

• 临床研究 •

芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症 1 例报告及文献复习

福建省泉州市儿童医院小儿神经科 (泉州 362000) 曾燕玲 庄嘉鑫 章立早 林学锋

【关键词】芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症; 临床; 遗传学; 基因测序

【中图分类号】R596 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2021)01-0119-03

芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症 (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) 是因 DDC 基因纯合或复合杂合突变引起的罕见且严重的常染色体隐性神经发育障碍疾病, 该疾病的临床特征为婴儿期起病的肌张力低下, 精神运动迟缓, 动眼危象, 自主神经功能紊乱。国内相关报道少见。现对我院收治的 1 例 AADCDC 患儿的临床及遗传学特点进行总结, 并进行文献复习, 报告如下。

1 临床资料

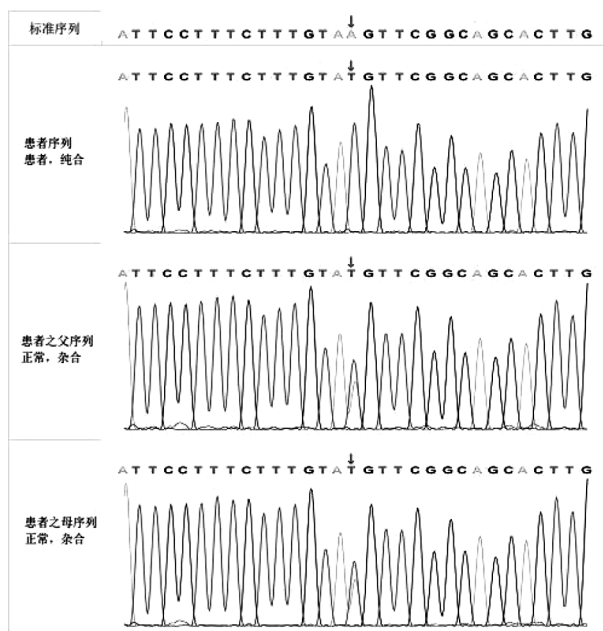
患儿女, 1 岁 4 个月。以“1 岁 4 个月竖颈不稳”为主诉于 2019 年 3 月 27 日就诊我院。患儿系 G1P1, 孕 37⁺₄ 周剖宫产, 羊水Ⅲ度浑浊, 出生时 Apgar 评分 8 分-10 分-10 分, 出生后不久即出现呼吸急促而入住新生儿科, 诊断“新生儿肺炎”住院 12 天好转出院, 住院期间行血、尿遗传代谢病筛查: 阴性。出院后患儿吸吮无力, 喂养困难, 出现低血糖发作 (血糖 2.6 mmol/L) 再次入住新生儿科, 诊断“新生儿低血糖、新生儿脑病”, 住院 16 d 好转出院。出院后患儿仍持续存在吸吮无力, 且逐步出现以下现象: 发作性低体温 (体温 < 36℃); 便秘 (常 2~3 天排便 1 次); 易激惹; 上眼睑常呈下垂症状; 多汗; 常有鼻塞; 倦怠嗜睡; 睡眠时易惊醒, 睡眠不安。患儿生后 4~5 个月俯卧位能抬头 90°, 但此后出现精神运动发育停滞甚至倒退, 至今 1 岁 4 个月躯体和四肢松软, 竖颈不稳, 双手不能抓物, 扶坐头部、身体前倾, 双眼不能追视, 不能发简单单音, 且患儿运动功能存在以下特点: 晨起或短暂睡眠后可明显改善 (如竖颈较稳, 可笑出声)。患儿生后 3~4 个月始即出现 2 种发作性症状: 一种表现为发作性四肢肢体不对称性强直用力, 发作时意识清楚, 不伴口唇发绀, 不伴四肢抽动, 每次历时数分钟至 2~3 h; 另一种表现为发作性双眼向左或右侧凝视, 发作时伴有不自主

