

病例报告

## 原发性肉碱缺乏症 1 例报告

程超<sup>1</sup> 张雪元<sup>2</sup> 李玖军<sup>3</sup>

- (1. 中国医科大学 94 期七年制 8 班, 辽宁 沈阳 110001;
2. 中国医科大学 2012 级小儿急诊急救内科, 辽宁 沈阳 110001;
3. 中国医科大学附属盛京医院 PICU, 辽宁 沈阳 110004)

患儿女, 7 个月, 以腹泻伴咳嗽 7 d, 呕吐 3 次, 加重 1 d, 精神状态差 3 h 入院。患儿 1 周前无明显诱因出现腹泻, 排黄色及绿色糊样便, 每日 3~4 次, 无呕吐, 吃奶可, 同日患儿出现咳嗽症状, 无痰, 家属未予特殊处置。入院前 1 d 夜间患儿腹泻症状加重, 排水样便, 1 d 内 5~6 次, 伴吃奶差。当地医院行血常规检查: WBC  $10.5 \times 10^9/L$ , N 29.3%, L 52.5%, Hb 103 g/L, CRP 检查正常, 诊断为“急性腹泻病”, 予施保利通及蒙脱石散口服。入院 3 h 前, 患儿呕吐 1 次, 且家属发现状态反应差, 吃奶差, 急来我院, 急诊以“急性腹泻病”收入我科。患儿既往体健, 否认过敏史, 平素喜好揉鼻子、打喷嚏, 否认家族遗传代谢病史, 母亲有鼻炎, 父亲 10 岁时曾患过脑炎, 外婆为精神疾病患者。

入院体格检查: T 36.6 °C, P 140 次/分, R 40 次/分, Bp 102/62 mm Hg, 未吸氧下 SpO<sub>2</sub> 97%, 体重 8.0 kg, 意识模糊, 状态反应差, 呼吸略急促, 疼痛刺激反应差, 鼻扇及三凹征(-), 口周无发绀, 周身皮肤略黄染、弹性差, 前囟 1 cm × 1 cm, 饱满, 双瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 对光反射迟钝, 球结膜无水肿, 眼窝凹陷, 颈软, 气管居中、双肺听诊呼吸音粗, 未闻及干湿罗音, 心音略低钝、律齐, 未及病理性杂音, 腹略膨隆, 肝肋下 7 cm, 质 III 度硬, 脾肋下 1 cm, 质 I 度硬, 四肢末稍稍凉, 毛细血管再充盈时间 4 s, 双下肢无水肿, 双侧膝腱反射可, 左侧巴氏征(-)、右侧巴氏征(-/+); 余神经系统病理征未见阳性。

入院血常规检查示 WBC  $15.0 \times 10^9/L$ , N

50.1%, L 43.9%, RBC  $3.35 \times 10^{12}/L$ , Hb 90 g/L, 红细胞压积 29.20, 血小板计数  $408 \times 10^9/L$ 。血氨 222.5 μmol/L (正常值 9.0~33 μmol/L)。血气离子: Na<sup>+</sup> 131 mmol/L (正常值 136~145 mmol/L), K<sup>+</sup> 5.4 mmol/L (正常值 3.5~5.5 mmol/L), Lac 0.6 mmol/L (正常值 0.7~2.1 mmol/L), BE -8.1 mmol/L (正常值 -3~3 mmol/L)。凝血功能检查: 凝血酶原时间 (PT) 22.1 s (正常值 10.5~13.5 s), 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 53 s (正常值 21~37 s), 凝血酶时间 (TT) 20.5 s (正常值 13.5~19.5 s)。C-反应蛋白正常。血生化检查: 总蛋白 57.2 g/L (正常值 63~80 g/L), 白蛋白、白球比正常, 谷丙转氨酶 262 U/L (正常值 0~40 U/L), 谷草转氨酶 812 U/L (正常值 5~34 U/L), 总胆红素 65.1 μmol/L (正常值 3.4~20.5 μmol/L), 直接胆红素 52.3 μmol/L (正常值 0~8.6 μmol/L), 间接胆红素 12.8 μmol/L (正常值 3.4~11.9 μmol/L), 肌酸激酶 593 U/L (正常值 29~200 U/L), 肌酸激酶 MB 同工酶 66.4 U/L (正常值 0~24 U/L); 尿素正常, 肌酐 38 μmol/L (正常值 45~84 μmol/L); 血糖 0.73 mmol/L (正常值 3.9~6.11 mmol/L); 淀粉酶 27.7 IU/L (正常值 40~129 IU/L); 脂肪酶 80.5 U/L (正常值 13.8~51.1 U/L); 氨基末端 B 型利钠肽前体 706.1 pg/mL (正常值 <300 pg/mL); 同工酶质量 54.3 μg/L (正常值 0~6.3 μg/L); 肌钙蛋白 I 3.85 μg/L (正常值 0~0.04 μg/L)。胸部 CT 平扫提示: 双肺、纵隔及胸壁未见异常, 肝实质密度明显减低。腹部三维彩超: 肝大; 肝实质回声粗糙; 胆囊水肿样改变。全腹 CT 扫描提示: 肝大、重度脂肪肝、弥漫性肝损伤; 肾皮质密度减低, 请结合临床; 腹、

