

1 例新生儿异戊酸血症诊治体会

李丹

(湖北省松滋市人民医院 湖北松滋 434200)

【摘要】目的：新生儿异戊酸血症较为罕见，且缺乏特异性的临床特征，照护者很难及时识别，这给疾病的及时干预治疗造成了阻碍。若未能及时识别并开展治疗，患儿体内的毒性代谢产物会持续蓄积，并迅速引发急性中毒、高氨血症等危及状况，对多脏器功能造成不可逆损害，显著增加致死致残风险。故而提高对该疾病的认识，实现早期识别与干预是降低患儿死亡率的关键所在。本文回顾了本院1例新生儿期发病确诊为异戊酸血症的新生儿在本院的诊治经过，探讨新生儿期发病的异戊酸血症的临床特点、治疗。旨在为临床遇到此类难以鉴别诊断及额病例提供参考，帮助临床医生能更精准的把握疾病特征，并制定救治方案，挽救更多患儿生命。

【关键词】异戊酸血症；新生儿；诊断；治疗；代谢病

1 Case Report on the Diagnosis and Treatment of Neonatal Isovaleric Acidemia

Li Dan

(Songzi People's Hospital, Songzi City, Hubei Province 434200)

[Abstract] Objective: Neonatal isovaleric acidemia is a rare condition with nonspecific clinical features, making it difficult for caregivers to identify promptly, which hinders timely intervention and treatment. Failure to recognize and treat the condition in a timely manner can lead to the continuous accumulation of toxic metabolites in the infant, rapidly triggering life-threatening conditions such as acute poisoning and hyperammonemia, causing irreversible damage to multiple organ functions and significantly increasing the risk of mortality and disability. Therefore, enhancing awareness of this disease and achieving early identification and intervention are crucial for reducing infant mortality. This article reviews the diagnosis and treatment of a neonate diagnosed with isovaleric acidemia at our hospital, exploring the clinical characteristics and management of neonatal isovaleric acidemia. The aim is to provide a reference for clinicians encountering such cases with difficult differential diagnoses, helping them more accurately identify the disease features and develop treatment plans to save more lives.

[Key words] Isovaleric acidemia; neonate; diagnosis; treatment; metabolic disorder

引言

异戊酸血症 (isovaleric acidemia, IVA) 是一种因异戊酰辅酶 A 脱氢酶 (isovaleric coenzyme A dehydrogenase, IVD) 缺陷导致的亮氨酸代谢异常疾病，致使异戊酸及异戊酰甘氨酸、异戊酰肉碱等衍生物在体内异常蓄积，从而引发一系列病理生理改变。该疾病的临床表现异质性较大，从新生儿期至成人期均可发病，临床表现复杂多样，缺乏特异性。根据起病形式与病程特点，主要分为急性新生儿型、慢性间歇型及无症状型。其中以急性新生儿型最为常见，且危及程度较高，常在出生后一周内急速起病，临床表现为严重的代谢酸中毒、高氨血症、呕吐、嗜睡等症状，并伴有特征性的“汗脚样”体臭。若未能获得及时诊断和治疗，此疾病的致死和遗留神经系统后遗症风险极高，慢性间歇型患儿可能会出现智力发育落后、神经发育迟缓等不可逆损害。因此，IVA 不仅对新生患儿的生命带来极大威胁，同时也是导致儿童残疾

的重要遗传代谢病因之一。针对该疾病，早期识别和规范管理是改善预后的关键。目前，随着新生儿遗传代谢病筛查技术的普及以及基因诊断能力的提升，本病的早期检出率已有所提升，为后续治疗带来更多机会，但仍面临临床表现不典型、长期管理复杂等诸多挑战。本文试图通过分析 1 例新生儿 IVA 的临床资料及预后，探讨该病的诊疗要点，为临床实践提供参考。

临床资料

1、基本资料

患儿女，6 天，系孕 1 产 1 孕，38 周+3 天，于 2024 年 5 月 16 日经剖宫产娩出。出生时羊水、脐带、胎盘无异常，出生体重 3.35KG；Apgar 评分 1 分钟与 5 分钟均评 10 分。母亲孕期合并甲状腺功能减退，持续口服“优甲乐 1”(25ug 次/日) 至分娩。

2、入院缘由及家族病史

患儿因“少哭、少动、少吃3天”于2024年5月23日入院。父母平日身体健康，非近亲结婚，否认家族性遗传疾病史。

3、入院查体情况

入院时查体显示：体温36℃，心率114次/分钟，呼吸36次/分钟，血压64/39mmHg，为吸氧时血氧饱和度96%，体重2.96Kg。患儿呈现足月儿外貌，处于昏睡状态，刺激时有反应但较差，可睁眼，对光反射正常。皮肤中度黄染，无皮疹、瘀斑及出血点。患儿入科后持续散发难闻气味，似“汗脚脚臭味”。

