

婴儿迟发型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例并文献分析



黄 莎^{1,2}, 王寿懿^{1,2}, 廖立红^{1,2}, 赵东赤^{1,2*}

1. 武汉大学中南医院儿科 (武汉 430071)

2. 武汉大学儿童健康大数据研究中心 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨婴儿迟发型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 (CPSID) 的临床特征及基因突变情况。**方法** 总结 1 例婴儿迟发型 CPSID 患儿的临床资料, 回顾分析其临床特点、头颅磁共振成像及基因检测等结果, 并分析相关文献。**结果** 患儿, 男, 1 月 29 天, 以吐奶、烦躁及精神反应差等非特异性表现起病, 后病情迅速进展, 出现抽搐、昏迷及呼吸暂停等症状。先后两次查血氨值分别为: 518.6 $\mu\text{mol/L}$ 、952.8 $\mu\text{mol/L}$, 头颅磁共振提示双侧大脑半球白质区异常信号, 基因检测发现 CPSI 致病基因存在第 15 号外显子 c.1676delA (p.E559fs) 及第 20 号外显子 c.2407C>G (p.R803G) 两处杂合突变。结合以上最终确诊为迟发型 CPSID。**结论** 对于婴幼儿建立喂养后出现不明原因吐奶、喂养困难及意识障碍等症状, 应尽快完善血氨等代谢指标检测, 若血氨水平明显增高, 应考虑先天性尿素循环障碍, 并行头部 MRI 检查以评价脑损伤程度。本例患儿基因检测结果发现了一个新的突变位点 c.1676delA (p.E559fs), 这在一定程度上扩展了 CPSID 的基因谱。

【关键词】 氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症; 迟发型; 婴儿; CPSI 基因

Delayed carbamoyl phosphate synthase I deficiency in infants: a case report and literature analysis

Sha HUANG^{1,2}, Shou-Yi WANG^{1,2}, Li-Hong LIAO^{1,2}, Dong-Chi ZHAO^{1,2*}

1. Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Children's Health Big Data Research Center of Wuhan University, Wuhan 430071, China

*Corresponding author: Dong-Chi ZHAO, E-mail: zhao_wh2004@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and gene mutation of delayed carbamoyl phosphate synthetase I deficiency (CPSID) in infants. **Methods** The clinical characteristics, cranial magnetic resonance imaging (MRI) and gene detection results were analyzed retrospectively, and the related literatures were analyzed. **Results** A 59-day old boy developed the disease with nonspecific manifestations such as spitting milk, dysphoria and poor mental response, and then the disease progressed rapidly with symptoms such as convulsion, coma, and apnea. The blood ammonia was tested two times and values were 518.6 $\mu\text{mol/L}$ and 952.8 $\mu\text{mol/L}$ respectively. Cranial magnetic resonance revealed abnormal signals in the white matter region of bilateral cerebral hemispheres. Gene detection revealed

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.04.08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81870162)

* 通信作者: 赵东赤, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: zhao_wh2004@hotmail.com

two hybrid mutations of exon 15 c.1676delA(p.E559fs) and exon 20 c.2407C>G(p.R803G) in the CPS1 pathogenic gene. Combined with the above, the final diagnosis was delayed CPSID. **Conclusions** For infants with unexplained vomiting, feeding difficulties and consciousness disorders after the establishment of feeding, metabolic indicators such as blood ammonia should be improved as soon as possible. If the blood ammonia level is significantly increased, congenital urea circulation disorder should be considered and MRI examination of the head should be performed to evaluate the degree of brain injury. A new mutation site c.1676delA(p.E559fs) was found in the gene detection results of this patient, which expanded the gene spectrum of CPSID to a certain extent.

【Keywords】 Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency; Delayed; Infants; CPSI gene

氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 (Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, CPSID) 是由于先天性氨甲酰磷酸合成酶 I (Carbamoyl phosphate synthetase I, CPS1) 缺陷所致的以高氨血症为特征的遗传代谢性疾病^[1]。此病罕见, 发病率约为 1/5 万 ~ 1/30 万, 发病者常表现为严重的高氨血症, 病死率极高。为提高临床医师对氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症的认识, 以免漏诊或误诊, 现将我院 2019 年 6 月 9 日收治的该患儿 1 例报道如下。本报道获患儿家长知情同意。

