

新生儿2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症26例临床分析

沈玉燕 赵敏

418000 怀化市妇幼保健院新筛中心, 湖南 怀化

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2022.22.013

摘要 目的: 分析新生儿2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏症(2-MBAD)的基因型及临床特征。方法: 选取2015年12月-2020年12月怀化市出生且接受疾病筛查的新生儿147 947例为研究对象, 分析2-MBAD发生率, 2-MBAD患儿的基因类型、临床特征。结果: 经串联质谱(MS/MS)筛查并结合基因检测诊断为2-MBAD的新生儿26例(1/5690), 其中汉族10例, 侗族8例, 苗族7例, 瑶族1例。发现短链或支链酰基辅酶A脱氢酶基因c.1165A>G 15个纯合突变位点, 6种突变类型: 3种为已报道突变(c.1165A>G、c.655G>A、c.923G>A); 3种临床意义未明突变(c.1164G>C、c.1106T>A、c.848A>G); c.1165A>G是最常见基因型。未见民族、表型、基因型相关性。随访2~52个月, 9例患儿出现发育迟缓。结论: 确诊年龄越早、干预及时对患儿的精神运动发育情况影响越轻。

关键词 2-甲基丁酰-辅酶A脱氢酶缺乏症; 基因型; 新生儿

Clinical Analysis of 26 Newborns with 2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency

Shen Yu-yan, Zhao Min

Neonatal Screening Center, Huaihua Maternal and Child Health Care Hospital, Huaihua 418000, Hunan Province, China

Abstract Objective: To analyze the gene types and clinical feature of newborns with 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (2-MBAD). Methods: A total of 147 947 neonates born in Huaihua City from December 2015 to December 2020 who received disease screening were selected as the research objects. The incidence of 2-MBAD, genotypes and clinical characteristics of children with 2-MBAD were analyzed. Results: Twenty-six neonates (1/5690) were diagnosed with 2-MBAD by tandem mass spectrometry (MS/MS) screening combined with genetic testing, including 10 cases of Han nationality, 8 cases of Dong nationality, 7 cases of Miao nationality, and 1 case of Yao nationality. There were 15 homozygous mutation sites in the short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase (ACADSB) gene c.1165A>G, and 6 mutation types: 3 reported mutations (c.1165A>G, c.655G>A, c.923G>A); 3 mutations of unknown clinical significance (c.1164G>C, c.1106T>A, c.848A>G); c.1165A>G was the most common genotype. No ethnic, phenotype, and genotype correlations were found. During the follow-up period of 2 to 52 months, 9 cases developed retardation. Conclusion: The earlier the age of diagnosis and the timely intervention, the lesser the impact on children's psychomotor development.

Key words 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency; Genotype; Neonate

2-甲基丁酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(2-MBAD)是一种由L-异亮氨酸降解途径缺陷引起的常染色体隐性遗传病, 致病基因为短链或支链酰基辅酶A脱氢酶(ACADSB)的编码基因。其特征性表现不仅是尿液中的2-甲基丁酰甘氨酸排泄增加, 还增加了异戊酰基肉碱(C₅)的全血和血浆浓度。该酶缺陷的原因是ACADSB基因被破坏, 导致其底物2-甲基丁酰-辅酶A在线粒体内聚积。这种底物与甘氨酸通过酰基-辅

酶A甘氨酸-N-酰基转移酶(甘氨酸-N-酰化酶)线粒体酶进行酯交换, 形成2-甲基丁酰甘氨酸。ACADSB基因发生的障碍会导致多种神经系统症状, 如癫痫发作、精神发育迟滞和孤独症等^[1]。目前国内尚无2-MBAD各民族流行病学、基因型及远期预后的报告。本研究旨在分析新生儿2-MBAD的表型、民族、基因型特征及预后, 为2-MBAD诊治提供循证依据, 报告如下。

