**病例报道**

**卡尼汀缺乏和怀孕**

Anouk de Bruyn,1 Yves Jacquemyn,1 Kristof Kinget,2 and François Eyskens3,4

1 Department of Obstetrics and Gynaecology, Antwerp University Hospital UZA, 2650 Edegem, Belgium

2 Department ofObstetrics and Gynaecology, KlinaHospital, 2930 Brasschaat, Belgium

3 Department of Metabolic Disorders in Children, Antwerp University Hospital UZA, 2650 Edegem, Belgium

4 Center of InheritedMetabolicDiseases, Metabolic Lab PCMA, 2610Wilrijk, Belgium

我们报道了2例怀孕期卡尼汀缺乏的病例。在第一例病例中，系统检查中发现了无临床症状的母亲在初次生产时出现左卡尼汀缺乏。在她第二次怀孕过程中，母体再次显示了左卡尼汀缺乏。在第二例病例中，一位确诊为左卡尼汀缺乏正接受接受左卡尼汀补充治疗的母亲在整个怀孕期被跟踪随访。两个孕妇都没有什么特别的事件出现。由于卡尼汀缺乏可能有严重的并发症，因此，**建议左卡尼汀的补充治疗。这种补充应该根据胞浆浓度在整个怀孕期持续治疗。**

**1.引言**

左卡尼汀（𝛽-羟-y-N-三甲氨基丁酸）是长链脂肪酸通过线粒体内膜进行𝛽氧化的必需转运子。𝛽氧化是低强度锻炼和禁食期间最重要的能量来源。左旋卡尼汀是有生物活性的形态。由赖氨酸和蛋氨酸内源性合成产生，主要生成部位是肝脏、肾脏和大脑。外源性的摄取主要来自红肉和奶制品 [1]。

卡尼汀缺乏可能有多重原因。其原因之一被称为系统性原发性卡尼汀缺乏（SPCD）。SPCD (OMIM 212140)是一种罕见的常染色体隐性遗传病，它是由SLC22A5基因的纯合子或杂合子突变引起的，从而导致转运子，即有机阳离子转运子-2的功能异常。这种转运蛋白位于顶端质膜，主要存在于心脏、肌肉和肾脏，它是控制左卡尼汀进入细胞内的转运子。它的功能异常会导致肾脏左卡尼汀的流失和左卡尼汀在血液和组织中的浓度下降。这样，用于转运长链脂肪酸的卡尼汀浓度降低[2, 3]。SPCD有各种不同的临床表现，从年幼时出现的无症状的代谢危机（婴儿猝死综合征、低血糖发作、瑞氏综合征）到进展型心肌病[4]。左卡尼汀能通过胎盘屏障。因此，新生儿左卡尼汀水平低下反映出新生儿和母体的缺乏[5–7]。

**2.病例分享**

病例1. 第一位患者是一位正常受孕的健康女孩。在弗兰德新生儿筛查项目中的血液样本检查结果显示新生儿体内左卡尼汀水平较低。用200 mg/天或50 mg/kg /天的起始剂量为婴儿补充左卡尼汀。母亲自身不愿意接受血液检测，三年后，在其29岁时以怀孕7周的孕龄来到我们的产科病房，这次，她同意进行血液样本检测。检测结果如下：游离左卡尼汀6 𝜇mol（正常值范围32–60 𝜇mol）；总卡尼汀7 𝜇mol（正常值范围41-70 𝜇mol）；酯酰卡尼汀1 𝜇mol（正常值范围6-15𝜇mol）；酯酰/总卡尼汀的比值0.14（正常值范围0.12-0.30）。她开始以每天3次，口服补充左卡尼汀500mg剂量进行治疗并监测胞浆卡尼汀浓度。在妊娠3个月时，游离卡尼汀的值显示左卡尼汀严重缺乏(3.58 𝜇mol)。这是由于药物治疗依从性差。

由于卡尼汀缺乏，她一直被视作高危患者，安排用超声检查进行密切随访。在第25百分位数胎儿生长正常。（图1：病例1的胎儿生长百分位数）。

她的怀孕过程直到第39周都很顺利；在39周时，她表现出胎儿运动更少和超声时羊水过少。阴道前列腺素引起临盆，她生产了一名体重2710克，身长48厘米，头围33厘米，Apgar 评分分别为9，9，10分的男婴。脐带血液分析显示PH值正常（动脉PH=7.35，静脉PH=7.42）．

她的新出生儿子的血液筛查显示卡尼汀水平低于正常：7.15 𝜇mol. 此时并未开始左卡尼汀的补充治疗，父母亲也未接受进一步的随访。

病例2. 第二名患者在双侧睑下垂和运动时肌肉疼痛的就诊时被诊断为左卡尼汀缺乏症。由于她在首次怀孕时在另一家医院进行随访，因此，除了由臀位剖宫产外，未能获得其他细节。她也生了一个确诊为卡尼汀缺乏症的儿子。在34岁时，她在停经第五周来到产前诊所(G2P1)。在怀孕期间，她补充左卡尼汀的剂量从每天4g增加到每天8g。除了用口服甲基多巴进行控制的慢性高血压外，怀孕期间没有主诉其他问题。对体内左卡尼汀水平实行密切监测，结果显示在整个怀孕期（接近）或达到正常值，最小值为20.6𝜇mol/L ，最大值为32.1 𝜇mol/L。在怀孕38周零5天时，再次进行剖腹产手术。生出一名体重3606克，身长35.5厘米，Apgar 评分分别为9，9，10分的女婴。新生女婴的初始血液检测结果发现其具有正常的卡尼汀水平(36 𝜇mol/L)。然而，出生后3个月，发现血清卡尼汀水平降低(17 𝜇mol/L)，因此，开始以600mg/d的剂量补充左卡尼汀。她第二次怀孕后，对母亲再进行进一步的检测。尿液中肾脏左卡尼汀排泄超过24小时内肾脏滤过量的80%（正常值应<5%）。DNA分析显示在SLC22A5基因处有一杂合突变，在其他等位基因上未发现突变。因此，该患者属于未被诊断的系统性原发性卡尼汀缺乏症患者。

