

瘤相鉴别。①输尿管原发肿瘤:临床较少见,多为移行细胞癌;MRI 常显示为输尿管腔内的肿块、可侵及腔外, T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 信号分别高于、低于尿液,累及腔外时常信号不均;对称性累及双侧输尿管罕见。②淋巴瘤:淋巴瘤范围广泛,常见腹膜后自胰腺周围水平即出现的肿大淋巴结,部分可融合;当腹主动脉后方淋巴结肿大时,可将腹主动脉向前推移,使其显示不清,出现“主动脉淹没征”,但淋巴瘤质软、很少引起双侧输尿管狭窄,且淋巴瘤增强扫描呈轻中度均匀强化<sup>[6]</sup>,其强化程度弱于活动期 IgG4-RD。③输尿管周围转移瘤:可表现为输尿管旁实质性肿块或肿大淋巴结,前者无明显特征性,后者常为单个或多个不连续的结节状病变,一般边界较清晰,患者多有原发恶性肿瘤病史。

糖皮质激素对 IgG4-RD 普遍有效,免疫抑制剂作为诱导疾病缓解的药物也是必要的,糖皮质激素治疗的反应性也作为 IgG4-RD 的诊断纳入标准之一<sup>[9]</sup>。本例患者联合使用糖皮质激素与免疫抑制剂治疗后,腹膜后肿物消失,也是对 IgG4-RD 诊断成立的有力佐证。

因此,当临床遇到亚急性起病、阳性体征较少、腹膜后发现软组织肿物包绕双侧输尿管的患者时,要考虑到 IgG4-RD 的可能性,并结合血清学检查、影像学特征及治疗反应综合诊断,从而避免误诊。

#### [参考文献]

[1]Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016 [J]. J Gastroenterol, 2020, 55(4): 462-470.

[2]Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(12): 702-714.

[3]Liu Y, Zhu L, Wang Z, et al. Clinical features of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among 407 patients with IgG4-related disease: a retrospective study[J]. Rheumatology(Oxford), 2021, 60(2): 767-772.

[4]Bakir B, Yilmaz F, Turkay R, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation of benign retroperitoneal fibrosis from malignant neoplasm: preliminary study [J]. Radiology, 2014, 272(2): 438-445.

[5]陈胜江,尚智伟,刘一靖,等. 超声引导穿刺活检诊断腹膜后纤维化[J]. 中国临床医学影像杂志,2018,29(1):38-41.

[6]Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(10): 1773-1781.

[7]Kawano M, Yamada K. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis[J]. Semin Liver Dis, 2016, 36(3): 283-290.

[8]李贞,梁奕. 输尿管淋巴瘤 1 例 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2020,31(1):73-74.

[9]Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification[J]. Annu Rev Med, 2022, 73: 545-562.

## 1 例戊二酸血症 II 型的产前超声表现并文献复习

### Prenatal ultrasound findings of glutaric acidemia type II: case report and literature review

周昌荣,张恒静,付喜玲,栗河舟(郑州大学第三附属医院超声科,河南 郑州 450000)

ZHOU Chang-rong, ZHANG Heng-jing, FU Xi-ling, LI He-zhou

(Department of Ultrasound, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

[关键词] 多酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏;超声检查,产前

[中图分类号] R714.55;R445.1 [文献标识码] B

[文章编号] 1008-1062(2024)04-0300-03

DOI:10.12117/jccmi.2024.04.021

**病例** 女,31岁,孕2产0。1年前于孕20周彩超检查发现“胎儿肾脏回声异常,羊水少”,遂引产,未行染色体等相关检查。孕妇及其爱人肾脏超声检查未见明显异常,双方均无遗传病家族史。现孕18周,外院彩超发现胎儿双肾回声异常。我院行超声检查(图1):胎儿双肾体积饱满,回声增强,皮质髓质分界不清,右肾大小约37mm×25mm,左肾大小约38mm×22mm。膀胱、胃泡未显示,最大羊水深度20mm。超声提示:①胎儿双肾体积大并实质回声增强;②羊水偏少;③检查过