[收稿日期] 2014-02-01; [接受日期] 2014-03-08  
[作者简介] 程超, 女, 硕士研究生。

盆腔积液；右下腹钙化结节伴周围炎性渗出、粘连；阑尾炎？腹膜炎？髂后上嵴骨髓象提示：增生活跃骨髓象，粒、红比例大致正常，巨核细胞产板不良，幼淋巴细胞比值增高，并伴有形态异常。

患儿入院后初步诊断为：（1）Reye 综合征不排除外；（2）多器官功能障碍（心肌、肝脾、血液系统、消化系统及神经系统受累）；（3）急性重型腹泻病：重度脱水；（4）急性失代偿性代谢性酸中毒；（5）高血氨症（遗传代谢病不排除）；（6）轻度贫血；（7）急性上呼吸道感染。入院后立即予心电血氧监测，完善血气离子分析及相关检查，应用生理盐水及碳酸氢钠补液纠酸，高浓度葡萄糖纠正低血糖，小牛血去蛋白注射液营养脑细胞，磷酸肌酸钠注射液营养心肌，多烯磷脂酰胆碱注射液、还原型谷胱甘肽注射液保肝，门冬氨酸鸟氨酸注射液降血氨，VitK<sub>1</sub> 静注预防出血，滤白冰冻血浆输注改善凝血，头孢哌酮钠舒巴坦钠注射液静滴抗感染，蒙脱石散止泻、双歧四联活菌、布拉氏酵母菌散剂改善肠道菌群等治疗。

入院后患儿诊断尚不明确，动态监测患儿血气离子、血糖、血氨、肝功能、心肌酶谱等相关化验检查，多脏器功能受累相关化验指标较前下降，考虑保护脏器治疗有效；予患儿低蛋白饮食，以免加重高血氨症，并检测液体量平衡，复查腹腔三维彩超提示肝大和盆腹腔积液；并予患儿遗传代谢病及基因检测。患儿入院第5天，遗传代谢病筛查结果回报：（1）游离肉碱及多种酰基肉碱显著降低，提示原发性肉碱缺乏症（primary carnitine deficiency, PCD）；（2）建议尽快给予左旋肉碱治疗，并需要进一步做基因检测进行疾病确诊。立即予患儿静滴左卡尼汀（每日0.15 g/次，tid）治疗，3 d后改为大剂量左卡尼汀治疗（每日100 mg/kg, bid），同时更正诊断为：（1）PCD；（2）多脏器功能障碍（心肌、肝脾、血液系统、消化系统及神经系统受累）；（3）急性重型腹泻病：重度脱水；（4）急性失代偿性代谢性酸中毒；（5）轻度贫血；（6）急性上呼吸道感染；（7）轮状病毒感染。入院第9天，头颅MRI检查提示左颞极脑外间隙增宽；心脏彩超检查提示左室心肌增厚，静息状态下左室整体收缩功能正常。入院第12天，患儿已予左卡尼汀治疗1周，一般状态

