

医学信息速递

Medical Information Express

多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查与诊治共识

医学与信息部—信息事务组

2021-07-15



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 共识简介

- 共识基本信息
- 共识摘要

02 共识重点内容

- 多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 简介
- MADD的检查及诊断
- MADD的治疗
- MADD的随访及预后

03 左卡尼汀在遗传代谢病领域的相关指南及共识



1

共识简介



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查与诊治共识

中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组

执笔:陈晓红 孙云 杨艳玲 韩连书 黄新文

通信作者:黄新文, Email: 63050220@jnu.edu.cn

【摘要】 多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)又称或二酰血症Ⅱ型,是一种较为常见的脂肪氧化代谢紊乱,临床表现高度异质,从新生儿期至成年期均可发病。新生儿期发病者症状较重,有致死性。迟发型者常有脂肪沉积性肝病以及神经、肝病、癫痫等表现。采用串联质谱技术进行血液质谱分析可进行新生儿筛查及高危筛查。迟发型 MADD患者预后治疗效果好。本共识旨在规范 MADD 的筛查、诊断与治疗,以改善患者预后,减少死亡和残疾。

【关键词】 多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症; 二酰血症Ⅱ型; 新生儿筛查; 串联质谱
基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002200, 2017YFC1001700, 2016YFC0901505)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0259.2021.05.00630

Consensus on screening, diagnosis and treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Division of Genetics and Metabolism, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health

Chen Xiaohong · Sun Yun · Yang Yanling · Han Lianshu · Huang Xinwen

Corresponding author: Huang Xinwen, Email: 63050220@cma.edu.cn

【Abstract】 Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD), also known as dicarboxidemia type II, is a relatively common disorder of fatty acid oxidation metabolism. The clinical manifestations are highly heterogeneous, symptoms can develop from neonatal to adulthood. Neonatal onset type is more serious with high mortality. The symptoms of late onset patients include lipid deposition in liver and vomiting, liver disease, and encephalopathy. Analysis of blood acid carnitine spectrum by tandem mass spectrometry can be used for the screening. Late onset patients have relatively good prognosis with vitamin B₁₂ treatment. The purpose of this consensus is to standardize the diagnosis, treatment and management of MADD, so as to improve the prognosis of patients and reduce death and disability.

【Key words】 Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; Dicarboxidemia type II; Neonatal screening; Tandem mass spectrometry

Fund program: National Key Research and Development Program (2018YFC1002200, 2017YFC1001700, 2016YFC0901505)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0259.2021.05.00630

多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD) (OMIM 231680)又称或二酰血症Ⅱ型,属于常染色体隐性遗传病,是由于电子转移黄素蛋白(electron transfer flavoprotein, ETF)或电子转移黄素蛋白脱氢酶(electron transfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH)缺陷,引起线粒体呼吸链多种脱氢酶功能受损,导致脂肪酸、支链氨基酸、维生素B₁₂及能量代谢障碍,最终引起骨骼肌、心脏、肝脏等多器官功能受损^[1], MADD在东部地区发病率较高^[2],但由于该病新生儿筛查指标敏感性不够,存在漏筛,浙江省新生儿筛查186万例仅确诊4例^[3],占脂肪酸氧化代谢紊乱的3.3%。随着串联质谱技术在临床应用,检出了

越来越多的临床病例,特别是一类不明原因肝病和癫痫患者中发现了不少的MADD患者^[4-7], Han等^[8]通过对近2万例临床高危检测共确诊79例MADD,占脂肪酸氧化代谢紊乱的53.7% (79/147), MADD为可治性疾病,晚发型患者维生素B₁₂治疗效果非常良好。为规范MADD的诊断与治疗,改善患者的预后,减少死亡及残疾,参考国内外的经验及指南,中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组就MADD的筛查与诊断的相关问题进行了讨论,制订了以下共识。

1 病因及发病机制

脂肪酸是机体重要的能量来源,在禁食、饥饿以及

多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查与诊治共识

- ✓ 制定者: 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组
- ✓ 出版时间: 2021年5月
- ✓ 杂志: 中华医学遗传学杂志
- ✓ 执笔: 陈晓红, 孙云, 杨艳玲, 韩连书, 黄新文

