

新生儿期经典型非酮症性高甘氨酸血症 1 例

陈苗苗

(西安医学院临床医学研究生工作部, 陕西, 西安, 710021)

DOI:10.32629/jrm.v2i9.19991

【摘要】本文旨在补充非酮症性高甘氨酸血症 (NKH, 又称甘氨酸脑病) 的临床病例数据, 该疾病是发病率约 1/76000 的常染色体隐性遗传病, 新生儿期起病且预后差。病例为 1 日龄早产男婴, 因呼吸困难、精神反应差入院, 经检查见肌张力低下、原始反射消失等症状, 脑电图重度异常, 血清及脑脊液甘氨酸水平显著升高。全外显子组基因检测显示其 GLDC 基因存在两处可能致病变异, 符合 NKH 隐性遗传规律, 最终确诊为甘氨酸脑病, 经对症治疗后家长因预后差选择自动出院。NKH 因甘氨酸裂解酶系统活性不足致甘氨酸堆积引发, 70%-75% 由 GLDC 基因缺陷导致。该病症状无特异性易误诊, 目前缺乏有效治疗手段, 现有药物疗效存疑。呼吁学界深入探索其病理机制与治疗靶点, 积累临床数据以改善患儿预后。

【关键词】非酮症性高甘氨酸血症; 新生儿; GLDC 基因; 复合杂合变异

【中图分类号】R722.1

【文献标识码】A

Classic Non-ketotic Hyperglycinemia (NKH) in the Neonatal Period: A Case Report

CHEN Miaomiao

(Graduate Student Affairs Office of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710021)

【Abstract】 This article aims to supplement clinical case data on nonketotic hyperglycinemia (NKH, also known as glycine encephalopathy), an autosomal recessive genetic disorder with an incidence of approximately 1/76,000, which manifests in the neonatal period and has a poor prognosis. The case report involves a 1-day-old preterm male infant admitted due to respiratory distress and poor mental responsiveness. Examination revealed symptoms such as hypotonia and absence of primitive reflexes, along with severe abnormality on electroencephalogram (EEG) and significantly elevated serum and cerebrospinal fluid glycine levels. Whole-exome sequencing identified two potential pathogenic variants in the GLDC gene, consistent with the recessive inheritance pattern of NKH, leading to a definitive diagnosis of glycine encephalopathy. After symptomatic treatment, the parents opted for voluntary discharge due to the poor prognosis. NKH is caused by glycine cleavage enzyme system deficiency leading to glycine accumulation, with 70%-75% of cases attributed to GLDC gene defects. The disease lacks specificity and is prone to misdiagnosis, with currently available treatments showing questionable efficacy. The study calls for in-depth exploration of its pathological mechanisms and therapeutic targets, as well as accumulation of clinical data to improve outcomes for affected children.

【Key words】Non-ketotic hyperglycinemia (NKH); Neonate; GLDC gene; Compound heterozygous variant

非酮症性高甘氨酸血症 (Non-ketotic hyperglycinemia, NKH) 也称为甘氨酸脑病, 是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病, 新生儿发病率约为 $1/76\ 000^{[1,2]}$ 。临床上, 患儿常于新生儿期起病, 症状重、进展快、预后差。本病例报告旨在通过详细阐述 1 例 NKH 患儿的临床特征、辅助检查、诊断流程, 补充相关临床病例数据及文献, 再次凸显 NKH 在诊疗领域的严峻挑战, 呼吁学界持续关注这一罕见病, 推动对其病理机制及潜在治疗靶点的深入探索, 积累临床数据, 最终改善患儿预后。

