

脂质代谢性肌病一例:极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

侯喵喵 栾兴华 黄啸君 刘军 刘建荣 陈生弟

【关键词】 肌疾病; 代谢疾病; 多酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏; 病例报告

【Key words】 Muscular diseases; Metabolic diseases; Multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency; Case reports

A case of lipid metabolic myopathy: very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency

HOU Miao-miao, LUAN Xing-hua, HUANG Xiao-jun, LIU Jun, LIU Jian-rong, CHEN Sheng-di

Department of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: LIU Jun (Email: jly0520@hotmail.com)

患者 女性, 16 岁。主因反复肌无力伴酸痛发作 3 年余, 于 2012 年 2 月 24 日入院。患者自 2008 年 9 月至入院时共计 6 次出现肌无力伴酸痛感, 每次发作前均有劳累或受凉史。主要表现为四肢和抬头无力, 伴肌肉酸痛感, 休息后症状与体征可完全缓解, 发作后间歇性“酱油”尿。外院检查血清肌酸激酶(CK)水平显著升高, 最高时达 30×10^3 IU/L (25 ~ 190 IU/L)。2 岁时曾出现“抽搐”发作, 伴高热, 5 岁时有类似发作, 经丙戊酸钠(德巴金)治疗(具体剂量不详)3 年无发作, 自行停药。患者外祖父母为近亲结婚, 其兄 2 岁夭折(具体不详)。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 双侧胸锁乳突肌肌力 4 级, 颈项肌群肌力 4 级, 余无阳性体征。根据患者病史及体格检查结果, 考虑肌肉病可能。实验室检查: 血清肌酶谱中天冬氨酸转氨酶(AST) 146 IU/L (8 ~ 38 IU/L)、乳酸脱氢酶(LDH) 395 IU/L (114 ~ 240 IU/L)、肌酸激酶 5889 IU/L。肌电图检查提示为肌源性肌电损害, 左侧肱二头肌可见纤颤波等自发电位大量活动, 运动单位电位(MUP)时限缩短, 波幅降低不明显, 短棘多相波增多(表 1, 图 1)。肌肉组织免疫组织化学染色显示, 个别肌纤维萎缩, 部分肌纤维内脂肪滴增多(图 2), 提示肌纤维存在脂质代谢障碍; 电子显微镜观察可见肌肉组织呈轻微病理改变, 仅少量脂肪滴增多。进一步行血液液相串联质谱检测, 酰基肉碱 C14 为

($0.34 \mu\text{mol/L}$)、C14 : 1 为 ($0.80 \mu\text{mol/L}$)、C16 为 ($0.23 \mu\text{mol/L}$) 水平和 C14/C8 比值(4.92)明显升高, 符合极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症表现。ACADVL 基因筛查, 患者存在 c.592A > G (p.Lys198Glu) 和 c.1349G > A (p.Arg450His) 两种杂合突变(图 3); 其父为杂合突变 c.1349G > A (p.Arg450His) 携带者; 其母亦为杂合突变 c.592A > G (p.Lys198Glu) 携带者。经上述实验室及辅助检查, 并行心电图及心脏超声检查排除心肌受累, 最终明确诊断为极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(肌病型)。治疗原则为避免感染和劳累, 避免空腹, 日常以高碳水化合物和低脂饮食为主。药物治疗予长期口服左旋肉碱 500 ~ 1000 mg (2 次/d)、辅酶 Q10 10 mg (3 次/d) 和维生素 B₆ 10 ~ 20 mg (1 次/d)。

讨 论

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(VLCADD)为常染色体隐性遗传性疾病, 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶(VLCAD)是线粒体脂肪酸 β 氧化过程第一步关键酶, 可催化 14 ~ 18 个不同长度的碳链脱氢。极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏将导致体内长链脂肪酸不能氧化供能, 积聚在细胞内对心肌、骨骼肌、肝脏等产生毒性作用, 导致一系列临床症状与体征。极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症共有三种表型^[1-3], 临床以心肌病型最为常见, 主要见于新生儿和婴儿早期发病, 病情凶险, 病死率高, 常有心肌受累伴多脏器衰竭, 例如肥厚型或扩张型心肌病、心包积液和心律失常、肌张力降低、反复低血糖发作及肝脏肿大; 肝