较前好转，但仍有腹泻，考虑与原发病有关。患儿体查可见肝脏较前缩小，质软；各大脏器相关血液生化检查，如谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、肌酸激酶、肌酸激酶MB同工酶、同工酶质量、肌钙蛋白I、血氨等指标较前明显好转，降级抗生素头孢哌酮钠舒巴坦钠注射液为头孢孟多酯钠注射液抗感染，加用胎盘多肽提高免疫力。入院第21天，患儿无发热，偶有打喷嚏、咳嗽，无流涕，腹泻较前好转，生命体征平稳，肝肋下较前明显缩小，质软，腹软不胀，排黄色糊样便；复查血常规等相关化验检查提示患儿仍有轻度贫血，血气离子分析未见离子紊乱，转氨酶较前明显下降，谷丙转氨酶降至正常，肌钙蛋白及心肌酶谱恢复正常，血氨轻度增高。患儿及父母基因检查结果示患儿为PCD。SLC22A5基因测序检测到SLC22A5基因的两个杂合突变：c.394-1G>T、c.844C>T, p.( Arg282\* )。患儿家属的c.394-1G、c.844C位点检测：父亲携带c.394-1G>T杂合突变，母亲携带c.844C>T, p.( Arg282\* )杂合突变。住院1个月后，患儿病情明显好转（复查游离肉碱及多种酰基肉碱与前次结果比较增高）。出院后继续补充肉碱，口服左卡尼汀治疗，定期复查血清肉碱含量。

**讨论：**PCD是SLC22A5基因突变导致肉碱转运蛋白OCTN2功能缺陷所致的脂肪酸氧化代谢病，属于常染色体隐性遗传病，在不同国家或地区的PCD患病率为1:40000到1:120000不等，人群中杂合子的发生率为0.5%~1%，最常发生在1个月至7岁年龄段<sup>[1]</sup>。该基因定位于常染色体5q31，包含10个外显子，已报道的突变位点涉及外显子1~9及内含子3、7和8，突变最常发生于外显子<sup>[2]</sup>。Lee等<sup>[3]</sup>报道我国台湾地区PCD患儿的热点突变为R254X。

肉碱的主要功能是协助长链脂肪酸转运进入线粒体内参与β氧化，细胞内肉碱缺乏导致长链脂肪酸不能进入线粒体参与β氧化，而在细胞质中蓄积，同时脂肪酸氧化代谢途径能量生成减少，而且间接影响葡萄糖有氧氧化、糖异生、酮体生成等其他代谢途径，进而引起代谢紊乱和脏器损伤。当血浆、组织中的肉碱浓度低于正常所需浓度时才会出现临床症状，一般要低于正常水平的10%~20%，肉碱缺乏可有多种临床类型，分别以

肝脏、心脏、肌肉受累为主<sup>[4]</sup>，临床上可出现低酮型低血糖、代谢性酸中毒、扩张型心肌病、脂质沉积性肌病、肝肿大、急性脑病（Reye综合征样脑病）、神经精神行为异常、营养发育障碍等。

PCD的诊断主要依据是血游离肉碱水平显著降低（ $<5 \mu\text{mol/L}$ ），并除外继发性因素，SLC22A5基因突变检测可进一步确诊<sup>[4]</sup>。1975年首例PCD患儿报道后，该病在临床上逐渐受到重视<sup>[5]</sup>，近十余年随着运用串联质谱分析进行干燥滤纸血片酰肉碱谱和氨基酸测定与尿有机酸气相色谱-质谱法遗传代谢病检测技术提高，越来越多患儿得到及时诊断。孙增贤等<sup>[4]</sup>报道1例新生儿PCD，患儿有奶量增加困难、吸吮力弱、反复呕吐、四肢肌张力低下、心肌酶增高、血钾增高、顽固性低血糖等表现，血气分析及血氨正常，高效液相色谱-串联质谱法检查（干血滤纸片）示血游离肉碱 $0.35 \mu\text{mol/L}$ （正常值 $10\sim 50 \mu\text{mol/L}$ ），临床确诊为PCD，但并未进行基因检测。诊断后给予患儿左旋肉碱每日 $100 \text{mg/kg}$ ，分2次口服治疗，3d后患儿低血糖、呕吐改善，吸吮好转，奶量增加，16d后患儿一般状态可，出院后失访。韩连书等<sup>[6]</sup>利用串联质谱技术进行游离肉碱及酰基肉碱筛查，对游离肉碱降低的患儿进行肉碱转运蛋白基因突变检测，结果确诊患儿17例。确诊患儿给予左旋肉碱治疗[剂量为 $100\sim 300 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分3次静滴或口服]，随访3个月至3年。14例接受治疗的患儿在随访期间持续无症状，生长、智力及运动发育正常，对肉碱治疗无明显不良反应。