指南摘要

- **多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)** , 是一种较为常见的脂肪酸氧化代谢紊乱, 从新生儿期至成年期均可发病。新生儿期发病者症状重, 有致死性。迟发型者常有脂质沉积性肌病以及呕吐、肝病、脑病等表现。
- 本共识旨在规范MADD的筛查、诊断与治疗, 以改善患者预后, 减少死亡和残疾。



2

共识重点内容



- 共识重点内容 -

1

多种酰基辅酶A脱氢酶
缺乏症简介 (MADD)

2

MADD的检查及诊断

3

MADD的治疗

4

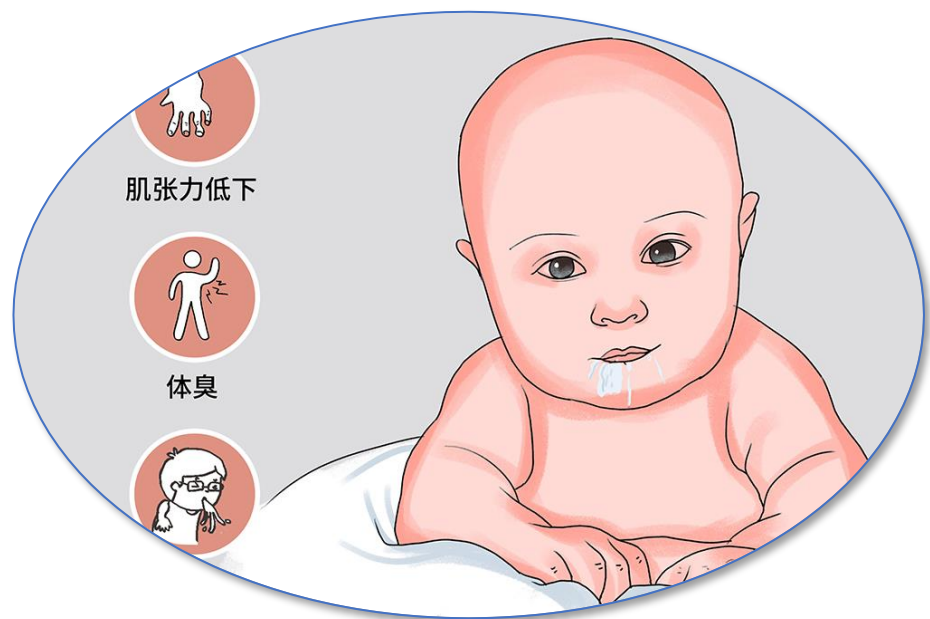
MADD的随访及预后



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 简介

多种酰基辅酶A脱氢酶 缺乏症 (MADD)

