

过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症一例 并文献复习

尤桦菁 田杨 李洵桦 李小晶 裴中

【摘要】 目的 首次报道 1 例国内 *ACOX1* 基因突变致过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症患者, 结合文献综述其临床特征。方法与结果 男性患儿, 出生时肌张力偏低、生长发育迟缓并出现抽搐发作 1 次, 3 岁时出现神经功能退化并快速进展至无法独坐、独自站立和行走, 语言表达能力倒退; 体格检查可见特殊面容、锥体束征及小脑损害。头部 MRI 显示双侧脑干和小脑对称性脱髓鞘改变; 血清极长链脂肪酸 (VLCFAs) 水平升高。全外显子组测序, 患儿存在 *ACOX1* 基因 c.1589A > G (p.His530Arg) 纯合突变, 其父母均携带 *ACOX1* 基因 c.1589A > G (p.His530Arg) 杂合突变, 但无临床症状, 符合家系共分离现象; 根据美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 指南, 该变异为可能致病突变。患儿最终诊断为过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症。结论 对于新生儿期发病的肌张力低下、癫痫发作和生长发育迟缓, 若头部 MRI 显示小脑、脑干等对称性异常信号, 应高度警惕过氧化物酶体病, 阳性家族史、VLCFAs 水平升高和基因检测可明确诊断。

【关键词】 过氧化物酶体类; 酰基 CoA 氧化酶; 基因; 突变

Peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency: one case report and literature review

YOU Hua-jing¹, TIAN Yang², LI Xun-hua¹, LI Xiao-jing², PEI Zhong¹

¹Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases; National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, Guangzhou 510080, Guangdong, China

²Department of Neurology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong, China

YOU Hua-jing and TIAN Yang contributed equally to the article

Corresponding author: PEI Zhong (Email: peizhong@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To report a case of peroxisomal acyl-CoA oxidase (*ACOX1*) deficiency, which was caused by an unreported mutation of *ACOX1* gene, and review its clinical characteristics. **Methods and Results** The male child patient suffered from neonatal hypotonia, developmental retardation and epilepsy seizure once since neonatal period. Neurodegeneration appeared at the age of 3 and developed rapidly to difficulty of sitting, standing and walking independently and retrogressive language expression ability. Physical examination showed special face, pyramidal tract sign and cerebellar signs. Cranial MRI revealed symmetric demyelinating lesions in bilateral brain stem and cerebellum along with increased serum very-long-chain fatty acids (VLCFAs). Whole exome sequencing revealed c.1589A > G (p.His530Arg) homozygous mutation in *ACOX1* gene. His parents carried the same heterozygous mutation without symptoms and this phenomenon was in accord with co-segregation. According to the guidelines of American

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.009

基金项目: 国家重点研发计划项目(项目编号: 2017YFA0105104); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81873751); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82071255); 华南神经疾病早期干预及功能修复研究国际合作基地(项目编号: 2015B050501003); 广东省神经系统重大疾病诊治工程项目; 广东省神经系统重大疾病诊治转化医学创新平台项目; 广东省神经系统疾病临床医学研究项目

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院神经科 广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室 国家临床重点专科和国家重点学科(尤桦菁, 李洵桦, 裴中); 510623 广东省广州市妇女儿童医疗中心神经内科(田杨, 李小晶)

尤桦菁与田杨对本文有同等贡献

通讯作者: 裴中, Email: peizhong@mail.sysu.edu.cn

College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), we considered this new variation to be possibly pathogenic variation. Finally, the patient was diagnosed as ACOX1 deficiency. **Conclusions** As for patients who suffer from hypotonia, epilepsy seizure and growth retardation since neonatal period, they should be altered to ACOX1 deficiency if cranial MRI shows symmetrical abnormal foci in cerebellum and brain stem. Positive family history, increased VLCFAs level, and gene detection would be beneficial to definite diagnosis.

【Key words】 Peroxisomes; Acyl-CoA oxidase; Genes; Mutation

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China, Stem Cell and Translational Research (No. 2017YFA0105104), the National Natural Science Foundation of China (No. 81873751, 82071255), the Southern China International Cooperation Base for Early Intervention and Functional Rehabilitation of Neurological Diseases (No. 2015B050501003), Guangdong Provincial Engineering Center for Major Neurological Disease Treatment, Guangdong Provincial Translational Medicine Innovation Platform for Diagnosis and Treatment of Major Neurological Disease, and Guangdong Provincial Clinical Research Center for Neurological Diseases.