1 临床资料

患儿, 男, 1 日龄, 以 “呼吸困难, 伴精神反应差 1d” 入院。G3P2, 孕 36⁺5 周早产, 剖宫产, 出生体重 2.90 kg, 出生时羊水清亮, 脐带绕颈 1 周, 胎盘、胎膜娩出完整。生后即出现鼻塞明显, 吐沫, 阵发性呼吸浅快, 伴呼吸费力。生后 Apgar 评分 1 分钟: 8 分 (呼吸、肤色各扣 1 分), 5 分钟: 9 分 (肤色扣 1 分), 10 分钟: 10 分。当地予机械通气、抗感染等治疗, 未见好转, 进行性反应低下, 四肢松软, 原始反射不能引出, 瞳孔对光反射欠灵敏, 于 1d 前转入我院 (西安市儿童医院) 新生儿重症医学科。父母非近亲结婚, 母孕期体健, 第 1 胎为女孩, 现体健; 第 2 胎因个人原因人工流产, 否认传染病史及家族遗传病史, 其母孕期否认毒物、化学品及放射线接触史。

入院查体: 体温 36.7℃, 脉搏 175 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 63/43 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 血氧饱和度 0.94, 刺激后无反应, 神志不

清, 昏睡状, 全身皮肤稍干燥, 弹性欠佳, 皮肤无皮疹及瘀斑瘀点, 轻度黄染, 经皮测胆红素 8.5mg/dl。特殊面容: 双眼距宽, 耳位略低, 前囟平软, 大小 1.0cm×1.0cm, 张力正常, 呼吸浅慢, 自主呼吸弱, 节律不规则, 未见明显三凹征, 气管居中, 双肺呼吸音稍粗, 可闻及痰鸣音。心音尚有力, 律齐, 心前区可闻及 II /6 级杂音。腹软, 不胀, 肝肋下 1cm, 剑下 1cm, 脾不大, 肠鸣音减弱。四肢肌张力低下, 原始反射不能引出, 瞳孔对光反射欠灵敏。

辅助检查 (括号内为参考范围): 血气分析示酸碱度 7.37, 二氧化碳分压 37.8mmHg, 氧分压 61mmHg, 实测碳酸氢根 21.6mmol/L, 细胞外剩余碱 3.3mmol/L, 血浆乳酸 2.59mmol/L (0.7~2.1mmol/L); 血氨 38.97mol/L (9~30μmol/L); 心脏彩超: 卵圆孔未闭; 动脉导管未闭; 房水平左向右分流; 大血管水平左向右分流。头颅超声: 脑实质回声弥漫性增强; 双侧大脑中动脉血流速度、阻力指数未见明显异常。初步诊断为新生儿肺炎、呼吸衰竭、遗传代谢性疾病待查、先天性心脏病、新生儿黄疸、早产儿。

诊疗经过: 入院后予以有创呼吸机辅助通气, 并积极抗感染及对症处理, 住院期间患儿精神反应极差, 昏睡状态, 刺激后偶有肢体回缩, 未见抽搐发作, 偶见打嗝, 复查脑电图为异常脑电图, 发作期: 监测到 3 次成串局灶性发作; 表现为: 腹部用力上抬一下, 可带动四肢 (打嗝状); 同期 EEG: 右侧中央-中颞区及中线 (Cz、Pz) 区为主低波幅尖波活动阵发 1-2s 复合大量肌电伪差, 有时可波及广泛; 间隔 2-3s 反复发放, 100-150 下/串。印象: 重度异常新

生儿脑电图：持续过度不连续图形，IBI 明显延长，无 SWC，监测期间稍多量低波幅多灶性负相 / 正相尖波、尖波活动 / 尖形 θ 活动发放，监测到 3 串局灶性痉挛发作。血清氨基酸测定提示：甘氨酸 (Gly) 含量明显升高，1800 左右；各酰基肉碱含量未见异常。脑脊液甘氨酸水平：194.948 $\mu\text{mol/L}$ > 20 $\mu\text{mol/L}$ 。颅脑磁共振：磁共振波谱分析示双侧丘脑基底节区 Cho 较高、NAA 较低，平扫：考虑早产儿脑改变。心电图：窦性心动过缓，电轴不偏，异常心电图：1. QTc 间期延长。2. ST 段改变。行换血、输注白蛋白等治疗，并加用右美沙芬、苯甲酸钠口服治疗。

