

1 例 4 月龄婴儿出现黄疸、嗜睡和呕吐

急性肝衰竭在新生儿和婴儿人群中较为罕见，一旦发生，及时诊断、治疗和确定潜在病因对于获得最佳临床结局至关重要，本文报道了 1 例 4 月龄婴儿新发肝衰竭。该患儿曾被诊断为新生儿皮肤黏膜型单纯疱疹病毒感染，直至本次发病前健康状况良好。由于病情迅速恶化，该患儿被转诊至我们医院评估是否需要进行肝移植。在这篇疑难病例讨论中，我们回顾了该患儿的病史和临床表现，从主诊团队和会诊团队的角度探讨了可能的鉴别诊断。随后，我们追踪了疾病的临床演变过程，明确了最终的诊断，并深入探讨了该诊断的短期和长期管理，以及对健康的影响。本病例对于初级保健医师、新生儿或婴儿的重症监护医师以及在临床实践中遇到肝衰竭的专科医师，均有重要的参考价值。

主 诉

“我的孩子看起来皮肤很黄且有浮肿。”

病史

1 例 4 月龄女婴在新生儿期间曾因皮肤黏膜型单纯疱疹病毒感染 (herpes simplex virus, HSV) 感染接受治疗 (详见出生史)，但已完全康复，在此次就诊前一直身体健康。患儿母亲声称，患儿约 1 周前开始偶有呕吐，每天 1~2 次。3 d 前呕吐频率增加，几乎每次喂食后均呕吐。患儿曾在 3 d 前有发热，服用对乙酰氨基酚后热退。在过去 48 h 内，患儿开始出现进食困难。患儿母亲还注意到患儿的皮肤开始发黄，同时眼睑变得非常浮肿，并且 1 d 内浮肿的部位会从一侧转移至另一侧。就诊当天，患儿出现嗜睡，家长遂电话联系儿科医师，医师建议前往急诊就诊。

在急诊室就诊时，患儿表现为黄疸和精神疲软，但其余方面及体格检查无异常。生命体征：血压 100 / 46 mmHg，脉搏 115 次 / min，体温 35.8 °C，呼吸 48 次 / min，氧饱和度 100% (未吸氧情况下)。入院体重为 5.311 Kg (第 11 百分位，z 值为 1.2)。因为患儿有黄疸和近期呕吐加重，遂对其进行筛查性实验室检查，

Kelly MCGullagh, MD^a, Laura Yeoh, MD, PhD^b, Brittany M. Holmes, MSN, APRN, FNP-BC^b, Stephanie Sacharow, MD^{b,c}, Andrew Wehrman, MD^{c,d}, Amy Kritzer, MD^{b,c,*}, Amy E. O'Connell, MD, PhD^{a,c,e,*}

^aDivisions of Newborn Medicine, ^bGenetics and Genomics, and ^cGastroenterology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; ^dDepartment of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and ^eManton Center for Orphan Disease Research, Boston, Massachusetts

Address correspondence to Amy E. O'Connell, MD, PhD, Division of Newborn Medicine, Boston Children's Hospital, 300 Longwood Ave, Enders 9, Boston, MA 02115. E-mail: amy.oconnell@childrens.harvard.edu

缩略语

ALF: 急性肝衰竭 (acute liver failure)
 FFP: 新鲜冰冻血浆 (fresh-frozen plasma)
 GALD: 妊娠期同种免疫性肝病 (gestational alloimmune liver disease)
 HSV: 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus)
 IEM: 先天性代谢缺陷 (inborn error of metabolism)
 Ig: 免疫球蛋白 (immunoglobulin)
 INR: 国际标准化比值 (international normalized ratio)
 IV: 静脉内 (intravenous)
 NAC: N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine)
 NALF: 新生儿急性肝衰竭 (neonatal acute liver failure)
 PALF: 儿科急性肝衰竭 (pediatric acute liver failure)
 PCR: 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction)
 PN: 肠外营养 (parenteral nutrition)
 PT: 凝血酶原时间 (prothrombin time)
 TRMU: 转移 RNA 5-甲基氨基甲基-2-硫尿嘧啶甲基转移酶 (transfer RNA 5-methylaminomethyl-2-thiouridylate methyltransferase)

