

肌病型肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症 1 例并文献复习

陆光双 夏明农 程云 胡杰 李文博 张帆 杨武

(安徽医科大学附属六安医院儿科,安徽 六安 237005)

[摘要] **目的** 探讨肌病型肉碱棕榈酰转移酶 II (CPT II) 缺乏症基因型-临床表型特点,以提高临床对该病的认识。**方法** 分析 1 例肌病型 CPT II 缺乏症患者临床资料,包括基因检测结果、诊治和随访情况,复习文献并总结 CPT II 缺乏症临床特点和疾病诊治状况。**结果** 患儿,女,10 月,急性肠炎入院,血肌酸激酶、肌红蛋白水平显著升高,其父亲既往有经常运动后乏力及解酱油色小便病史,该患儿及其父亲均检测到 CPT2 基因杂合致病突变 c.989dupTp.(Ile332fs),确诊肌病型 CPT II 缺乏症;予控制感染、补充大量碳水化合物等治疗,患儿血肌酸激酶、肌红蛋白水平恢复正常,出院随访情况良好。**结论** 肌病型 CPT II 缺乏症是影响骨骼肌脂质代谢常见疾病,也是遗传性肌红蛋白尿常见病因,但症状非常隐蔽,临床上易被忽视,当遇到患者反复血肌酸激酶升高伴运动不耐受、肌红蛋白尿等或有家族史时,需考虑到该病。

[关键词] 肉碱 O-软脂酰转移酶;代谢缺陷,先天性;肌疾病;突变;肌红蛋白尿

[中图分类号] R726.85;R722.11 **[文献标志码]** A

Clinical and literature review of a case of myopathic form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency

LU Guangshuang, XIA Mingnong, CHENG Yun, HU Jie, LI Wenbo, ZHANG Fan, YANG Wu (Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237005, China)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlations of genotype and phenotype of myopathic form of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency and to improve the clinical understanding of the disease. **Methods** The clinical data of a case of myopathic form of CPT II deficiency were analyzed, including the results of gene detection, diagnosis, treatment, and follow-up. The literature was reviewed to summarize the clinical characteristics, diagnosis, and treatment of CPT II deficiency. **Results** The patient, a 10-month-old girl, was admitted to the hospital with acute enteritis. The blood creatine kinase and myoglobin were significantly increased in the auxiliary examination. Her father had a history of weakness after regular exercise and myoglobinuria. Both the father and the daughter carried the heterozygous pathogenic mutation c.989dupTp. (Ile332fs) in the CPT2 gene, which confirmed the diagnosis of myopathic form of CPT II deficiency. After treatment with infection control and supplementation of a large amount of carbohydrates, creatine kinase and myoglobin returned to normal levels. Following discharge, follow-up showed that the patient was in good condition. **Conclusion** Myopathic form of CPT II deficiency is a common disease that affects the lipid metabolism in skeletal muscle and is a common cause of hereditary myoglobinuria. However, its symptoms can be quite subtle and are frequently overlooked in clinical practice. When a patient exhibits repeated increases in creatine kinase as well as exercise intolerance, myoglobinuria, or positive family history, the disease should be taken into consideration.

[KEY WORDS] Carnitine O-palmitoyltransferase; Metabolism, inborn errors; Muscular diseases; Mutation; Myoglobinuria

肉碱棕榈酰转移酶 II (CPT II) 缺乏症是因长链脂肪酸氧化紊乱,影响线粒体脂肪酸 β 氧化,导致机体供能障碍的一种脂肪酸氧化缺陷症(fatty acid oxidation deficiency, FAOD)^[1],根据临床表现主要分为新生儿型、婴儿型及儿童-成人肌病型三种类型,前两种类型可导致患儿严重的多系统受损,特征是肝功能衰竭伴低酮性低血糖、心肌病、癫痫发作和早期死亡,后一种类型可致运动性肌肉疼痛、乏力,可伴有肌红蛋白尿。CPT II 缺乏症属于代谢性肌病^[2],其中肌病型症状轻重不一,甚至可能不会造成机体损伤,临床极易忽视,基于此,本文报告 1 例急

性肠炎患儿确诊为肌病型 CPT II 缺乏症的诊治过程,以提高临床上对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料

