

# 全羧化酶合成酶缺乏症3例临床及遗传学特征分析并文献复习

张利明<sup>1</sup>, 杨威<sup>2</sup>, 张英娴<sup>2</sup>, 杨海花<sup>2</sup>, 李小磊<sup>3</sup>, 李倩影<sup>3</sup>, 杨建伟<sup>1</sup>, 杨俊梅<sup>1</sup>, 陈永兴<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院检验科/郑州市儿童感染与免疫重点实验室, 河南郑州 450018; <sup>2</sup>郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院内分泌遗传代谢科, 河南郑州 450018; <sup>3</sup>郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院郑州儿童医院内科监护室, 河南郑州 450018

[中图分类号] R725.8 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0523

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张利明, 杨威, 张英娴, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症3例临床及遗传学特征分析并文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 984-990.

[收稿日期] 2024-10-17 [录用日期] 2025-04-19 [上线日期] 2025-05-23

**[摘要]** **目的** 探讨全羧化酶合成酶(HLCS)缺乏症患儿的临床和遗传学特征。**方法** 回顾性分析2014年12月—2024年1月郑州大学附属儿童医院收治的3例HLCS缺乏症患儿的临床资料, 并复习中国知网、万方数据和PubMed等数据库收录的相关文献, 总结HLCS缺乏症患儿的HLCS基因变异及临床特点。**结果** 3例患儿均为男性, 发病年龄为4~6月龄, 临床表现以气促、呕吐、腹泻、伴精神差为主, 部分合并生长发育落后、神经系统症状; 实验室检查均存在代谢性酸中毒, 血氨基酸和酰基肉碱谱、尿有机酸分析均提示多羧化酶缺乏症; 基因检测提示3例患儿的HLCS基因均存在复合杂合变异, 其中c.1892delT(p.L631X)变异未见报道。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南, c.1892delT(p.L631X)变异评级为致病变异(PVS1+PM2\_supporting+PM3); 补充生物素治疗均有效。文献复习获得相关英文文献27篇、中文文献29篇, 共报道HLCS基因变异致HLCS缺乏症患儿133例, 常见临床表现包括代谢性酸中毒、皮损、呕吐、喂养困难、呼吸困难、腹泻、神经系统症状等。**结论** 血氨基酸和酰基肉碱谱、尿有机酸分析及基因检测有助于HLCS缺乏症的诊断, 及时补充生物素治疗, 预后良好。HLCS基因变异考虑为3例HLCS缺乏症患儿的遗传学病因, 其中c.1892delT(p.L631X)变异为新发现变异。

**[关键词]** 全羧化酶合成酶缺乏症; HLCS基因; 全外显子组测序

## Clinical and genetic characteristics of 3 cases of holocarboxylase synthetase deficiency and literature review

Zhang Li-Ming<sup>1</sup>, Yang Wei<sup>2</sup>, Zhang Ying-Xian<sup>2</sup>, Yang Hai-Hua<sup>2</sup>, Li Xiao-Lei<sup>3</sup>, Li Qian-Ying<sup>3</sup>, Yang Jian-Wei<sup>1</sup>, Yang Jun-Mei<sup>1</sup>, Chen Yong-Xing<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory/Zhengzhou Key Laboratory of Children's Infection and Immunity, <sup>2</sup>Department of Endocrine Genetics and Metabolism, <sup>3</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China

\*Corresponding author, E-mail: cyx75@126.com

This work was supported by the Henan Provincial Key Research and Development Special Project (25111311300), the Henan Provincial Science and Technology Development Program (232102311109), the Medical Science and Technology Development Program of Henan Province(LHGJ20240560), and the Henan Provincial Key Laboratory of Children's Inherited Metabolic Diseases Open Subject (SS202205)

**[基金项目]** 河南省重点研发专项(25111311300); 河南省科技发展计划(232102311109); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240560); 河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室开放课题(SS202205)

**[作者简介]** 张利明, 硕士研究生, 副主任技师, 主要从事儿童遗传代谢性疾病检测方面的研究

**[通信作者]** 陈永兴, E-mail: cyx75@126.com

**[Abstract] Objective** To explore the clinical and genetic characteristics of children with holocarboxylase synthetase (HLCS) deficiency. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 3 children with HLCS deficiency who were admitted to Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from December 2014 to January 2024. Relevant literature indexed in CNKI, Wanfang Data, PubMed and other databases was reviewed to summarize the clinical characteristics and HLCS gene mutations of children with HLCS deficiency. **Results** All 3 children were male, with onset age of 4-6 months. The main clinical manifestations included shortness of breath, vomiting, diarrhea, and poor mental state, and partial cases were complicated by growth retardation and neurological symptoms. Laboratory tests showed metabolic acidosis in all cases, blood amino acid and acylcarnitine profiles as well as urinary organic acid analysis suggested multiple carboxylase deficiency. Genetic testing revealed compound heterozygous mutation in the HLCS gene of all 3 children, among which the c.1892delT(p.L631X) mutation was previously unreported. According to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), the c.1892delT(p.L631X) mutation was rated as pathogenic mutation (PVS1+PM2\_supporting+PM3). Biotin supplementation was effective in all cases. Literature review included 27 English literatures and 29 Chinese literatures, reporting a total of 133 children with HLCS deficiency caused by HLCS gene mutation. Common clinical manifestations included metabolic acidosis, skin lesions, vomiting, feeding difficulties, dyspnea, diarrhea, and neurological symptoms, etc. **Conclusions** Blood amino acid and acylcarnitine profiles, urine organic acid analysis, and gene testing are helpful for the diagnosis of HLCS deficiency. Timely biotin supplementation leads to a good prognosis. The mutation of HLCS gene is considered as the genetic etiology of HLCS deficiency in 3 children, among which the c.1892delT(p.L631X) mutation is a newly discovered mutation.

