

论著·临床研究

短/支链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者临床生化及基因分析

赵培然, 林庆颖, 陈卫芬, 邱小龙, 徐两蒲[△]

(福建省妇幼保健院医学遗传诊疗中心, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 探讨福建地区短/支链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(SBCADD)临床特征及基因变异特点。**方法** 2016 年 8 月至 2022 年 3 月该院新生儿疾病筛查中心采用串联质谱分析技术对 111 547 名新生儿进行遗传代谢病筛查发现 C5 升高患儿 11 例, 均在该中心进行诊治及随访, 其中 8 例患儿确诊为 SBCADD(推测患病率约为 1/13 943), 3 例患儿确诊为 IVA(推测患病率约为 1/37 182)。回顾性分析 8 例 SBCADD 患儿的临床特征、生化资料及基因测序结果。**结果** 8 例 SBCADD 患儿中男 1 例, 女 7 例; 汉族 7 例, 苗族 1 例。8 例患儿均有异戊酰基肉碱不同程度升高, 最高为 1.04 $\mu\text{mol/L}$; 均有尿 2-甲基丁基甘氨酸水平增加。8 例患儿生长、发育大致正常, 无临床症状。8 例患儿中检测到 6 种 ACADSB 基因变异。这些患儿均有 2 个等位基因变异, 其中纯合变异 3 例, 复合杂合变异 5 例。3 种基因变异已有文献报道[c. 1165A>G(p. M389V)、c. 275C>G(p. S92*) 和 c. 923G>A(p. C308Y)], 3 种变异未见文献报道[c. 1232C>T(p. T411M)、c. 421A>C(p. 1141L) 和 c. 919G>A(p. G307R)]。8 例患儿中最常见的基因变异是 c. 275C>G[56.25%(9/16)]。**结论** 大多数 SBCADD 患儿是无症状的, 但进行临床监测是有必要的, 特别是在应激情况下。建议对有症状和无症状的 SBCADD 患儿均进行纵向临床和生化随访。该研究发现了新的基因变异, 扩展了 ACADSB 基因变异谱。

[关键词] 短/支链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; 2-甲基丁基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; 新生儿; 普查; ACADSB 基因

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.009

中图法分类号:R725.8;R722.11

文章编号:1009-5519(2023)14-2386-05

文献标识码:A

Clinical biochemical and genetic analysis of patients with short/branched acyl-CoA dehydrogenase deficiency

ZHAO Peiran, LIN Qingying, CHEN Weifen, Qiu Xiaolong, Xu Liangpu[△]
(Medical Genetic Diagnosis and Therapy Center, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features and gene variation characteristics of short/branched acyl-coA dehydrogenase deficiency (SBCADD) in Fujian province. **Methods** From August 2016 to March 2022, the Neonatal Disease Screening Center of the hospital used tandem mass spectrometry technology to screen 111 547 newborns for genetic metabolic diseases. A total of 11 children with elevated C5 were found in the center for diagnosis, treatment and follow-up, among which eight cases were diagnosed with SBCADD (estimated prevalence rate was 1/13 943), and three children were diagnosed with IVA (estimated prevalence was 1/37 182). The clinical features, biochemical data and gene sequencing results of the eight children with SBCADD were analyzed retrospectively. **Results** Among the eight children with SBCADD, one was male and seven were female; seven were Han nationality and one was Miao nationality. Isovaleryl carnitine was increased in all eight cases, the highest was 1.04 $\mu\text{mol/L}$. Urinary 2-methyl-butylglycine levels increased in all eight cases. The growth and development of the eight cases were generally normal with no clinical symptoms. A total of six ACADSB gene variants were detected in the eight patients. All of these children had two alleles, of which three were homozygous and five were complex heterozygous. A total of three gene variants have been reported in literature [c. 1165A>G (p. M389V), c. 275C>G (p. S92*) and c. 923G>A (p. C308Y)]. A total of three variants were not reported [c. 1232C>T (p. T411M), c. 421A>C (p. 1141L) and c. 919G>A (p.

G307R)]. The most common gene variation in the eight patients was c. 275C > G [56.25% (9/16)].