程中膀胱、胃泡未见充盈显示。抽取胎儿羊水和父母外周血行全外显子高通量测序和全基因组拷贝数变异检测,提示胎儿及父母亲样本未检测到非整倍体或100Kb以上的已知的、明确的致病基因的基因组拷贝数变异。全外显子高通量测序结果显示:①胎儿电子转移黄素蛋白脱氢酶(ETFDH)基因c.1285+G>A和c.343\_344del的致病性复合杂合变异,是戊二酸血症IIc型患者的可能性大;②夫妻双方均为ETFDH致病变异携带者。

[收稿日期] 2023-08-18;[修回日期] 2023-09-27

[作者简介] 周昌荣(1990-),女,河南信阳人,主治医师。E-mail:1252280899@qq.com

[通信作者] 栗河舟,郑州大学第三附属医院超声科,450000。E-mail:lihezhou67@126.com

孕 22 周超声检查(图 2);胎儿双肾体积大,回声增强,内可及细管状回声;检查过程中膀胱、胃泡未显示;无羊水;左肺面积约 1.65 cm<sup>2</sup>,右肺面积约 0.98 cm<sup>2</sup>;胎儿心胸比增大,三尖瓣可及少量反流信号。超声提示:①胎儿双肾体积增大回声增强;②胎儿双肺面积小于同孕周儿;③无羊水;④检查过程中胃泡、膀胱未显示,建议产前诊断。胎儿 MR 检查(图 3):

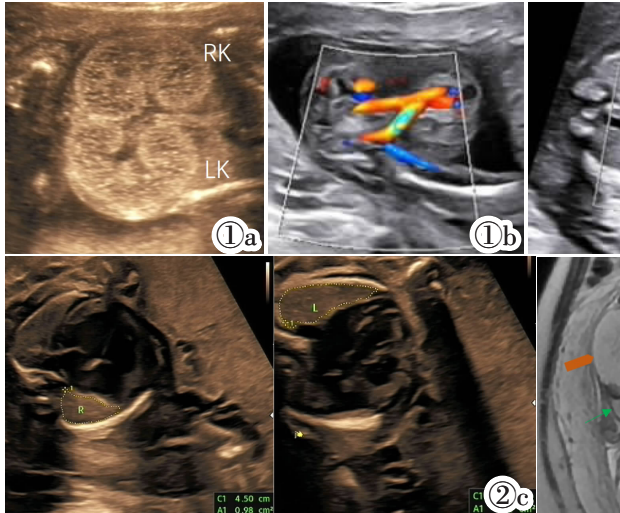


图 3 孕 22 周胎儿 MR 图像。冠状位 T<sub>2</sub>WI 显示双肾体积增大、信号异常均匀增高(粗箭),双侧胸腔体积小(细箭),胎儿肠管受挤压。

**讨论** 戊二酸血症 II 型(Glutaric acidemia type II, GA-II)是一种常染色体隐性遗传性疾病,患病率约为 1:250 000<sup>[1]</sup>。GA-II 又称多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症或家族性瑞氏样综合征<sup>[2]</sup>。临床表现为伴有先天发育异常的新生儿发作型、无先天发育异常的新生儿发作型和晚发型三型,以新生儿发作型最为致命<sup>[3]</sup>。GA-II 是由于三个基因之一突变所致,即电子转移黄素蛋白 α-亚基(ETFα)、电子转移黄素蛋白 β-亚基(ETFβ)和 ETFDH,其中 ETFDH 基因突变为 GA-II c 型<sup>[4]</sup>。

GA-II 临床症状通常发生在新生儿期,包括早期出现严重低血糖或非酮症性低血糖和代谢性酸中毒以及强烈的足部汗臭味、低血压、肝肿大和呼吸窘迫等,早期死亡常见<sup>[5]</sup>。生化特征包括尿液中大量戊二酸和乳酸排泄,血清中戊二酸水平显著升高等<sup>[5-6]</sup>。对 GA-II 新生儿尸检及显微镜检查观察到以下畸形:包括巨头畸形、头穹窿部增大、大脑发育异常、颜面畸形和肺发育不良、生殖腺缺陷、肝脏肿大等<sup>[7-9]</sup>。此外肾脏多囊性改变和肝脏、肾脏脂肪变性对于 GA-II 的诊断具有重要价值<sup>[5,9]</sup>。本例胎儿除肾脏发育异常外,22 周超声检查还显示双肺面积小于同孕周儿,提示后期肺发育不良的可能性大。

