

本书主要针对可治疗的罕见病，由上篇和下篇两部分组成，共涉及**117种疾病**。上篇为上海市卫生和计划生育委员会于2016年2月5日发布的“**上海市主要罕见病名录（2016年版）**”，包括56种疾病。



可治性 罕见病

主编 陈 静



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS



可治性罕见病

名誉主编 谢丽娟 李定国 江忠仪

主 编 陈 静

副 主 编 (按汉语拼音顺序)

汪年松 王伟 叶军 殷蕾 赵重波



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书主要针对可治疗的罕见病,由上篇和下篇两部分组成,共涉及 117 种疾病。上篇为上海市卫生和计划生育委员会于 2016 年 2 月 5 日发布的“上海市主要罕见病名录(2016 年版)”所包括的 56 种疾病,下篇为其余 61 种可明确诊断、具有可行治疗方案的疾病。本书在介绍疾病的临床特征、诊断要点和治疗方案的基础上,附有各种疾病的典型病例介绍,包括特征性的躯体异常及基因异常图片等,以使阅读者更直观全面地了解该种疾病。

图书在版编目(CIP)数据

可治性罕见病 / 陈静主编. —上海: 上海交通大学出版社, 2017
ISBN 978-7-313-16451-3

I. ①可… II. ①陈… III. ①疑难病—诊疗 IV.
①R442.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 006185 号

可治性罕见病

主 编: 陈 静	地 址: 上海市番禺路 951 号
出版发行: 上海交通大学出版社	电 话: 021-64071208
邮政编码: 200030	
出 版 人: 郑益慧	经 销: 全国新华书店
印 制: 浙江省临安曙光印务有限公司	印 张: 39.25
开 本: 889 mm×1194 mm 1/16	
字 数: 1118 千字	印 次: 2017 年 4 月第 2 次印刷
版 次: 2017 年 2 月第 1 版	
书 号: ISBN 978-7-313-16451-3/R	
定 价: 220.00 元	

版权所有 侵权必究
告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话: 0571-63783589

编委会名单

名誉主编 谢丽娟 李定国 江忠仪

主 编 陈 静

副主编 (按汉语拼音顺序)

汪年松 王 伟 叶 军 殷 蕾 赵重波

编委名单 (按汉语拼音顺序)

陈 楠 陈同辛 顾学范 蒋丽蓉 李本尚 沈 捷
沈永年 汤静燕 王慧君 王纪文 王 剑 王秀敏
殷 勇 周 敏 周 纬

编者名单 (按汉语拼音顺序)

宾 琼 常国营 陈 洁 陈 笋 陈 乡 陈 瑶
陈玉强 陈云飞 丁 飞 方 怡 傅立军 高 伟
巩纯秀 郭薇薇 郭 颖 韩 蓓 韩连书 贺影忠
胡 群 黄 华 黄美容 黄小航 黄晓东 黄新文
黄 瑛 吉 炜 姜玉武 蒋 慧 金燕樑 金莹莹
李 奋 李 娟 李 嫔 李 倩 李秀珍 梁世山
林 洁 刘 芳 刘 丽 刘少玲 刘廷亮 刘晓亮
卢 伟 卢致琨 吕拥芬 罗长缨 罗成娟 罗丹青
罗飞宏 罗建明 罗小平 马 琳 茅幼英 秦茂权
邱文娟 全 超 宋君红 孙金桥 孙 媛 汤庆娅
唐湘风 王翠锦 王 斐 王绿娅 韦红英 吴 琳
吴 薇 奚剑英 肖婷婷 谢利剑 徐 哲 薛 勤
叶孜清 袁姝华 张 浩 张惠文 张 静 张 尧
章振林 赵趣鸣 郑翠芳 周 磊 周昀箐 朱丹颖
朱光华 竺晓凡 庄树銓 左梦颖

Preface 序

随着近些年来对罕见疾病关注度与宣传频次的增多,社会对罕见疾病的认知在逐步提高。随着医学的不断发展,提高了对罕见疾病的诊断。尤其是罹患罕见疾病的群体,以自强不息与病魔抗争的精神,逐步走进公众的视野,他们渴望得到社会的关心与支持。