1 临床资料

1.1 一般情况

患儿, 男, 1 个月 29 天, 因“发热 1 天, 呻吟伴喘息半天, 呛奶 5 次”入院。1 天前患儿出现发热, 伴有咳嗽、呛奶及吐沫, 于外院吸痰后无好转, 后精神反应变差, 出现呻吟、喘息及呼吸费力, 我院门诊胸片提示: 左肺下野内侧带结节状高密度影, 遂以“支气管肺炎”收入院。起病后, 患儿精神、食欲及睡眠差, 小便量少, 大便 4 天未解, 体力体重无变化。既往史: 患儿系第 4 胎第 2 产, 胎龄 37+2 周, 因其母“重度先兆子痫、妊娠期糖尿病、边缘性前置胎盘”剖宫产娩出, 产后因“新生儿败血症、高危儿、新生儿缺血缺氧性脑病?”于我院新生儿科住院治疗 3 天后好转出院, 出院后喂养困难, 哭闹不安难以抚慰; 有“脐疝、腹股沟斜疝”病史。家族史: 其同胞哥哥于 6 月龄时因“中

枢神经系统感染”夭折; 其母有 2 次胎停育人工流产史, 父母非近亲婚配。入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 50 次/min, 呼吸 136 次/min, 血压 92/52 mmHg, SpO₂ 99% (给氧时), 神志尚清, 较烦吵, 前囟平软, 面色苍白, 全身无皮疹, 颈软, 咽红, 呼吸困难, 有点头样呼吸及吸气三凹征, 双肺呼吸音粗, 可闻及干啰音, 心音稍低, 律齐, 无杂音, 腹胀隆, 有脐疝, 肝肋下 1 cm, 脾肋下未触及, 阴囊稍水肿, 右侧腹股沟可触及包块, 肠鸣音正常, 四肢肌张力稍高, 脑膜刺激征阴性。入院前辅检: 血常规、C 反应蛋白及流感病毒抗原测定均正常; 胸片: 左肺下野内侧带结节状高密度影, 片外影。入院诊断: 支气管肺炎; 脐疝; 右侧腹股沟斜疝。

1.2 诊疗经过

入院后予以抗感染、祛痰、平喘及雾化治疗。完善各项检查: 其中呼吸道病原抗体 8 项、EB 病毒抗体、巨细胞病毒抗体、结核蛋白芯片、痰培养、血培养、传染病四项均阴性; C 反应蛋白、降钙素原、血沉、心肌酶均正常; 血常规、凝血象 +DIC、肝肾糖电解质、血脂、免疫球蛋白、尿粪常规均在正常范围内。

当日下午患儿突发抽搐约 10 min, 行安定止惊后转入昏迷状态, 后禁食, 予以苯巴比妥镇静, 立即行头颅磁共振检查示: 双侧大脑半球白质区异常信号, 考虑髓鞘发育不良或水肿可能 (如图 1)。查血氨: 518.6 μmol/L 明显增高 (参考范围: 18.0-

72.0 $\mu\text{mol/L}$), 乳酸: 2.93 mmol/L (参考范围: 0.5–2.5 mmol/L) 及血酮体 (β 羟丁酸 D3-H): 0.63 mmol/L (参考范围: 0.0–0.28 mmol/L) 均稍高, 血气分析提示呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒, 考虑血氨增高引起的高氨性昏迷及脑水肿, 加用精氨酸、左卡尼汀、甘露醇及维生素 B₁₂ 等药物治疗。

次日清晨患儿病情进展迅速, 出现呼吸不规则继而呼吸暂停, 立即行气管插管及生命支持, 复查血氨: 952.8 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围:

18.0–72.0 $\mu\text{mol/L}$) 较前继续升高, 考虑尿素循环障碍相关遗传代谢性疾病, 完善尿有机酸气相质谱检测及基因检测, 并进一步行血液透析治疗, 数日后患儿仍处于昏迷状态, 家属放弃治疗, 出院后死亡。