伸舌动作, 每次历时数秒至数分钟, 上述 2 种症状可单独出现, 亦可混合出现, 曾考虑“癫痫可能”; 但多次脑电图 (包括长程视频脑电图)、头颅核磁共振均未见异常, 未予特殊处理。查体: 神清, 双眼睑轻微下垂, 心肺、腹部无阳性体征, 躯干、四肢肌张力低下 (但四肢肌张力有发作性增高现象), 双膝腱反射弱, 双巴氏征阴性。入院后行血生化检查未见异常, 并行全外显子检查, 并用 Sanger 测序证实二代测序筛查结果, 具体基因检查结果: DDC 基因纯合突变: c. 714+4 (IVS6) A>T, 为经典剪切位点突变, 为已报道的致病突变见^[1-2] (图 1), 父母表型正常。最终诊断: 左旋芳香族氨基酸脱羧酶缺乏症。明确诊断后予“维生素 B₆ (30 mg, 每天 3 次, 口服), 普拉克索 [初始剂量 0.01 mg/(kg·d), 逐渐加量至 0.075 mg/(kg·d)], 司来吉兰 [初始剂量 0.1 mg/(kg·d), 逐渐加量至 0.3 mg/(kg·d)]。随访 1 年余患儿肌张力较前增高, 可达 3 级; 但精神运动发育和异常运动症状无明显改善。

2 讨论

芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症 (AADCDC) 为常染色体隐性遗传病, 自 Hyland 等^[3] 1990 首先报道后, 至今仅有 100 余例的临床病例报道^[1], 国内相关文献报道较少^[4]。至今尚无 AADCDC 确切的发病率, 有相关文献报道其发生率为 1:32 000^[5]。AADCDC 致病基因为 DDC 基因, 该基因定位于 7p12.2-p12.3, 由 15 个外显子组成, 跨越 85 kb^[1]。目前报道有 54 种不同类型的 DDC 基因突变, 其中大多数为错义突变和大的缺失突变^[1], 第 6 内含子变异 (IVS6+4A>T) 为亚洲人群最常见的剪切变异位点^[1-2] (本例患儿基因检查结果与之相符), 但不能建立明确的基因型/表型相关性, 据文献报道男女性别与表型无关^[6], 临床表型以 IVS6+4A>T 纯合变异最为严重^[1-2]。

• DDC: c. 714+4 (IVS6) A>T:



注: DDC 基因纯合突变, c. 714+4 (IVS6) A>T。

图 1 患儿及父母的基因测序图

芳香族 L-氨基酸脱羧酶是合成单胺类神经递质多巴胺和血清素的最初酶，而多巴胺是去甲肾上腺素和肾上腺素的前体，DDC 基因突变导致芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏，从而引起严重的神经代谢紊乱：血清素、多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的联合缺乏，从而导致严重的神经功能障碍，以中枢神经系统和消化系统受累为突出临床表现^[1]：1) 肌张力低下为主的肌张力障碍、运动功能减退、动眼危象。2) 自主神经功能系统紊乱：吸吮力差，喂养困难，眼睑下垂，嗜睡，体温调节障碍，多汗、鼻塞。其他可见的报道有：癫痫发作，构音障碍，体位性低血压，低血糖、手足小等。AADCD 大多为生后第 1 年内发病，据文献报道，平均起病年龄为 (2.7 ± 2.7) 个月^[7]，患儿临床差异很大，最常见的如上述，轻者可仅表现为喂养困难、腹泻等消化道症状以及继发的营养不良、身材矮小等，严重者早发的松软儿。值得提出的是：本病的动眼危象和发作性肢体强直易被误诊为癫痫发作；其精神运动发育迟滞和发作性肌张力增高易误诊为脑性瘫痪；其晨起症状轻和短暂睡眠后症状改善易误诊为重症肌无力和线粒体病。比如本例患儿在明确诊断前就因发作性眼睛凝视和长时间的肢体强直而多次进行脑电图检查，本例患儿运动功能在晨起和短暂睡眠后可改善的情况也不利于其早期临床诊治。