近年来,上海市政府重视、协调推进罕见病的防治工作,各专业机构积极配合,社会力量踊跃参与,使罕见病的防治、研究、保障等工作取得了一定的成效。为了更好地帮助指导临床医生认识罕见病并采取一定的防治措施,上海市罕见病防治基金会组织并联合了国内各个领域的相关专家编写了《可治性罕见病》一书。

今后,随着医学科学事业的不断发展,对罕见病诊疗技术的不断突破,各种治疗手段也会渐趋成熟,造福于罕见病患者。

罕见病防治事业任重而道远,但我相信,只要我们持之以恒的不懈努力,就会不断提高社会对罕见病的认识与对这个群体的关爱。在此,对所有关心、支持并在罕见病防治事业上做出努力的同志们表示由衷的感谢!

诗丽娟

2017年2月

Foreword 前言

罕见病是发病率极低、病种繁多、症状严重、检测技术和手段极其复杂的一类疾病。各国对于罕见病的定义不一,经专家们讨论,我国的定义为:患病率低于 1/500 000 或新生儿发病率低于 1/10 000 的疾病为罕见病。由于罕见病发病率低,而且大多数的疾病累及多个器官系统,临床医生对相应的疾病缺乏全面系统的了解,患者的就医、诊疗常常面临极大的困难。目前,我国尚缺乏较为系统的罕见病的诊疗指南或临床参考书籍,使得罕见病的诊断和预防干预措施严重滞后。为此,我们联合了国内各个领域的相关专家编写了这本《可治性罕见病》,以供广大的临床医生、诊断检测人员、科研工作者、罕见病患者和相关人员参考。

本书由上篇和下篇两部分组成,共涉及 117 种疾病。上篇为上海市卫生和计划生育委员会于 2016 年 2 月 5 日发布的“上海市主要罕见病名录(2016 年版)”所包括的 56 种疾病,下篇为其余 61 种可明确诊断、具有可行治疗方案的疾病。本书在介绍疾病的临床特征、诊断要点和治疗方案的基础上,附有各种疾病的典型病例介绍,包括特征性的躯体异常及基因异常图片等,以使阅读者更直观全面地了解该种疾病。

在此书的编辑和撰写过程中,得到了上海市卫生和计划生育委员会、上海市医学会罕见病专科分会、各编委所在单位的领导和相关专业技术人员、检验人员等给予的大力支持和帮助;得到了上海宋庆龄基金会、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心的大力支持与帮助。在此,我们深表感谢!

本书是我国罕见病领域第一本相关书籍,编者克服了专业面广、可参考资料有限、知识更新日新月异的重重困难,在极短时间内高效完成了任务。由于篇幅有限、出版时间仓促及科技发展所限,书中存在的遗漏或不足之处,恳请同道们不吝指正。

上海市罕见病防治基金会

2017 年 2 月

上 篇

(上海市发布的 56 种可治性罕见病)

内分泌与代谢疾病

3

1	精氨酸酶缺乏症	王秀敏	3
2	β -酮硫解酶缺乏症	李秀珍 刘 丽	7
3	生物素酶缺乏症	吴 微 罗小平	10
4	瓜氨酸血症	吴 微 罗小平	13
5	先天性肾上腺皮质增生症	郭薇薇	16
6	先天性肾上腺皮质发育不良	王秀敏	22
7	先天性高胰岛素性低血糖血症	罗飞宏	27
8	法布雷病	陈 楠	33
9	半乳糖血症	卢致琨 刘 丽	38
10	戈谢病	张惠文	42
11	戊二酸血症 I 型	韩 蓓	46
12	糖原累积病	邱文娟	53
13	全羧化酶合成酶缺乏症	顾学范	58
14	异戊酸血症	韩连书	62
15	莱伦综合征	黄晓东	66
16	长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	黄新文	71
17	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	常国营	74
18	枫糖尿症	黄新文	79