**[Key words]** holocarboxylase synthetase deficiency; HLCS gene; whole-exome sequencing

全羧化酶合成酶 (holocarboxylase synthetase, HLCS) 缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传的生物素代谢障碍性疾病, 是多羧化酶缺乏症 (multiple carboxylase deficiency, MCD) 的一种。根据缺乏酶的不同, MCD 可分为 HLCS 缺乏症和生物素酶 (biotinase, BT) 缺乏症, 分别由 HLCS 和 BT 基因变异引起<sup>[1]</sup>。HLCS 缺乏症全球患病率为 1/200 000~1/87 000<sup>[2]</sup>, 日本有研究报道患病率约为 1/100 000<sup>[3]</sup>, 我国尚未见该病患病率的相关报道。HLCS 缺乏症多发于新生儿或婴儿期, 可累及皮肤及神经、呼吸、消化、免疫等多个系统, 临床表现缺乏特异性, 且轻重不一, 易误诊; 如未能及时诊断、治疗, 可引起代谢紊乱、严重后遗症甚至死亡<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析 2014 年 12 月—2024 年 1 月郑州大学附属儿童医院收治的 3 例 HLCS 缺乏症患儿的临床表现及基因变异, 并进行文献复习, 旨在加深对该病的认识, 为其诊断、治疗及遗传咨询提供参考。

## 1 病例资料

**1.1 病史** 例 1, 男, 4 月 2 d 龄, 2022 年 3 月因“间断呕吐 15 h, 呼吸困难 4 h, 机械通气 1 h, 伴精神差”就诊于郑州大学附属儿童医院。15 h 前患儿于睡眠中出现呕吐, 共 5 次, 呕吐物为胃内容物, 无血丝及咖啡色样物, 伴精神差、哭闹, 无发热、气促、抽搐、皮疹等; 6 h 前呕吐后出现口唇发绀、手脚凉, 未予特殊处理; 4 h 前出现呼吸困难, 口唇发绀明显, 面色苍白, 附近医院予“鼻导管吸氧、抗感染、改善心功能”等治疗; 1 h 前呼吸困难进行性加重, 经皮氧饱和度不能维持, 给予气管插管机

械通气, 病情危重转入本院。患儿系 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, 足月顺产, 出生体重 3.0 kg, 其母孕期无明显异常, 父母体健, 家族史无异常。

例 2, 男, 4 月 27 d 龄, 2021 年 8 月因“腹泻 6 d, 呼吸急促伴精神差 2 d, 抽搐 1 次”就诊于郑州大学附属儿童医院。6 d 前患儿无明显诱因出现腹泻, 黄色或黄绿色稀糊样便, 2 次/d; 2 d 前出现呼吸急促伴精神差; 1 d 前精神差加重, 伴有烦躁、哭闹, 抽搐 1 次, 表现为口角左歪、颜面发绀、全身苍白, 未予特殊处理, 持续 >10 min 自行缓解, 无发热、呕吐、皮疹, 当地医院血气分析提示严重代谢性酸中毒合并高乳酸血症, 纠酸、补液后精神差一度好转后再次加重, 为求进一步治疗转入本院。患儿系 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, 足月顺产, 出生体重 3.4 kg, 其母孕期无明显异常, 父母体健, 家族史无异常。

例 3, 男, 6 月 1 d 龄, 2014 年 12 月因“咳嗽 20 d, 呼吸困难伴精神差 1 d”就诊于郑州大学附属儿童医院, 大运动发育落后, 表现为不会翻身、不会坐。20 d 前患儿出现咳嗽, 阵发性连声咳, 有痰不易咳出, 无发热、喘息, 无呕吐、腹泻, 无皮疹、抽搐, 无尿频、尿急、排尿哭闹; 当地诊所以“呼吸道感染”给予口服“肺力咳合剂、利君沙”间断治疗 >10 d, 效果不明显, 咳嗽较前加重, 痰量较前增多, 伴精神差、反应差、呼吸困难; 转至当地医院, 以“重症肺炎合并心力衰竭、中毒性脑病、呼吸衰竭、休克”给予吸氧、扩容、强心、利尿、纠酸改善循环及持续正压通气 (CPAP) 辅助呼吸等治疗 3 d, 期间行血气分析、电解质示代谢性酸中毒、低钾血症, 疑为遗传代谢病, 行血尿遗传代谢筛查,