患儿,女,10 个月,第 1 胎第 1 产,孕足月顺产,否认缺氧窒息史,既往体健,因“腹泻、发热 2 d”入院。患儿每天解黄色稀水便 4~5 次,伴发热,无畏寒、寒战、抽搐、咳嗽、呕吐症状,口服益生菌治疗效果欠佳,腹泻次数增多,小便明显减少、色黄,精神反应转差,以“急性肠炎伴中度脱水”收入院。查体:体温 37.8℃,心率 128 次/min,呼吸 28 次/min,血压 81/55 mmHg,体质量 10 kg,神志清楚,精神萎靡,全身无皮疹,皮肤干燥、弹性差,哭时无泪,前囟凹

[收稿日期] 2023-11-27; **[修订日期]** 2024-02-18

[基金项目] 安徽医科大学附属六安医院院级基金项目(2021-kykt12)

[通讯作者] 杨武,Email:vespa126@163.com

陷,唇干,咽稍红,颈软,心律齐,心音稍低顿,腹软,肝脾肋下未触及,肠鸣音活跃,四肢肌力肌张力正常,腱反射正常,病理反射阴性。

辅助检查:急诊肌酸激酶(CK)40 kU/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)1 374 U/L,乳酸脱氢酶 4 541 U/L,谷草转氨酶 1 411 U/L,肌红蛋白 > 1 000 $\mu\text{g/L}$,肌钙蛋白 < 0.01 $\mu\text{g/L}$,钾 4.39 mmol/L,钠 131 mmol/L,氯 108.80 mmol/L,钙 2.26 mmol/L,血糖 9.57 mmol/L,血乳酸 1.1 mmol/L;血、大小便常规检查正常,大便轮状病毒检测、大便培养阴性;肝肾功能检查:谷丙转氨酶 491 U/L,谷草转氨酶 2 585 U/L,胆红素、白蛋白、肾功能、C 反应蛋白、空腹血糖、红细胞沉降率、降钙素原、甲状腺功能、风湿系列指标正常;呼吸道病原 11 项、EB 病毒抗体、肝炎全套、免疫组合指标均正常;心电图检查示窦性心动过速,肝胆胰脾、腹膜后、盆腔阑尾区 B 超、心脏彩超、胸部 X 线、头颅 MRI 检查未见异常。

治疗过程:予患儿补液、止泻、营养支持等治疗,同时因心肌酶极度升高,病毒性心肌炎特别是暴发性心肌炎及病毒感染后诱发横纹肌溶解症不能排除,予大剂量维生素 C、辅酶 Q10 营养心肌,同时保肝降酶及以丙种球蛋白 10 g(联用 2 d)及大剂量甲强龙 150 mg(联用 3 d)冲击治疗。询问病史,发现其父亲既往经常有运动后乏力及有解酱油色小便情况,故高度怀疑代谢性肌病可能。其父血心肌酶谱及肌红蛋白检查在正常范围,并进一步行血尿串联质谱代谢筛查,但拒绝行肌肉活检检查。入院第 6 天患儿精神明显转好,活动如常,大小便正常,复查 CK 1 070 U/L,CK-MB 39.3 U/L,并予出院,嘱继续口服维生素 C、辅酶 Q10 等治疗,出院半月后复查心肌酶、肝功能正常;患儿及其父亲血尿串联质谱筛查结果无异常。

1.2 基因检测结果

征得家长知情同意后,采集患儿及其父亲静脉血,全外显子测序发现患儿及其父亲均存在一个杂合致病性变异,*CPT2*(1p32|NM_000098.2) Exon4 c.989dupT p.Ile332fs 杂合致病突变(图 1)。

1.3 诊断及随访

患儿最终诊断为肌病型 CPT II 缺乏症,告知家长日常注意事项,如避免长时间禁食,限制长链脂肪酸的摄入,症状发作时补充足够碳水等。随访 2 年,患儿目前已 3 岁,无经常摔倒、乏力及血尿等表现,体格发育、智力发育均正常,定期复查心肌酶、肌红蛋白、尿常规、肾功能等正常;患儿父亲时有熬夜后

