.71	17.36	0.06	2.83	正常	MCCC1	c.980C>G p.Ser327Ter	
	28天	0.72	0.04	24	20.02	未查	未查				
父亲	36岁	29.77	8.18	2977	3.64	未查	未查	正常	MCCC1	c.980C>G p.Ser327Ter	
									MCCC1	c.980C>G p.Ser327Ter	
母亲	25岁	0.47	0.03	5.88	17.28	未查	未查	正常	未查	未查	未查

表2 MCCD母亲生化和临床特点

MCCD母亲		生化表型			临床表现	参考文献
例数	C5OH 升高	C0 降低	尿3-MCG 升高	尿3-HIVA 升高		
1	是	未说明	是	未说明	肌病、谷丙转氨酶升高、脂肪肝	Gibson et al.1998[23]
2	是	未说明	是	未说明	疲劳、虚弱，尤其在怀孕期间	Gibson et al.1998[23]
3	是	未说明	是	未说明	无症状	Gibson et al.1998[23]
4	是	是	是	未说明	未说明	Gibson et al.1998[23]
5	是	是	是	是	反复呕吐，有时需要静脉注射液， 偶尔摄入高蛋白后出现轻微疾病	Koeberl et al. 2003[24]
6	是	未说明	未说明	未说明	未说明	Koeberl et al. 2003[24]
7-8	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明	Dantas et al. 2005[36]
9-16	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明	Frazier et al. 2006[3]
17	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明	Stadler et al. 2006[11]
18	是	未说明	是	否	无症状	Stadler et al. 2006[11]
19	是	未说明	是	是	轻度运动不耐受	Stadler et al. 2006[11]
20	是	未说明	是	是	轻度运动不耐受，婴儿期喂养和 肌肉力量方面的问题	Stadler et al. 2006[11]
21-26	是	未说明	是	是	无症状	Stadler et al. 2006[11]
27	是	未说明	未说明	未说明	无症状	Walter et al. 2009[13]
28-31	是	是	未说明	未说明	无症状	Eichhorst et al. 2010[27]
32	未说明	未说明	未说明	未说明	无症状	Niu et al. 2010[14]
33-36	是	未说明	是	是	无症状	Grünert et al. 2012[7]
37	是	未说明	未说明	未说明	无症状	Grünert et al. 2012[7]
38	是	未说明	否	是	无症状	Grünert et al. 2012[7]

续表2

MCCD母亲		生化表型			临床表现	参考文献
例数	C5OH 升高	C0 降低	尿3-MCG 升高	尿3-HIVA 升高		
39	是	未说明	否	否	慢性疲劳，否则无症状	Grünert et al. 2012[7]
40	是	未说明	是	是	在发热性疾病期间伴有低血糖的 几种代谢危象，心肌病，感觉异常	Grünert et al. 2012[7]
41	是	未说明	是	是	未说明	Grünert et al. 2012[7]
42-44	是	是	是	是	无症状	宫丽霏等 2013[19]
45	是	否	是	是	无症状	宫丽霏等 2013[19]
46	是	是	未说明	未说明	无症状	宫丽霏等 2013[19]
47	未说明	未说明	是	未说明	无症状	Lee et al. 2014[15]
48	是	是	是	是	无症状	Kör et al. 2015[17]
49	是	是	是	是	无症状	Cho et al. 2016[16]
50-67	未说明	未说明	未说明	未说明	无症状	Rips et al. 2016[22]
68	未说明	未说明	未说明	未说明	儿童时期肌肉无力，后来改善	Rips et al. 2016[22]
69	未说明	是	未说明	未说明	无症状	Rips et al. 2016[22]
70-71	未说明	未说明	是	是	无症状	Fonseca et al. 2016[18]
72-79	是	未说明	未说明	未说明	无症状	Fonseca et al. 2016[18]
80	是	未说明	未说明	是	无症状	Fonseca et al. 2016[18]
81	是	未说明	是	是	无症状	Fonseca et al. 2016[18]
82	未说明	未说明	未说明	未说明	无症状	Fonseca et al. 2016[18]
83-87	是	未说明	未说明	未说明	未说明	吴鼎文等 2019[26]