Conflicts of interest: none declared

过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症[在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM#264470)]系第 17 号染色体 ACOX1 基因突变导致的常染色体隐性遗传性单一酶缺乏症,最早由 Poll-The 等^[1]于 1988 年报告。过氧化物酶体参与细胞内极长链脂肪酸(VLCFAs)的 β -氧化以及胆汁酸和植烷酸等磷脂的合成,其功能障碍可以导致新生儿肾上腺脑白质营养不良(NALD)、Zellweger 综合征(ZS)和婴儿型 Refsum 综合征(IRS)等多种过氧化物酶体病^[2]。极长链脂肪酸的 β -氧化通路先后由酰基辅酶 A 氧化酶、包含烯酰辅酶 A 水合酶和 3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶的双功能酶、3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶催化而成,过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症是该通路的首个催化酶酰基辅酶 A 氧化酶功能障碍所致^[1](图 1)。国外已报道 34 例患者^[1-13],但目前国内尚无相关报道。中山大学附属第一医院神经科和广东省广州市妇女儿童医疗中心神经内科共同诊断与治疗 1 例 ACOX1 基因突变致过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症患者,并结合文献综述其临床特征,以期提高临床医师对该病的认识。

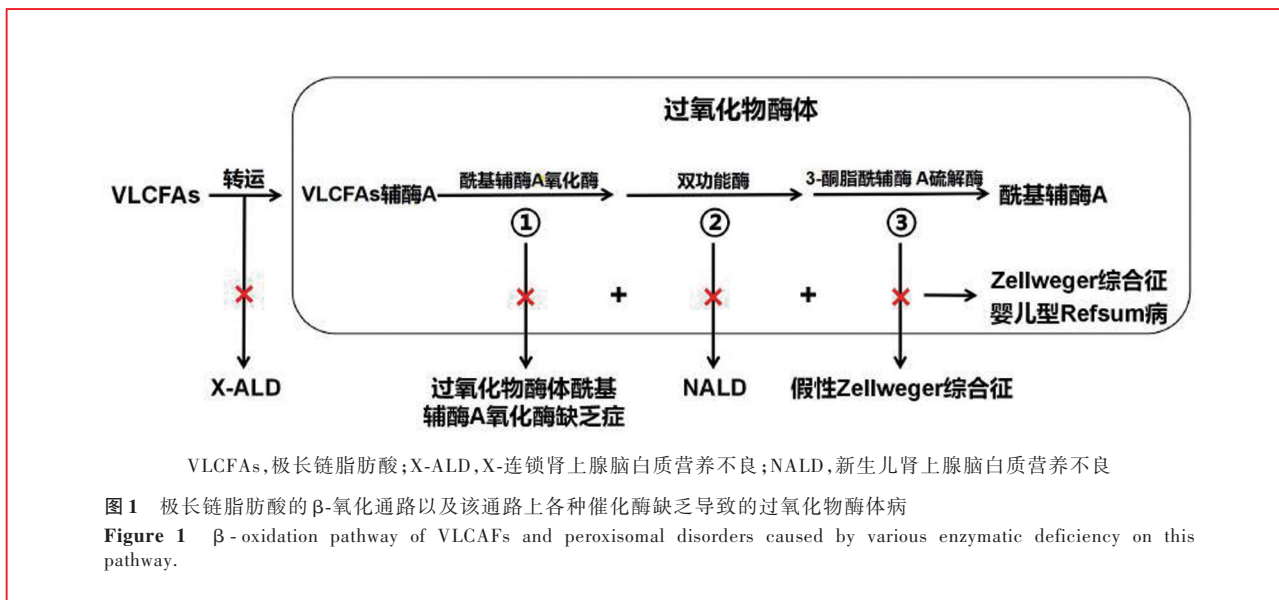
病例资料

患儿 男性,3 岁,主因自幼发育迟缓,行走障碍 1 月余,于 2020 年 3 月 13 日收入广东省广州市妇女儿童医疗中心。患儿胎龄 39 周时顺产,产程中无窒息史和产伤史,出生体重不详,出生时肌张力偏低,因“新生儿吸入综合征、新生儿轻度窒息及心肌损害”在当地医院住院治疗;父母诉其自幼发育迟缓,长期至当地医院儿童保健所随诊,患儿 6 个月可

抬头、10 个月可独坐、12 个月可爬行、17 个月可独自站立和行走、18 个月可说单字或简单词语。5 月龄时曾发生 1 次抽搐发作(具体不详),当时体温 < 38.5℃,当地医院头部 CT 和脑电图检查未见明显异常,此后未再发作。1 个月前(2020 年 2 月)无明显诱因开始出现行走不稳,步态较宽,伴右侧跛行,同时出现头部不自主右偏,伴流涎,偶有饮水呛咳,可进食固体食物,易激惹,精神反应欠佳;当地医院头部 MRI 检查(2020 年 2 月 18 日)显示,脑桥和双侧小脑半球异常信号影;临床疑诊“脑炎”,静脉注射地塞米松 2.50 mg 连续 5 天、间隔 3 天,再静脉注射地塞米松 2.50 mg 连续 4 天和免疫球蛋白 2.50 g 仅 1 次,症状无明显好转,右下肢跛行症状逐渐加重至无法独坐、独自站立和行走,并出现右上肢无力,持物无力以左手显著,伴双手伸向物体时出现震颤,语言表达能力倒退,发病前可表达句子、发病后单字延长且以单字为主。