2017 年国际 AADCD 诊治指南^[1]及 2020 年中

国 AADCD 诊治共识^[8]提出 3 个要素用来诊断 AADCD，包括：1) 特征性的脑脊液改变：香草酸 (HVA) 和 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 浓度降低，左旋多巴 (L-dopa)、5-羟色氨酸 (5-HTP) 和 3-邻甲基多巴 (3-Ortho-methyldopa) 水平升高，嘌呤类化合物水平正常；2) 血浆 AADC 酶活性降低；3) DDC 基因复合杂合或纯合突变。鉴于条件限制，本例患儿未行 AADC 酶活性检查及脑脊液相关激素水平检查，但据本患儿典型的临床表现，结合基因检测可确诊 AADCD。

根据指南^[1, 8]，AADCD 目前的一线治疗方法包括选择性多巴胺激动剂（如普拉克索、纽普洛贴片）、单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂（如司来吉兰）、大剂量的维生素 B6。其他的治疗包括：抗胆碱能药物（如安坦）、褪黑素等，其用法用量可根据指南采取多药联合、循序渐进，剂量先低后增的原则进行。对治疗的反应据目前报道各不相同，男性患儿似乎对治疗反应较好^[9]，但多数报道的病例均表现为对治疗反应不佳^[1, 10]。本例患儿确诊后虽经积极多药联合治疗，临床症状改善不明显，智能、运动均存在严重发育落后，给家庭造成很大负担。另外应强调的是包括消化内科在内的多学科团队的参与是 AADCD 患儿治疗中必不可少的。目前基因治疗仍处于探索阶段^[1, 8]。

总之，对于早期起病不明原因的肌张力低下，精神运动发育迟缓，具有动眼危象和自主神经功能障碍的患儿应考虑 AADCD 的可能，早期进行基因检测可辅助明确诊断并进行相关的遗传咨询。

参考文献

- [1] Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12 (1): 12.
- [2] Lee N C, Chien Y H, Hwu W L. A review of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in Taiwan [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181 (2): 226-229.
- [3] Hyland K, Clayton P T. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins [J]. J Inher Metab Dis, 1990, 13 (3): 301-314.
- [4] 祝婕, 于飞. 喂养困难伴运动发育落后 8 个月、眼球震颤 4 个月 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19 (1): 68-72.
- [5] Chien Y H, Chen P W, Lee N C, et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2016, 118 (4): 259-263.

(下转第 126 页)

肺内最为丰富的免疫细胞,在机体固有免疫中起重要作用。多项研究中发现巨噬细胞可以通过促炎和抗炎等机制调节气道炎症^[6-7],而中性粒细胞和淋巴细胞时肺部炎症反应中的是常见炎症细胞。在本研究中发现,肺炎支原体感染后大鼠肺泡灌洗液中巨噬细胞、中性粒细胞水平明显升高,而淋巴细胞无明显变化,提示了巨噬细胞及中性粒细胞参与了肺炎支原体肺部感染中的炎症反应。通过苏黄止咳胶囊治疗后发现中高剂量组均可明显减少巨噬细胞及中性粒细胞水平,提示苏黄止咳胶囊可以减轻肺部炎症水平,促进肺部支原体感染后修复。

TGF- β 是肺泡巨噬细胞、纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、气道平滑肌细胞等多种肺泡相关细胞表达的生长因子,可以诱导产生和释放血管内皮细胞生长因子,促进血管重塑,同时其可以促进增殖,引起气道组织肥厚。本研究中,发现苏黄止咳胶囊治疗组可以有效的抑制 TGF- β 表达,提示了苏黄胶囊可能通过抑制 TGF- β 从而减轻支原体感染引起的气道水肿,减轻症状^[8]。