次日解酱油色小便及剧烈运动后下肢乏力等情况,但休息后可缓解,发作间期随访 CK、肌红蛋白、肾功能等指标均正常。

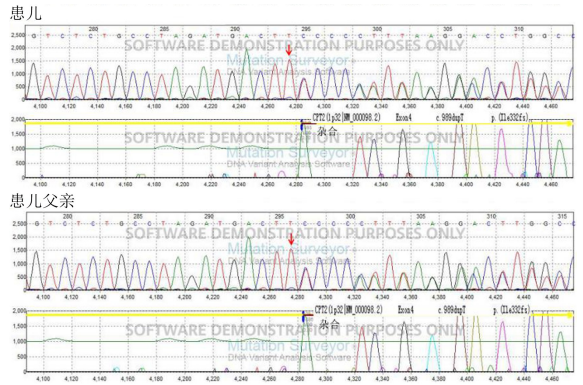


图 1 患儿及其父亲基因检测结果

2 讨论

自 DIMAURO 等^[3]在 1973 年首次描述肌病型 CPT II 缺乏症以来,国外已约有 300 多例该病例的报道^[4]。但国内关于 CPT II 缺乏症患者报道多为新生儿型或婴儿型^[5-7],而肌病型 CPT II 缺乏症患者的报道仍较少^[8-9]。CHO 等^[8]报道 1 例 *CPT2* 基因错义突变导致的成人肌病型 CPT II 缺乏症,表现为反复运动诱发的肌红蛋白尿;周艳芬等^[9]曾报道 1 例 2 次发作横纹肌溶解症幼儿,确诊为 *CPT2* 基因复合杂合突变致肌病型 CPT II 缺乏症。本例患者主要特征为感染后出现血清 CK、肌红蛋白升高,父子二人均检测到 *CPT2* p.Ile332fs 新发杂合致病性突变,该变异为移码突变,预计会使所编码的蛋白质自第 332 位异亮氨酸(Ile)开始发生移码,并使得蛋白质翻译提前终止。由于肌病型 CPT II 缺乏症的症状轻微、隐匿,其报道的发病率可能远高于实际。本病例的分析有助于拓展我们对于国内肌病型 CPT II 缺乏症的致病基因突变的认识和理解。

目前已报道的肌病型 CPT II 缺乏症 60% 的致病突变是 *CPT2* p.ser113leu^[4],包括该基因纯合、复合杂合或第二致病性变异。杂合突变通常为无肌病损伤表现,但目前也有一些有症状的杂合突变报道^[10-13]。另外纯合突变和杂合突变肌肉组织病理学变化不一致,在所有纯合子中均发现肌肉脂质堆积,在杂合子中该病理表现轻微或不存在,这也解释了肌病型 CPT II 缺乏症患者临床症状的个体差异。

国外研究发现,肌病型 CPT II 缺乏症是影响骨骼肌脂质代谢最常见疾病,也是遗传性肌红蛋白尿最常见的病因^[14-16]。临床上,几乎所有肌病型 CPT

Ⅱ缺乏症患者均有肌痛症状,约 75%患者有肌红蛋白尿,约 60%患者发作期间有肌肉无力症状^[14]。运动是该病发作的最常见诱因,其次是感染或者长时间禁食,也有接种 COVID-19 疫苗后诱发的病例报道^[17]。患者的临床表现轻重不一,多数通常无症状,发作间期无肌肉无力,部分患者只有几次严重发作,而另一些人则经常发生肌痛,可引起反复横纹肌溶解症^[18],在 *CPT2* 基因纯合突变个体中更常表现出更严重的横纹肌溶解症^[19],如疾病进一步恶化致间质性肾炎,可引起终末期肾脏疾病伴急性肾小管坏死,或者需透析治疗^[20-21]。在实验室检测方面,肌痛、肌红蛋白尿等症状发作期血清 CK 常超过正常水平 5 倍以上,多数患者发作间期血清 CK 正常(< 80 U/L),约 10%患者血清 CK 永久升高(≤ 313 U/L)。支持该疾病的实验室诊断包括:血串联质谱筛查显示 C12 到 C18:1 酰基肉碱升高,肌肉活检显示 *CPT II* 酶活性降低^[4]。本文报道的该例患儿在急性感染后血清 CK 和肌红蛋白明显升高,但串联质谱筛查中未发现 C12 到 C18:1 异常。有研究显示,以 (C16+C18:1)/C2 以及 C14/C3 作为新生儿筛查 *CPT II* 缺乏症的替代指标可提高其诊断率^[22]。