19	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	黄新文	83
20	甲基丙二酸血症	韩连书	86
21	黏多糖贮积症	王 伟	91
22	多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	吕拥芬 李 嫔	102
23	尼曼匹克病	王 伟	107
24	Noonan 综合征	刘晓亮 傅立军	113
25	鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	韩 蓓	119
26	苯丙酮尿症	叶 军	125
27	Prader-Willi 综合征	陈 瑶	130
28	原发性肉碱缺乏症	邱文娟	136
29	丙酸血症	韩 蓓	140
30	Silver-Russell 综合征	巩纯秀	145
31	四氢生物蝶呤缺乏症	叶 军	151
32	酪氨酸血症	王 斐 李 嫔	157
33	极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	韩连书	162

免疫疾病

166

34	Chediak-Higashi 综合征	罗长缨	166
35	原发性慢性肉芽肿病	陈同辛 金莹莹	171
36	重症联合免疫缺陷	陈同辛 金莹莹	179
37	湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征	陈同辛 金莹莹	187
38	X-连锁无丙种球蛋白血症	陈同辛 金莹莹	193
39	X-连锁高 IgM 血症	陈同辛 金莹莹	197
40	X-连锁淋巴增生症	陈同辛 金莹莹	204

血液疾病

211

41	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	陈 静	211
42	先天性角化不良	李 倩 陈 静	216
43	家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	孙 媛	220
44	范可尼贫血	李 倩 陈 静	225
45	血友病	胡 群	232
46	阵发性睡眠性血红蛋白尿	方 怡	237
47	重症先天性粒细胞缺乏症	周 敏	241
48	先天性中性粒细胞减少伴胰腺机能不全综合征	宋君红	245

其他

251

49	(特发性)肺动脉高压症	傅立军	251
50	非典型溶血性尿毒症	陈玉强 汪年松	256
51	肝豆状核变性	蒋丽蓉	263
52	遗传性大疱性表皮松解症	徐 哲 马 琳	269
53	低碱性磷酸酯酶血症	王 剑	275
54	低磷性佝偻病	李 娟	280
55	成骨不全症	张 浩 章振林	286
56	非综合征性耳聋	陈 洁	292

下 篇

内分泌与代谢疾病

301

57	卡尔曼氏综合征	王秀敏	301
58	巴尔得-别德尔综合征	沈永年	305
59	假性甲状旁腺功能减低症	黄晓东	310
60	McCune-Albright 综合征	沈永年	315
61	果糖-1,6-二磷酸酶缺乏症	王慧君	320
62	丙酮酸脱氢酶 E1- α 缺乏症	陈 乡 王慧君	323
63	朗格汉组织细胞增生症	罗丹青	326

血液疾病

331

64	丙酮酸激酶缺乏症	黄小航	331
65	原发性血小板增多症	方 怡	335
66	皮肤 T 细胞淋巴瘤	汤静燕	338
67	血管性假性血友病	蒋 慧	343
68	血栓性血小板减少性紫癜	庄树铨 梁世山	347
69	先天性无巨核细胞性血小板减少症	李本尚	351
70	重症 G6PD 缺乏性溶血性贫血	李本尚	357
71	GATA1 相关性全血细胞减少症	李本尚	363
72	血小板无力症	陈云飞 竺晓凡	367



73	遗传性纤维蛋白原异常血症	罗建明 韦红英 宾 琼	371
74	铁粒幼红细胞性贫血	罗成娟	376
75	先天性红细胞生成不良性贫血	李本尚	381
76	Castleman 病	殷 蕾	387
77	木村病	殷 蕾	392

心血管疾病

396

78	大动脉转位	沈 捷	396
79	主动脉缩窄	陈 笋	401
80	左心发育不全综合征	高 伟	406
81	威廉姆斯综合征	刘廷亮	411
82	DiGeorge 综合征	刘 芳 孙金桥	416
83	马方综合征	赵趣鸣 吴 琳	424
84	肥厚型心肌病	谢利剑 朱丹颖	432
85	扩张型心肌病	肖婷婷	438
86	致心律失常性右室心肌病	郭 颖	443
87	长 QT 综合征	李 奋 吉 炜	449
88	儿童感染性心内膜炎	黄美容 左梦颖	454
89	纯合型家族性高胆固醇血症	王绿娅	459