4、辅助检查结果

入科后对患儿进行全面检查，结果显示血糖与血气分析、血液分析与凝血五项、炎症指标、肝功能、肾功能、电解质测定、心肌酶谱测定、甲免三项均提示异常。

5、初步诊断与治疗经过

结合辅助检查结果，入院后初步诊断为新生儿反应低下，考虑败血症、中枢神经系统病变、先天性甲减、遗传代谢病可能。入院后，给予青霉素联合美罗培南抗感染、碳酸氢钠纠正酸中毒、葡萄糖酸钙静滴补钙、葡萄糖维持血糖等对症治疗。入院6小时左右复查血气分析，结果PH为7.367，PCO₂ 16.9 mmHg，PO₂ 85mmHg，HCO₃⁻ 9.7mmol/L，BE-16 mmol/L，Glu11.9mmol/l。但患儿精神反应未见好转，酸中毒及低钙情况难以纠正，且逐渐出现便血症状，随即予以禁食、胃肠减压，并完善床旁腹部平片检查，结果显示肠管扩张，未见气液平及膈下游离气体。鉴于病情危重，对症治疗效果不佳，考虑酸性代谢产物可能需透析滤出，遗传代谢病可能性较大，建议患儿家属转上级医院进行治疗，家属拒绝并要求继续在本院治疗。入院10小时左右，患儿病情急速恶化，皮肤出现出血点，胃肠减压管流出咖啡渣样物，血压进行性下降，陷入昏迷，立即予以机械通气、输注同型血浆及红细胞、去甲肾上腺素泵入等抢救措施，但因救治难度极大，最终患儿家属放弃治疗，患儿于入院当天死亡。

6、确诊依据与结果

后续进行血串联质谱分析，首次报告显示异戊酰基肉碱(C5) 12.12μmol/l (正常 <0.2 μmol/L)，C5/C0 比值 0.543 (正常<0.02)；C5/C2 比值 0.569 (正常 <0.5)。C0：游离肉碱；C2：乙酰基肉碱。提示异戊酸血症可能。随后再次进行了串联质谱及尿气相质谱分析，结果显示血液中异戊酰肉碱显著升高，同时游离肉碱水平降低；尿液里异戊酰甘氨酸也明显增高，这些特征均符合异戊酸血症的表现。检查还发现乳酸、2-羟基丁酸等多项指标升高，提示存在酮尿情况。此外，外送至上级医院的串联质谱分析结果也支持异戊酸血

症的诊断，同时提示可能合并2-甲基丁酰辅酶A脱氢酶缺乏，并伴有明显的肉碱缺乏。综合上述所有检验结果，最终明确患儿患有异戊酸血症(IVA)。

讨论

IVA是一种比较罕见的常染色体隐性遗传，属于亮氨酸代谢障碍一种。该疾病是目前临床公认的经典有机酸血症之一，主要发生于新生儿群体。其发病原因主要源于IVD基因突变所导致的线粒体内异戊酰辅酶A脱氢酶先天不足，进而使得亮氨酸的代谢产物，如异戊酰辅酶A和异戊酸等物质降解受阻，线粒体能量代谢出现紊乱，从而对身体造成损害。在这些损害中，对神经系统和血液系统的影响尤为严重，可能引发代谢性酸中毒、高氨血症、脑水肿等急性危象，严重威胁到患儿的生命安全。一些开展新生儿筛查的国家数据显示该疾病极为罕见，例如在美国的发病率为25万分之一，中国台湾地区也进行过相关统计，发病率仅为36.5万分之一。由于缺少大规模流行病学调查，目前中国大陆发病率尚不明确。由于涉及到多个系统的损害，因此IVA的临床表现可能呈现出多种症状，根据患儿的发病特点，一般可以分成三种类型。首先是新生儿急性型，本例研究患儿便属于该类型，患儿通常在出生一周内就出现急性脑病症状，并伴有呕吐、脱水及难以纠正的酸中毒等症状，如果未能得到有效治疗，死亡率极高。其次是慢性间歇型，这类患儿发病时间相较于急性患儿较晚，大多在一岁以内，症状呈现反复发作的特点，比如周期性的呕吐、嗜睡甚至昏迷，并可能伴有酮症酸中毒，感染、疫苗接种或摄入过多高蛋白食物等情况可能会诱发急性发作。最后一种为无症状型，此类患儿多在新生儿筛查中被发现，临床上可能不伴有任何症状。但不论是何种类型，绝大多数IVA患儿身上都会散发出一种特殊的“汗脚味”，这为临床医生提供了重要线索，有助于在接触患儿的早期联想到本病，从而及时进行针对性的代谢检查与诊断。本例报告的患儿出生时情况正常，但在出生后第三天出现症状。起病过程较为隐匿，缺乏特异性的表现。由于家属的照护经验有限，对足月新生儿正常的吃奶量和日常行为了解不足，误以为患儿吃的少、睡得多是正常现象，也没有察觉道患儿身上的特殊气味，导致就医和确诊时间较晚，错过了最佳治疗时机，从而增加了预后不良的风险。该患儿来就诊时，最初的表现主要是哭声弱、活动少、吃奶差。入科后对其进行全面的检查，发现白细胞计数降低、降钙素原升高，而游离甲状腺素激素水平不高，这些表现很容易与新生儿早发型败血症、先天性甲状腺功能减退等疾病混淆，致使主要的诊疗方向发生偏差，增加误诊和误治风险，间接