基金项目 湖南省卫生计生委科研计划课题项目资助(编号: 202112071744)

资料与方法

选取2015年12月-2020年12月怀化市出生且接

受疾病筛查的新生儿 147 947 例为研究对象, 其中男 73 003 例, 女 74 944 例。

方法: 应用串联质谱(MS/MS)技术检测血涂片酰基肉碱和氨基酸水平, 对于筛查疑诊 2-MBAD 的病例, 经家长知情同意, 抽取患儿及父母外周血标本进行二代高通量测序。

观察指标: 患者 C_5 及其比值 C_5 /乙酰基肉碱(C_2)、 C_5 /丙酰基肉碱(C_3)、 C_5 /游离肉碱(C_0)高于正常范围 (C_5 参考范围: 0.01 ~ 0.30 $\mu\text{mol/L}$); C_5/C_2 参考范围: 0.01 ~ 0.04, C_5/C_3 : 0.02 ~ 0.40)。

结 果

检出情况及基因特征: 共筛查 147 947 例, 确诊 2-MBAD 26 例, 发病率为 1/5 690。其中, 男 10 例, 女 16 例。汉族 10 例, 侗族 8 例, 苗族 7 例, 瑶族

1 例。发现 ACADSB 基因 c.1165A > G 15 个纯合突变位点, 6 种突变类型: 3 种为已报告突变(c.1165A > G、c.655G > A、c.923G > A); 3 种临床意义未明突变(c.1164G > C、c.1106T > A、c.848A > G)。c.1165A > G 是 ACADSB 基因最常见的基因型。未见民族、表型、基因型相关性。26 例 2-MBAD 患儿基因变异位点汇总, 见表 1。

随访及治疗预防: 随访 2 ~ 52 个月, 本研究中有 9 例患儿出现发育迟缓, 患儿临床特征, 见表 2。诊断后给予左卡尼汀治疗、饮食指导及健康教育。26 例患儿治疗起始时间不统一, 分别为出生后 1 ~ 11 个月龄, 随访 2 ~ 52 个月, 9 例患儿出现发育迟缓, 以 5 个月龄才开始治疗的病例 2 及 11 个月龄治疗的病例 11 尤为明显。经左卡尼汀、低亮氨酸饮食及对症治疗等, 症状较前明显缓解。

表 1 26 例 2-MBAD 患儿基因变异位点汇总

病例号	突变 1(母亲)	属性	突变 2(父源)	属性
1	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
2	c.1165A > G	致病突变	未检出	
3	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
4	c.655G > A	疑似致病突变	c.655G > A	疑似致病突变
5	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
6	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
7	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
8	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
9	c.655G > A	疑似致病突变	c.1164G > C	临床意义未明突变
10	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
11	c.1165A > G	致病突变	c.923G > A	致病突变
12	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
13	c.1165A > G	致病突变	c.1106T > A	临床意义未明突变
14	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
15	c.1165A > G	致病突变	c.746del	疑似致病突变
16	c.1165A > G	致病突变	c.923G > A	致病突变
17	c.655G > A	疑似致病突变	c.848A > G	临床意义未明突变
18	c.655G > A	疑似致病突变	c.923G > A	致病突变
19	c.655G > A	疑似致病突变	c.1165A > G	致病突变
20	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
21	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
22	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
23	c.1165A > G	致病突变	c.923G > A	致病突变
24	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
25	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变
26	c.1165A > G	致病突变	c.1165A > G	致病突变