结果发现肝酶明显升高、凝血障碍、乳酸酸中毒和低血糖。具体检查结果：血糖：32 mg / dL (经葡萄糖注射后纠正至 87 mg / dL)；血气分析：pH 7.347，二氧化碳分压 20 mmHg，碳酸氢盐 12 mmol / L，碱剩余 15 mmol / L；电解质：钠 132 mEq / L，钾 4.6 mEq / L，氯化物 99 mEq / L，碳酸氢盐 15 mEq / L，阴离子间隙 18；总胆红素 10 mg / dL (直接胆红素 5.4 mg / dL)；氨：96 mmol / L；尿酸：5.7；肝酶：天冬氨酸氨基转移酶 1 890 IU / L，丙氨酸氨基转移酶 1 814 IU / L，碱性磷酸酶 398 IU / L，总蛋白 3.9 g / dL；乳酸：14 mg / dL；尿素氮：4 mg / dL，肌酐：0.11 mg / dL；尿检：酮体 3+； β -羟丁酸盐 1.33 mmol / L；血常规：白细胞计数 $14.5 \times 10^9 / L$ ，红细胞压积 41.6%，血小板计数 $483 \times 10^9 / L$ 。最初的凝血功能 [凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、部分促凝血活酶时间和国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)] 因有血凝块而无法检测。床旁超声显示心功能正常，无积液。患儿入 PICU 接受进一步诊治。多次送检凝血指标 (总共检测 4 次) 均未能获得结果，最终表明 PT / 部分促凝血活酶时间和 INR 超出了检测范围。给予输注新鲜冰冻血浆 (fresh-frozen plasma, FFP) 及含糖液体，并使用阿昔洛韦和广谱抗生素治疗。其他检查和处理：完善尿液、血液和 HSV 培养；快速病毒检测结果：阴性；未完善腰椎穿刺 (因凝血障碍)；腹部超声显示肝脏回声增强，并伴有少量肝周积液。因担心暴发性肝衰竭及可能需要肝移植，转诊医院的 PICU 邀请我院的肝病学团队进行会诊。

初步转运电话

NICU 团队接到了转诊医院 PICU 关于 1 例 4 月龄女婴因急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 需要转诊的电话，病因考虑为新生儿 HSV 再激活。患儿在转运至我们中心的过程中未出现并发症。转运期间，给予输注新鲜 FFP 60 mL，并继续给予静脉内 (intravenous, IV) 液体疗法。

入院时病情介绍

入院时，患儿皮肤黄染，神志清醒，活动正常。该患儿对医护人员表现出害怕，在检查时哭闹，但很容易被其父亲安抚。体温为 37.1 °C，哭闹时心率为 131 次 / min，呼吸频率为 50 次 / min，血压为 108 / 56 mmHg，血氧饱和度为 98% (未吸氧情况下)，呼吸正常，全身灌注良好，肝肋下约 4 cm，其他体格检查无异常。实验室检查示输血后凝血功能有所改善，但相关指标仍然升高。同时，存在持续性代谢性酸中毒，乳酸为 12.9 mg / dL。给予维生素 K 注射、FFP 及冷沉淀 (cryoprecipitate) 输注。入院后的实验室检查结果见表 1。

产前史

患儿母亲 33 岁，孕 2 产 1，体外受精受孕，胚胎植入前遗传学检测未见异常。孕期诊断为妊娠期糖尿病，并通过胰岛素管理。母亲有哮喘、甲状腺功能减退和抑郁史，用舍曲林 (sertraline) 治疗。孕期无其他并发症。母亲产前血清学检查正常：乙型肝炎阴性，丙型肝炎阴性，HIV 阴性，风疹免疫阳性，B 族链球菌阴性，衣原体阴性，淋球菌培养阴性。母亲血型为 O 型，抗体筛查为阴性。

出生 / 围产期病史

患儿系孕 39 周自然分娩出生，Apgar 评分为 8 和 9 分，出生时无特别干预，出生体重为 3.180 kg (第 45 百分位)。出生后，母婴同室。在新生儿住院期间，因低体温及周期性呼吸转入 NICU，排除败血症。在 NICU 中，患儿嗜睡且肌张力较差，完善血培养及脑脊液培养，给予氨苄西林联合庆大霉素抗感染治疗，同时送检包括表面拭子在内的新生儿 HSV 检测。HSV 表面拭子结果显示 HSV-2 阳性，加用阿昔洛韦治疗。需要注意的是，母亲没有 HSV 病灶或病史。父亲曾有口唇疱疹病史，但未发现活动性病灶。母亲的 HSV 血清学检查显示 HSV-1 阳性、HSV-2 阴性。患儿的其他感染相关检查均为阴性，包括脑脊液和血浆中的 HSV 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)。因此，患儿行外周静脉中心导管 (PICC) 置管，给予