2 d前结果回示多种酰基辅酶A羧化酶缺乏,为进一步诊治,收入本院。患儿系G<sub>2</sub>P<sub>2</sub>,足月顺产,出生体重4.2 kg,母孕早期曾有先兆流产,给予黄体酮治疗,父母体健,家族史无异常。

**1.2 入院查体** 例1,体温36.9℃,呼吸50~60次/min,心率188次/min,血压85/50 mmHg,机械通气下血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)为89%,身高65 cm(正常),体重6.0 kg(同龄标准体重7.5 kg)。嗜睡,口唇发绀,全身皮肤发花,前凶平软约1.5 cm×1.5 cm,瞳孔对光反射迟钝,双肺呼吸音粗,可闻及粗湿啰音,四肢末梢凉,毛细血管充盈时间为7 s。

例2,体温36.8℃,呼吸35次/min,心率184次/min,血压123/53 mmHg,鼻导管吸氧下SPO<sub>2</sub>为93%,身高66 cm(正常),体重6.8 kg(同龄标准体重8.0 kg)。意识模糊,全身皮肤干燥,前凶平软约0.5 cm×0.5 cm,瞳孔对光反射迟钝,呼吸深,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,肠鸣音减弱,三凹征阳性,四肢末梢凉,毛细血管充盈时间为2 s。

例3,体温36.6℃,呼吸31次/min,心率130次/min,血压75/48 mmHg,气管插管机械通气下SPO<sub>2</sub>为97%,身高70 cm(正常),体重10.0 kg(同龄标准体重8.4 kg)。神志清,精神差,全身皮肤干燥,前凶平软约1.0 cm×1.0 cm,无皮疹,结膜无充血,口唇红润,咽无充血,颈软无抵抗,双肺呼吸音粗,心音

有力,律齐,心瓣膜各听诊区未闻及杂音,腹软,肝右肋下约1.5 cm,质软,脾肋下未触及,肠鸣音正常,手足暖,四肢肌力、肌张力正常。

**1.3 辅助检查** 3例均有白细胞计数升高[(16.6~26.6)×10<sup>9</sup>/L]、中性粒细胞浸润为主[(65.9~74.9)×10<sup>9</sup>/L]、中度贫血(87~95 g/L)、高血氨(92.0~155.2 μmol/L)、尿酮体阳性(++~++++)、高降钙素原(0.80~3.79 ng/ml),血气分析均提示重度代谢性酸中毒(pH 6.88~7.03)、不同程度心肌损害,乳酸脱氢酶(389.1~638.9 U/L)和肌酸激酶同工酶(72.3~177.1 U/L)升高。血氨基酸和酰基肉碱均提示3-羟基异戊酰肉碱(3-hydroxyisovalerylcarnitine, C5-OH)增高伴游离肉碱(C0)降低,尿有机酸检测均有3-羟基异戊酸(3-hydroxyisovaleric acid, 3-HIV)、3-甲基巴豆酰甘氨酸(3-methylcrotonyl-glycine, 3-MCG)、3-羟基丙酸(3-HP)和甲基枸橼酸(methyl-citrat, Me-citrate)升高(表1)。2例患儿血乳酸(11.6~14.6 mmol/L)、B型脑钠肽前体(377~2554 pg/ml)、白细胞介素-6(19.4~129.6 pg/ml)、丙酮酸(447.2~585.3 μmol/L)、免疫球蛋白E定量(154.4~497.0 ng/ml)升高,1例患儿低血糖(1.4 mmol/L),余未见明显异常。胸部CT提示3例患儿均存在肺部炎症,1例头颅MRI提示双侧额颞部蛛网膜下腔增宽、白质髓鞘化落后于同龄儿童,彩色多普勒超声、心电图等检查未见明显异常。

表1 3例HLCS缺乏症患儿血氨基酸和酰基肉碱谱及尿有机酸谱结果

Tab.1 Results of blood amino acid and acylcarnitine profiles and urinary organic acid profiles in 3 children with HLCS deficiency

患儿编号	血氨基酸和酰基肉碱谱						尿有机酸谱					
	C5-OH(μmol/L)		C0(μmol/L)		3-MCG(μmol/L)		3-HIVA(μmol/L)		3-HP(μmol/L)		Me-citrate(μmol/L)	
	诊断时	治疗后	诊断时	治疗后	诊断时	治疗后	诊断时	治疗后	诊断时	治疗后	诊断时	治疗后
1	10.59	0.34	10.60	45.75	42.6	0.1	1500.2	0.3	223.9	0.8	6.1	0.1
2	3.08	0.26	7.23	33.22	28.6	0.3	135.5	4.0	38.3	0.6	2.3	0.4
3	6.26	0.39	8.41	24.36	17.9	0.2	86.4	0.8	56.6	0.4	2.6	0.1
参考值	0.05~0.60		11.53~64.85		0~0.5		0~4.0		0~2.0		0~1.8	

HLCS. 全羧化酶合成酶; C5-OH. 3-羟基异戊酰肉碱; C0. 游离肉碱; 3-MCG. 3-甲基巴豆酰甘氨酸; 3-HIV. 3-羟基异戊酸; 3-HP. 3-羟基丙酸; Me-citrate. 甲基枸橼酸