Conclusion Most patients with SBCADD are asymptomatic, but clinical monitoring is necessary, especially in stressful situations. Longitudinal clinical and biochemical follow-up is recommended for both symptomatic and asymptomatic patients with SBCADD. In this study, a new gene variant was found, which has extended the ACADSB gene variant spectrum.

[Key words] Short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency; Newborn infant; Mass Screening; ACADSB gene

短/支链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (SBCADD, OMIM # 610006) 也称为 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症, 是一种异亮氨酸分解代谢受损的常染色体隐性遗传病, 该病在 2000 年首次发现^[1-2]。致病基因 ACADSB (MIM # 600301) 被定位到染色体 10q26.13, 包含 11 个外显子, 编码 432 个氨基酸的 SBCAD 前体蛋白^[3]。短/支链酰基辅酶 A 脱氢酶 (SBCAD) 也称为 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶是一种同源四聚体线粒体酶, 催化异亮氨酸 S 途径的第 3 步, 是 L-2-甲基短酰基辅酶 A 化合物的第 1 个氧化步骤^[4-5]。SBCADD 患儿的临床表现多种多样, 包括新生儿危象、智力障碍、癫痫发作、肌肉萎缩、张力减退、发育迟缓和自闭症^[4, 6]。在生化方面该病可有尿 2-甲基丁酰甘氨酸 (2-MBG) 的增加及血 2-甲基丁酰基肉碱水平升高。前者可通过尿有机酸分析检测, 后者则通过串联质谱 (MS/MS) 检测为异戊酰基肉碱 (C5)。因 MS/MS 无法区分具有相同电荷质量的 C5 和 2-甲基丁酰基肉碱, 所以, 异戊酸血症 (IVA, OMIM # 243500) 时 C5 也会升高。因此, 两种疾病的鉴别诊断十分重要^[7-8]。

第 1 批确诊 SBCADD 患儿在发病时表现出严重的神经系统症状, 在长期随访中表现出发育迟缓^[1-2]。然而近年来的文献报道, 通过新生儿筛查确诊的 SBCADD 患儿发育正常, 没有明显的临床症状, 尤其是在苗族人群中^[9-11]。由于没有确凿的数据, SBCADD 患儿的治疗策略尚不明确。本研究分析了在福建省妇幼保健院新生儿筛查时发现的 8 例 SBCADD 患儿的临床特征、生化资料及基因测序结果, 可能有助于当下的研究。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 采用回顾性病例总结方法对 2016 年 8 月至 2022 年 3 月福建省妇幼保健院新生儿疾病筛查中心采用 MS/MS 分析技术对 111 547 名新生儿进行遗传代谢病筛查发现 C5 升高患儿 11 例, 均在该中心进行诊治及随访。其中 8 例患儿确诊为 SB-

CADD (推测患病率约为 1/13 943), 3 例患儿确诊为 IVA (推测患病率约为 1/37 182)。本研究符合医学伦理学规定, 样本的采集和检测均在监护人知情同意下进行。

1.1.2 纳入标准 (1) 血 MS/MS 检查中 C5 增高; (2) 尿 2-MBG 或异戊酰甘氨酸增高; (3) 基因检测到与 SBCADD、IVA 相关的致病基因变异。

1.2 方法 11 例患儿均进行了血 MS/MS、尿气相色谱质谱、基因二代测试、桑格测序等检查。通过电子病历系统收集患儿的基本资料 (如出生日期、性别、民族等)、实验室检查 (如血 MS/MS、尿气相色谱质谱等)、基因检测结果等。通过电话随访了解患儿生长、发育等情况。

2 结果

2.1 基本情况及生化检查情况 8 例 SBCADD 患儿中男 1 例, 女 7 例; 汉族 7 例, 苗族 1 例。11 例患儿均有 C5 升高, 1 例 IVA 患儿 C5 与 SBCADD 患儿的有重叠, 2 例 IVA 患儿 C5 较 SBCADD 明显升高。8 例 SBCADD 患儿均有尿 2-甲基丁基甘氨酸 (2-MBG) 水平增加, 2 例 IVA 患儿尿异戊酰甘氨酸升高。8 例 SBCADD 患儿均建议避免禁食和超量摄入蛋白质, 未服用左卡尼汀治疗, 但生长和精神运动发育正常, 无癫痫发作、肌肉萎缩、肌张力减退等临床表现。3 例 IVA 患儿均服用特殊配方奶粉及左卡尼汀治疗, 目前生长、发育大致正常, 无喂养困难、呕吐、酸中毒等临床表现。1 例患儿生化指标检查情况, 见表 1。