入院后体格检查 神志清楚,言语不清且以单字为主,前额突起,低鼻梁,反应淡漠,双侧眼动欠灵活、未见眼震,四肢肌力 3~4 级、肌张力增高,尤以双下肢显著,痉挛步态,指鼻试验、跟-膝-胫试验和 Romberg 征不配合,意向性震颤可疑阳性,感觉系统查体不配合,四肢腱反射亢进,病理反射未引出,脑膜刺激征阴性。

辅助检查 动脉血气分析、血浆氨基酸、血浆酰基肉碱、血清氨、血清酮体/乳酸丙酮酸比值均于正常值范围,腰椎穿刺脑脊液常规、生化、病原体、副肿瘤综合征(PNS)抗体、中枢神经系统脱髓鞘抗体、神经鞘脂贮积病酶学测定等亦于正常值范围,



尿代谢物气相色谱-串联质谱(GC-MS/MS)检测、腹部超声和脑电图未见异常。头部MRI检查(2020年3月17日)显示,延髓、中脑腹侧、脑桥、双侧小脑齿状核和颈髓可见对称性片状异常信号影, T_1WI 呈稍低信号、 T_2WI 呈高信号(图2)。MRS显示,双侧小脑齿状核胆碱(Cho)峰和乳酸(Lac)峰升高,N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰下降(图3)。脑干听觉诱发电位(BAEP,2020年3月20日)监测显示,双侧听觉传导通路损害,双侧Ⅲ波和V波潜伏期延长,I~Ⅲ波间期和I~V波间期延长;视觉诱发电位(VEP)监测显示,双侧P100潜伏期延长。复查头部和颈椎MRI(2020年3月27日)显示,延髓、中脑腹侧、脑桥、双侧小脑齿状核和颈髓对称性片状异常信号影大致同前,考虑代谢性脑病可能(图4,5)。进一步行血清VLCFAs测定(2020年4月21日),其结果显示,C22:0值为 $105\ \mu\text{mol/L}$ ($< 104.27\ \mu\text{mol/L}$)、C24:0 $94.50\ \mu\text{mol/L}$ ($< 104.29\ \mu\text{mol/L}$)、C26:0 $2.56\ \mu\text{mol/L}$ ($< 0.89\ \mu\text{mol/L}$),C24:0/C22:0比值为 0.90 (< 1.04)、C26:0/C22:0比值为 0.024 (< 0.013)。

基因检测 进一步追问个人史及家族史,患儿出生后混合喂养,按时添加辅食;父母为四代近亲婚配,其兄出生时尿道下裂,手术治愈,但无类似症状。遂于2020年4月14日抽取患儿及其父母外周静脉血各2ml,送检广州嘉检医学检测有限公司行全外显子组测序(WES),结果显示,患儿存在ACOX1基因c.1589A>G(p.His530Arg)纯合突变,其父母均携带ACOX1基因c.1589A>G(p.His530Arg)杂合突变(图6),但无临床症状。该位点在过氧化物

酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者中暂无报道,亦未在ClinVar数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/ClinVar)中检索到。结合患儿临床表现、影像学显示的双侧脑白质多发性对称病灶、血清VLCFAs升高,及该变异所在氨基酸区域高度保守,SIFT软件(<http://provean.jevl.org/index.php>)预测为“影响蛋白质功能可能性大”,PolyPhen-2软件(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>)预测为“可能致病”;其父母近亲婚配且为该变异携带者,根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)指南^[14],认为该变异为可能致病突变。为明确该变异的致病性,建议进一步行酶的活性测定或蛋白质功能试验。

诊断与治疗 结合患儿临床表现、影像学和实验室检查、基因检测,最终经中山大学附属第一医院神经科明确诊断为过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症。住院期间予甲泼尼龙 $25\ \text{mg/d}$ 静脉滴注连续7天后改为 $20\ \text{mg/d}$ 静脉滴注1天,及静脉注射免疫球蛋白 7.50 和 $5\ \text{g/d}$ 各1天,同时予辅酶Q10(能气朗) $10\ \text{mg/d}$ (3次/d)口服连续7天后改为 $20\ \text{mg/d}$ (3次/d)连续10天、左卡尼汀 $1\ \text{g/d}$ 静脉滴注连续治疗9天,复合维生素B口服11天和维生素 B_2 $20\ \text{mg/d}$ (3次/d)口服连续2天等对症治疗。共住院16天,出院时精神稍好转,可独坐和独自站立数秒,头可竖立,但与父母无语言沟通,偶有口角流涎和饮水呛咳,查体基本同前。患儿预后较差,已失访。