表 1 入院时的实验室检查结果

检查项目	检测值	参考范围	检查项目	检测值	参考范围
pH	7.373	7.35 ~ 7.45	WBC	10.3	6.8 ~ 14.63
pCO ₂	21.7	35 ~ 35	血红蛋白	10.4	9.6 ~ 13.3
pO ₂	141	85 ~ 105	血细胞比容	30.2	28.6 ~ 40.2
碳酸氢根	13	24 ~ 27	网织红细胞 (%)	2	1.3 ~ 3.6
PT	25.7	12.1 ~ 14.6	未成熟网织红细胞	4	9.2 ~ 28.7
INR	2.34	< 1.5	网织红细胞血红蛋白	34.3	28.5 ~ 32.6
PTT	43.5	25 ~ 37	血小板	258	286 ~ 579
纤维蛋白原	131	200 ~ 400	MCV	83.2	77.4 ~ 89.3
D-二聚体	0.69	< 0.50	绝对淋巴细胞计数	4.28	3.34 ~ 5.71
铁蛋白	3 563	10 ~ 375	绝对中性粒细胞计数	5.65	1.37 ~ 5.68
钠	139	135 ~ 148	中性粒细胞 (%)	54.8	18.6 ~ 59.8
钾	3.7	3.2 ~ 4.5	未成熟粒细胞 (%)	0.6	0.1 ~ 0.4
氯	97	99 ~ 111	淋巴细胞 (%)	41.6	28.4 ~ 67.2
CO ₂	19	17 ~ 29	单核细胞 (%)	2.9	6.7 ~ 13.1
阴离子间隙	23.2	7 ~ 14	甲型肝炎 Ab	阳性	—
血糖	60	61 ~ 199	甲型肝炎 IgM	阴性	IgM
BUN	2	4 ~ 19	乙型肝炎核心抗体	< 0.07	0 ~ 0.49
肌酐	< 0.10	0.2 ~ 0.4	乙型肝炎核心 Ab IgM	0.17	0 ~ 0.79
钙	8.4	8 ~ 10.5	丙型肝炎 NAAT	未检出	定量
磷	2.4	3.5 ~ 6.6	HSV 1 / 2 Ab IgG	4.4	< 0.89
镁	1.9	1.5 ~ 2.2	HSV IgM	0.24	< 0.89
乳酸	12.9	0.5 ~ 2.2	人小病毒 DNA PCR 定量	未检出	PCR
AST	851	10 ~ 65	腺病毒 PCR 定量	阴性	阴性
ALT	1 241	3 ~ 54	巨细胞病毒 PCR	阴性	阴性
ALP	292	110 ~ 400	EB 病毒 PCR	未检出	未检出
白蛋白	2.5	2.5 ~ 4	肠道病毒 PCR	未检出	未检出
总蛋白	3.6	4.2 ~ 6.6	—	—	—
总胆红素	5.6	0.3 ~ 1.2	—	—	—
直接胆红素	4.7	0 ~ 0.4	—	—	—

Abs: 绝对计数; ALT: 丙氨酸转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; Bicarb: 碳酸氢根; BUN: 血尿素氮; CO₂: 二氧化碳; MCV: 平均红细胞体积; NAAT: 核酸扩增检测; pCO₂: 二氧化碳分压; pO₂: 氧分压; PTT: 部分凝血活酶时间; quant: 定量; WBC: 白细胞计数。

静脉阿昔洛韦抗病毒治疗 14 d 后出院, 并常规随访。

补充病史

家族病史: 哥哥 9 岁, 体健。入院前 2 周刚搬到另一个城镇的新家。

初步的鉴别诊断

新生儿科意见

该例患儿表现为 ALF, 转诊医院认为可能是新生儿期 HSV 再激活。4 月龄婴儿在围产期接受正规治疗后再次出现 HSV 复发的极为罕见, 但仍需警惕。此外, 该患儿仅表现为孤立的 ALF, 而播散性 HSV 患儿通常病情较重, 且伴有多系统受累^[1,2]。再者, 其新生儿期 HSV 的临床表现不典型, 我们对这一诊断的准确性存疑。其他可能导致肝衰竭的感染病原体,

特别是病毒性肝炎，也需要进一步排查。此外，尽管毒素暴露引发 ALF 很少见，但仍需考虑：对乙酰氨基酚中毒可引发代谢性酸中毒及肝衰竭，但在这一年龄段的过量使用极为罕见；环境因素如四氯化碳污染亦可能造成 ALF，而患儿家庭最近搬迁可能增加饮用水污染的风险，且已有幼儿相关病例报道^[5]；毒性蘑菇中毒，例如毒鹅膏 (*Amanita phalloides*, 俗称死亡帽蘑菇) 也可导致儿童 ALF，曾报道最小中毒病例为 1 岁^[4]，尽管这种蘑菇在美国西部更为常见，但在新英格兰地区亦有发现。对于尚未自行活动的婴儿，该可能性较低，但对于稍大一些的婴儿，特别是那些可能将异物放入口中的孩子应提高警惕。患儿在血流动力学稳定且无组织灌注不足的情况下出现显著乳酸酸中毒，我们高度怀疑代谢性疾病。因此，为寻求进一步诊断和治疗咨询了肝病科、传染病科和代谢科。