1.3 影像学检查

患儿颅脑磁共振检查 (图 1) 显示双侧大脑半球白质区异常信号, 考虑髓鞘发育不良或水肿可能。

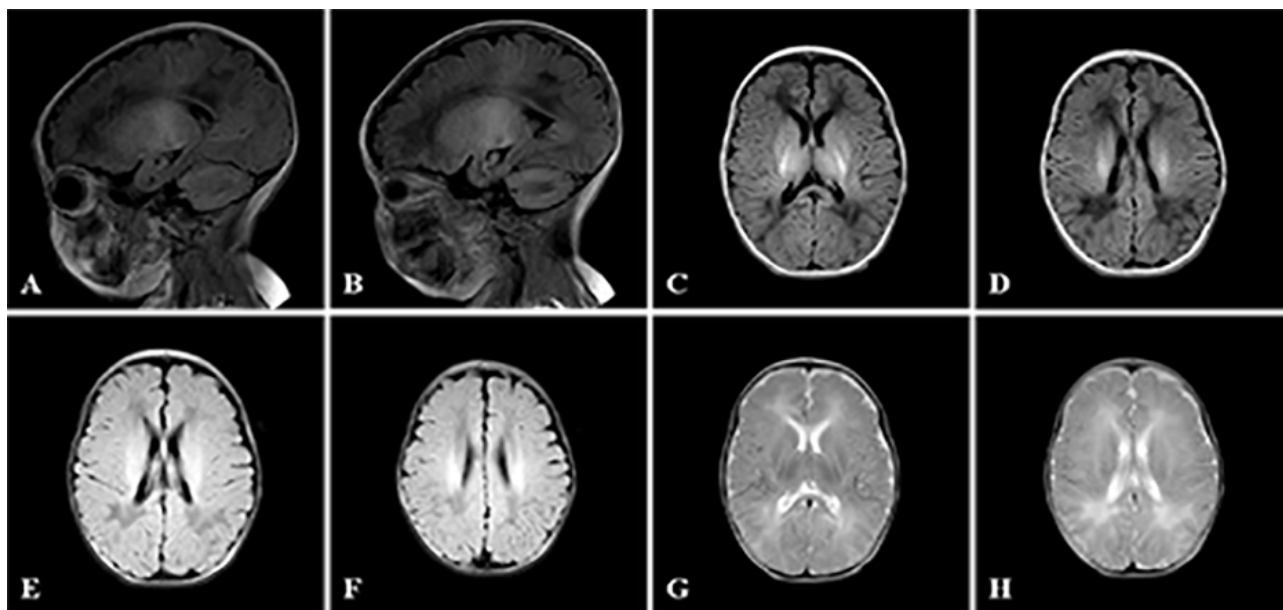


图1 氨甲酰磷酸合成酶I缺乏症患儿颅脑磁共振成像图

Figure 1. Magnetic resonance imaging of brain in children with carbamoyl phosphate synthase I deficiency. A、B为T1加权成像矢状位; C、D为T1加权成像水平位; E、F为FLAIR成像水平位; G、H为T2加权成像水平位。以上序列均提示: 双侧大脑半球白质区异常信号, 考虑髓鞘发育不良或水肿可能。T1-weighted imaging sagittal positions (A, B); T1-weighted imaging horizontal positions (C, D); FLAIR imaging horizontal positions (E, F); T2-weighted imaging horizontal positions (G, H). The above sequences indicate abnormal signals in the white matter areas of the cerebral hemispheres on both sides, consider the possibility of myelin dysplasia or edema.

1.4 尿有机酸气相质谱检测

尿有机酸气相质谱检测结果提示: 丙酮酸及 3- 羟基丁酸增高, 提示酮尿。

1.5 基因检测

患儿住院期间经家属知情同意采集 EDTA 抗凝血 2 ml 送至武汉康圣达医学检验所行基因分析。外周血基因组 DNA 提取后进行 PCR 扩增, 使用 HiSeq2500 高通量模式进行 PE100 测序。与标准序列比较, 在患儿 CPS1 基因发现两处突变, 分别为第 15 号外显子 c.1676delA (p.E559fs) 及第 20 号外显子 c.2407C>G (p.R803G), 其分别来自父母,

构成复合杂合突变 (图 2)。

1.6 最后确诊

结合以上临床表现、实验室检查、影像学检查及基因分析结果, 最后确诊为迟发型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症。

2 讨论

本例患儿为 1 月龄男婴, 以发热等感染因素为诱因, 起病初期仅表现为吐奶、烦躁及精神反应差等非特异性症状, 胸片提示左肺下野内侧带结节状高密度影, 极易误诊为肺炎等呼吸道感染疾病。马来西亚曾报道 6