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.02.014

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科

通讯作者: 刘军 (Email: jly0520@hotmail.com)

表 1 肌电图检测结果

Table 1. EMG examination results

Test item	Spontaneous potential					MUP	MUAP			Recruitment pattern
	IA	Fibrillation	PSW	Fasciculation	Other		Amplitude	Duration	PPP	
R. tibialis anterior	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal
R. gastrocnemius anterior	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal
L. gastrocnemius anterior	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal
L. quadriceps femoris anterior	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal
R. iliopsoas	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	1 +	Normal
L. iliopsoas	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal
L. biceps brachii	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	2 +	Normal
L. brachioradialis	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	1 +	Normal
R. quadriceps femoris	Normal	None	None	None	None	None	Normal	Normal	Normal	Normal

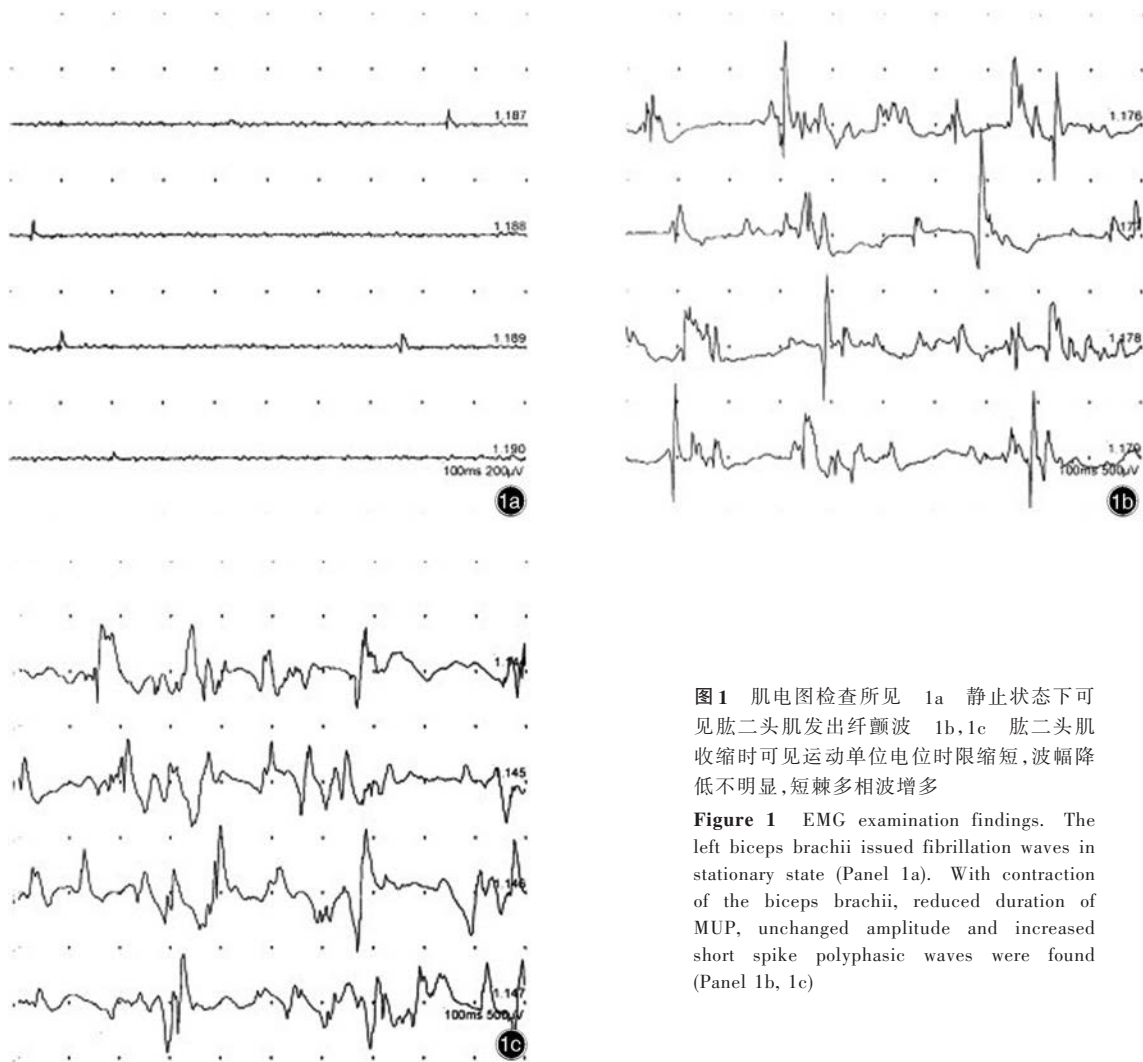


图 1 肌电图检查所见 1a 静止状态下可见肱二头肌发出纤颤波 1b,1c 肱二头肌收缩时可见运动单位电位时限缩短,波幅降低不明显,短棘多相波增多

Figure 1 EMG examination findings. The left biceps brachii issued fibrillation waves in stationary state (Panel 1a). With contraction of the biceps brachii, reduced duration of MUP, unchanged amplitude and increased short spike polyphasic waves were found (Panel 1b, 1c)