神经肌肉疾病

465

90	多巴反应性肌张力障碍	王翠锦 王纪文	465
91	假肥大型肌营养不良症	王翠锦 王纪文	468
92	肾上腺脑白质营养不良	唐湘凤 卢 伟	472
93	结节性硬化症	贺影忠	481
94	线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作	林 洁	487
95	吡哆醇依赖性癫痫	王纪文	491
96	Dravet 综合征	周昀箐 王纪文	496
97	先天性肌无力综合征	奚剑英	499
98	Lambert-Eaton 综合征	赵重波	505
99	视神经脊髓炎	全 超	509
100	多灶性运动神经病	周 磊	512
101	慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病	赵重波	516
102	肌酸缺乏综合征	张 尧 姜玉武	520

肾脏及风湿性疾病

525

103	巴特综合征	黄 华 周 纬	525
104	先天性肾性尿崩症	丁 飞 周 纬	529
105	Lowe 综合征	茅幼英 周 纬	534
106	多发性大动脉炎	薛 勤 汪年松	539
107	Blau 综合征	刘少玲 金燕樑	545

呼吸系统疾病

552

108	特发性肺含铁血黄素沉着症	殷 勇	552
109	先天性中枢性低通气综合征	张 静	561
110	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	袁姝华	566
111	囊性纤维化	袁姝华	571

其他

577

112	原发性红斑肢痛症	殷 蕾	577
113	高 IgE 综合征	陈同辛 金莹莹	581
114	石骨症	朱光华 秦茂权	588
115	进行性骨化性纤维发育不良	殷 蕾	593
116	儿童原发性小肠淋巴管扩张症	汤庆娅	599
117	极早发型炎症性肠病	叶孜清 郑翠芳 黄 瑛	604

附录(中英文疾病名称对照表及对应的疾病编号、页码)

611



上篇



内分泌与代谢疾病



精氨酸酶缺乏症

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 王秀敏

一、疾病概述

精氨酸酶缺乏症(arginase deficiency)也称精氨酸血症(argininemia),或高精氨酸血症,属常染色体隐性遗传病,是先天性尿素循环障碍中较少见的类型。1969年由 Terheggen 等^[1]首次报道。精氨酸血症患者的临床表现与其他类型的尿素循环障碍有所不同,多数患儿在婴儿早期智力运动发育正常,随着疾病进展,在婴儿晚期出现进行性智力运动发育倒退、癫痫等神经系统损害。除一般高氨血症所导致的症状外,可有步态异常、痉挛性瘫痪、小脑性共济失调等。

国内外关于精氨酸血症发病率的研究资料较少,据报道其发病率为 1/350 000~1/2 000 000 不等。国内韩连书等从 4 981 名临床疑似遗传代谢病患者中检查出了 1 例精氨酸血症患者^[2];杨艳玲教授团队曾报道 7 例精氨酸血症患者^[3]。

精氨酸酶(EC3.5.3.1)有两种同工酶,Ⅰ型存在于肝脏,为精氨酸酶的主要类型;Ⅱ型存在于肝外组织,含量较少。精氨酸血症是由于Ⅰ型精氨酸酶缺乏导致的一种疾病。精氨酸酶缺乏导致精氨酸不能顺利转化为瓜氨酸,血液及尿液中精氨酸浓度增高,尿素生成障碍,引起神经、肝脏、肾损伤等多脏器损害,引起一系列临床表现。

编码Ⅰ型精氨酸酶的基因(*ARG1*)位于 6q23,长 11.5 kb,包括 8 个外显子和 7 个内含子,编码由 322 个氨基酸组成的精氨酸酶同工酶Ⅰ蛋白。迄今已报道了至少 30 种 *ARG1* 基因突变。