2.2 基因检测情况 8 例 SBCADD 患儿检测到 6 种 ACADSB 基因变异, 均有 2 个等位基因变异, 其中 3 例是纯合变异, 5 例是复合杂合变异。3 种基因变异已有文献报道 [c. 1165A > G (p. M389V)、c. 275C > G (p. S92*) 和 c. 923G > A (p. C308Y)], 3 种变异未见文献报道 [c. 1232C > T (p. T411M)、c. 421A > C (p. 1141L) 和 c. 919G > A (p. G307R)]。最常见的基因变异是 c. 275C > G [56.25% (9/16)]。3 例 IVA 患儿检测到 5 种 IVD 基因变异, 均为复合杂合变异。11 例患儿基因检测情况见表 2。

表 1 生化指标检查情况 (n = 11)

序号	性别	民族	新筛 C5(μmol/L)	随访 C5(μmol/L)	尿 2-MBG[mmol/(mol·Cr)]	尿异戊酰甘氨酸[mmol/(mol·Cr)]
1	男	苗	0.43	0.67	169.00	0
2	女	汉	0.55	1.04	149.73	0
3	女	汉	0.62	0.73	升高	0
4	女	汉	0.38	0.37	28.66	0
5	女	汉	0.53	0.64	13.79	0
6	女	汉	0.57	0.41	5.45	0
7	女	汉	0.40	0.52	12.70	0
8	女	汉	0.98	1.04	22.58	0
9	女	汉	0.61	1.01	—	0.10
10	男	汉	7.65	1.56	—	121.58
11	女	汉	14.86	9.00	—	14.72

注: C5 正常范围为 0.03~0.35 μmol/L; 2-MBG 正常范围为 0~4.72 mmol/mol. Cr; 异戊酰甘氨酸正常范围为 0~0.4 mmol/mol. Cr; —表示无数据。

表 2 基因检测情况 (n = 11)

序号	基因名称	突变位置	转录本编号	核苷酸改变	氨基酸改变	变异状态	变异类型
1	ACADSB	chr10:124812613	NM_001609.3	c.1165A>G	p.M389V	纯合	P
2	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.3	c.275C>G	p.S92*	纯合	P
3	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.3	c.275C>G	p.S92*	杂合	P
		chr10:124806747	NM_001609.3	c.923G>A	p.C308Y	杂合	VOUS
4	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.3	c.275C>G	p.S92*	杂合	P
		chr10:124812613	NM_001609.3	c.1165A>G	p.M389V	杂合	P
5	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.4	c.275C>G	p.S92*	杂合	P
		chr10:124813214	NM_001609.4	c.1232C>T	p.T411M	杂合	VOUS
6	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.4	c.275C>G	p.S92*	杂合	P
		chr10:124800099	NM_001609.4	c.421A>C	p.I141L	杂合	VOUS
7	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.4	c.275C>G	p.S92*	杂合	P
		chr10:124806743	NM_001609.4	c.919G>A	p.G307R	杂合	VOUS
8	ACADSB	chr10:124797335	NM_001609.4	c.275C>G	p.S92*	纯合	P
9	IVD	chr15:40710389	NM_002225.3	c.1208A>G	p.Y403C	杂合	LP
		chr15:40698033	NM_002225.3	c.14C>T	p.A5V	杂合	VOUS
10	IVD	chr15:40699897	NM_002225.3	c.214G>A	p.D72N	杂合	P
		chr15:40699897	NM_002225.3	c.214G>T	p.D72Y	杂合	VOUS
11	IVD	chr15:40699841	NM_002225.3	c.158G>A	p.R53H	杂合	P
		chr15:40710389	NM_002225.3	c.1208A>G	p.Y403C	杂合	LP

注: P 为致病; LP 为可疑致病; VOUS 为临床意义未明。

2.3 新发现的 ACADSB 基因突变类型 ACADSB 基因的 c.919G>A (p.G307R) 变异, gnomAD 和 1 000 Genomes 数据库中未收录该变异在人群中频率 (PM2_P); 据本地数据库统计, 患者在该变异的反式位置上检测到致病变异, 证据等级中等 (PM3); 多种生物信息方法预测该变异会对基因或基因产物造成有害影响 (PP3); 根据美国医学遗传学与基因组学