型主要在儿童期发病,表现为低血糖和异常低血酮症,肝脏肿大,几乎不累及心肌;肌病型主要在青少年至成年期发病,临床症状轻微,表现为反复发作

性横纹肌溶解,伴肌肉痛性痉挛或肌肉酸痛,较少发生低血糖。

肌病型极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的诊断

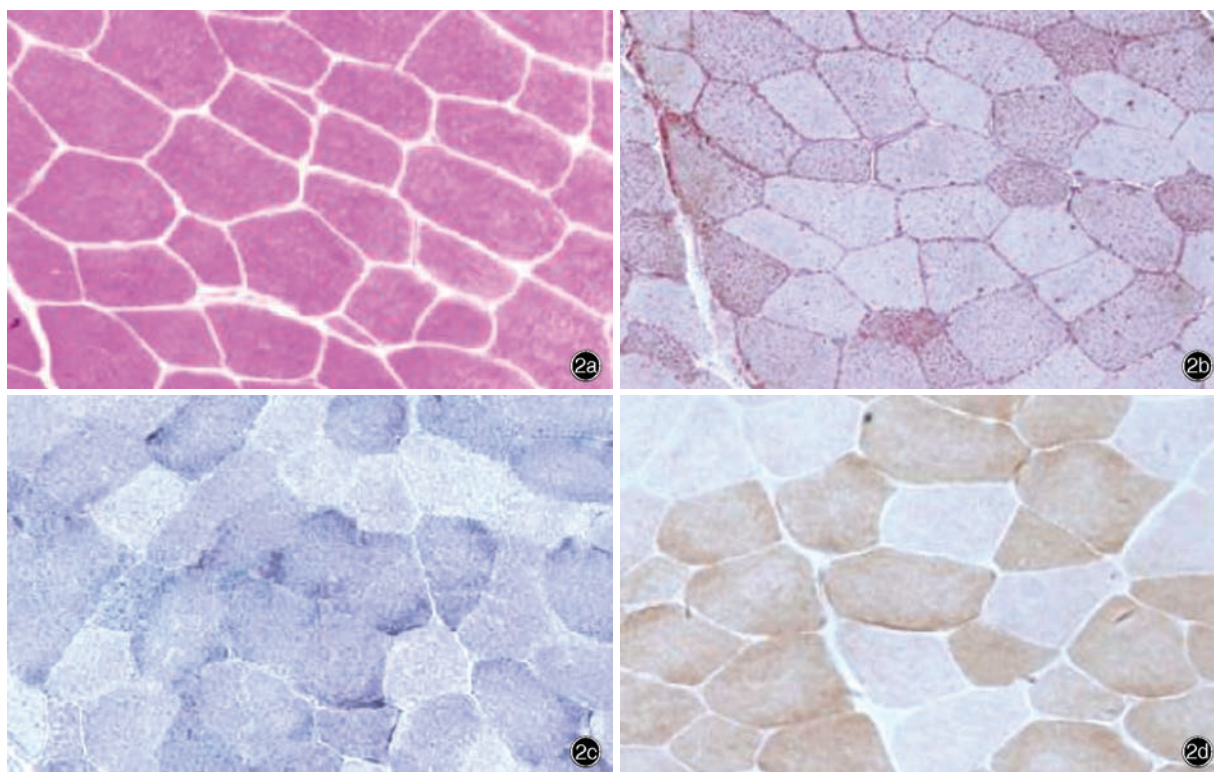


图 2 肌肉组织活检显示,数个边界清楚的肌纤维束,肌束膜内脂肪-结缔组织无明显增生;小血管壁结构正常,血管周围未见炎症细胞浸润及异常物质沉积;肌束内多角状肌纤维排列紧密,肌纤维直径呈单峰分布特点,正常肌纤维直径为 30~75 μm;偶见散在分布的小角状萎缩肌纤维,直径为 5~30 μm;未见肌纤维肥大、坏死、再生、环状、旋涡状或分裂改变,亦无显著核内移现象及肌纤维内空泡形成 低倍放大 2a HE 染色 2b ORO 染色显示肌纤维内脂肪滴轻至中度增多 2c SDH 染色未见肌纤维膜下深染 2d COX 染色未见深染的肌纤维,以及 COX 染色阴性的肌纤维

Figure 2 The cross section of muscle biopsy showed several muscle fiber bundles in clear boundary, with no obvious hyperplasia of fat-connective tissue. The structure of small vessel wall was normal, with neither inflammatory cell infiltration nor deposition of abnormal substances. Multi-angular muscle fibers within the muscle bundle were closely