肝病科意见

儿科 ALF (pediatric ALF, PALF) 诊断标准由 PALF 研究组定义：(1) 肝病急性发作；(2) 生化指标异常；(3) 凝血功能障碍，表现为 $\text{INR} \geq 2$ 或 $\text{INR} \geq 1.5$ 且伴有脑病^[5]。由于新生儿无法评估脑病，且新生儿的正常 INR 可高达 2，因此有建议修改新生儿 ALF (neonatal ALF, NALF) 的定义为 $\text{INR} > 3$ ^[6]。该患儿符合这些标准，其初始 PT 为 101.8 s，并伴肝酶水平显著升高。与年长儿童及成人的 ALF 相比，婴儿 ALF 的病因及结局具有特殊性。婴儿 ALF 更易因代谢性疾病而导致死亡。在 PALF 记录的 < 3 个月的婴儿病例中，ALF 最常见的病因包括妊娠期同种免疫性肝病 (gestational alloimmune liver disease, GALD)、感染、代谢性疾病及噬血细胞性淋巴组织细胞增多症^[7]。尽管进行了广泛评估，但是 30% ~ 40% 的 ALF 病例仍病因不明。总体而言，治疗以支持性治疗为主，同时应尽快明确病因进行针对性治疗。

GALD 是 NALF 最常见的病因之一^[8]，是由宫内胎儿肝细胞受到母体同种免疫损伤所致。患儿通常在

出生后的最初几天内表现出严重的肝病症状，包括胆汁淤积、凝血功能障碍和腹水。GALD 的一个特征是肝外铁沉积，如沉积在唾液腺、胸腺、胰腺或心脏等组织中。与其他 NALF 病因不同的是，GALD 患儿的丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶通常正常或轻微升高。本病例中，患儿的发病时间较晚，并伴随明显的肝酶水平升高，故 GALD 的可能性较低。

感染是 ALF 的另一常见病因，最常见的病原体包括 HSV、肠病毒和巨细胞病毒^[7]。细菌感染和休克也可能导致 ALF，但通常在复苏治疗后症状会缓解。播散性 HSV 或 HSV 肝炎患儿可能并无皮肤损伤。当怀疑感染或诊断尚不明确时，应在血培养和病毒 PCR 结果出来之前，使用广谱抗生素和阿昔洛韦进行抗感染治疗。本患儿既往有皮肤 HSV 感染史，在等待血液 HSV PCR 结果期间，已接受阿昔洛韦治疗。

因为患儿的乳酸水平显著升高，我们高度怀疑代谢性疾病的可能。PALF 研究报道，在 < 3 月龄 ALF 婴儿中，代谢性疾病占 18.9%，最常见的病因包括半乳糖血症、呼吸链缺陷、酪氨酸血症、尼曼匹克病 C 型、线粒体病和尿素循环缺陷^[7]。

感染科意见

感染可能引发 ALF，但在外貌健康的婴儿中并不常见。为排除感染，感染科建议完善腺病毒、肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和肠病毒检测，并建议在 HSV PCR 检测结果未出之前继续使用阿昔洛韦。

代谢科意见

肝病或肝功能障碍是多种先天代谢异常疾病 (inborn errors of metabolism, IEM) 的表现之一。IEM 涉及肝功能异常的统称为代谢性肝病^[9]。代谢性肝病并不少见，约 1 / 3 的儿科患者出现的肝肿大、ALF、肝硬化或胆汁淤积均由 IEM 所致^[10]。在儿科肝衰竭中，10% ~ 15% 的病例与 IEM 有关，而在 < 2 ~ 3 岁的肝衰竭儿童中显著增加至 33% ~ 53%^[10]。然而，

代谢性肝病常易被漏诊。一项研究表明, 在 329 例 PALF 患者中, 54% 未进行任何代谢性疾病的相关检测^[10]。IEM 导致肝病的鉴别诊断范围较广, 包括线粒体性肝病、半乳糖血症、酪氨酸血症、储积病(如溶酶体储积病或糖原储积病)、脂肪酸氧化障碍、尿素循环障碍和糖基化障碍^[11]。有 ALF 情况时, 推荐的初步代谢性疾病检测见表 2。