讨 论

过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症临床主

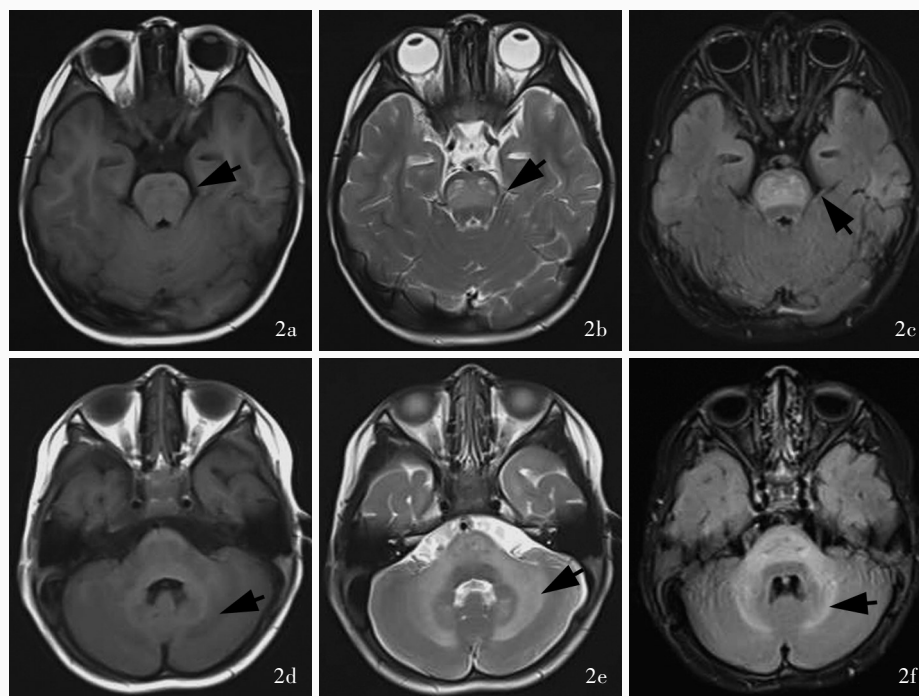


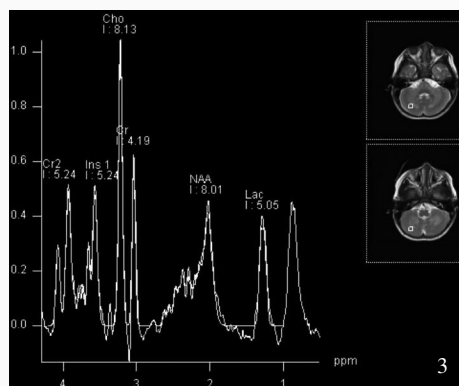
图2 头部MRI检查(2020年3月17日)所见 2a 横断面T₁WI显示,中脑腹侧对称性片状稍低信号影(箭头所示) 2b 横断面T₂WI显示,中脑腹侧对称性片状高信号影(箭头所示) 2c 横断面抑脂FLAIR成像显示,中脑腹侧对称性片状高信号影(箭头所示) 2d 横断面T₁WI显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状稍低信号影(箭头所示) 2e 横断面T₂WI显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状高信号影(箭头所示) 2f 横断面抑脂FLAIR成像显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状高信号影(箭头所示)

Figure 2 Cranial MRI findings on March 17, 2020 Axial T₁WI showed symmetrically patchy and slight hypointensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₂WI showed symmetrically patchy hyperintensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 2b). Axial fat suppression FLAIR showed symmetrically patchy hyperintensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 2c). Axial T₁WI showed symmetrically patchy and slight hypointensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 2d). Axial T₂WI showed symmetrically patchy hyperintensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 2e). Axial fat suppression FLAIR showed symmetrically patchy hyperintensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 2f).

要表现为新生儿期肌张力低下、癫痫发作和生长发育迟缓,同时可出现感觉神经性耳聋、色素性视网膜炎、肝肿大和特殊面容等临床特征(表1)。癫痫发作形式和发病年龄具有较高的临床异质性,发作形式主要包括局灶性发作和全面性强直-阵挛发作(GTCS)等,其发病年龄为新生儿期至6岁^[3]。出现神经功能退化前,患儿一般可独坐、独自行走,可表达单字、单词或短句^[4];大多数患儿于2~4岁出现神经功能退化现象,亦有文献报道2例过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者于8~10岁发病,至50余岁时神经功能损害仍不严重^[5];患儿通常于4~10岁死亡,除上述文献报道的2例发病较晚且进展缓慢的患者外,Suzuki等^[6]还报告1例生存至19岁的患者。

过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症的临床

症状与新生儿肾上腺脑白质营养不良和Zellweger综合征等过氧化物酶体病相似,均可表现为新生儿期发病的肌张力低下、癫痫发作、生长发育迟缓和特殊面容等。过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症最早由Poll-The等^[1]于1988年报告,2例患儿误诊为新生儿肾上腺脑白质营养不良,行肝脏组织穿刺活检后发现过氧化物酶体含量不变但体积增大,更重要的是过氧化物酶体内的酰基辅酶A氧化酶缺乏。此后,Watkins等^[11]发现,过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者神经功能退化的年龄相对较晚且生存期相对较长,而新生儿肾上腺脑白质营养不良和Zellweger综合征患儿通常1岁内即出现病情恶化并死亡。根据其发病机制,新生儿肾上腺脑白质营养不良和Zellweger综合征均属于过氧化物酶体合成障碍性疾病,其中Zellweger综合征患儿过氧化物



Cr, 肌酐; Ins, 肌醇; Cho, 胆碱; NAA, N-乙酰天冬氨酸; Lac, 乳酸

图 3 MRS 显示,小脑齿状核 Cho 峰升高

Figure 3 MRS showed elevated Cho peak in cerebellar dentate nucleus.