增加了患儿不良结局的可能,这种情况在基层医院病不少见。因此,医务人员应不断拓宽临床思路,加强对罕见疾病的认知,在临床工作中,尤其是针对新生儿这一特殊群体,如果遇到累及多个系统和脏器的疾病,应该考虑到此类遗传代谢病的可能性。近年来,随着新生儿筛查技术的不断进步,这类少见病正被越来越多的医务工作者所了解和识别。早在1966年, Tanaka 等人就通过气相色谱质谱分析及尿液有机酸分析技术,成功诊断了全球第一例 IVA。而串联质谱技术更是能同时检测包括氨基酸、有机酸和脂肪酸代谢异常在内的数十种遗传代谢病,为挽救此类少见病患儿争取到了更多宝贵的诊断和治疗时间,从而显著改善其预后。但该技术临床上的应用仍存在一定限制,比如费用相对较高,部分家庭可能拒绝检查,且等待时间较长,或当检出异常结果后,部分家属因不理解或疏忽而未及时复查等。本研究所接收的患儿在入院后,即发现血肌酐和尿素氮均升高,提示存在急性肾损伤。结合其在诊治过程代谢性酸中毒难以纠正的情况,可以考虑进行连续性血液净化治疗,但由于该技术对无菌操作和血管穿刺的要求较高,且病例相对较少,所以在基

层医疗单位并未大范围普及,这也在一定程度上延误了本例患儿的救治。

总体而言,IVA 虽然较为罕见,在突发情况下可能因起病隐匿、症状缺乏特异性而难以被及时诊断和治疗,但并非无法医治。对于 IVA 的患儿,除了要限制天然蛋白质的摄入和使用不含亮氨酸的特殊配方奶粉外,还应针对其是否处于急性发作而进行分层式干预。急性发作的患儿首要目标应放在维持生命体征上,通过静脉给予左卡尼汀来促进脂肪酸代谢,减少毒性代谢产物蓄积。并补充甘氨酸和 B 族维生素强化排毒作用。同时予以纠正酸中毒、抗感染、止惊厥等对症治疗。如果患儿出现显著的高氨血症,还应该使用苯甲酸钠或苯丁酸钠来降低血氨水平。在非急性发作期也应该密切关注患儿生命体征,并做好应急治疗准备。临床医生需加强对 IVA 这一疾病的认知,当遇到新生儿出现多种症状,且伴有多功能指标异常时,在无法用其他常见疾病合理解释病因后,便应将 IVA 纳入考虑范围,并尽快将患儿送至满足诊治条件的单位,尽快完成质谱检查,以便实现早发现、早诊断、早治疗,进而降低患儿的死亡风险。

参考文献:

- [1]王加莉,刘云,钱力,等. 新生儿经典型异戊酸血症 1 例报告[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(12): 1890-1893。
- [2]邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学第五版-有机酸代谢病.北京:人民卫生出版社, 2019: 967-969。
- [3]李溪远,华瑛,丁圆,等. 新生儿期发病的经典型异戊酸血症四例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 188-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.03.005.
- [4]ZAKI O K, PRIYA DOSS C G, ALI S A, et al. Genotype-phenotype correlation in patients with isovaleric acidemia: comparative structural modelling and computational analysis of novel variants[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(16): 3105-3115。
- [5]FRAZIER D M, MILLINGTON D S, MCCANDLESS S E, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997 - 2005[J]. J Inher Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85。
- [6]LIN W D, WANG C H, LEE C C, et al. Genetic mutation profile of isovaleric acidemia patients in Taiwan[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(2): 134-139。
- [7]胡真真,赵云飞,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), DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.10.02。
- [8]KOLKER S, VALAYANNOPOULOS V, BURLINA A B, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype[J]. J Inher Metab Dis, 2015, 38(6): 1059-1074
- [9]付溪,高洪杰,吴婷婷,等. 异戊酸血症 2 例患儿的临床研究并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(8): 599-604
- [10]Brosco JP, Grosse SD, Ross LF. Universal state newborn screening programs can reduce health disparities[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(1): 7-8.
- [11]裘刚,周文浩,等.连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识.中华儿科杂志, 2021, 59(4): 264-269
- [12]Gü nter SC, Wendel U, Lindner M, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 9.