对 GA-II 病例系统性文献回顾发现,肾脏发育异常超声表现主要为肾脏增大、回声增强、多囊性改变<sup>[5,9,11-13]</sup>。有研究认为肾脏多囊性改变是有毒代谢物在肾脏中不断累积的结果,无法经胎盘代谢纠正<sup>[8]</sup>。文献回顾的 6 例有产前超声表现的病例中,4 例误诊为常染色体隐性遗传性多囊肾(Autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD),即婴儿型多囊肾。Hackl 等报告了 2 例产前超声图像表现为囊性、回声增强和肾脏增大的病例,产前怀疑两胎儿均患有 ARPKD,然而出生后 1 例确诊为 GA-II,1 例为肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症<sup>[14]</sup>。本例胎儿 18 周因产前肾脏超声表现也考虑 ARPKD 的可能性,但基因检测结果为 GA-II,所以仅依靠产前超声征象难以准确鉴别诊断。

①双侧眼球形态欠规则,晶状体形态显示不清,眼球间距增宽,约 9.8 mm;②双侧胸腔体积小,双肺体积小;③双肾 T<sub>2</sub> 信号异常均匀增高并 DWI 信号普遍异常降低,左肾范围 54 mm×33 mm×55 mm;右肾范围 52 mm×30 mm×50 mm,体积明显增大并占据腹腔大部分位置;④膀胱、胃泡未充盈。

23 周患者选择终止妊娠。

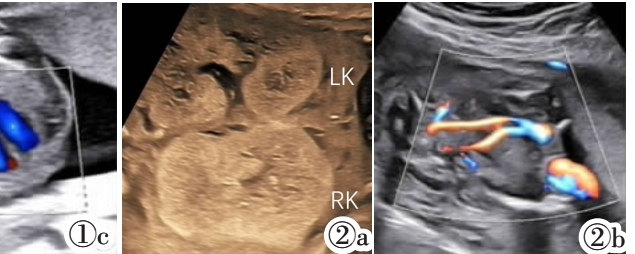


图 1 孕 18 周胎儿超声声像图。图 1a:胎儿双肾体积饱满、实质回声增强、皮髓质分界不清。图 1b:检查过程中未见胎儿膀胱充盈显示。图 1c:心胸比正常,羊水可见。LK:左肾,RK:右肾。图 2 孕 22 周胎儿超声声像图。图 2a:胎儿双肾体积饱满、实质回声增强、皮髓质分界不清,无羊水。图 2b:检查过程中未见胎儿膀胱充盈显示。图 2c:胎儿双肺面积小于同孕周儿,心胸比增大。LK:左肾,RK:右肾。

由于遗传性和非遗传性疾病间表型的广泛重叠,对产前超声发现的肾脏增大、回声增强和多囊性改变具体为何种疾病的鉴别诊断相当困难,仅仅依靠产前超声诊断很有可能会被误诊。Distelmaier 等报告了 2 例遗传代谢性疾病的新生儿超声表现,即 GA-II 和肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症,均表现为肾脏囊性发育不良,提示可作为一个潜在的遗传代谢性疾病的主要征象<sup>[14]</sup>。

Hackl 等发现 GA-II 与 ARPKD 均可表现出肾脏增大、回声增强、皮髓质分界不清。但 GA-II 肾脏增大的程度要比 ARPKD 轻,囊性结构位于实质内、甚至包膜下。而 ARPKD 的肾脏囊性结构均匀且主要局限于髓质。反映肾功能的羊水则无助于区分,因为两者都可以表现为羊水正常或在极其严重的情况下减少甚至无羊水<sup>[14]</sup>。ARPKD 致病基因为 PKHD1,位于 6p12,是迄今所知的最大人类基因,为常染色体隐性遗传。Chisholm 等<sup>[9]</sup>研究表明母体血清甲胎蛋白升高,尤其是合并胎儿肾脏多囊性改变时应考虑 GA-II 的诊断。