本例患儿入院时有腹泻、精神状态反应差、营养发育差，入院后相关检查提示患儿有肝脏、心脏受累，同时有低酮型低血糖、代谢性酸中毒、高乳酸及高血氨等症状。血游离肉碱检测提示游离肉碱及多种酰基肉碱显著降低；尿有机酸分析提示辛酸及癸二酸明显增高；SLC22A5基因突变检测提示患儿基因为两个杂合突变： $c.394\text{-IG}>\text{T}$ 、 $c.844\text{C}>\text{T}$ ， $p.(\text{Arg}282^*)$ ，PCD诊断明确。予左卡尼汀治疗（每次 $100 \text{mg/kg}$ ，bid）。患儿临床症状较前明显好转，复查游离肉碱水平游离肉碱及多种酰基肉碱较前明显增高。

该病例的成功救治提示：治疗PCD患儿首先要补充肉碱治疗，对于病情危重的PCD患儿，还应积极对症支持治疗，如营养心肌、保肝、降血

氨、升血糖、改善内环境等治疗。急性期患儿一般静滴大剂量肉碱 $100\sim 400 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，稳定期可口服肉碱 $100\sim 300 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ <sup>[7]</sup>，一般分为每日2~3次给予，以维持血肉碱水平稳定。但大剂量肉碱治疗可能引起患者腹泻、恶心等胃肠道不适症状，给药时可先小剂量，再增至治疗量。患儿临床表现恢复时间有个体差异，Komlosi等<sup>[8]</sup>报道，PCD患儿经过2个月的补充肉碱治疗，肝脏肿大、转氨酶水平及心脏功能均恢复正常。PCD患者一般无特殊饮食要求，但有学者通过PCD动物模型研究发现，低脂饮食，尤其是限制长链脂肪酸摄入，有助于改善心肌肥厚<sup>[9]</sup>。患者需终身口服补充肉碱，平时应注意预防低血糖、避免饥饿及长时间运动、疲劳；突然停药或大量运动会引起血浆肉碱浓度下降，再次出现上述症状，合理饮食可有效提高疗效，预防急性发作。

#### [参 考 文 献]

- [1] Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(6): 162-166.
- [2] Li FY, E-Hattab AW, Bawle EV, et al. Molecular spectrum of SLC22A5(OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(8): 1632-1651.
- [3] Lee NC, Tang NL, Chien YH, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(1): 46-50.
- [4] 孙增贤, 蓝菊红. 新生儿原发性肉碱缺乏症1例[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(1): 75-76.
- [5] Lindner M, Gramer G, Haegge G, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases-report of 10 years from South-West Germany[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 44.
- [6] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 原发性肉碱缺乏症17例诊治与随访[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 405-409.
- [7] Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges[J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(11): 693-700.
- [8] Komlosi K, Magyari L, Talian GC, et al. Plasma carnitine ester profile in homozygous and heterozygous OCTN2 deficiency[J]. *J Inheret Metab Dis*, 2009, 32(Suppl 1): S15-S19.
- [9] Jalil M A, Horiuchi M, Wakamatsu M, et al. Attenuation of cardiac hypertrophy in carnitine-deficient juvenile visceral steatosis(JVS)mice achieved by lowering dietary lipid[J]. *J Biochem*, 2006, 139(2): 263-270.

(本文编辑: 邓芳明)