二、临床特征

精氨酸血症患者临床表现复杂,个体差异较大,包括痉挛、震颤、舞蹈样运动、多动、共济失调、痉挛性四肢瘫痪、抽搐、精神发育迟缓等进行性神经系统损害,以及肝病、周期性呕吐和小头畸形。患儿早期可表现出厌食蛋白倾向及蛋白不耐受,进食高蛋白食物后血氨增高,导致呕吐或嗜睡,易合并营养不良。

进行性神经系统损害是精氨酸血症患者主要的临床特点,病情严重者可于新生儿早期发病,出生后数日出现惊厥,病死率高。患儿于 2 岁内出现“剪刀”步态、痉挛性双侧瘫、惊厥、严重智力低下、脑电图异常。婴儿期至学龄期发病的患者以智力运动障碍、惊厥、痉挛性瘫痪、共济失调为主要表现,因此易被误诊为脑性瘫痪、小脑性共济失调、癫痫及神经变性病。

肝损害是精氨酸血症患者另一较常见的合并症,出生后不久即可出现烦躁、呕吐。患者血液丙氨酸



氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)不同程度增高,体检或腹部超声检查可见轻度肝肿大,亦可伴有胆汁淤积。但是肝功能衰竭或肝硬化在该病中很少见。

精氨酸血症患者血氨可正常或中度增高,与氨甲酰转移酶缺乏症、瓜氨酸血症Ⅰ型等其他类型的尿素循环障碍不同,精氨酸血症患者很少出现高氨血症性脑病及急性脑病危象。迄今报道中,仅7例在新生儿和婴儿早期出现严重高氨血症。随着疾病进展,脑损伤进行性加重,这可能与脑脊液中精氨酸或胍基化合物的增多有关,精氨酸的升高增加一氧化氮的合成,导致氧化损伤,使皮质脊髓束微结构改变。胍基化合物具有神经毒性,可引起患者抽搐和大脑脱髓鞘改变。在磁共振成像上表现为退行性损害,如脑萎缩、脑白质严重的多囊性损害及皮质萎缩^[3~5]。

三、诊断

与其他类型的尿素循环障碍相比,精氨酸血症的临床诊断更为困难。对于智力运动障碍、痉挛性瘫痪、意识障碍的患儿应注意鉴别诊断,及早进行实验室检查。

1. 一般化验

血氨检测是发现精氨酸血症等尿素循环障碍的关键线索,但是少数患者血氨正常,一些患者还可合并肝功能损害。

2. 血液氨基酸分析

精氨酸血症患者血中精氨酸多呈轻中度增高,瓜氨酸、鸟氨酸偏低, α -酮- δ -胍基戊酸、 α -N-乙酰精氨酸水平增高。精氨酸与鸟氨酸比值可作为诊断精氨酸血症的重要依据, >0.8 提示精氨酸血症^[4,5]。

3. 尿液有机酸分析

发作期患者尿液乳清酸浓度升高,但是病情稳定或低蛋白饮食状态下尿液乳清酸正常,对于临床症状疑似精氨酸血症的患者,应进行血液氨基酸分析或重复尿液有机酸分析。

4. 精氨酸酶活性测定

人类精氨酸酶80%存在于肝脏,其余分散在红细胞、白细胞等多种组织。该酶存在于胞液中,极其稳定,在没有变性的情况下,于65℃通过锰处理后可以恢复其活性。精氨酸酶活性测定是诊断精氨酸血症的重要依据。

5. 精氨酸酶 ARG1 基因诊断

ARG1 基因分析已成为精氨酸血症确诊的主要技术。精氨酸酶活性测定与基因分析联合应用对确诊具有重要意义,有助于探讨不同的基因突变对精氨酸酶功能的影响。

6. 产前诊断及遗传学咨询

在先证者确诊、家系基因突变明确的前提下,可进行精氨酸血症的产前诊断。血液氨基酸分析是确诊的关键手段,精氨酸酶活性及基因突变分析有助于患者家系成员的遗传咨询及下一胎同胞的产前诊断。