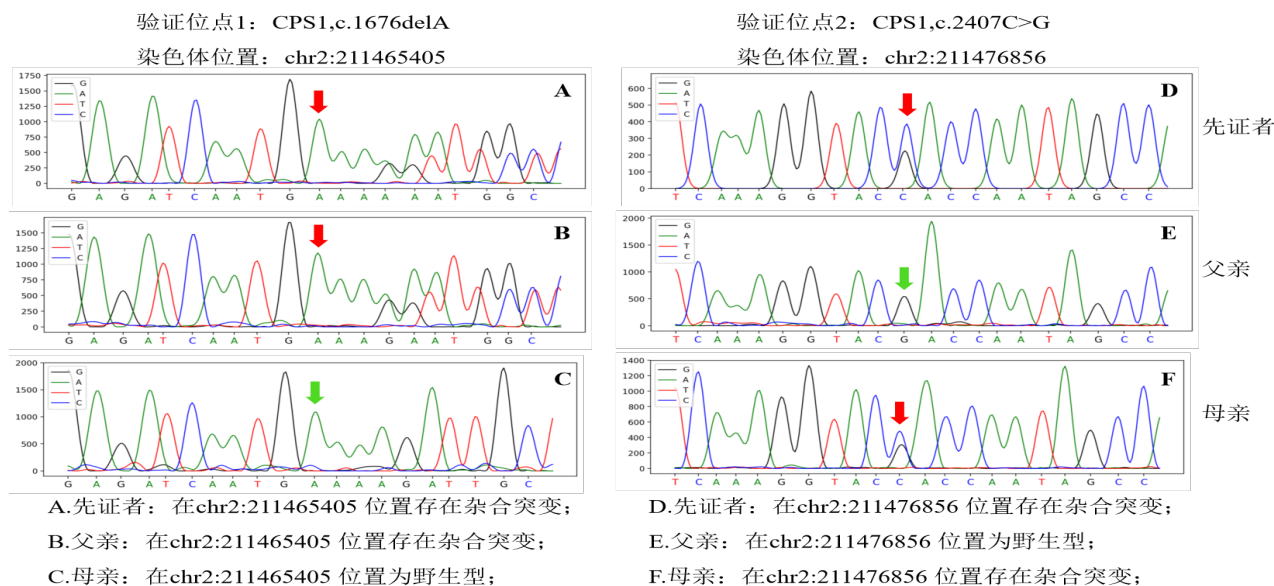


图2 甲氨酰磷酸合成酶I缺乏症患儿基因检测突变位点之一代测序家系验证图

Figure 2. Gene detection mutation sites in children with carbamoyl phosphate synthase I deficiency

例 CPSID 患儿早期均诊断为感染^[2]。但此患儿病情进展迅速, 出现抽搐、昏迷及呼吸暂停等症状, 查血氨明显增高, 追问既往及同胞情况, 考虑先天性遗传代谢性疾病, 行基因检测最终确诊为 CPSID。CPSID 临床罕见, 本病例作为个案, 有助于扩大临床医师工作中对婴幼儿不明原因吐奶、烦躁及精神反应差等不典型症状的分析思路。同时, 强调了病史采集过程中患者既往史、家族史及同胞情况的详细询问对于疾病的诊断至关重要。此外, 对于婴幼儿建立喂养后出现不明原因吐奶、喂养困难及意识障碍等症状, 在感染不能完全解释的情况下, 应尽快完善血氨等代谢指标检测, 若血氨水平明显增高, 应考虑先天性尿素循环障碍, 行头部 MRI 检查以评价脑损伤程度, 并与家属积极沟通, 在基因检测及家系验证方面取得配合。

CPSID 是由于尿素循环代谢中 CPS1 缺陷所致的先天代谢性疾病, 属于尿素循环障碍中的 1 种^[1]。目前国内外报道多为散发病例, 至今国内报道仅 7 例, 主要是因为该病本就罕见, 临床症状不典型, 起病急, 病情进展迅速, 常常尚未确诊患儿就已经死亡。

根据发病年龄及临床特点可将 CPSID 分为两型: 新生儿型和迟发型。新生儿型出生时通常表现正常, 随着喂养的建立开始出现反应差、喂养困难、呕吐、惊厥、意识障碍

及呼吸暂停等症状, 病情进展迅速, 病死率高。迟发型可见于各年龄阶段, 常于婴儿早期起病, 临床表现轻重不等, 发作可为间歇性, 常因高蛋白饮食、饥饿、发热等诱发, 神经系统损害可为进行性, 如不能早期治疗, 预后不良, 即使存活, 也大多存在不同程度的精神运动发育迟滞^[1]。本例患儿 1 月 29 天, 此次急性发作有发热、咳嗽等呼吸道感染诱因, 符合迟发型 CPSID 特征。