当实验室检查存在乳酸酸中毒、低血糖和代谢性酸中毒时, 应高度怀疑线粒体性肝病^[9, 12]。本病例中, 患儿有显著的乳酸酸中毒伴肝功能障碍, 提示线粒体性肝病的可能性较高。线粒体性肝病是一类 IEM, 其主要表现为肝细胞线粒体的原发性功能障碍, 导致细胞损伤、脂肪变性或肝衰竭^[12]。线粒体性肝病包括多种疾病, 症状多样, 其中一些病例[例如: 转移 RNA 5-甲氨基甲基-2-硫尿苷甲基转移酶 (TRMU) 缺乏症]可能仅表现为乳酸酸中毒和肝损伤, 极少伴随肝外表现^[12]。由于本病例患儿表现为 ALF, 伴有限的肝外症状、高阴离子间隙代谢性酸中毒、高乳酸酸中毒, 以及血浆酰基肉碱分析提示线粒体疾病, 因此高度怀疑为线粒体性肝病, 尤其是 TRMU 缺乏症。

临床过程

所有感染性疾病的检测结果均为阴性, 仅 HSV 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 为阳性, 但 HSV

IgM 为阴性, 提示为既往感染。因此, 鉴别诊断进一步聚焦于线粒体性肝病, 随即紧急进行了全基因组测序。重新开始缓慢喂养, 并密切监测乳酸水平、肝功能和凝血功能。并且继续输注 FFP 和冷沉淀。在等待基因组测序结果期间, 患儿父母提供了母亲进行体外受精时的筛查报告。母亲为 TRMU 基因杂合无义变异的携带者, 该变异被分类为“可能致病”。父亲的筛查显示其 TRMU 基因无变异。基于母亲为携带者及患儿的临床表现, TRMU 缺乏症考虑为主要诊断, 因为患儿存在喂养不耐受, 开始在患儿的肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 中补充 L-半胱氨酸。此外, 患儿肉碱水平低, 给予左旋肉碱治疗。文献显示, 对于 TRMU 缺乏症患者, L-半胱氨酸的推荐剂量为每天 85 ~ 300 mg / kg (推荐使用高剂量)。目前尚无标准的 L-半胱氨酸剂量指南, 但通常采用此剂量范围以平衡疗效和耐受性。迄今为止, 这一范围内剂量未见毒性反应报告。由于患儿 PN 中氨基酸总量的限制, 患儿每天只能通过 PN 获得 120 mg / kg 的 L-半胱氨酸。补充 L-半胱氨酸后, 患儿的乳酸水平和阴离子间隙有所改善, 进一步支持 TRMU 缺乏症的诊断。为了进一步优化 L-半胱氨酸的补充, 患儿开始口服 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC), 并计划根据患儿的反应逐步调整剂量。

最终诊断

表 2 婴儿代谢性肝病的鉴别诊断和实验室检查

疾病	新生儿筛查可检测?	实验室检查	
		优先实验室检查	补充检查
酪氨酸血症	是	氨基酸分析	尿液琥珀酰丙酮
半乳糖血症	是	半乳糖-1-磷酸	GALT 酶活性检测
尿素循环障碍	是, 但并非所有州均可检测	血浆氨基酸分析	
尼曼匹克病 A/B/C 型	部分地区可检测, 某些州提供筛查	—	羟基甾醇检测
脂肪酸氧化障碍	是	血浆酰基肉碱谱、游离和总肉碱水平	—
线粒体疾病	否	乳酸、丙酮酸	—
先天性糖基化障碍	否	N-糖链、不完全碳水化合物转移酶和 O-糖链分析	—