又称戊二酸血症II型，属于常染色体隐性遗传病，是一种较为常见的脂肪酸氧化代谢紊乱，临床表现高度异质，从新生儿期至成年期均可发病。



流行病学

- 新生儿筛查指标敏感性不够，存在漏筛；
- 亚洲发病率较高。浙江省新生儿筛查186万例仅确诊4例，**占脂肪酸氧化代谢紊乱的3.3%**

典型症状

- 低血糖、酸中毒、肌肉无力等

多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的病因及发病机制

➤ 脂肪酸β氧化

- 极长链酰辅酶A脱氢酶
- 中链酰辅酶A脱氢酶
- 短链酰辅酶A脱氢酶

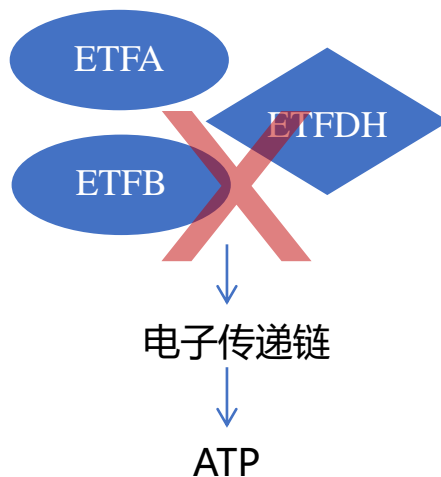
➤ 支链氨基酸脱氢酶

➤ 戊二酰辅酶A脱氢酶

➤ 肌氨脱氢酶

H⁺

电子传递过程中
关键的转运体



脂肪酸β氧化过程中产生的电子传递给ETF，再转运至ETFDH，最后传递给呼吸链复合体Ⅲ，进行氧化磷酸化产生ATP，为机体供能。

支链氨基酸脱氢酶、戊二酰辅酶A脱氢酶以及胆碱脱氢酶也需要ETF进行电子传递。

MADD患者ETF、ETFBDH和ETFDH基因致病变异，导致**ETF/ETFDH功能缺陷**。

线粒体呼吸链多种脱氢酶功能受阻，导致脂肪酸、氨基酸及胆碱代谢障碍，能量生成受阻而导致疾病。



疾病分型	发病时期	临床表现
I 型	新生儿期发病	<ul style="list-style-type: none">• I 型伴多囊肾、面中部发育不全等先天畸形;• 症状较重, 有致死性。多表现为肝肿大、非酮症性低血糖、高氨血症、呼吸窘迫、肌张力低下, 部分有心肌病、脑病。
II 型	新生儿期发病	<ul style="list-style-type: none">• 症状同 I, 但无先天畸形。
III 型	亦称迟发型 婴儿期至成人期发病	<ul style="list-style-type: none">• 临床表现相对较轻, 主要表现为肌无力、运动不耐受、肌痛等;• 多出现咀嚼无力、气短等症状, 严重者可致急慢性呼吸衰竭。



- 共识重点内容 -

1

多种酰基辅酶A脱氢酶
缺乏症简介 (MADD)

2

MADD的检查及诊断

3

MADD的治疗

4

MADD的随访及预后



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的实验室及其他检查



常规实验室检测

- 生化检查;
- 血液氨基酸游离肉碱及酰基肉碱谱分析;
- 尿有机酸分析。



影像检查

- 超声或CT;
- 磁共振扫描;
- 肌电图。



肌肉活检

- 显示肌纤维内大量脂滴沉积。电镜观察呈脂质沉积性肌病表现。



酶活性检测

- 皮肤成纤维细胞脂肪酸流量分析。



基因检查

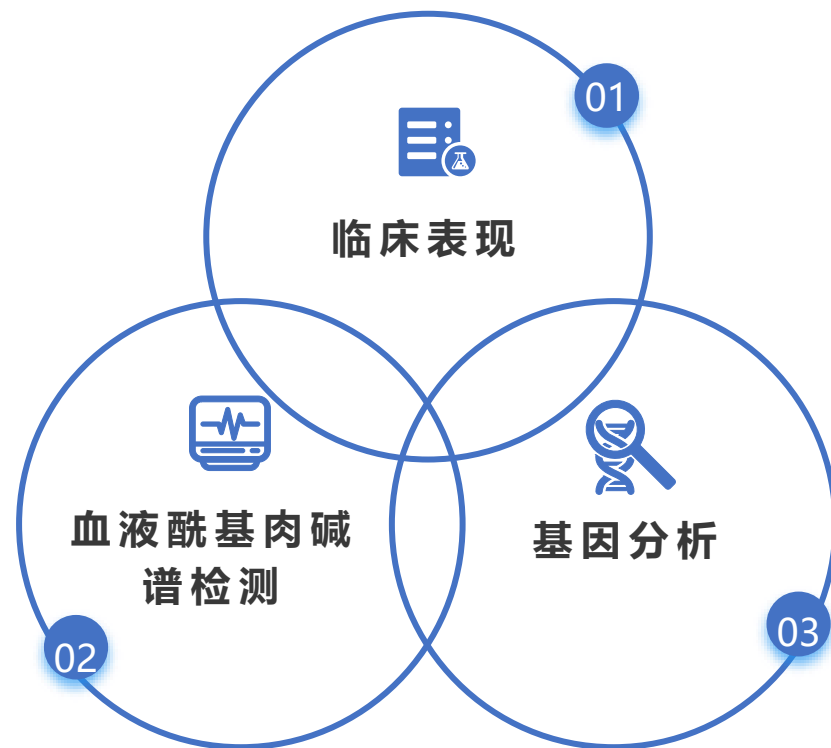
- 采用高通量测序技术对ETF A, ETF B, ETF DH基因进行检测



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的诊断



- 根据**临床表现**、**血液酰基肉碱谱改变**和**基因分析**结果可诊断。
- MADD临床表型复杂多样，基因分析为确诊MADD的重要依据，为患者早期诊断和治疗提供帮助。