对确诊为肌病型 *CPT II* 缺乏症患者的治疗,首先避免诱发因素,减少长链膳食脂肪摄入;另外饮食中应含有足够量的碳水化合物,预防低血糖。有研究采用每日总热量摄入中 30%~35%来自三庚酸甘油酯的饮食疗法治疗成人肌病型 *CPT II* 缺乏症,可以减少患者肌痛和横纹肌溶解症的程度,而且所有患者均恢复正常体力活动,甚至可以进行剧烈运动^[23]。补充肉碱治疗可将潜在毒性长链酰基辅酶 A 转化为酰基肉碱,但是肉碱补充剂有导致酰基辅酶 A 积聚可能,以及线粒体中游离辅酶 A 消耗,故肉碱给药存在争议^[24]。还有其他尚在探索中的治疗方法,如有研究表明,贝特类药物苯扎贝特可通过刺激 *CPT2* 突变基因的表达,恢复轻度 *CPT II* 缺乏症患者肌肉细胞的正常脂肪酸氧化能力^[25-26]。肌病型 *CPT II* 缺乏症平时预防亦非常重要,建议高碳水化合物(70%)和低脂肪($< 20%$)饮食,经常进餐、避免长时间运动及长时间禁食;感染期间注射葡萄糖;另外避免使用某些影响肉碱代谢药物,如丙戊酸钠等;并建议每年或定期进行 CK、肌红蛋白、肾功能、尿常规、血尿串联质谱等的检测,并根据检测结果及时调节药物和饮食。

综上所述,肌病型 *CPT II* 缺乏症的症状隐匿,常伴随其他疾病发病,流行病学调查的结果可能被

低估。在临床实践中,当遇到患者反复出现血 CK 水平升高、运动耐受性差、肌红蛋白尿等症状,或者患者有家族中类似病例时,医生应高度怀疑肌病型 *CPT II* 缺乏症的可能性,并积极行遗传学方法检测,以减少误诊,并积极对症治疗、避免诱因和定期随访,以防止病情恶化,从而减少疾病造成的损害。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过安徽医科大学附属六安医院科学伦理委员会的审核批准(文件号 2021LL017)。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:陆光双、杨武、程云参与了研究设计;陆光双、夏明农、程云、胡杰、李文博、张帆参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 董碗娟,陈万金,王柠. 肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2009,42(3):201-203.
- [2] 张成. 加强我国代谢性肌病的早期诊断与治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014,14(6):465-467.
- [3] DIMAURO S, DIMAURO P M. Muscle carnitine palmityltransferase deficiency and myoglobinuria[J]. Science, 1973, 182(4115):929-931.
- [4] WIESER T, DESCHAUER M, OLEK K, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Molecular and biochemical analysis of 32 patients[J]. Neurology, 2003,60(8):1351-1353.
- [5] ZHOU D, CHENG Y, YIN X S, et al. Newborn screening for mitochondrial carnitine-acylcarnitine cycle disorders in Zhejiang Province, China[J]. Front Genet, 2022,13:823687.
- [6] 谭建强,陈大字,黄钧,等. 广西中北部地区新生儿脂肪酸氧化障碍酰基肉碱谱筛查及基因检测[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019,36(11):1067-1072.
- [7] WANG S T, LENG J H, DIAO C M, et al. Genetic characteristics and follow-up of patients with fatty acid β -oxidation disorders through expanded newborn screening in a Northern Chinese population[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020,33(6):683-690.
- [8] CHO S Y, SIU T S, MA O, et al. Novel mutations in myopathic form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency in a Chinese patient[J]. Clin Chim Acta, 2013,425:125-127.
- [9] 周艳芬,金润铭,白燕. 1例肉碱棕榈酰转移酶 2 缺乏症报道并文献复习[J]. 儿科药理学杂志, 2020,26(10):14-17.
- [10] TAGGART R T, SMAIL D, APOLITO C, et al. Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency[J]. Hum Mutat, 1999,13(3):210-220.
- [11] OLPIN S E, AFIFI A, CLARK S, et al. Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II (*CPT II*) deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2003,26(6):543-557.
- [12] RAFAY M F, MURPHY E G, MCGARRY J D, et al. Clinical and biochemical heterogeneity in an Italian family with *CPT*