全基因组测序确诊为 TRMU 缺乏症，患儿 TRMU 基因中具有复合杂合致病和可能致病变异。这 2 种变异在大型人群队列中的发病率均较低。

母系变异

p. (Cys9Ter) (TGC > TGA) : TRMU 基因中第 1 外显子的 c.27 C > A 变异 (NM_018006.4)。

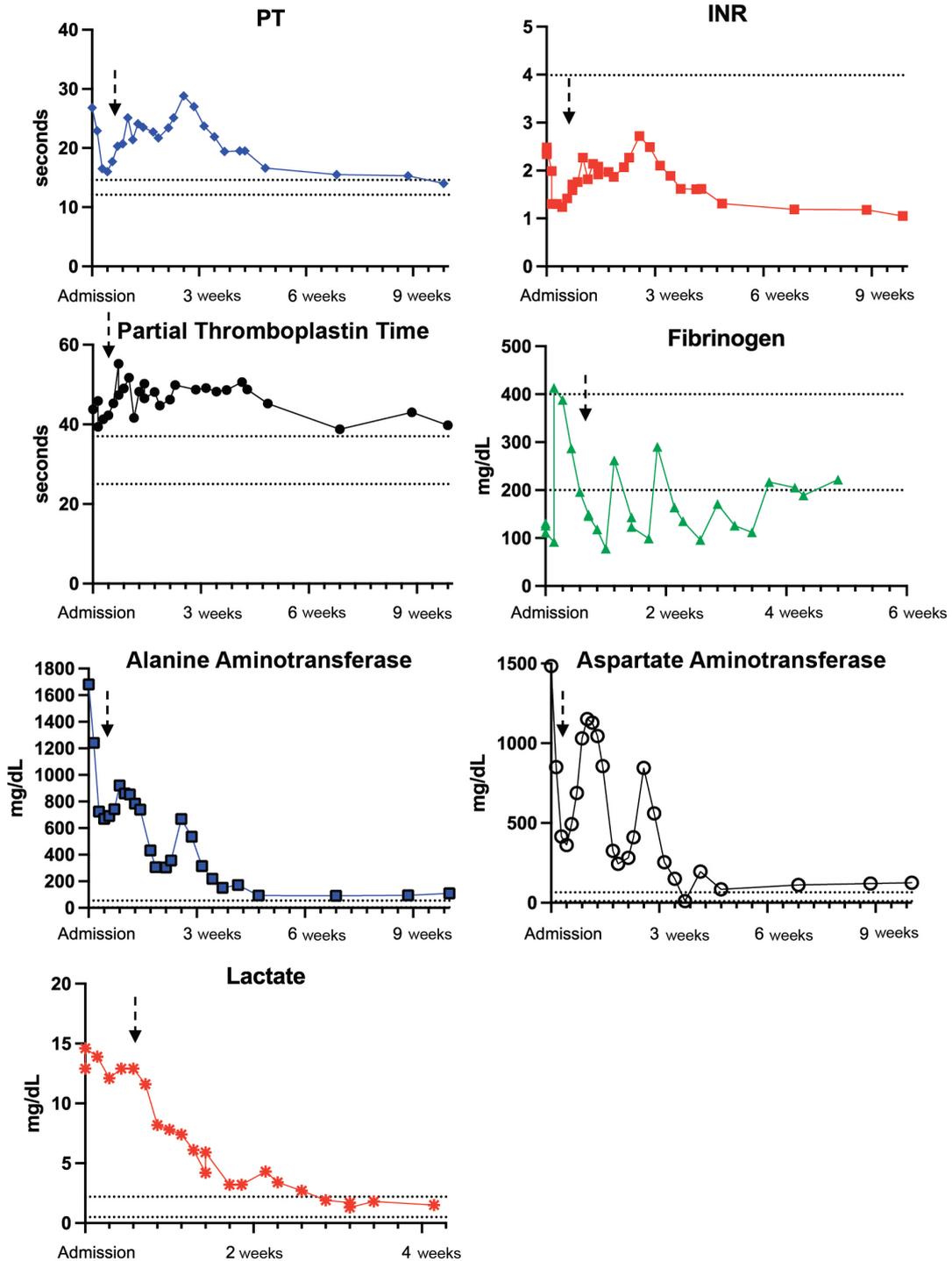


图 1 关键驱动因素图显示影响 GOC 的驱动因素

母亲是 TRMU 基因 p.(C9*) 变异的杂合子, 该变异是一个无义突变, 预计会导致蛋白截短或通过无义介导的降解机制失活, 而 TRMU 基因的功能缺失已知会导致疾病。

父系变异

p.(Leu233Phe) (CTT > TTT): TRMU 基因中第 6 外显子的 c.697 C > T 变异 (NM_018006.4)。

父亲是 TRMU 基因 p.(L233F) 变异的杂合子, 这是一个错义变异, 文献中已有报道指出其与婴儿期 ALF 相关, 包括 1 例纯合子病例^[13, 14]。

未发现显著同源性提示近亲婚配。

临床病例随访

患儿最终能够通过鼻胃管逐步恢复肠内喂养, 并在稳定肠内喂养后转为口服 L-半胱氨酸治疗。有趣的是, 因口感问题, 通常口服 L-半胱氨酸的耐受性差, 但在药房添加额外调味剂后, 患儿能够耐受该药物。最终, 患儿在出院时的治疗方案为: L-半胱氨酸每天 160 mg / kg, 口服, 分 4 次服用; NAC 每天 150 mg / kg, 口服, 分 4 次服用。患儿的乳酸水平和肝功能在约 3 周后恢复正常, 而凝血功能则花费了大约 2 倍时间才接近正常范围 (图 1)。患儿出院后在代谢科、肝病科和血液科随访, 并计划门诊行胃造瘘管以保证肠内喂养。随访至 10 月龄, 患儿病情稳定, 总体情况良好。