基因检测：经患儿父母知情同意后完善患儿全外显子组基因检测，结果显示该患儿 GLDC 基因存在 2 个致病变异位点。其中一处来自父亲，(NM_000170.3) exon10: c. 1369C>T (p. Q457)；另一处变异父亲为野生型 NM_000170.3) intron9: c. 1262-2A>G。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南分析，上述基因为非酮症性高甘氨酸血症 (nonketotic hyperglycinemia, NKH) 致病基因，GLDC 基因 c. 1369C>T 变异暂时评定为可能致病 (PVS1+PM2_Supporting)。PVS1：该基因致病机制为功能缺失 (Loss-of-function, LOF)，该变异为无义变异，可能导致基因功能受损。GLDC 基因 c. 1262-2A>G 变异暂时评定为可能致病因素 (PVS1+PM2_Supporting)。PVS1：该基因致病机制为功能缺失 (Loss-of-function, LOF)，该变异为 -2 位置的剪接变异，可能导致基因功能受损。受检者检测到 GLDC 基因两处变异，基因相关疾病为常染色体隐性遗传，若两处突变分别位于两条等位染色体上，则构成复合杂合突变，符合疾病隐性遗传规律，

可能导致疾病发生。

最终诊断：甘氨酸脑病。

家长因该病预后差自动出院。

2 讨论

甘氨酸是人体非必需氨基酸，在人体合成代谢过程中具有重要作用。NKH 主要发病机制是由于甘氨酸裂解酶系统 (glycine cleavage enzyme system, GCS) 活性不足引起的甘氨酸异常代谢，临床以甘氨酸在人体所有组织，尤其是在中枢神经系统中大量堆积为主要特征^[3-5]。

本例患儿具有典型 NKH 的临床表现，生后第 1 周内即出现纳差、进行性嗜睡、肌张力低下、肌阵挛发作，并发展成为需呼吸机辅助通气的中枢性呼吸暂停，此时病死率可高达 50%^[6-9]。

基因检测是明确该病的重要手段。经典型甘氨酸脑病中 70% ~ 75% 由 GLDC 基因缺陷导致^[10]，20% 由 AMT 基因缺陷导致，少数病例由 GCSH 基因缺陷导致。本例属于经典型，GLDC 基因缺陷导致。不同类型的基因变异可使甘氨酸裂解酶系统活性完全缺失或不同程度的下降，导致不同临床表型，且基因型与临床表型并非完全对应，GLDC 基因复合杂合变异 (p. A389V/p. R515S) 相同的两个患儿临床表型可差异较大^[11,12]。

NKH 患者的头颅影像学特征为脑畸形，比如胼胝体缺失或发育异常、脑回异常、脑室扩大、渐进性脑萎缩和迟发性髓鞘化，其中以胼胝体缺失和发育不良最为常见，与严重疾病形式的发生密切相关，因此，应尽快进行 MRI 成像^[13]。对于迟发性的 NKH 可表现为渐进性的脑萎缩，包括视神经萎缩、胼胝体萎缩或小脑萎缩等^[14-15]。本例患儿头颅磁共

振符合该疾病特征。

NKH 的诊断除依据除临床表现外还需满足脑脊液和血浆甘氨酸水平增高，脑脊液 / 血清甘氨酸比值 > 0.08 ，无酮症酸血症以及尿有机酸正常，GCS 活性下降，进一步的确诊需肝脏穿刺活检及基因检测。NKH 缺乏特异性的临床表现，容易被诊断为脓毒症或缺氧缺血性脑病等其他疾病。因此在临床工作中，如果发现新生儿反应低下、嗜睡、肌张力减低、惊厥、呃逆或（和）呼吸异常等症状，尤其当头部 MRI 检查提示弥漫性对称性异常时要考虑早发性代谢性脑病的可能，尽早进行血、尿、脑脊液串联质谱分析等检查，同时行基因检测以确诊。