此外 GA-II 仍需与常染色体显性遗传性多囊肾相鉴别,即成人型多囊肾相鉴别。常染色体显性遗传性多囊肾胎儿的肾囊肿为双侧的、多发的、弥漫的、超声可显示的无回声结构,而 GA-II 多为更微小的超声不能显示的无回声,从而表现为肾脏回声增强,部分病例中超声可见散发、可识别的小囊肿。

多数 GA-II 病例的产前诊断主要依赖于培养的羊膜细胞戊二酰辅酶 A 脱氢酶活性测定和/或羊水中戊二酸的测定,而另一些病例则基于母体尿液和/或羊水中的酰肉碱谱、酶结构分析或超声检查<sup>[15-17]</sup>。但酶结构分析需要大量的组织,通过羊膜腔穿刺术无法轻易获得这些组织;另外如果胎儿不排出大量的戊二酸,气相或液相色谱/质谱仪检测羊水中的戊二酸则容易出现假阴性诊断<sup>[18]</sup>,所以通常将两种测试同时使用,以最大限度地减少误诊的风险。此外,母体尿液中的酰肉

碱谱也并非绝对可靠,因为在受影响的胎儿中既有异常值也有正常值的报道<sup>[19-20]</sup>。

对于严重羊水过少的病例可以从胎儿血液或滋养层组织中分离 DNA<sup>[21]</sup>。针对已知的 ETFA、ETFB 和 ETFDH 基因致病变异的 DNA 测序在有 GA-II 患病风险的胎儿中已经鉴定出致病突变<sup>[18,22]</sup>,DNA 靶向测序主要提供给有 GA-II 阳性家族史和已知突变的夫妇<sup>[23]</sup>。全外显子组测序不仅作为单基因疾病胎儿的重要检测手段,同样在诊断特定代谢性疾病方面具有巨大的潜力<sup>[24-25]</sup>。越来越多的证据表明在产前检查中全外显子组测序可加快胎儿结构异常的基因诊断,并且对产前染色体微阵列分析阴性的原因不明的孤立性先天性肾脏发育异常的病因诊断具有重要意义,尤其是双侧肾脏异常的胎儿<sup>[26]</sup>。

产前出现肾脏表型异常的胎儿往往于新生儿期发病,而新生儿期发病的 GA-II 通常为致死性。若产前未明确诊断 GA-II,产后的治疗主要包括治疗羊水过少相关的肺发育不良、控制血压、维持液体和电解质平衡、营养的供给及在某些情况下进行早期肾脏替代治疗,死亡率高。因此对于产前有肾脏表型异常的 GA-II,由于预后差,产前诊断尤其重要,必要时可终止妊娠。

综上所述,本研究建议对所有产前超声表现为肾脏增大、回声增强和(或)肾脏囊性改变的胎儿都要进行有针对性的产前基因诊断,以便对遗传和非遗传疾病进行鉴别诊断。全外显子组测序作为产前基因诊断方式的一种,对特定代谢性疾病诊断具有巨大潜力,有助于进行早期诊断,制定最佳围产期护理和计划生育策略。