讨 论

TRMU 缺乏症是一种由 TRMU 基因双等位变异引起的线粒体性肝病。该酶负责线粒体转运 RNA 的硫尿苷化及线粒体电子传递链复合物的翻译^[13]。TRMU 的酶活性依赖于半胱氨酸, 而新生儿饮食中半胱氨酸含量有限。随着固体食物 (尤其是肉类、奶酪、鸡蛋和豆类) 的引入, 半胱氨酸的摄入量逐渐增加。此外, 负责内源性半胱氨酸生成的胱硫醚裂解酶在生命早期的活性较低, 并在第 1 年逐步增加^[15]。这

解释了该病发病时间为婴儿期, 以及随着半胱氨酸补充和年龄增长疾病逐渐改善的原因。

目前已报道的 TRMU 缺乏症病例共计 62 例, 主要表现为可逆性的婴儿 ALF^[16]。患儿通常在出生至 4 月龄期间发病, 表现为生长停滞、黄疸、肝肿大, 并伴有转氨酶升高、凝血障碍和乳酸酸中毒。早期研究报道了 TRMU 缺乏症患儿中有 17% 需要肝移植, 32% 死亡^[14, 16, 17]。然而, 随着 L-半胱氨酸和 NAC 的使用, 患儿的肝脏和代谢功能通常可在 12 月龄前稳定, 此后儿童或成人期不再出现肝衰竭^[16, 18]。本病例中, 通过全外显子测序快速诊断促进了 L-半胱氨酸治疗的及时启动。由于患儿年龄较小, L-半胱氨酸需以 100 mg / mL 浓度配制, 剂量为每天 85 ~ 300 mg / kg。NAC 也需以 100 mg / mL 浓度配制, 剂量范围为每天 70 ~ 150 mg / kg^[18]。罕见情况下, 患儿可能会出现神经和心脏相关的表现, 如发育迟缓、肌张力低下、脑病和心肌病^[14, 16-19]。可通过可逆性的肝脏表型及缺乏一致的多器官受累表现, 将 TRMU 缺乏症与其他线粒体疾病予以区分。

研究表明, 基因分型会影响患儿的预后, 其中功能丧失型变异的预后通常比其他错义变异的更差^[16]。与其他 TRMU 缺乏症患儿相比, 本例患儿的转氨酶、乳酸和 INR 水平相对较高, 可能是由其基因变异引起。这些变异包括母亲遗传的致病变异 (c.27C > A, p.C9*) 和父亲遗传的可能致病变异 (c.697C > T, p.L233F)。母系变异尚未有报道, 但该变异产生提前终止密码子, 在群体数据库中发现频率极低, 患儿临床表现严重可能与之有关。

父系变异涉及一个高度保守的位点, 并在其他 2 例患儿中发现: 1 例纯合变异 (c.697C > T, p.L233F) 和 1 例复合杂合变异 (c.697C > T, p.L233F, 与 c.28G > T, p.A10S)^[17, 20]。1 例纯合子患儿出生于埃及, 4 月龄时表现为肝肿大、转氨酶升高和乳酸酸中毒^[20], 腹部超声显示多个肝结节, 肝活检显示纤维化、胆汁淤

积和线粒体复合物 I 和 IV 的酶活性降低。该患儿 5 岁时, 身体健康, 临床检查和实验室结果均恢复正常。另一例复合杂合患儿为 6 月龄也门犹太患儿, 表现为易怒、呕吐和肝肿大^[17]。该患儿因转氨酶升高、乳酸酸中毒和凝血障碍, 接受营养支持和血液制品治疗, 2 岁时健康存活。与本病例相比, 该患儿的实验室指标异常程度较轻, 这可能是由于第 2 个等位基因 (c.28G > T, p.A10S) 较为温和, 在纯合状态下可能不会致病, 因为其在群体数据库中出现的频率较高。