肺泡上皮的完整在肺部感染及康复中至关重要,肺泡上皮 II 型细胞占据了 5% 的肺泡表面, KL-6 和肺泡表面活性蛋白 SP-D 主要由其分泌,其可通过抑制致病菌生长及促进细胞修复。研究发现此 2 种细胞因子在肺损伤中显著升高,且多项研究表明此两种炎症介质可直接并较敏感反应肺损伤^[9-11]。本研究中,通过对各个组肺泡灌洗液中 KL-6 和 SP-D 的检测发现,肺炎支原体感染组明显高于未感染组,提示了 KL-6 和 SP-D 等两种细胞因子参与了肺炎支原体肺部感染的致炎过程;而经过苏黄止咳胶囊治疗后中高剂量组此两种细胞因子水平均有明显降低,提示了苏黄止咳胶囊可以通过抑制 KL-6 和 SP-D 水平而抑制炎症反应。

苏黄止咳胶囊是中成药制剂,主要由麻黄、紫苏叶、地龙、枇杷叶、五味子、紫苏子、蝉蜕、前胡、牛蒡子等九种药物组成。因为复合制剂,其药物机理复杂,尽管如此,在苏黄止咳胶囊中的麻黄,此前已证明可通过上调机体 T 细胞水平发挥抗炎作用;同时有动物研究中发现麻黄可以减轻柠檬酸诱导的咳嗽症状,但苏黄止咳胶囊发挥抗炎作用不仅仅是单一的麻黄素,还有多种药物混合作用^[12]。总之,苏黄止咳胶囊可以减少大鼠肺炎支原体感染诱导的炎症反应,减少黏膜的增殖及平滑肌的重塑,为苏黄止咳胶囊治疗支原体感染提供了理论依据。

参考文献

- [1] Totten A H, Xiao L, Luo D, et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial IgG antibody responses during bacterial respiratory tract infections [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (3): 1183-1197.
- [2] Marchello C. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and CAP: a meta-analysis [J]. *Ann Fam Med*, 2016, 14 (6): 552-566.
- [3] Wang J, Sun R, Wang R, et al. A traditional Chinese patent medicine-Suhuang zhike capsule for cough variant asthma in adults: a protocol of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (50): 18335.
- [4] 邱容, 肖昌武, 文富强. 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22 (2): 304-306.
- [5] Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*; a significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections [J], 2018, 147 (1): 23-31.
- [6] Waites K B, Talkington D F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2004, 17 (4): 697-728.
- [7] Byrne A J, Mathie S A. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways [J]. *Thorax*, 2015, 70 (12): 1189-1196.
- [8] Makinde T, Murphy R F, Agrawal D K. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma [J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85 (5): 348-356.
- [9] Newman V, Gonzalez R F, Matthay M A, et al. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (3pt1): 990-995.
- [10] Todd D A, Marsh M J, George A, et al. Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11 (1): 82-91.
- [11] Daimon T, Tajima S, Oshikawa K, et al. KL-6 and surfactant proteins A and D in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia [J]. *Intern Med*, 2005, 44 (8): 811-817.
- [12] Yang J. Observation of the effects of the Suhuang Zhike capsule on acute bronchitis [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31 (2): 453-457.

(上接第 120 页)

- [6] Hwu W L, Chien Y H, Lee N C, et al. Natural history of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan [J]. *JIMD Rep*, 2018, 40: 1-6.
- [7] 王勇, 柯钟灵, 邹红春, 等. 两个芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症家系的临床表型及遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36 (11): 1085-1089.
- [8] 周芳, 崔玉霞, 周浩. 芳香族 L-氨基酸脱羧酶缺乏症的诊断和

治疗共识指南解读 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (11): 805-809.

- [9] Pons R, Ford B, Chiriboga C A, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis [J]. *Neurology*, 2004, 62 (7): 1058-1065.
- [10] Lee H F, Tsai C R, Chi C S, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009, 13 (2): 135-140.