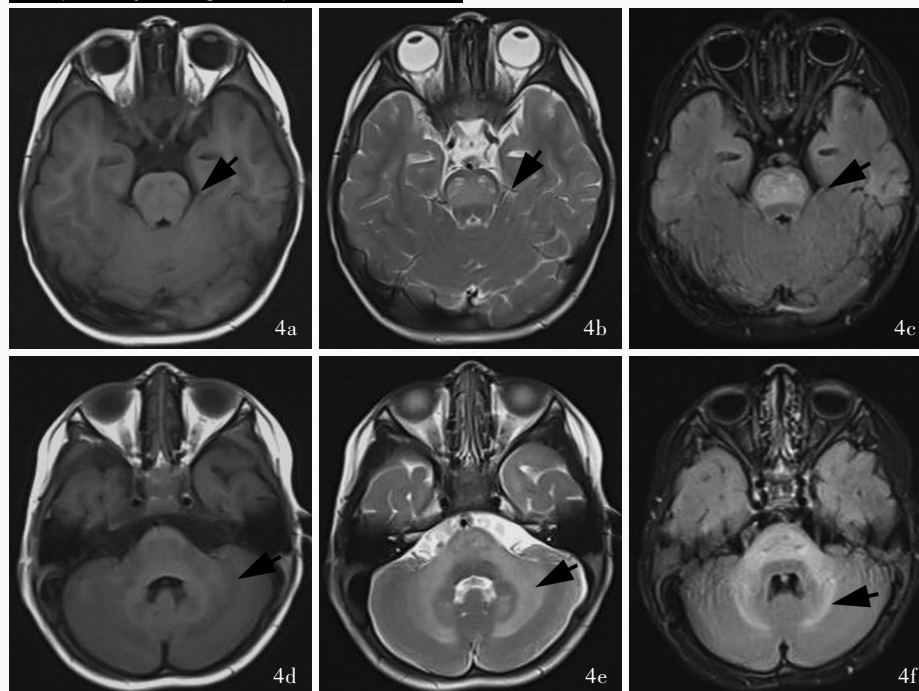


图 4 复查头部 MRI(2020 年 3 月 27 日)所见 4a 横断面 T₁WI 显示,中脑腹侧对称性片状稍低信号影(箭头所示),较前无明显变化 4b 横断面 T₂WI 显示,中脑腹侧对称性片状高信号影(箭头所示),较前无明显变化 4c 横断面 FLAIR 成像显示,中脑腹侧对称性片状高信号影(箭头所示),较前无明显变化 4d 横断面 T₁WI 显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状稍低信号影(箭头所示),较前无明显变化 4e 横断面 T₂WI 显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状高信号影(箭头所示),较前无明显变化 4f 横断面 FLAIR 成像显示,脑桥和双侧小脑齿状核对称性片状高信号影(箭头所示),较前无明显变化

Figure 4 Cranial MRI findings on March 27, 2020 Axial T₁WI showed symmetrically patchy and slight hypointensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 4a), which was similar to the previous T₁WI. Axial T₂WI showed symmetrically patchy hyperintensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 4b), which was similar to the previous T₂WI. Axial FLAIR showed symmetrically patchy hyperintensity in ventral midbrain (arrow indicates, Panel 4c), which was similar to the previous FLAIR. Axial T₁WI showed symmetrically patchy and slight hypointensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 4d), which was similar to the previous T₁WI. Axial T₂WI showed symmetrically patchy hyperintensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 4e), which was similar to the previous T₂WI. Axial FLAIR showed symmetrically patchy hyperintensity in pons and bilateral cerebellar dentate nuclei (arrow indicates, Panel 4f), which was similar to the previous FLAIR.

物酶体以及酰基辅酶 A 氧化酶、双功能酶(烯酰辅酶 A 水合酶和 3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶)、3-酮脂酰辅酶 A 硫解酶这 3 种催化酶含量急剧下降,新生儿肾上腺脑白质营养不良患儿过氧化物酶体含量部分

下降且双功能酶缺乏;而过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶缺乏症属于单一酶缺乏病,因此,3 种疾病的病情严重程度依次为 Zellweger 综合征、新生儿肾上腺脑白质营养不良和过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化

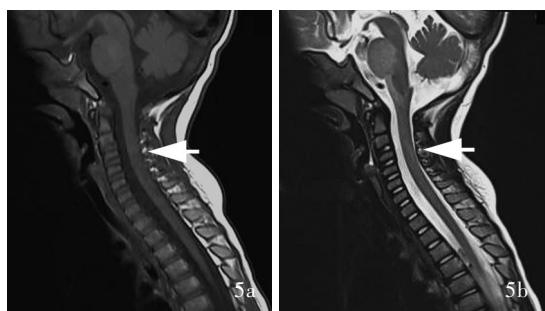


图5 复查颈椎MRI(2020年3月27日)所见 5a 矢状位T₁WI显示,延髓、中脑腹侧、脑桥和颈髓稍低信号影(箭头所示) 5b 矢状位T₂WI显示,延髓、中脑腹侧、脑桥和颈髓高信号影(箭头所示)

Figure 5 Recheck cervical MRI findings on March 27, 2020 Sagittal T₁WI showed slight hypointensity in ventral midbrain, pons and cervical cord (arrow indicates, Panel 5a). Sagittal T₂WI showed hyperintensity in ventral midbrain, pons and cervical cord (arrow indicates, Panel 5b).