**1.4 遗传学检测** 全外显子组测序(WES)结果显示,3例患儿在HLCS基因上检出5种杂合变异,包括3种错义变异c.1522C>T(p.R508W)、c.1544G>A(p.S515N)、c.1648G>A(p.V550M),2种无义变异c.1892delT(p.L631X)、c.1993C>T(p.R665X)(表2)<sup>[5-8]</sup>。

例2 HLCS基因存在c.1892delT(p.L631X)和c.1648G>A(p.V550M)复合杂合变异,其中c.1892delT(p.L631X)变异未见报道;根据美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南<sup>[9]</sup>,c.1892delT(p.L631X)变异评级为致病变异(PVS1+PM2\_supporting+PM3)。具体

证据如下:HLCS基因c.1892delT(p.L631X)变异为无义变异,导致631位上的密码子变为终止密码子,蛋白质翻译提前终止,造成蛋白质截短,进而导致基因功能丧失(PVS1);该变异在外显子组整合数据库(ExAC)、基因组聚合数据库(gnomAD)、国际千人基因组计划(1000 Genomes)、单核苷酸多态性数据库(dbSNP)等中均未见收录(PM2\_supporting);在反式位置上检测到致病变异(PM3)。Sanger测序家系验证结果显示,例2 HLCS基因c.1892delT(p.L631X)变异遗传自表型正常的父亲,受检者母亲未检出该变异(图1)。其余4种变异为已报道的致病/可能致病性变

异。在 UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库进行氨基酸保守性分析,结果显示 p.L631X 变异位于一个保守的氨基酸区域(图 2A, 红色),并导致缺乏 HLCS 保守结构域的截短蛋白。该区域在多种不同物种间的氨基酸序列高度保守(图 2B),发生变异后致病性高。图 2B 中从上到下分别为鸡、鼠、兔、羊、牛、猕猴、人类、黑猩猩、马、大熊猫 HLCS 基因

p.L631X 附近的氨基酸序列,黑色框为变异位点所在区域。采用 SWISS-MODEL 对 HLCS 基因编码蛋白结构预测如图 2C 所示,红色箭头为 p.L631X 变异所在位置,变异导致 631 位处终止密码子提前出现,蛋白质被截短,失去了生物素结合域和 C-末端结构域,造成 HLCS 蛋白的空间结构改变,进而影响其生物学结构和功能。

表 2 3 例 HLCS 缺乏症患者 HLCS 基因变异信息

Tab.2 Information of HLCS gene variants in 3 children with HLCS deficiency

患儿编号	变异基因	染色体位置	转录本/外显子	变异信息	变异类型	健康人群频率	蛋白功能预测	变异来源	致病性分析	是否报道 <sup>a</sup>
1	HLCS	chr21: 38128859	NM_000411/exon11	c.1993C>T(p.R665X)	无义变异	0.0002	-	母亲	致病	是 <sup>[5]</sup>
		chr21: 38137471	NM_000411/exon9	c.1522C>T(p.R508W)	错义变异	0.0002718	有害	父亲	致病	是 <sup>[6]</sup>
2	HLCS	chr21: 38128959-38128960	NM_000411/exon11	c.1892delT(p.L631X)	无义变异	-	-	父亲	致病	否
		chr21: 38137345	NM_000411/exon9	c.1648G>A(p.V550M)	错义变异	0.0003	有害	母亲	致病	是 <sup>[7]</sup>
3	HLCS	chr21: 38137345	NM_000411/exon9	c.1648G>A(p.V550M)	错义变异	0.0003	有害	父亲	致病	是 <sup>[7]</sup>
		chr21: 38137449	NM_000411/exon9	c.1544G>A(p.S515N)	错义变异	0.0002	有害	母亲	可能致病	是 <sup>[8]</sup>

HLCS. 全羧化酶合成酶; -, 未知; <sup>a</sup>在人类基因突变数据库(HGMD)中是否报道

**1.5 诊断、治疗与随访** 综合 3 例患儿临床表现及基因检测, HLCS 缺乏症诊断明确。2 例患儿(例 1 和 3)给予气管插管呼吸机辅助呼吸, 1 例(例 2)给予鼻导管吸氧, 均根据血气分析、感染指标等结果给予纠酸、补液等维持内环境稳定、抗感染及营养心肌等治疗, 同时予口服生物素(患儿 1: 10 mg/次, 2 次/d; 患儿 2: 7.5 mg/次, 2 次/d; 患儿 3: 5 mg/次, 3 次/d)及左卡尼汀(5 ml/次, 2 次/d)治疗。经过治疗, 3 例患儿呼吸平稳, 食欲好转, 临床症状明显缓解, 复查血气分析、感染指标、血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸等相关指标均有明显下降, 3 例患儿分别于治疗后 17 d、14 d、9 d 病情好转出院, 调整剂量继续口服生物素(患儿 1: 10 mg/次, 1 次/d; 患儿 2: 15 mg/次, 1 次/d; 患儿 3: 5 mg/次, 3 次/d)及左卡尼汀(5 ml/次, 1 次/d), 定期复诊。例 1 随访 3 年, 例 2 随访 2 年余, 均未再出现呕吐、腹泻、抽搐以及代谢紊乱, 精神好, 智力及运动发育正常, 生长发育较同龄儿无明显落后; 例 3 随访 9 年, 生物素从 10 mg/d 逐渐减量至 1 mg/d, 现小学 4 年级, 身高 141.5 cm, 体重 31.0 kg, 精神好, 病情稳定, 上课多动、注意力不集中, 智力、行为量表测试正常, 未再出现代谢紊乱相关症状。