CPSID 主要表现为尿素循环障碍所致的高氨血症, 而氨对机体尤其是神经系统有很强的毒性, 其导致神经功能障碍的严重程度不仅取决于酶活性缺陷程度^[3], 还与血氨浓度密切相关: 当血氨 <100 μmol/L 时, 患者表现多正常; 当血氨在 100–200 μmol/L 之间时, 可能表现为兴奋、行为性格异常、呕吐、喂养困难及厌食蛋白倾向; 当血氨 >200 μmol/L 时将出现意识障碍、惊厥; 当血氨 >400 μmol/L 时将出现昏迷、呼吸困难^[4]。本例患儿已有昏迷、呼吸暂停表现, 且两次血氨测定均已超过 400 μmol/L, 预示其神经功能损伤程度极其严重。从该病例中, 我们应该总结经验: 家属及儿科医师对于婴幼儿呕吐、喂养困难及哭闹烦吵等前期不典型症状予以高度重视, 同时可将血氨检测作为类似患者的常规检测项目。

国内外关于 CPSID 患儿颅脑 MRI 报道

甚少。国外 1 例生后 7 天发病，以喂养困难、嗜睡及意识障碍为主要表现，18 个月头颅 MRI 表现为脑白质、苍白球、豆状核及胼胝体均有萎缩，侧脑室周围白质、皮质下白质、基底节及尾状核 T2 加权呈高信号影^[2]。国内 1 例生后 3 天发病，以反应差、抽搐为主要表现，18 天时头颅 MRI 表现为双侧大脑半球深部白质、部分皮层下白质及双侧尾状核、背侧丘脑、小脑半球广泛异常改变^[1]。此外，国内冀晓东等^[5]报道 1 例 CPSID 患儿行肝移植手术治疗后复查的颅脑 MRI 提示病灶较前无明显改变。本例颅脑 MRI 提示：双侧大脑半球白质区见片状 T1、T2 FLAIR 低信号影，考虑髓鞘发育不良或水肿可能。综上所述，CPSID 患儿头颅 MRI 急性期可能表现为高氨血症昏迷所致的脑白质弥漫性水肿病变，晚期主要以慢性进行性神经毒性损伤所致的脑萎缩及髓鞘发育不良为特征，且脑部病变经治疗后可能无法逆转。

CPSID 应争取早期诊断，早期治疗。对于新生儿或婴幼儿，有呕吐、喂养困难、精神反应差甚至惊厥等可疑表现者，应及时进行血氨测定、肝肾功测定、血和尿氨基酸分析等相关检查，最终确诊还有赖于酶学分析及基因诊断^[4]。

CPSID 为常染色体隐性遗传，其致病基因 CPS1 位于 2 号染色体长臂 (2q35)，包含有 4 500 个编码核苷酸及 38 个外显子和 37 个内含子^[6]，由于该基因位点主要是影响 CpG 二核苷酸序列，导致 CPSID 的致病突变基因形式较为多样化及个体化，疾病诊断的难度有所增加。中国李蕊等曾将近年来国内外报道的 CPSID 基因突变位点作了详细的总结^[7]，其中 c. 2407C>G (p.Arg 803 Gly) 基因突变在日本、马来西亚及中国均有报道，这与本例 c.2407C>G (p.R803G) 基因突变位点一致，其在人类基因突变数据库 (Human Gene Mutation Database, HGMD) 中已有收录，该位点的人群频率为 0.00002，其突变评定分级为可能致病。而本例 c.1676delA (p.E559fs) 基因突变位点在 HGMD 专业版数据库、Clinvar 数据库中均无收录，这表明本例患儿新发现的 c.1676delA (p.E559fs) 突变位点在一定程度上扩展了中国 CPSID 的

基因谱。

CPSID 的治疗主要分为急性期与缓解期 2 个阶段。对于急性高氨血症患者，首先应采取稳定患者生命体征的治疗措施，在控制惊厥、脑水肿、颅内压升高等危重症的同时实施降低血氨的措施：如停止蛋白质摄入，以高热量的葡萄糖或脂肪乳供能减少产氨，应用精氨酸、左卡尼汀等药物降氨治疗，必要时行血液或腹膜透析治疗促进氨气排除^[8]。缓解期主要限制蛋白质摄入，适当补充治疗用特殊氨基酸混合粉，保证机体生长发育需要，使血氨控制在 80 $\mu\text{mol/L}$ 以下。