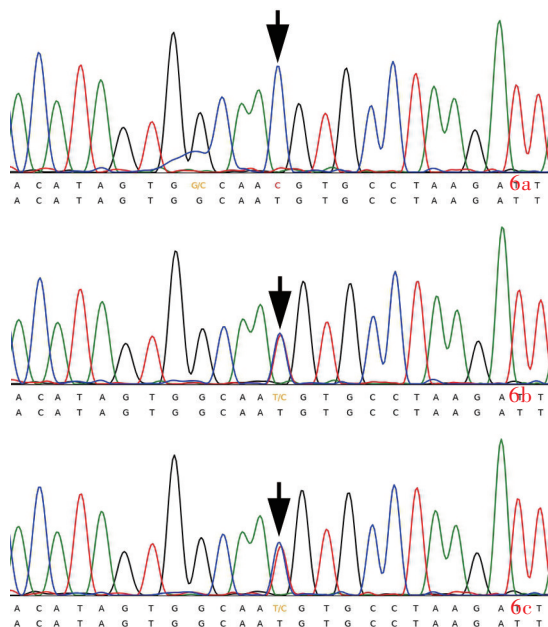


图6 全外显子组测序所见 6a 患儿存在ACOX1基因c.1589A > G (p.His530Arg)纯合突变(箭头所示) 6b 患儿之父携带ACOX1基因c.1589A > G (p.His530Arg)杂合突变(箭头所示) 6c 患儿之母携带ACOX1基因c.1589A > G (p.His530Arg)杂合突变(箭头所示)

Figure 6 Whole exome sequencing findings ACOX1 gene c.1589A > G (p.His530Arg) homozygous mutation (arrow indicates) in the patient (Panel 6a). ACOX1 gene c.1589A > G (p.His530Arg) heterozygous mutation (arrow indicates) carried by his father (Panel 6b). ACOX1 gene c.1589A > G (p.His530Arg) heterozygous mutation (arrow indicates) carried by his mother (Panel 6c).

酶缺乏症^[12]。

过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症的MRI可见小脑、脑干、大脑皮质下白质对称性炎性脱髓鞘性病变,T₁WI呈低信号、T₂WI呈高信号,且与临床

严重程度相关^[13]。神经功能退化前,MRI可能无明显病灶,VLCFAs累积被认为是病程进展后脑白质脱髓鞘的主要原因^[15]。MRI异常改变通常先见于小脑白质、小脑脚和脑干,伴随小脑蚓部萎缩,随着病程进展,脑干上部锥体束、内囊后肢、侧脑室周围白质和胼胝体压部相继出现异常改变,逐渐蔓延至额叶白质^[5,16]。因此,小脑白质和脑干脱髓鞘改变可能是过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者神经功能退化的早期特征,故MRI可作为预后判断的重要检查方法^[17]。本文患儿出现行走不稳等症后,首次行头部MRI检查显示脑桥和双侧小脑半球异常信号,1个月后上述症状加重并复查MRI,腹侧中脑、脑桥、延髓和双侧小脑齿状核均可见异常信号,提示病程进展较快且预后不良。

酰基辅酶A是相对分子质量为 34×10^3 的一种催化酶,其羧基末端(C端)氨基酸序列与小鼠具有高达88%的同源性,Ser-Lys-Leu残基作为过氧化物酶体靶向信号可介导基质蛋白进入并形成成熟的过氧化物酶体^[2]。Watkins等^[11]采用免疫组化和超微结构观察,发现过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者组织细胞中过氧化物酶体体积增大但含量保持不变。Ferdinandusse等^[4]的研究显示,过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者的血浆和纤维母细胞中过氧化物酶体 β -氧化和酰基辅酶A活性均低于正常对照者,致使C24:0和C26:0在体内累积。本文患儿存在视觉通路损害,但未配合行眼科检查。文献报道,多数过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者存在视网膜病变,其中二十二碳六烯酸(DHA,C22:6n-3)是哺乳动物视网膜中最为重要的多不饱和脂肪酸(PUFA),其生物合成通路包括内质网和过氧化物酶体,饮食中摄入的亚麻酸(C18:3n-3)在内质网中经一系列延长和去饱和作用形成C24:6n-3,再在过氧化物酶体中将C24:6n-3经 β -氧化为C22:6n-3^[7-8]。因此,当过氧化物酶体缺乏酰基辅酶A氧化酶时,无法正常合成C22:6n-3,从而导致视网膜病变。过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症的突变基因最早由Fournier等^[2]于1994年经cDNA克隆所发现,目前已有多篇文献报道ACOX1基因错义突变、截短突变、无义突变等多种突变类型,但临床表型与基因型并无关联性,临床症状严重程度与血浆VLCFAs和 β -氧化活性之间亦无明显关联性^[3-4]。另外,患儿的父母及兄长无类似症状,父母已被验证为携带者,若其兄也行同一突变位点