**2 文献检索及复习**

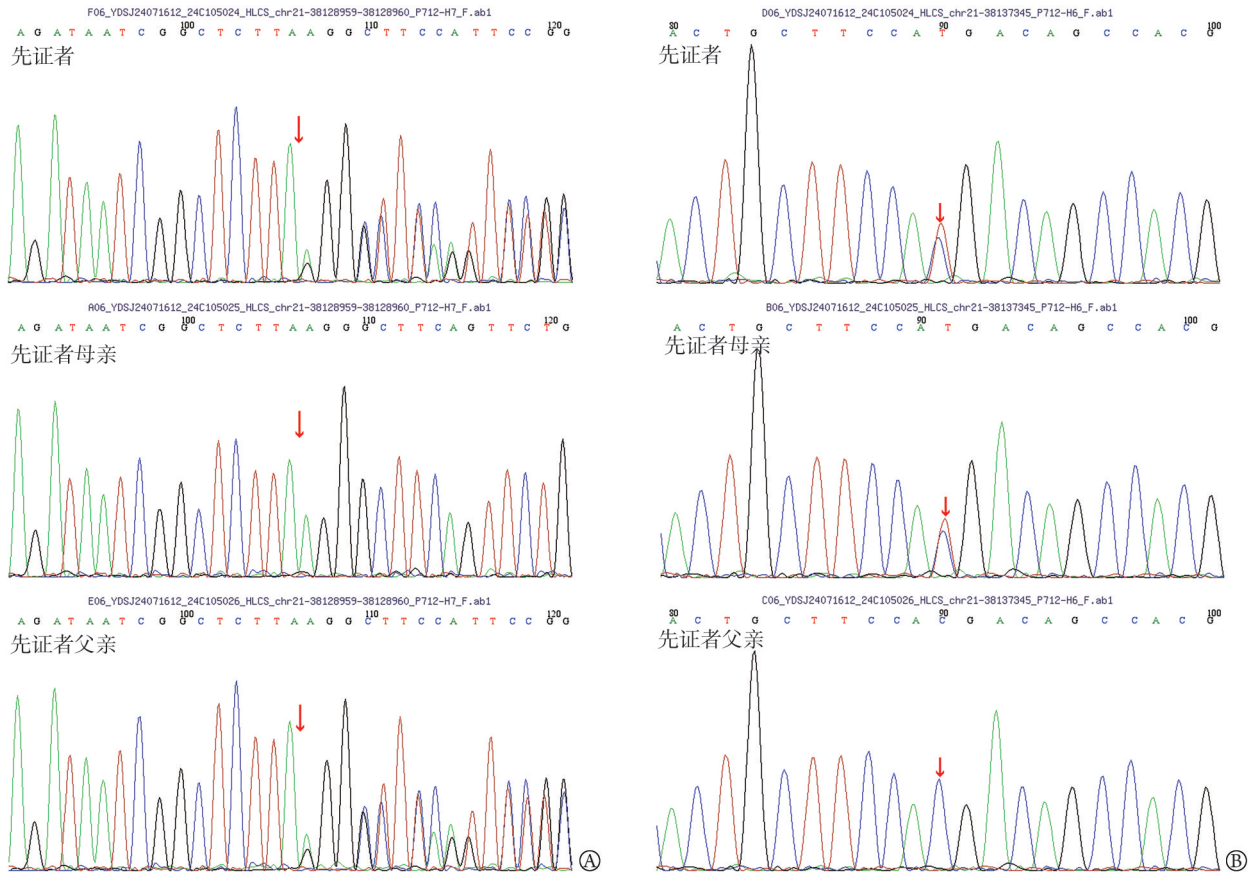
以“全羧化酶合成酶缺乏症”“holocarboxylase synthetase deficiency”为关键词, 检索中国知网、万方数据知识服务平台及 PubMed 等数据库, 时间为建库至 2024 年 12 月。经筛选后获得相关英文文献 27

篇, 报道 75 例; 相关中文文献 29 篇, 报道 55 例; 连同本研究 3 例共 133 例 HLCS 缺乏症患者, 男 76 例, 女 57 例; 其中 31 例为新生儿遗传代谢筛查发现, 102 例为发病后确诊; 大多数患儿在 1 岁前首次出现代谢性酸中毒。临床表现主要包括代谢性酸中毒 89.2%(91/102)、皮损 67.6%(69/102)、呕吐 62.7%(64/102)、喂养困难 49%(50/102)、呼吸困难 43.1%(44/102)、腹泻 37.2%(38/102)、神经系统症状(昏迷、意识障碍、癫痫、脑病、智力障碍)35.3%(36/102), 其他症状还包括嗜睡、发育迟缓、小头畸形、肌张力低下、脱发等。