近年来，肝移植在国内外 CPSID 患者的治疗中取得了一定的进展，中国朱志军等通过对 4 例因尿素循环障碍所致高氨血症患儿行肝移植手术治疗及管理经验的总结，指出肝脏移植是治疗尿素循环障碍的重要手段，也是唯一可以使患儿长期生存且免于发生不可逆的脑损害的治疗手段^[9]。

CPSID 的预后较差，主要系高氨血症所致的神经系统损害为主，死亡率高。随着检验、串联质谱及基因分析等医学技术的发展，对于有明确家族史的家系需进行杂合子筛查。此外，陈美华等^[10]指出，在分子数据的基础上建立产前诊断的基因组 DNA，在孕 12 周后进行绒毛膜绒毛取样，通过产前基因诊断可适时终止妊娠，有效预防本病的发生。

参考文献

- 1 雷海虹, 杨晓燕, 石晶, 等. 新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例报告及文献回顾 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(12): 903-906. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.12.006. [Lei H, Yang X, Shi J, et al. Neonatal carbamoyl phosphate synthase I deficiency: a case report and literature review [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34(12): 903-906.]
- 2 Ernie Zuraida Ali, Mohd Khairul Nizam Mohd Khalid, Zabedah Md Yunus, et al. Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency: clinical, biochemical, and molecular characterization in Malaysian patients [J]. European Journal of Pediatrics, 2016, Vol.175 (3), pp. 339-346. DOI: 10.1007/s00431-015-2644-z.
- 3 刘克战, 李海, 李慧. 新生儿氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 1 例报告 [J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(7): 665-666. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2014.07.033. [Liu K, Li H,

- Li H. Neonatal carbamoyl phosphate synthase deficiency: a case report [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2014, 45(7): 665-666.]
- 4 胡亚美,江载芳,申昆玲,等.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:2276-2280.[Hu Y, Jiang Z, Shen K, et al. Practical Pediatrics in Futang Zhu[M]. 8th ed. Beijing: People's Health Press, 2014: 2276-2280.]
- 5 冀晓东,郭瑜,夏爽,等.氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型一例[J].中华放射学杂志,2018,52(6):481-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.06.018. [Ji X, Guo Y, Xia S, et al. A case of carbamoyl phosphate synthase deficiency type I [J]. Chinese Journal of Radiology, 2018, 52(6): 481-482.]
- 6 张海燕,郎玉洁,张开慧,等.一例新生儿型氨基甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症的诊断[J].中华医学遗传学杂志,2018,35(6):848-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.06.017. [Zhang H, Lang Y, Zhang K, et al. Diagnosis of a neonatal carbamoyl phosphate synthase I deficiency [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2018, 35(6): 848-851.]
- 7 李蕊,张耀东,张亚维.1例新生儿氨基甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症的 CPS1D 基因突变分析[J].国际遗传学杂志,2019,41(2):181-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2019.02.015. [Li R, Zhang Y, Zhang Y. Mutation Analysis of CPS1D Gene in a Neonate with Carbamoyl Phosphate Synthase I Deficiency [J]. International Journal of Genetics, 2019, 41(2): 181-184.]
- 8 丛支磊,罗苏珊,邬剑军,等.迟发型尿素循环障碍(附1例报告及文献复习)[J].中国临床神经科学,2019,27(2):191-195. [Cong Z, Luo S, Wu J, et al. Delayed urea circulation disorder (with a case report and literature review) [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2019, 27(2): 191-195.]
- 9 朱志军,孙丽莹,魏林,等.肝移植治疗尿素循环障碍导致的高氨血症四例[J].中华儿科杂志,2015,53(2):136-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.02.014. [Zhu Z, Sun L, Wei L, et al. Liver transplantation for 4 cases of hyperammonemia caused by urea circulation disorder [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2015, 53(2): 136-139.]
- 10 陈美华,张爱蓓,徐靓.氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型 1 例报告[J].吉林医学,2013,34(35):7563-7564. [Chen M, Zhang A, Xu L. A Case Report of Carbamoyl Phosphate Synthase Deficiency Type I [J]. Jilin Medicine, 2013, 34(35): 7563-7564.]

收稿日期:2019年10月30日 修回日期:2020年1月28日
本文编辑:桂裕亮 杨智华