arranged, the diameters of which were in unimodal distribution and between 30-75 μm. Occasionally scattered distribution of small-angle-like atrophic fibers were found, the diameters of which were between 5-30 μm. No muscle fiber hypertrophy, necrosis, regeneration, ring, scroll-shaped or lobated change were found. Neither were the significant nuclear shift as well as vacuolization of muscle fibers low power magnified. HE staining (Panel 2a). ORO staining revealed light-moderate increase of fat droplets inside muscle fibers (Panel 2b). SDH staining found no deep staining of muscle fiber membrane (Panel 2c). COX staining found no deep stained muscle fibers or COX-negative muscle fibers (Panel 2d)

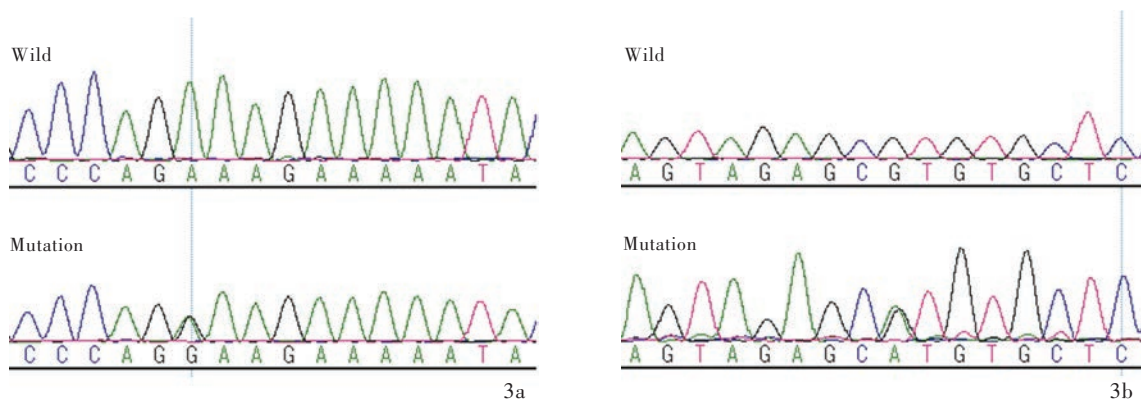


图 3 ACADVL 基因筛查结果 3a 外显子 7 c.592A > G (p.Lys198Glu) 突变序列 3b 外显子 14 c.1349G > A (p.Arg450His) 突变序列