- II deficiency due to Ser 113 Leu mutation[J]. *Can J Neurol Sci*, 2005,32(3):316-320.
- [13] FANIN M, ANICHINI A, CASSANDRINI D, et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in 49 Italian patients with the muscle form of CPT-II deficiency[J]. *Clin Genet*, 2012,82(3):232-239.
- [14] WIESER T. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *GeneReviews*[®][M]. Seattle (WA); University of Washington, 2004.
- [15] OKUNO H, YAHATA Y, TANAKA-TAYA K, et al. Characteristics and outcomes of influenza-associated encephalopathy cases among children and adults in Japan, 2010—2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2018,66(12):1831-1837.
- [16] BONNEFONT J P, DJOUADI F, PRIP-BUUS C, et al. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects[J]. *Mol Aspects Med*, 2004,25(5-6):495-520.
- [17] TAN A, STEPIEN K M, NARAYANA S T K. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis[J]. *QJM*, 2021,114(8):596-597.
- [18] BALASUBRAMANIAN M, JENKINS T M, KIRK R J, et al. Recurrent rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase II deficiency, common but under-recognised: Lessons to be learnt[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018,15:69-70.
- [19] SCHNEDL W J, SCHENK M, ENKO D, et al. Severe rhabdomyolysis in homozygote carnitine palmitoyltransferase II deficiency[J]. *EXCLI J*, 2020,19:1309-1313.
- [20] KANEOKA H, UESUGI N, MORIGUCHI A, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005,45(3):596-602.
- [21] GJORGJIEVSKI N, DZEKOVA-VIDIMLISKI P, PETRONIJEVIC Z, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency (CPT II) followed by rhabdomyolysis and acute kidney injury[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018,6(4):666-668.
- [22] TAJIMA G, HARA K, YUASA M. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening[J]. *J Hum Genet*, 2019,64(2):87-98.
- [23] ROE C R, YANG B Z, BRUNENGRABER H, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Successful anaplerotic diet therapy[J]. *Neurology*, 2008,71(4):260-264.
- [24] YOSHINO M, TOKUNAGA Y, WATANABE Y, et al. Effect of supplementation with L-carnitine at a small dose on acylcarnitine profiles in serum and urine and the renal handling of acylcarnitines in a patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation defect[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003,792(1):73-82.
- [25] SAEED A, HADLEY T D, JIA X M, et al. Statin use in carnitine palmitoyltransferase II deficiency[J]. *J Clin Lipidol*, 2019,13(4):550-553.
- [26] BONNEFONT J P, BASTIN J, BEHIN A, et al. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(8):838-840.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 447 页)

- [10] 谢言虎,章敏,高玮,等. 纳布啡用于剖宫产术后 PCIA 适宜的配制剂量[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017,37(4):478-480.
- [11] 谢雷,史景发,张蓉,等. 硬膜外分娩镇痛前静脉注射纳布啡用于抑制初产妇宫缩疼痛的价值[J]. *中华麻醉学杂志*, 2022,42(9):1086-1088.
- [12] CHAU A, BIBBO C, HUANG C C, et al. Dural puncture epidural technique improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and combined spinal epidural techniques: A randomized clinical trial [J]. *Anesth Analg*, 2017,124(2):560-569.
- [13] SONG Y J, DU W J, TAO Y Y, et al. Optimum programmed intermittent epidural bolus interval time between 8 mL boluses of Ropivacaine 0.1% with sufentanil 0.3 μg/mL with dural puncture epidural technique for labor analgesia: A biased-coin up-and-down sequential allocation trial [J]. *J Clin Anesth*, 2022,79:110698.
- [14] 晏明,孙剑,丁松,等. 罗哌卡因复合纳布啡与罗哌卡因复合芬太尼用于硬膜外分娩镇痛的比较[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020,41(5):475-478.
- [15] 沈晓凤,姚尚龙. 分娩镇痛专家共识(2016 版)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016,32(8):816-818.
- [16] 姜英霞,王晗,刘少艳,等. 椎管内分娩镇痛产妇产阴试产转为剖宫产的危险因素分析[J]. *精准医学杂志*, 2022,37(3):213-216,221.
- [17] YANG L, WU J J, LI T. The application of nalbuphine in patient-controlled intravenous analgesia for patients undergoing subtotal gastrectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2018,15(2):1910-1913.
- [18] SUN J, ZHENG Z, LI Y L, et al. Nalbuphine versus dexmedetomidine for treatment of combined spinal-epidural post-anesthetic shivering in pregnant women undergoing cesarean section[J]. *J Int Med Res*, 2019,47(9):4442-4453.
- [19] WILWERTH M, MAJCHER J L, VAN DER LINDEN P. Spinal fentanyl vs. sufentanil for post-operative analgesia after C-section: A double-blinded randomised trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016,60(9):1306-1313.
- [20] KUBICA-CIELIŃSKA A, ZIELIŃSKA M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015,47(3):252-256.

(本文编辑 耿波)