**3.讨论**

新生儿筛查是检测SPCD的方式之一。其中， Lee, Schimmenti和 El-Hattab报道的新生儿和母体同时患SPCD的病例是在新生儿筛查后发现的[5–7]。母体在怀孕期间的典型临床表现是怀疑为SPCD的另一种方式。这是怀孕期间更高的代谢状态的结果。除了SLC22A5基因突变以外的其他原因引起的卡尼汀缺乏被称为继发性卡尼汀缺乏，它包括其他的遗传性代谢疾病（如脂肪酸氧化缺陷）、药物（丙戊酸，环孢素和匹氨西林），营养不良，血液透析和肾小管功能障碍（范可尼肾病），以及早产（从胎盘吸收太少）等等。在素食主义者中，也可发现更低的卡尼汀水平（浓度低20-30%）。

为区分SPCD和来自卡尼汀缺乏的其他原因的SLC22A5基因其他突变，建议进行既往全部病例和补充实验。血液分析会显示出低的胞浆卡尼汀浓度和正常的酯酰/总卡尼汀比值。在补充左卡尼汀的情况下进行24小时尿液左卡尼汀排泄测试，在SPCD患者中会出现非常高比例的左卡尼汀的排泄，而不会出现继发性卡尼汀缺乏中所看到的有机酸异常。

通过遗传分析（证明突变）或通过检测左卡尼汀在从皮肤活体组织中分离的成纤维细胞中的转运可以进行最终诊断。这将减少SPCD病例（低于对照组的10%）[1]。鲜为人知的是关于无症状卡尼汀缺乏症患者的而治疗[8]。既然我们知道脂肪酸氧化异常会导致猝死，当前的建议是无症状的患者同样需要通过补充左卡尼汀治疗[9]。应该这样做以防止出现伴随严重后果的失代偿。关于左卡尼汀的药物信息提到胞浆浓度的目标值为24到48𝜇mol/L。

Schoderbeck等人发现健康女性在怀孕期间胞浆总卡尼汀和游离卡尼汀的浓度明显降低。由于胎儿和母体卡尼汀浓度是相关的，充分的母体卡尼汀浓度不仅对母体是重要的，对胎儿同样重要。在接受左卡尼汀补充治疗的患者中，如已确诊SPCD的患者，建议应密切监视以根据需要调整剂量。除了怀孕过程以外，已知存在卡尼汀缺乏的患者也必需每年检查体内卡尼汀浓度。

就我们所知，至今还没有研究测定孕妇补充卡尼汀的理想剂量和卡尼汀浓度的目标值。

学习点和重要信息

(i) 系统的新生儿筛查能诊断出母亲的代谢紊乱；

(ii) 每一次怀孕期间应该（根据胞浆浓度）进行卡尼汀的补充；

(iii) 每一例SPCD患者应该被报道出来以增加我们对于病因的认识。

利益冲突

作者宣称关于此文献的发表没有任何的利益冲突。

参考文献

[1] P. L.Magoulas andA.W. El-Hattab, “Systemic primary carnitine

deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis,

and management,” Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 7,

article 68, 2012.

[2] H. Koepsell, “The SLC22 family with transporters of organic

cations, anions and zwitterions,”Molecular Aspects ofMedicine,

vol. 34, no. 2-3, pp. 413–435, 2013.

[3] N. Longo, C. Amat di San Filippo, andM. Pasquali, “Disorders

of carnitine transport and the carnitine cycle,”American Journal

of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, vol.

142, no. 2, pp. 77–85, 2006.

[4] M. Kilic, R. ¨ Ozg¨ul, T. Cos¸kun et al., “Identification ofmutations

and evaluation of cardiomyopathy in Turkish patients with

primary carnitine deficiency,” JIMD Reports, vol. 3, pp. 17–23,

2012.

[5] N.-C. Lee, N. L.-S. Tang, Y.-H. Chien et al., “Diagnoses of newborns

and mothers with carnitine uptake defects through newborn

screening,” Molecular Genetics and Metabolism, vol. 100,

no. 1, pp. 46–50, 2010.

[6] L. A. Schimmenti, E. A. Crombez, B. C. Schwahn et al.,

“Expanded newborn screening identifies maternal primary

carnitine deficiency,” Molecular Genetics and Metabolism, vol.

90, no. 4, pp. 441–445, 2007.

[7] A. W. El-Hattab, F.-Y. Li, J. Shen et al., “Maternal systemic

primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening:

clinical, biochemical, and molecular aspects,” Genetics in

Medicine, vol. 12, no. 1, pp. 19–24, 2010.

[8] J. H. Walter, “L-carnithine,” Archives of Disease in Childhood,

vol. 74, no. 6, pp. 475–478, 1996.

[9] M. Kompare andW. B. Rizzo, “Mitochondrial fatty-acid oxidation

disorders,” Seminars in Pediatric Neurology, vol. 15, no. 3,

pp. 140–149, 2008.

[10] M. Schoderbeck, B. Auer, E. Legenstein et al., “Pregnancyrelated

changes of carnitine and acylcarnitine concentrations of

plasma and erythrocytes,” Journal of PerinatalMedicine, vol. 23,

no. 6, pp. 477–485, 1995.