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的鉴别诊断



- MADD易与其他脂肪酸氧化代谢紊乱相混淆，高风险者需尽快进行尿有机酸分析和基因检测，并注意与其他相关疾病的鉴别。

相关疾病	鉴别方法	MADD表现
肉碱棕榈酰转移酶II缺乏症	基因检测	C8、C10均增高，C8/C10正常
肉碱酰基肉碱转位酶缺乏症		
极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症		
中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症		
多发性肌炎	肌肉活检 血液酰基肉碱谱检测	MADD患者肌肉活检表现为脂质沉积，血液酰基肉碱谱检测可有典型改变
其他原因引起的肝病和酰基病	基因检测 血液酰基肉碱谱检测	



- 共识重点内容 -

1

多种酰基辅酶A脱氢酶
缺乏症简介 (MADD)

2

MADD的检查及诊断

3

MADD的治疗

4

MADD的随访及预后



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的治疗

治疗方案	具体方案/药物	临床获益	给药剂量
饮食及生活方式	患者应当低脂、高碳水化合物、中等量蛋白质饮食，避免剧烈运动，避免长时间空腹； 婴儿需频繁喂养，每2~3小时喂奶一次。		
药物治疗	维生素B2	大多数迟发型患者补充维生素B2可改善临床症状和异常的酰基肉碱；但 I 型和 II 型效果不佳。	100~300 mg/d
	左卡尼汀	可维持正常血液游离肉碱浓度，辅助脂肪酸代谢，并促进毒性有机酸类代谢物排出	50~100 mg/kg/d，分3次口服
	辅酶Q10	改善线粒体能量代谢	60~240 mg/d，分2次
	苯扎贝特	对维生素B2反应无效者服用	10~20 mg/kg/d，分2~3次口服



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的失代偿期处理

治疗方案	具体方案/药物
对症治疗	<ul style="list-style-type: none">抗感染、纠正低血糖及酸中毒、降氨等。
注射左卡尼汀	<ul style="list-style-type: none">静脉注射左卡尼汀50~100 mg/kg/d, 分2~4次;可避免肉碱耗竭, 并促进有机酸排泄。
其他	<ul style="list-style-type: none">缩短喂养间隔, 可予鼻饲或静脉营养, 维持足够热卡及水、电解质平衡, 确保尿量>3 mL/kg/小时, 以防出现急性肾功能衰竭。



- 共识重点内容 -

1

多种酰基辅酶A脱氢酶
缺乏症简介 (MADD)

2

MADD的检查及诊断

3

MADD的治疗

4

MADD的随访及预后



多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (MADD) 的随访及预后

随访



- **所有MADD患者均应坚持长期规范的随访：**包括体格发育、营养状况、神经精神评估，血生化、血肉碱谱、尿有机酸，肝脏超声、心电图、超声心动图、肌电图和头颅磁共振扫描等。
- **适度运动：**建议适度体育运动，但要避免长时间高负荷运动。

预后

发病期	预后情况
新生儿期发病	<ul style="list-style-type: none">• 死亡率高，存活者常遗留严重脑病后遗症，
迟发型患者	<ul style="list-style-type: none">• 迟发型患者预后较好，但仍有5%死于急性代谢紊乱。• 即使成年后才发病的患者也可能发生代谢危象。



3

左卡尼汀在遗传代谢病 领域的相关指南及共识



左卡尼汀在遗传代谢病领域的相关指南及共识——截至2021年7月

指南/共识标题	发布年限	制定者
欧洲EFNS脂肪酸线粒体功能障碍的诊断和治疗指南	2006	欧洲神经科学协会联盟
戊二酰辅酶A缺乏（I型戊二酸血症）诊断和治疗指南	2007	国外遗传代谢性疾病专家组
甲基丙二酸血症和丙酸血症的诊断和治疗指南	2014	国外遗传代谢性疾病专家组
单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识	2018	中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会等
左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用专家共识	2018	中华医学会儿科学分会等
原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识	2019	中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会等
戊二酸血症1型诊治专家共识	2021	中国医师协会儿科分会内分泌遗传代谢学组
多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查与诊治共识	2021	中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组



谢谢关注！

thanks for your attention.