在 133 例 HLCS 缺乏症患者中, 共报道了 57 种变异, 包括错义变异 37 种, 小片段插入或缺失变异 8 种, 无义变异 6 种, 剪接位点变异 3 种, 大片段缺失变异 2 种, 内含子上的变异 1 种 [IVS10+5G>A (c.1519+5G>A)]。变异频率较高的是 c.1522C>T (p.R508W)和 c.1648G>A(p.V550M), 在不同的种族和人群中均有报道。其中 c.710T>C(p.L237P)、c.780delG (p.G261Vfs\*20)是日本人群常见的变异, IVS10+5G>A (c.1519+5G>A)是欧美患者常见的变异类型, 而 c.1522C>T(p.R508W)是中国患者较常见的变异, 为国内 HLCS 患儿的热点变异, 其次为 c.1648G>A (p.V550M)与 c.1088T>A(p.V363D)变异。

**3 讨论**

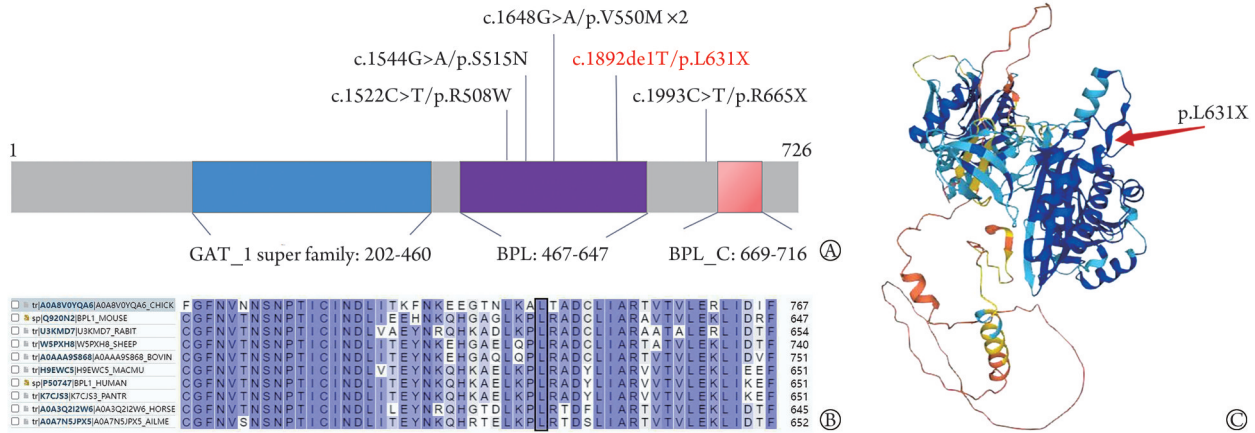
HLCS 缺乏症是由 HLCS 基因变异导致 HLCS 活性下降而引起的一种常染色体隐性遗传性代谢病。HLCS 可催化生物素与生物素依赖的羧化酶(乙酰辅



箭头所指为变异位点；A.例2 HLCS 基因存在 c.1892delT(p.L631X) 无义变异，其母亲未检测到该变异，父亲该位点杂合变异；B.例2 HLCS 基因存在 c.1648G>A(p.V550M) 错义变异，其母亲该位点杂合变异，父亲未检测到该变异

图1 全羧化酶合成酶(HLCS)缺乏症例2家系 Sanger 测序图

Fig.1 Sanger sequencing of the family line in case 2 with HLCS deficiency



A. HLCS 蛋白结构域，红色为新变异 c.1892delT(p.L631X) 所在位置；B. p.L631X 在不同物种间高度保守；C. 采用 SWISS-MODEL 对 HLCS 基因编码蛋白结构进行预测，红色箭头为 p.L631X 所在位置

图2 全羧化酶合成酶(HLCS)缺乏症例2新变异位点生物信息学分析

Fig.2 Bioinformatics analysis of new variant loci in case 2 with HLCS deficiency

酶A羧化酶、丙酰辅酶A羧化酶、丙酮酸羧化酶及3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶)结合；HLCS 基因变异导致 HLCS 活性下降或消失，影响生物素依赖的羧化酶的活性，导致生物素代谢紊乱，使脂肪酸合成、糖原异生及氨基酸分解代谢发生障碍，乳酸、CS-OH、3-HIV、3-MCG、3-HP 和 Me-citrate 等异常代谢

产物在血、尿中蓄积，导致不同程度的皮肤、呼吸、消化、免疫及神经系统损害，以及一系列相关临床症状<sup>[10]</sup>。HLCS 缺乏症多起病于新生儿或婴幼儿时期，又被称为早发性MCD<sup>[11]</sup>；表现为喂养困难、呕吐、腹泻、难治性皮疹、脱发、肌张力低下、呼吸窘迫、惊厥、意识障碍、共济失调、智力和运动发