目前知道患儿有线粒体疾病, 考虑其新生儿期诊断 HSV 的感染可能实际上是 TRMU 的早期表现。尽管 TRMU 通常不在新生儿期发病, 但在以往队列中, 已有多例患儿在出生后第 1 周内即出现低血糖、呼吸症状或代谢性酸中毒, 有时为一过性表现^[17, 18]。母乳中含有一定量的半胱氨酸, 因此在产后禁食期间 (尤其是在成熟乳分泌前), 可能导致轻微的一过性症状, 但种推测未经研究验证。因母亲 HSV-1 检测为阳性, 最初诊断为 HSV-2 感染也值得怀疑。患儿在我院 HSV IgG 检测为阳性, 但 IgM 为阴性, 这表明可能为既往感染或胎传抗体, 检测结果未明确 HSV-1 还是 HSV-2。我们不清楚是否曾通过拭子培养或 PCR 检测病毒, 但 HSV 血清学检测的阳性预测值较低 (仅约 50%), 美国预防服务工作组 (US

本病例突显了产前携带者筛查的局限性。母亲的检测结果为阳性, 但父亲的产前检测为阴性, 因此未对患儿做进一步检测。如果父亲的筛查结果也为阳性, 那么患儿在出生后即可立即开始 L- 半胱氨酸治疗, 同时等待基因检测结果。植入前遗传学检测具有严重的局限性^[22-24], 相关家庭在检测前通常会进行详细的咨询。

综上所述, 线粒体肝病是婴幼儿期 ALF 的常见病因, 其特征是乳酸酸中毒。本病例中, 及时识别 TRMU 缺乏症, 并启动针对性靶向治疗, 最终改善了

临床预后。当婴儿出现急性肝病和代谢性酸中毒时, 应考虑线粒体性肝病。此外, 快速基因检测是婴儿 ALF 诊断工作中的重要组成部分, 因为能够快速确诊, 并改变治疗管理策略。

(吴志新 译 朱雪萍 校)

联系人: 丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

- 1 Kabani N, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *NeoReviews*. 2018;19(2):e89–e96
- 2 Knezevic A, Martic J, Stanojevic M, et al. Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(2):302–304
- 3 Ruprah M, Mant TG, Flanagan RJ. Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet*. 1985;1(8436):1027–1029
- 4 Grabhorn E, Nielsen D, Hillebrand G, et al. Successful outcome of severe *Amanita phalloides* poisoning in children. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):550–555
- 5 Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006;148(5):652–658
- 6 Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl*. 2016;22(5):677–685
- 7 Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, Zhang S, Squires RH. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr*. 2011;159(5):813–818.e1
- 8 Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure: etiologies and management—state of the art. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):573–581
- 9 Alam S, Lal BB. Metabolic liver diseases presenting as acute liver failure in children. *Indian Pediatr*. 2016;53(8):695–701
- 10 Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019;127(2):117–121
- 11 Zschocke J, Hoffman GF. *Vademecum Metabolicum*, 3rd ed. Milupa Metabolics GmbH; 2011
- 12 Ayers M, Horslen SP, Gomez AM, Squires JE. Mitochondrial hepatopathy. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):421–438
- 13 Umeda N, Suzuki T, Yukawa M, et al. Mitochondria-specific RNA modifying enzymes responsible for the biosynthesis of

- the wobble base in mitochondrial tRNAs. Implications for the molecular pathogenesis of human mitochondrial diseases. *J Biol Chem.* 2005;280(2): 1613–1624
- 14 Sala-Coromina J, Miguel LD, de Las Heras J, et al. Leigh syndrome associated with TRMU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;26:100690
- 15 Zlotkin SH, Anderson GH. The development of cystathionase activity during the first year of life. *Pediatr Res.* 1982;16(1):65–68
- 16 Vogel GF, Mozer-Glassberg Y, Landau YE, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of infantile liver failure due to pathogenic TRMU variants. *Genet Med.* 2023;25(6):100314
- 17 Zeharia A, Shaag A, Pappo O, et al. Acute infantile liver failure due to mutations in the TRMU gene. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3): 401–407
- 18 Murali CN, Soler-Alfonso C, Loomes KM, et al. TRMU deficiency: a broad clinical spectrum responsive to cysteine supplementation. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):146–153
- 19 Taylor RW, Pyle A, Griffin H, et al. Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. *JAMA.* 2014;312(1):68–77
- 20 Gaignard P, Gonzales E, Ackermann O, et al. Mitochondrial infantile liver disease due to TRMU gene mutations: 3 new cases. *JIMD Rep.* 2013;11:117–123
- 21 Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. US Preventive Services Task Force. Serologic screening for genital herpes infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016;316(23):2525–2530
- 22 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48–e69
- 23 Carbone L, Cariatì F, Sarno L, et al. Noninvasive prenatal testing: current perspectives and future challenges. *Genes (Basel).* 2020;12(1):15
- 24 Gregg AR, Edwards JG. Prenatal genetic carrier screening in the genomic age. *Semin Perinatol.* 2018;42(5):303–306

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(4):e2023065540】