(1) 精氨酸酶学测定:通过脐静脉穿刺术获得胎儿红细胞,检测精氨酸酶活性。Hewson 等^[6]曾报道1例精氨酸酶缺乏症家系,先证者母亲再次怀孕时,进行了脐静脉穿刺,胎儿红细胞精氨酸酶活性正常,出生后复查红细胞精氨酸酶活性亦正常,证明了采用红细胞精氨酸酶进行产前诊断的可行性。

(2) 精氨酸酶 ARG1 基因检测:可采用胎盘绒毛膜细胞或羊水细胞进行 ARG1 基因突变分析,检测胎儿是否携带与家族中先证者相同的突变位点,是产前诊断的可靠方法。

四、鉴别诊断

1. 精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏症(精氨酸琥珀酸尿症)

为常染色体隐性遗传病。其发病率约 170 000。精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏症临床表现并不特异,有时仅仅表现为轻度或中度智力障碍、头发独有的特征——结节性脆发病或秃头、新生儿期高血氨症、癫痫发作非常频繁,并伴随异常脑电图。新生儿遗传代谢筛查可协助诊断。可从红细胞和培养的成纤维细胞中检测精氨酸琥珀酸裂解酶其活性。

2. 高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿综合征

为鸟氨酸在线粒体内传送障碍引起的以间歇性高氨血症为表现的代谢疾病。该病呈常染色体隐性遗传,表现为间歇性高氨血症,发病年龄从新生儿期到成人期均可见到,母乳喂养及低蛋白饮食者一般发病较晚或者不发病。表现为食欲缺乏,呕吐,肌张力低下,意识障碍等症状反复发作,也可见精神运动发育迟缓,肌张力亢进,运动失调,痉挛和智力障碍等症状。患者尿中鸟氨酸,同型瓜氨酸明显增加。结合尿筛查结果以及高血氨血症,血中鸟氨酸、谷氨酸和丙氨酸增加可以高度疑诊此病,确定诊断需要证明肝脏线粒体内的鸟氨酸传送障碍。

3. 瓜氨酸血症(citrullinemia)

本病的代谢缺陷是肝细胞精氨酸琥珀酸合成酶缺乏,不能使瓜氨酸合成精氨酸所致。本症分为经典 I 型和 II 型。瓜氨酸血症 I 型多为出生后不久即发病,包括喂养困难、频繁呕吐、全身抽搐、运动障碍等,半数以上初次发作后存活不超过 17 个月,最终多死于脑水肿,大多于婴儿期死亡。瓜氨酸血症 II 型一般在成年发病,主要影响神经系统。特征包括精神障碍、行为异常(如富有攻击性、敏感及多动)、癫痫及昏迷等。发病前多有应激、感染、乙醇(酒精)或大量蛋白食物摄入等诱因,病情进展迅速进入昏迷状态,亦可致死。本病缺乏临床特异性,主要靠血、尿液中瓜氨酸水平升高,精氨酸异常。病因诊断依据精氨酸琥珀酸酶活性降低及基因检测。

五、治疗

目前尚缺乏有效的根治精氨酸血症方法,通过饮食与药物治疗后患者症状可以控制或者改善。

1. 饮食治疗

限制天然蛋白质,低精氨酸饮食,将精氨酸摄入量控制在 400 mg/d 以内。为保证患儿营养发育,需保证足够热量、脂肪、糖类(碳水化合物)、维生素及矿物质的摄入。

2. 药物治疗

补充瓜氨酸[100~200 mg/(kg·d)]有助于促进尿素生成,减少氨产生。口服苯甲酸钠[0.25~0.5 g/(kg·d)]或苯丁酸钠[0.25~0.5 g/(kg·d)],可促进氨排泄,改善临床症状^[3,4]。

3. 酶替代治疗

静脉滴注红细胞悬液可改善重症精氨酸血症患者的生化代谢,缓解症状。对精氨酸血症患者补充精氨酸酶,亦可降低体内精氨酸水平,目前这项研究已经进入临床 III 期试验阶段。