Figure 3 DNA chromatography. The exon 7 c.592A > G (p.Lys198Glu) mutation (Panel 3a). The exon 14 c.1349G > A (p.Arg450His) mutation (Panel 3b)

需依赖于实验室检查^[4-5]:(1)常规血液化合物检查。急性发作期可表现为血清肌酶谱水平升高,肌红蛋白尿、尿常规和肾功能试验异常。肌肉组织活检呈非特异性,约有 1/3 的患者可见肌纤维内脂肪滴增多并蓄积于 I 型肌纤维。(2)血液液相串联质谱检测。可发现多种长链酰基肉碱谱水平升高,其中以酰基肉碱 C14:1 升高最明显,且在两次发作间期仍呈异常升高。因此,可将此项指标作为明确诊断极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的重要代谢指标。(3)基因突变分析。基因筛查是明确诊断极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的金标准,极长链酰基辅酶 A 脱氢酶由 *ACADVL* 基因编码,通过对其中的 20 个外显子设计引物序列进行聚合酶链反应和 DNA 测序,寻找基因突变以明确诊断,有 85%~93% 的患者可检测到基因突变^[4]。此外,该病的明确诊断方法还包括检测患者纤维母细胞、外周血淋巴细胞中极长链酰基辅酶 A 脱氢酶活性;培养患者皮肤纤维母细胞,进行脂肪酸氧化流量分析。上述两种方法检测程序复杂,尚不能在临床普及。

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的治疗原则为避免劳累、避免空腹并预防感染^[6-7],予以高碳水化合物和低脂饮食,尤其是限制长链脂肪酸的摄入,补充中链甘油三酯。有证据表明,外周血游离肉碱缺乏可进一步阻碍脂肪酸 β 的氧化^[6-7],故需补充肉碱以维持游离肉碱水平的稳定。

成人活动不耐受及反复发作性横纹肌溶解是肌病型极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的主要临床表现,与成人型肉毒碱棕榈酰基转移酶 II 缺乏症(CPFD)的症状相似。当患者出现上述症状时,需考虑极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的可能,建议常

规行血液液相串联质谱检测,该项检测方法快速、无创,而且具有强烈的提示诊断意义,明确诊断仍需基因突变分析。

参 考 文 献

- [1] Zhang RN, Qiu WJ. Progresses in the very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Guo Ji Er Ke Za Zhi*, 2011, 38:429-433. [章瑞南, 邱文娟. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症研究进展. *国际儿科杂志*, 2011, 38:429-433.]
- [2] Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zabot MT, Mathieu M, Roe C. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta*, 1998, 269:43-62.
- [3] Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, Ijlst L, Morris A, Pourfarzam M, Bartlett K, Baumgartner ER, de Klerk JB, Schroeder LD, Corydon TJ, Lund H, Winter V, Bross P, Bolund L, Gregersen N. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet*, 1999, 64:478-494.
- [4] Vellekoop P, Diekman EF, van Tuijl I, de Vries MM, van Hasselt PM, Visser G. Perioperative measures in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2011, 103:96-97.
- [5] Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, Chaigne D, Boespflug-Tanguy O, Laroche C, Bedat-Millet AL, Behin A, Delevaux I, Lombès A, Andresen BS, Eymard B, Vianey-Saban C. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19: 324-329.
- [6] Marsden DL. Commentary on a Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by Arnold et al. *Mol Genet Metab*, 2009, 96:81-82.
- [7] Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, Garganta C, Ficicioglu C, Cederbaum S, Harding C, Boles RG, Matern D, Chakraborty P, Feigenbaum A. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2009, 96: 85-90.

(收稿日期:2012-11-19)

欢迎订阅 2013 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生部主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2013 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。