参考文献

- [1] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 115-117.
- [2] Yang L, Yang J, Zhang T, et al. Identification of eight novel mutations and transcript analysis of two splicing mutations in Chinese newborns with MCC deficiency[J]. Clin Genet, 2015, 88(5): 484-488.
- [3] Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005[J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85.
- [4] Gallardo ME, Desviat LR, Rodriguez JM, et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism[J]. Am J Hum Genet, 2001, 68(2): 334-346.
- [5] Morscher RJ, Grünert SC, Burer C, et al. A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(4): 602-606.
- [6] Wang H, Liu S, Wang B, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency newborn screening in a population of 536,008: is routine screening necessary? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(12): 1321-1326.
- [7] Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 31.
- [8] Dirik E, Yis U, Pasaoglu G, et al. Recurrent attacks of status epilepticus as predominant symptom in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. Brain Dev, 2008, 30(3): 218-220.
- [9] Zandberg L, van Dyk HC, van der Westhuizen FH, et al. A 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficient human skin fibroblast transcriptome reveals underlying mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 78: 116-129.
- [10] Darin N, Andersen O, Wiklund LM, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency and severe multiple sclerosis[J]. Pediatr Neurol, 2007, 36(2): 132-134.
- [11] Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment[J]. Hum Mutat, 2006, 27(8): 748-759.
- [12] Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. J Clin Invest, 2001, 107(4): 495-504.
- [13] Walter JH, Patterson A, Till J, et al. Bloodspot acylcarnitine and amino acid analysis in cord blood samples: efficacy and reference data from a large cohort study[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2009, 32(1): 95-101.
- [14] Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(Suppl 2): S295-305.
- [15] Lee SH, Hong YH. Asymptomatic maternal 3-methylcrotonylglycinuria detected by her unaffected baby's neonatal screening test[J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(7): 329-332.
- [16] Cho KL, Kim YJ, Yang SH, et al. Maternal 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency with elevated 3-hydroxyisovaleryl carnitine in breast milk[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(Suppl 1): S41-S44.
- [17] Kör D, Mungan NO, Yilmaz BS, et al. An asymptomatic mother diagnosed with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency after newborn screening[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(5-6): 669-671.
- [18] Fonseca H, Azevedo L, Serrano C, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutational spectrum derived from comprehensive newborn screening[J]. Gene, 2016, 594(2): 203-210.
- [19] 官丽军, 叶军, 韩连书, 等. 母源性3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症临床及基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(5): 574-578.
- [20] Visser G, Suormala T, Smit GP, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay and in their asymptomatic father[J]. European Journal of Pediatrics, 2000, 159(12): 901-904.
- [21] 王彦云, 孙云, 程威, 等. 新生儿筛查发现4例MCCD患儿的临床和基因分析[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(8): 601-604.
- [22] Rips J, Almashanu S, Mandel H, et al. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program[J]. J Inherit Metab Dis, 2016, 39(2): 211-217.
- [23] Gibson KM, Bennett MJ, Naylor EW, et al. 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in Amish/Mennonite adults identified by detection of increased acylcarnitines in blood spots of their children[J]. J Pediatr, 1998, 132(3 Pt 1): 519-523.
- [24] Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2003, 26(1): 25-35.
- [25] Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle[J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2004, 81: 20-26.
- [26] 吴鼎文, 芦斌, 杨建滨, 等. 3-羟异戊酰辅酶肉碱代谢异常新生儿遗传学分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(4): 390-396.
- [27] Eichhorst J, Alcorn J, Lepage J, et al. Elevated neonatal 3-OH isovaleryl carnitine due to breast milk sources in maternal 3-MCC deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2010, 101(1): 84-86.
- [28] Gong L, Ye J, Han L, et al. Clinical and mutational features of maternal 3-methylcrotonyl coenzyme deficiency[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2013, 30(5): 574-578.
- [29] Jung CW, Lee BH, Kim JH, et al. Uneventful clinical courses of Korean patients with methylcrotonylglycinuria and their common mutations[J]. J Hum Genet, 2012, 57(1): 62-64.
- [30] Ye J, Gong LF, Han LS, et al. Follow up and gene mutation analysis in case suspected as 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency by neonatal screening[J]. Chin J Pediatr, 2014, 52(6): 409-414.
- [31] 王洪芹, 徐茶, 宋东坡, 等. 新生儿筛查3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症可疑患儿临床及基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(3): 341-343, 380.
- [32] 贾倩芳, 周福军, 崔清洋. 单亲二倍体致3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症1例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(11): 836-838.
- [33] 王石凡, 郝胜菊, 刘芙蓉, 等. 1例MCCD型患儿的质谱学及基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(2): 230-233.
- [34] 王连, 张庆华, 陈雪, 等. 1例MCCD患儿的临床表型和基因型的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(7): 1252-1254.
- [35] Baumgartner MR, Dantas MF, Suormala T, et al. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: evidence for an allele-specific dominant negative effect and responsiveness to biotin therapy[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(5): 790-800.
- [36] Dantas MF, Suormala T, Randolph A, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening[J]. Hum Mutat, 2005, 26(2): 164.
- [37] Ficicioglu C, Payan I. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: metabolic decompensation in a noncompliant child detected through newborn screening[J]. Pediatrics, 2006, 118(6): 2555-2556.
- [38] Robbins KA, Leon-Ruiz EN. Anesthetic management of a patient with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. Anesth Analg, 2008, 107(2): 648-650.
- [39] Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, et al. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012(2): CD006659.
- [40] Thomsen JA, Lund AM, Olesen JH, et al. Is L-Carnitine supplementation beneficial in 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency? [J]. JIMD Rep, 2015, 21: 79-88.
- [41] Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(4): 363-370.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 韩敏求)