4. 肝移植、干细胞移植及基因疗法

肝移植是治疗尿素循环障碍的有效方法之一,术后 5 年患者存活率为 90%,但是由于技术限制、供体来源困难、手术创伤大及高风险等诸多因素,在婴幼儿患者中难以实施。肝细胞移植比肝移植创伤小,可作为一种试验性的治疗方法。造血干细胞、羊膜上皮细胞及脐带血细胞等可试为干细胞进行移植,但临床应用前尚需更多的研究证据。造血干细胞移植对于精氨酸血症的治疗效果尚不确定。目前



基因疗法仍处于大量动物实验研究^[5,7]。

5. 对症治疗

给予抗癫痫药物控制抽搐,物理治疗帮助肢体功能恢复。丙戊酸类药物可抑制肝细胞尿素循环功能,加重高氨血症及肉碱消耗。因此,与其他类型的尿素循环障碍类似,精氨酸血症患者须禁忌此类药物。

患者的预后取决于诊断与治疗的早与晚。通过合理饮食与药物治疗,精氨酸血症患者的症状可得到控制^[8]。但由于多数患者诊断过晚,确诊时已经存在严重不可逆的神经系统损害,病情进行性加重,病死率很高,存活到成年的患者资料十分少见^[9]。随着串联质谱技术在新生儿筛查中的普及,越来越多的患者可能在脑损害的发生前得到诊断与治疗。

六、典型病例

男孩,9岁,“发热1天伴肝酶活性升高及凝血功能异常”入院,出生时体重为3.5 kg。自1岁起其对蛋白质类食物有“厌恶反感”,2岁半之前生长发育正常,2岁半之后逐步出现运动语言功能退化,4岁时需要依靠轮椅出行活动且括约肌失去控制,无法控制大便。5岁半时出现2次全身性强直阵挛发作,脑电图检查异常;头颅MRI扫描正常。诊断为脑瘫行康复治疗。体检:神志清,严重智力发育落后,几乎不能说话,对简单指令无反应。无明显畸形,视力正常,肝脏肋下2 cm,神经系统检查提示下肢腱反射亢进和明显挛缩。实验室检查:轻度贫血和血小板计数减少,血清AST 920 U/L,ALT 719 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)74 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1 257 U/L,肌酸激酶(CK)668 U/L,均较参考值明显升高,代谢谱检查显示血精氨酸显著升高,尿乳酸增加,中度高氨血症。血瓜氨酸、谷氨酰胺、鸟氨酸、乳酸、丙酮酸、极长链脂肪酸正常,血气分析正常。高度怀疑精氨酸血症,基因诊断证实为ARG1基因外显子3和外显子4之间有125 bp碱基插入,导致编码蛋白多了41个氨基酸的以及下游出现提前终止密码子TGA,可能形成截断蛋白。

(本病例资料引自JIMD Rep. 2012;5: 83-8. doi: 10.1007/8904_2011_101.)

参考文献

- [1] Terheggen HG, Lowenthal A, Lavinha F, et al. Familial hyperargininaemia[J]. Arch Dis Child, 1975, 50(1): 57-62.
- [2] 杨艳玲,孙芳,钱宁,等.尿素循环障碍的临床和实验室筛查研究[J].中华儿科杂志,2005,43(5): 331-334.
- [3] 顾学范,韩连书,高晓岚,等.串联质谱技术在遗传性代谢病高危儿童筛查中的初步应用[J].中华儿科杂志,2004,42(6): 401-404.
- [4] 吴桐菲,杨艳玲.精氨酸血症的临床与分子遗传学研究进展[J].中国当代儿科杂志,2013,15(10): 954-959.
- [5] 吴桐菲,李溪远,丁园,等.以痉挛性瘫痪首诊的精氨酸血症七例临床与基因分析及二例产前诊断研究[J].中华儿科杂志,2015,53(6): 425-430.
- [6] Hewson S, Clarke JT, Cederbaum S. Prenatal diagnosis for arginase deficiency: a case study[J]. J Inherit Metab Dis, 2003, 26(6): 607-610.
- [7] Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L, et al. Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia[J]. JIMD Rep, 2013, 11: 25-30.
- [8] Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, et al. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported?[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(1-2): 107-111.
- [9] Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, et al. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature[J]. Amino Acids, 2015, 47(9): 1751-1762.