#### [参考文献]

- [1]Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications [J]. *Pediatrics*, 2003, 111: 1399-1406.
- [2]Roe CR, Millington DS, Maltby DA, et al. Recognition of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in asymptomatic siblings of children dying of sudden infant death or Reye-like syndromes[J]. *J Pediatr-US*, 1986, 108(1): 13-18.
- [3]Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, et al. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22 (1): 12-23.
- [4]Ou M, Zhu L, Zhang Y, et al. A novel electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene mutation identified in a newborn with glutaric acidemia type II: a case report of a Chinese family[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1): 98.
- [5]Chisholm CA, Vavelidis F, Lovell MA, et al. Prenatal diagnosis of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: association with elevated alpha-fetoprotein and cystic renal changes [J]. *Prenatal Diag*, 2001, 21(10): 856-859.
- [6]Przyrembel H, Wendel U, Becker K, et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder[J]. *Clin Chim Acta*, 1976, 66(2): 227-239.
- [7]Böhm N, Uy J, Kiessling M, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency(glutaric aciduria type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex in two newborn brothers. II. Morphology and pathogenesis[J]. *Eur J Pediatr*, 1982, 139(1): 60-65.
- [8]Colevas AD, Edwards JL, Hruban RH, et al. Glutaric acidemia type II. Comparison of pathologic features in two infants[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, 112(11): 1133-1139.
- [9]甄艳华,卢学峰,邱敬涛,等. 胎儿全外显子组测序诊断戊二酸血症 II C 型一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(10): 1139-1142.
- [10]Lehnert W, Wendel U, Lindenmaier S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (glutaric aciduria type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex in two brothers. I. Clinical, metabolic, and biochemical findings[J]. *Eur J Pediatr*, 1982, 139(1): 56-59.
- [11]Hackl A, Mehler K, Gottschalk I, et al. Disorders of fatty acid oxidation and autosomal recessive polycystic kidney disease-different clinical entities and comparable perinatal renal abnormalities[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(5): 791-800.
- [12]Kucinska-Chahwan AM, Roszkowski T, Geremek M, et al. Prenatal diagnosis of glutaric acidemia type 2 with the use of exome sequencing - an up-to-date review and new case report[J]. *Ginekol Pol*, 2021, 92(1): 51-56.
- [13]Whitfield J, Hurst D, Bennett MJ, et al. Fetal polycystic kidney disease associated with glutaric aciduria type II: an inborn error of energy metabolism [J]. *Am J Perinat*, 1996, 13 (3): 131-134.
- [14]Distelmaier F, Vogel M, Spiekerkötter U, et al. Cystic renal dysplasia as a leading sign of inherited metabolic disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(12): 2119-2124.
- [15]Goodman SI, Gallegos DA, Pullin CJ, et al. Antenatal diagnosis of glutaric acidemia [J]. *Am J Hum Genet*, 1980, 32 (5): 695-699.
- [16]Bennett MJ, Curmook DA, Engel PC, et al. Glutaric aciduria type II: biochemical investigation and treatment of a child diagnosed prenatally[J]. *J Inherit Metab Dis*, 1984, 7(2): 57-61.
- [17]Yamaguchi S, Shimizu N, Orii T, et al. Prenatal diagnosis and neonatal monitoring of a fetus with glutaric aciduria type II due to electron transfer flavoprotein (beta-subunit) deficiency[J]. *Pediatr Res*, 1991, 30(5): 439-443.
- [18]Goodman SI. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias[J]. *Prenatal Diag*, 2001, 21(13): 1167-1168.
- [19]Sakuma T, Sugiyama N, Ichiki T, et al. Analysis of acylcarnitines in maternal urine for prenatal diagnosis of glutaric aciduria type 2[J]. *Prenat Diagn*, 1991, 11(2): 77-82.
- [20]Manning NJ, Bonham JR, Downing M, et al. Normal acylcarnitines in maternal urine during a pregnancy affected by glutaric aciduria type II [J]. *J Inherit Metab Dis*, 1999, 22(1): 88-89.
- [21]Laczmańska I, Stembalska A. [New molecular methods in prenatal invasive diagnostics][J]. *Ginekol Pol*, 2013, 84(10): 871-876.
- [22]Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, et al. DNA-based prenatal diagnosis for severe and variant forms of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(1): 60-64.
- [23]Guibaud L, Collardeau-Frachon S, Lacalm A, et al. Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: prenatal imaging findings[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(1): 103-112.
- [24]Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(24): 467.
- [25]Zhou X, Wang Y, Shao B, et al. Molecular diagnostic in fetuses with isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract by whole-exome sequencing[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (11): e23480.