育滞后等,可合并酮症、代谢性酸中毒、高乳酸血症、高氨血症、低血糖等代谢紊乱,未及时治疗则后遗严重,病死率高<sup>[12-13]</sup>。本研究3例患儿均为男性,均在婴儿期起病,属于早发性MCD,临床表现以气促、呕吐、腹泻伴精神差为主,部分合并生长发育落后、神经系统症状。实验室检查均存在重度代谢性酸中毒、血和尿中酮体升高、血氨升高,血氨基酸及酰基肉碱检测均有C5-OH增高、C0降低,尿有机酸检测均有3-HIV、3-MCG、3-HP和Me-citrate增高,与既往文献<sup>[14-17]</sup>报道的临床表型基本一致。

HLCS基因位于21q22.1,全长约为250kb,由14个外显子组成,其中第6~14个外显子包含所有的编码序列,共编码726个氨基酸,包含4个结构域,分别是生物素-乙酰辅酶A羧化酶连接酶功能域、生物素蛋白连接酶功能域、硫辛酰蛋白连接酶功能域和生物素蛋白连接酶功能域,可在基因调控、蛋白质相互作用、酶与底物识别、生物素结合、转移及运输中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。已有60多个HLCS基因变异被报道,变异类型包括错义变异、无义变异、剪接变异和移码变异等<sup>[18]</sup>。国内报道的HLCS基因变异有近30个,其中c.1522C>T(p.R508W)变异较为常见,为国内HLCS缺乏症患儿的热点变异,变异频率较高的还有c.1648G>A(p.V550M)与c.1088T>A(p.V363D)<sup>[11,19]</sup>。c.710T>C(p.L237P)、c.780delG(p.G261Vfs\*20)、c.655\_656insA(p.I219Nfs\*58)是日本人种的常见变异,IVS10+5G>A(c.1519+5G>A)是欧美国家的常见变异类型<sup>[8]</sup>。本组3例患儿中2例存在c.1648G>A(p.V550M)、1例存在c.1522C>T(p.R508W)变异,此两种类型的变异发病年龄较早,经补充生物素治疗后效果显著,预后良好。

HLCS缺乏症临床表现多样,症状和体征具有高度的异质性,至今尚未发现基因型与表型之间的相关性。本研究WES结果显示,3例患儿共检出5种HLCS基因杂合变异,包括3种错义变异和2种无义变异,其中c.1892delT(p.L631X)变异尚未见报道,是一种首次发现的变异类型;根据ACMG指南,c.1892delT(p.L631X)变异评级为致病变异(PVS1+PM2\_supporting+PM3)。p.L631X变异导致631位处终止密码子提前出现,蛋白质被截短,致生物素结合域和C-末端结构域缺失,造成HLCS蛋白空间结构改变和生物学结构与功能异常,HLCS活性丧失,引起患儿(例2)出现代谢紊乱、呼吸及消化系统等一系列临床症状;其余4种变异为已报道的致病/可能致病性变异。后期计划构建细胞或动物模型对新变异进行功能验证,为优化诊断、精准治疗及遗传管理

提供依据。本研究3例HLCS缺乏症患儿均未见基因型与临床表型的相关性。HLCS缺乏症呈常染色体隐性遗传,理论上男女患病概率均等,而本研究3例患儿均为男性,推测为样本量较小出现的偶然现象,是否存在性别偏倚或潜在的生物学机制,尚需扩大样本量并通过功能实验探究性别差异的分子基础。

通过检索国内外数据库,国内外可查及已报道的HLCS缺乏症133例,大部分患儿在出现临床症状后确诊,少部分通过新生儿遗传代谢筛查发现,多数患儿在1岁前首次出现代谢性酸中毒。HLCS缺乏症患儿的常见临床表现包括代谢性酸中毒、皮损、呕吐、喂养困难、呼吸困难、腹泻、神经系统症状(如昏迷、意识障碍、癫痫、脑室肥大、智力障碍等),其他症状还包括嗜睡、发育迟缓、畸形、肌张力低下、脱发等。HLCS基因c.1522C>T(p.R508W)变异是较常见的变异。本研究3例患儿的大部分临床表现与既往文献<sup>[20-21]</sup>报道一致,不同的是该3例患儿均未出现既往报告的大部分患儿均具有的皮损现象,推测其原因与遗传异质性和个体差异有关。

HLCS缺乏症在临床上需要与3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症、3-甲基戊烯二酸尿症、3-羟基-3-甲基戊二酸尿症、 $\beta$ -酮硫解酶缺乏症和2-甲基-3-羟基丁酸尿症等具有相似表现的有机酸代谢病相鉴别。口服生物素是HLCS缺乏症的有效治疗方法,患儿在出现严重神经系统损伤前采用生物素治疗预后良好,延误诊治可导致视神经萎缩、认知障碍、听力丧失等不可逆的神经损害甚至死亡<sup>[22]</sup>;因此,早期诊断、及时治疗至关重要。HLCS缺乏症的生物素治疗剂量为3~200 mg/d<sup>[23]</sup>,我国MCD专家共识推荐使用5~20 mg/d<sup>[24]</sup>。生物素治疗起效快,临床症状可在数天至2周内得到明显缓解,持续口服生物素治疗对改善预后至关重要<sup>[25]</sup>。本研究3例患儿均无皮肤损害,经过生物素治疗,临床症状明显缓解,随访2~9年,未再出现呼吸困难、呕吐、腹泻、抽搐以及代谢紊乱,生长发育较同龄儿童无明显滞后。