会 (ACMG) 指南, 该变异判读为临床意义未明变异 (PM2_P+PM3+PP3)。c.1232C>T (p.T411M) 变异, gnomAD 数据库中收录该变异在人群中频率为 0.0000091 (PM2_P); 据本地数据库统计, 在该变异的反式位置上检测到致病变异, 证据等级中等 (PM3); 变异携带者的表型或家族史高度符合该基因发生变异导致的疾病 (PP4); 根据 ACMG 指南, 该变异判读

为临床意义未明变异 (PM2_P + PM3 + PP4)。c. 421A>C(p. 1141L) 变异, gnomAD 数据库中收录该变异在人群中频率为 0.000 008 1 (PM2); 根据 ACMG 指南, 该变异判读为临床意义未明变异 (PM2)。

3 讨 论

本研究总结了本中心确诊的 8 例 SBCADD 患儿的生化指标及基因变异情况。因该病的文献报道较少见, 目前, SBCADD 发病率不详。本依据估算 SBCADD 患病率约为 1/13 943。2019 年福建省泉州市妇幼保健院曾收治 SBCADD 患儿 12 例, 估算患病率约为 1/30 379^[12]。结合本研究的 8 例患儿, 估算福建地区 SBCADD 患病率约为 1/23 805。据文献报道, 美国威斯康星州非苗族新生儿 SBCADD 大致患病率为 1/540 780, 而苗族新生儿患病率为 1/131^[11]。由此可见, SBCADD 患病率表现出地区和种族差异。另外, 不排除一些患者可能未被检测到, 故真实患病率可能被低估^[11]。

目前, SBCADD 的临床意义尚不明确。只有约 10% 的 SBCADD 患儿有症状。该病主要临床表现包括癫痫发作、发育迟缓、肌张力减退、发育不良和自闭症等, 仅 1 例患儿在胃肠炎期间出现急性代谢失偿, 早发性 SBCADD 主要表现为癫痫和发育迟缓, 迟发性症状可在婴儿期或儿童期出现, 主要为神经系统症状^[13]。本研究患儿生长及精神运动发育正常, 无癫痫、肌张力异常等临床表现, 但随访时间较短, 不能排除今后出现症状的可能。福建省泉州地区报道的 12 例 SBCADD 患儿及四川省泸州地区报道的 3 例均无发育异常及临床表现^[12, 14]。目前更支持 SBCADD 是一种生化表型而非疾病, 但不排除环境压力可能会引发 SBCADD 的临床表现。对 SBCADD 患儿, 建议避免禁食和超量摄入蛋白质, 可适当补充肉碱, 并发疾病状态时提供应急方案^[13]。纵向随访可能有助于进一步确定 SBCADD 的自然病程。

MS/MS 检测能较准确地筛查出 SBCADD 及 IVA^[15]。C5 升高提示 SBCADD 或 IVA。SBCADD 患儿 C5 多为轻度升高^[10-11], 与本研究结果一致。相比之下, IVA 患者的 C5 升高更显著, 但是 IVA 与 SBCADD 的 C5 可能有重叠。胡真真等报道了 15 例 IVA 患儿, 检测的 C5 为 0.66~14.50 $\mu\text{mol/L}$ ^[16]。LIN 等^[17]报道了 5 例 IVA 患儿, 其中 3 例患儿 C5 仅为 0.40~0.55 $\mu\text{mol/L}$ 。本研究 1 例 IVA 患儿 C5 也是轻度升高, 可见部分 IVA 患儿 C5 与 SBCADD 相重叠。因 IVA 是一种较严重的代谢病, 故鉴别诊断尤为重要。本研究 8 例 SBCADD 患者尿 2-MBG 均

升高, 而尿异戊酰甘氨酸正常, 尿有机酸分析对 SBCADD 与 IVA 诊断和鉴别诊断具有重要意义。ROSSI 等^[18]对 9 例无症状 SBCADD 患儿随访 4 年发现, C5 作为随访的监测指标是有益处的, 但尿 2-MBG 的监测意义尚不明确。