表 1 既往文献报道和本文患儿的临床特征

Table 1. Clinical characteristics of our child patient and those in previous literature

临床特征	文献报道的病例 ^[1-13]	本文病例
新生儿肌张力低下	19/21例	+
癫痫发作	20/21例	+
听力下降	18/21例	+
生长发育迟缓	4/ 9例	+
视网膜病变(包括色素性视网膜炎和视网膜变性)	11例	—
眼震	14/18例	-
特殊面容(包括短头畸形、前额突起、眼距过宽、内眦赘皮、鼻梁宽且低凹、低位耳、漏斗胸、多指、乳头内陷、足内收、并趾等)	9/14例	+
肝肿大	7/13例	-
脑白质病变	23/23例	+
神经功能退化年龄	2.98岁 (4个月至10岁)	3岁
死亡年龄	4.98岁 (3岁6个月至10岁)	目前仍生存

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性; —, not done, 未检测

表 2 过氧化物酶体病的临床特征及发病机制

Table 2. Clinical characteristics and comparison of pathogenesis of various peroxisomal disorders

过氧化物酶体病	过氧化物酶A氧化酶缺乏症	新生儿肾上腺脑白质营养不良	Zellweger综合征
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
临床症状严重程度	轻度	中度	重度
预期生存期	约5岁	<1岁	<1岁
催化酶缺乏	酰基辅酶A氧化酶	双功能酶(酰基辅酶A水合酶和3-羟酰基辅酶A脱氢酶)	酰基辅酶A氧化酶、双功能酶(酰基辅酶A水合酶和3-羟酰基辅酶A脱氢酶)、3-酮脂酰辅酶A硫解酶
过氧化物酶体含量	不变	部分缺乏	严重缺乏
VLCFAs	适度升高	明显升高	显著升高

VLCFAs, very-long-chain fatty acids, 极长链脂肪酸

验证,可进一步证实该变异的致病性。

目前尚无特异性有效治疗方法。2014年,Wang等^[9]报告1例3岁男性过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者,予以造血干细胞移植(HSCT)治疗,其姐同为过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患者,作为对照未行造血干细胞移植治疗,结果显示,该疗法并未阻止过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症的病程进展,但脑组织尸检显示,患儿大脑皮质萎缩、神经元凋亡和神经炎症等均较其姐有所改善。2017年,Eichler等^[10]报告造血干细胞基因治疗X-连锁肾上腺脑白质营养不良的II和III期

临床试验结果,通过向患者输注在体外被包含ABCD1 cDNA的Lenti-D慢病毒载体转导的自体CD34⁺造血干细胞,发现所有患者均可检测到肾上腺脑白质发育不良蛋白(ALDPs),绝大部分患者生存且临床症状轻微。总之,过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症、新生儿肾上腺脑白质营养不良和Zellweger综合征均为单基因突变导致的过氧化物酶体病,过氧化物酶体含量和(或)催化酶均有不同程度减少,目前造血干细胞移植已用于治疗过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症,提示造血干细胞基因治疗也可能适用于过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症及其他过氧化物酶体病(表2)。临床实践中,应提高患儿家属对疾病的认识并进行生育指导,如禁止近亲婚配、建议妊娠期女性携带者进行产前诊断等^[18-19]。

综上所述,本文首次报道ACOX1基因c.1589A>G(p. His530Arg)突变,但仍需进一步行蛋白质功能试验以验证该变异的致病性。对于新生儿期发病的肌张力低下、癫痫发作和生长发育迟缓,若头部MRI显示小脑、脑干等对称性异常信号,应高度警惕过氧化物酶体病,阳性家族史、VLCFAs水平升高和基因检测可明确诊断。过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症目前尚无有效治疗方法,尽早确诊有助于对患儿及其家庭进行宣传教育、遗传咨询和产前诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Poll-The BT, Roels F, Ogier H, Scotto J, Vamecq J, Schutgens RB, Wanders RJ, van Roermund CW, van Wijland MJ, Schram AW. A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase (pseudo-neonatal adrenoleukodystrophy)[J]. Am J Hum Genet, 1988, 42:422-434.
- [2] Fournier B, Saudubray JM, Benichou B, Lyonnet S, Munnich A, Clevers H, Poll-The BT. Large deletion of the peroxisomal acyl-CoA oxidase gene in pseudoneonatal adrenoleukodystrophy[J]. J Clin Invest, 1994, 94:526-531.
- [3] Morita A, Enokizono T, Ohto T, Tanaka M, Watanabe S, Takada Y, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Morita M, Takashima S, Shimozawa N, Takada H. Novel ACOX1 mutations in two siblings with peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency[J]. Brain Dev, 2021, 43:475-481.
- [4] Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM, Koster J, van Roermund CW, IJlst L, Moser AB, Wanders RJ, Waterham HR. Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency[J]. Hum Mutat, 2007, 28: 904-912.
- [5] Ferdinandusse S, Barker S, Lachlan K, Duran M, Waterham HR, Wanders RJ, Hammans S. Adult peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency with cerebellar and brainstem

- atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:310-312.
- [6] Suzuki Y, Shimozawa N, Yajima S, Tomatsu S, Kondo N, Nakada Y, Akaboshi S, Lai M, Tanabe Y, Hashimoto T. Novel subtype of peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency and bifunctional enzyme deficiency with detectable enzyme protein: identification by means of complementation analysis[J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54:36-43.
- [7] Ferdinandusse S, Denis S, Mooijer PA, Zhang Z, Reddy JK, Spector AA, Wanders RJ. Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid[J]. *J Lipid Res*, 2001, 42:1987-1995.
- [8] Su HM, Moser AB, Moser HW, Watkins PA. Peroxisomal straight-chain Acyl-CoA oxidase and D-bifunctional protein are essential for the retroconversion step in docosahexaenoic acid synthesis[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:38115-38120.
- [9] Wang RY, Monuki ES, Powers J, Schwartz PH, Watkins PA, Shi Y, Moser A, Shrier DA, Waterham HR, Nugent DJ, Abdenur JE. Effects of hematopoietic stem cell transplantation on acyl-CoA oxidase deficiency: a sibling comparison study[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37:791-799.
- [10] Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, Armant M, Dansereau C, Lund TC, Miller WP, Raymond GV, Sankar R, Shah AJ, Sevin C, Gaspar HB, Gissen P, Amartino H, Bratkovic D, Smith NJC, Paker AM, Shamir E, O'Meara T, Davidson D, Aubourg P, Williams DA. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:1630-1638.
- [11] Watkins PA, McGuinness MC, Raymond GV, Hicks BA, Sisk JM, Moser AB, Moser HW. Distinction between peroxisomal bifunctional enzyme and acyl-CoA oxidase deficiencies[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38:472-477.
- [12] Chen WW, Watkins PA, Osumi T, Hashimoto T, Moser HW. Peroxisomal beta-oxidation enzyme proteins in adrenoleukodystrophy: distinction between X-linked adrenoleukodystrophy and neonatal adrenoleukodystrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84:1425-1428.
- [13] Masson R, Guerra S, Cerini R, Pensato V, Gellera C, Taroni F, Simonati A. Early white matter involvement in an infant carrying a novel mutation in ACOX1[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20:431-434.
- [14] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17:405-424.
- [15] Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chida S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, Kondo N. Peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency[J]. *J Pediatr*, 2002, 140:128-130.
- [16] De Munter S, Verheijden S, Régál L, Baes M. Peroxisomal disorders: a review on cerebellar pathologies[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25:663-678.
- [17] Kurian MA, Ryan S, Besley GT, Wanders RJ, King MD. Straight-chain acyl-CoA oxidase deficiency presenting with dysmorphism, neurodevelopmental autistic-type regression and a selective pattern of leukodystrophy[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2004, 27:105-108.
- [18] Wanders RJ, Schelen A, Feller N, Schutgens RB, Stellaard F, Jakobs C, Mitulla B, Seidlitz G. First prenatal diagnosis of acyl-CoA oxidase deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 1990, 13:371-374.
- [19] Schutgens RB, Schrakamp G, Wanders RJ, Heymans HS, Tager JM, van den Bosch H. Prenatal and perinatal diagnosis of peroxisomal disorders[J]. *J Inherit Metab Dis*, 1989, 12 Suppl 1:118-134.

(收稿日期:2021-04-16)

(本文编辑:彭一帆)

【点评】 过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症是一种极为罕见的疾病,系过氧化物酶体极长链脂肪酸代谢障碍所致,多于婴幼儿期发病,临床主要表现为精神运动发育迟缓并倒退、抽搐发作,但症状与体征并无特异性,常规实验室检查和辅助检查亦缺乏特异性,临床准确诊断困难,易误诊、误治。该文报道1例过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症患儿的临床特征及诊疗全过程,内容全面、翔实、客观,对提高医务人员对疾病的认知、早期识别、及时予以遗传咨询,以防止疾病在家族中的蔓延意义重大。

(广东省广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科 刘丽教授)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
受试者工作特征曲线
receiver operating characteristic curve(ROC曲线)
双相情感障碍 bipolar affective disorder(BAD)
睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)
四个成串刺激 train of four(TOF)
特发性炎性脱髓鞘疾病
idiopathic inflammatory demyelinating diseases(IIDDs)
体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)

调节性T细胞 regulatory T cells(Treg)
同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)
头颈部动脉夹层 cervicocerebral artery dissection(CAD)
 α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn)
突触素 synaptophysin(Syn)
外周血单个核细胞
peripheral blood mononuclear cell(PBMC)
微小RNA microRNA(miRNA)
无病生存率 disease free survival(DFS)