NKH 的病理生理机制极其复杂且尚不完全清楚，目前该病尚缺乏有效治疗手段，虽然苯甲酸钠和 NMDA 拮抗剂可以减少癫痫发作、提高患儿意识和进食能力，但由于治疗的临床反应多种多样，长期治疗的合理性受到质疑，迄今为止，尚未由直接的实验证明评估 NMDA 型谷氨酸酶抑制剂治疗减毒 NKH 的效果^[13, 16-18]。

【参考文献】

- [1] Rajesh P P. Nonketotic Hyperglycinemia: Two Case Reports and Review[J]. The Neurodiagnostic journal, 2019, 59(3): 142-151.
- [2] Zhou B B, Hui L, Zhang Q H, et al. The Mutation Analysis of the AMT Gene in a Chinese Family With Nonketotic Hyperglycinemia[J]. Front Genet, 2022, 13: 854712.
- [3] Curtis R C. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT[J]. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 2017, 19(1): 104-111.
- [4] Poothrikovil R P, Thihli K A, Futaisi A A, et al. Nonketotic Hyperglycinemia: Two Case Reports and Review[J]. The Neurodiagnostic journal, 2019, 59(3): 1-10.
- [5] Perry T L, Urquhart N, Maclean J, et al. Nonketotic hyperglycinemia. Glycine accumulation due to absence of glycerine cleavage in brain[J]. N Engl J Med, 1975, 292(24): 1269-73.
- [6] Hennermann J B, Berger J M, Grieben U, et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2012, 35(2): 253-261.
- [7] A Y T C, C W D L B, A Z N C, et al. Nonketotic hyperglycinemia: A case report and brief review - ScienceDirect[J]. BioMedicine, 2012, 2(2): 80-82.
- [8] Sel C G, Mustafayuksel, Denizaksoy, Aysekasapkara, Cigdem Seherceylaner, Serdaroguz, Kader Karli. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center[J]. Brain & Development, 2018, 40(10).
- [9] Meadams R M, Richards T L. Detection of nonketotic hyperglycinemia in a neonate using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. Radiology Case Reports, 2009, 38(2): 19-28.
- [10] P B. A known and a novel mutation in the glycine decarboxylase gene in a newborn with classic nonketotic hyperglycinemia[J]. Neuropediatrics, 2012, 43(3): 164-7.
- [11] Swanson M A, Coughlin C R, Schärer G H, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia[J]. Annals of Neurology, 2015, 78(4): 606-618.
- [12] Korman S H, Boneh A, Ichinohe A, et al. Persistent NKH with transient or absent symptoms and a homozygous GLDC mutation[J]. Annals of Neurology, 2015, 42(1): 23-29.
- [13] Nowak M, Chuchra P, Paprocka J. Nonketotic Hyperglycinemia: Insight into Current Therapies[J]. J Clin Med, 2022, 11(11): 50-58.
- [14] V. S N. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia:

Quantitative analysis and relation to phenotype[J]. Journal of inherited metabolic disease, 2019, 42(3): 438-450.

[15] Stence N V, Fenton L Z, Levek C, et al. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: Quantitative analysis and relation to phenotype[J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(3): 438-450.

[16] Yuka S. Nonketotic hyperglycinemia: proposal of a diagnostic and treatment strategy[J]. Pediatric neurology, 2010, 43(3): 221-4.

[17] Van Hove J L K. The role of NMDA-receptor type glutamatergic antagonists dextromethorphan or ketamine in the treatment of nonketotic

hyperglycinemia: A critical reassessment[J]. Mol Genet Metab, 2024, 143(3): 108594.

[18] Leipnitz G, Da Rosa J S, Wajner M. The Role of Excitotoxicity, Oxidative Stress and Bioenergetics Disruption in the Neuropathology of Nonketotic Hyperglycinemia[J]. Neurotox Res, 2024, 42(4): 32.

【作者简介】陈苗苗，女，西安医学院临床医学研究生工作部，住院医师。