综上所述,HLCS缺乏症是由HLCS基因变异所致的常染色体隐性遗传病,对于不明原因的代谢性酸中毒、反复皮肤损害、神经系统症状、代谢紊乱等,需考虑本病;应尽早做血氨基酸及酰基肉碱谱、尿有机酸分析以早期筛查,确诊依赖于基因检测。基因检测是目前诊断HLCS缺乏症的金标准,口服生物素是有效治疗方法,早期诊断和治疗则预后良好。本研究通过WES技术明确HLCS基因变异为3例HLCS缺乏症患儿的遗传学病因,其中c.1892delT(p.L631X)变异为新发现变异,拓展了HLCS基因变异谱。

## 【参考文献】

- [1] Pomerance HH. Nelson textbook of pediatrics[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1997, 151(3): 324.
- [2] Donti TR, Blackburn PR, Atwal PS. Holocarboxylase synthetase deficiency pre and post newborn screening[J]. Mol Genet Metab Rep, 2016, 7: 40-44.
- [3] Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, et al. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS[J]. Hum Mutat, 2005, 26(4): 285-290.
- [4] 李珂瑶, 汤建萍, 蒋艳玲, 等. 罕见病研究: HLCS 基因突变致全羧化酶合成酶缺乏症[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 401-406.
- [5] 殷志萍, 王怡仲, 张婷, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(10): 745-747.
- [6] Ling S, Qiu W, Zhang H, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of 28 Chinese patients with holocarboxylase synthetase deficiency[J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 48.
- [7] Yang X, Aoki Y, Li X, et al. Structure of human holocarboxylase synthetase gene and mutation spectrum of holocarboxylase synthetase deficiency[J]. Hum Genet, 2001, 109(5): 526-534.
- [8] 郑宏, 卢婷婷, 陆相朋, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症 1 例临床及基因分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(8): 605-608.
- [9] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [10] Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? [J]. Mol Genet Metab, 2015, 114(3): 382-387.
- [11] Wu HR, Chen KJ, Hsiao HP, et al. Impaired glucose homeostasis and a novel HLCS pathogenic variant in holocarboxylase synthetase deficiency: a report of two cases and brief review[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(11): 1481-1486.
- [12] Zheng Z, Yuan G, Zheng M, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Chinese Han pedigree with holocarboxylase synthetase deficiency: a case report[J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 155.
- [13] Xiong Z, Zhang G, Luo X, et al. Case report of holocarboxylase synthetase deficiency (late-onset) in 2 Chinese patients[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(18): e19964.
- [14] 孙文君, 于飞. 1 例全羧化酶合成酶缺乏症患儿的临床特征及基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(6): 1268-1271.
- [15] Ting SL, Yakob Y, Sani HA, et al. Holocarboxylase synthetase deficiency: clinical, biochemical and molecular findings in five Malaysian patients including a newborn presenting as colloidion baby[J]. JIMD Rep, 2025, 66(2): e70006.
- [16] 陈瑞, 宁立华. 全羧化酶合成酶缺乏症导致的婴儿死亡 1 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(2): 157-160.
- [17] Liu H, Wei R, Yang Y, et al. Successful treatment with secukinumab of psoriasis-like dermatitis in a patient with holocarboxylase synthetase deficiency[J]. J Dermatol, 2023, 50(3): 401-406.
- [18] Cadieux-Dion M, Gannon J, Newell B, et al. Delayed diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency in three patients with prominent skin findings[J]. Pediatr Dermatol, 2021, 38(3): 655-658.
- [19] 古霞, 郝虎, 蔡尧, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症临床特点和基因突变分析[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(5): 682-686.
- [20] Ren Y, Dang H, Fu Y, et al. Clinical diagnosis, treatment, and genetic analysis of adolescent onset holocarboxylase synthetase deficiency and cobalamin C deficiency: a case report and literature review[J]. Metabol Open, 2025, 26: 100361.
- [21] Kim SW, Lee HJ, Choi N, et al. Dramatic clinical improvement with biotin mega-dose therapy in a neonate with holocarboxylase synthetase deficiency[J]. Mol Genet Genomic Med, 2024, 12(8): e70002.
- [22] Wolf B. Revisiting the administration of biotin to children with biotin-responsive disorders[J]. Mol Genet Metab, 2022, 137(1-2): 225-227.
- [23] Pan C, Zhao A, Li M. Atopic dermatitis-like genodermatosis: disease diagnosis and management[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(9): 2177.
- [24] 中华医学会医学遗传学分会生化与代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢学组, 北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组. 多羧化酶缺乏症筛查诊治专家共识[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(1): 129-135.
- [25] 陈子衿, 谢诚, 艾涛. 全羧化酶合成酶缺乏症研究进展[J]. 四川医学, 2020, 41(12): 1303-1307.

(责任编辑: 蒋铭敏, 郭蕊)