表2 9例发育迟缓2-甲基丁酰基辅酶A脱氢酶缺乏症临床特征

病例号	性别	出生胎龄 (周)	出生体重 (kg)	民族	随访时间 (月)	格塞尔发育量表评估	其他临床表现
2	男	40	3.1	侗	52	运动、语言、认知、社交、适应能力均发育落后	体重增长不良、肌张力异常； 串联：CO(游离肉碱)降低， C5(异戊酰基肉碱)及其比值增高
6	女	39 ⁴	3.3	侗	42	运动发育落后	新生儿期喂养困难、免疫力差
11	男	38 ⁶	3.0	侗	26	语言发育落后，无意识发声、 无意识喊人	身高、体重严重增长不良
13	女	39 ⁶	3.3	侗	20	运动、语言、适应能力发育落后	黄疸消退延迟、免疫力差
14	女	38 ⁵	3.1	侗	22	运动、语言发育落后	-
19	男	40	3.4	汉	18	运动、语言、社交发育落后	第1个月体重只增长400 g
21	男	36 ⁵	2.3	苗	13	运动、语言、认知、社交、适应能力发育落后	-
22	男	36 ⁵	2.45	苗	13	运动、语言、认知、社交、适应能力发育落后	-
24	男	39	3.1	苗	8	运动、语言发育落后	-

讨 论

2-MBAD是近年来发现的一种常染色体隐性遗传病，是由受损的L-异亮氨酸退化导致的一系列代谢失调症^[1]。ACADSB基因位于10号染色体长臂2区6带(10q26)，基因组坐标为(GRCh37): 10:124768429-124817806，基因全长49 378bp，包括11个外显子，编码432个氨基酸^[2]。Madsen PP等^[3]通过体外细胞和体内大鼠实验表明，2-甲基丁酰甘氨酸能引起脂类氧化损伤和抗氧化能力下降，从而部分阐明了2-甲基丁酰基辅酶A脱氢酶缺陷造成大脑损伤的分子机制。Andresen等^[1]报告部分患者表现为出生后进行性加重的肌张力减退或运动迟缓、广泛的肌肉萎缩、斜视、嗜睡、窒息等症状。Madsen PP等^[3]报告了2-甲基丁酰基辅酶A脱氢酶缺乏症患者也发生婴儿痉挛。Gibson KM等^[4]则报告了患者发生局灶性癫痫。Van^[5]等报告该疾病在中国苗族人群中发病率高，c.1165A>G是常见纯合突变，且大部分苗族患者没有临床症状。但在本研究确诊的26例患儿中，发病率最高的民族是汉族，其次是侗族，c.1165A>G是最常见纯合突变且在发育迟缓的苗族患者中多见。关于该病的治疗存在争议，有学者认为限制蛋白的摄入可维持无临床症状，但也有文献报告被诊断为SBCADD患儿，确诊后开始接受限制蛋白饮食(1 g/kg·d)的试验，5个月月后，未发现其病情有任何改善。限制蛋白饮食干预是否有效，有待进一步研究。在本研究中确诊的26例患儿诊断后经左卡尼汀、低亮氨酸饮食及对症

治疗等，症状较前明显缓解。

综上所述，本研究发现的2-MBAD患者无民族、表型、基因型相关性。治疗时间越早，效果越好。因此，临床医生应加强对2-MBAD的认识，早诊断早治疗，挽救患儿生命，提高患儿生存质量。

参考文献

- [1] Andresen BS, Christensen E, Corydon TJ, et al. Isolated 2-methylbutyrylglycinuria caused by short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new enzyme defect, resolution of its molecular basis, and evidence for distinct acyl-CoA dehydrogenases in isoleucine and valine metabolism [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(5): 1095-1103.
- [2] Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(4): 289-299.
- [3] Madsen PP, Kibaek M, Roca X, et al. Short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency due to an IVS3+3A>G mutation that causes exon skipping [J]. *Hum Genet*, 2006, 118(6): 680-690.
- [4] Gibson KM, Burlingame TG, Hogema B, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a new inborn error of L-isoleucine metabolism [J]. *Pediatr Res*, 2000, 47(6): 830-833.
- [5] Van Calcar SC, Baker MW, Williams P. Prevalence and mutation analysis of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SBCADD) detected on newborn screening in Wisconsin [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(12): 111-115.