SBCADD 是一种常染色体隐性遗传疾病, 目前, 文献仅报道了 20 种 ACADSB 基因变异可导致 SBCADD^[12-13]。本研究结果显示, c. 275C>G 变异最常见 (56.25%), 并发现 3 种变异尚未见文献报道 (c. 1232C>T、c. 421A>C 和 c. 919G>A), 根据 ACMG 指南, 这 3 种基因变异均判读为临床意义未明。福建省泉州市妇幼报道的病例中最常见的基因变异是 c. 1165A>G (33.3%) 及 c. 275C>G (20.8%)^[12]。综合来看, 福建地区 SBCADD 患儿中 c. 275C>G 变异最多见。而苗族人群中 SBCADD 以 c. 1165A>G 变异为主^[11]。据文献报道, 有症状的患儿主要与 c. 303+3A>G、C. 908G>C 和 C. 1102T>C 突变有关^[13]。但目前 SBCADD 基因型-表型相关性尚不明确, 其临床过程不能仅根据基因型轻易预测, 未来尚需更深入的研究。

综上所述, 大多数 SBCADD 患儿是无症状的。但由于研究不足, 且在一般人群中 SBCADD 的临床病程难以预测, 故进行临床监测是有必要的, 特别是在应激情况下。建议对有症状和无症状的 SBCADD 患者进行纵向临床和生化随访。本研究发现了 ACADSB 基因中 3 种尚未见文献报道的变异, 扩展了 ACADSB 基因变异谱, 为 SBCADD 的遗传咨询提供了重要信息。

参考文献

- [1] GIBSON K M, BURLINGAME T G, HOGE-MA 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.
- [2] ANDRESEN B S, CHRISTENSEN E, CORY DON T J, et al. Isolated 2-methylbutyrylglyc-inuria 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.

- [3] ARDEN K C, VIARS C S, FU K, et al. Localization of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase (ACADSB) to human chromosome 10[J]. *Genomics*, 1995, 25(3):743-745.
- [4] KORMAN S H. Inborn errors of isoleucine degradation: A review[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(4):289-299.
- [5] LUIS P B, RUITER J P, IJLST L, et al. Role of isovaleryl-CoA dehydrogenase and short branched-chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of valproic acid: Implications for the branched-chain amino acid oxidation pathway[J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(7):1155-1160.
- [6] KANA VIN O J, WOLDSETH B, JELLUM E, et al. 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency associated with autism and mental retardation: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2007, 1:98.
- [7] MADSEN P P, 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.
- [8] SASS J O, ENSENAUER R, ROSCHINGER W, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Functional and molecular studies on a defect in isoleucine catabolism[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93(1):30-35.
- [9] MATERN D, HE M, BERRY S A, et al. Prospective diagnosis of 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in the Hmong population by newborn screening using tandem mass spectrometry[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(1):74-78.
- [10] VAN CALCAR S C, GLEASON L A, LINDH H, et al. 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency in Hmong infants identified by expanded newborn screen [J]. *WMJ*, 2007, 106(1):12-15.
- [11] VAN CALCAR S C, BAKER M W, WILLIAMS P, et al. 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(1/2):111-115.
- [12] LIN Y, GAO H, LIN C, et al. Biochemical, clinical, and genetic characteristics of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Chinese patients by newborn screening[J]. *Front Genet*, 2019, 10:802.
- [13] PORTA F, CHIESA N, MARTINELLI D, et al. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Two new cases and review of literature [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(2):101-108.
- [14] 李莉, 朱丹丹, 张凤. 2-甲基丁酰-辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者 ACADSB 基因变异分析[J]. *海南医学*, 2022, 33(1):93-95.
- [15] 宋燕红, 张琪, 容翠环, 等. 串联质谱技术测定 C5 酰基肉碱水平在新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查中的应用[J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(6):729-731.
- [16] 胡真真, 杨建滨, 胡凌微, 等. 浙江省新生儿异戊酸血症筛查及临床分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(5):556-564.
- [17] LIN Y, CHEN D, PENG W, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 509:25-29.
- [18] ROSSI A, TURTURO M, ALBANO L, et al. Long-term monitoring for short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A single-center 4-year experience and open issues [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:895921.

(收稿日期:2022-10-25 修回日期:2023-04-10)