

新生儿甲基丙二酸血症 1 例并文献复习

黄琳

(广东省珠海市人民医院新生儿科, 广东 珠海 519000 E-mail: 50469625@qq.com)

关键词: 甲基丙二酸血症; 婴儿, 新生

中图分类号: R589.6

文献标识码: C

文章编号: 1001-5817(2015)01-0129-02

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2015.01.056

甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA) 是一种常见的有机酸血症, 系常染色体隐性遗传病, 其中合并同型半胱氨酸尿症是中国 MMA 的常见类型。由于甲基丙二酸及其相关代谢物 (如甲基枸橼酸、丙二酸和丙酰辅酶 A) 的神经毒性和肾毒性以及同型半胱氨酸蓄积导致的血管和神经损害, 若无及时有效的治疗, 疾病将持续进展, 预后凶险。本文报告 1 例, 并结合有关文献讨论如下。

1 病例资料

患儿女性, 1 d, 因出生后吃奶反应差半天于 2014 年 6 月 6 日入院。患儿系孕 4 产 2 孕 37⁺5 周, 因“臀位”于 2014 年 6 月 5 日 9 时 7 分在我院剖宫产娩出, 出生体重 2.6 kg, 1、5、10 min Apgar 评分均评 10 分, 羊水清, 脐带、胎盘正常, 生后给予人工喂养, 6 月 5 日夜患儿开始反应差, 吃奶少, 吐奶少许, 无腹泻, 哭闹少, 无发热、发绀、抽搐等, 拟“吃奶反应差查因”收入新生儿科。患儿父亲有吸毒史, 母亲体健, 非近亲婚配。其一胞兄, 生后 7 d 夭折。入院查体: T36.5 °C, R60 次/分, P140 次/分, 头围 32.5 cm, 神清, 反应欠佳, 肤色红润, 末梢循环好, 前囟平软, 呼吸促, 无三凹征, 双肺呼吸音稍粗, 未闻及啰音, 心腹查体无异常。四肢肌张力正常, 原始反射正常引出。辅助检查, 血常规: WBC: 17.05 × 10⁹/L, GRAN%: 70.4%, RBC: 4.82 T/L, Hb: 168 g/L, PLT: 244 × 10⁹/L。GLU: 2.05 mmol/L。CRP: 5 mg/L。PCT: 7.57 ng/ml, 电解质及肝功能无异常。血气分析: pH: 7.38, PO₂: 11.70 kPa, SO₂: 97.0%, PCO₂: 2.26 kPa, BE: 13.4 mmol/L。胸片提示双肺纹理增粗, 入院诊断为宫内感染性肺炎, 予头孢他啶抗感染后复查 CRP、PCT 正常, 但患儿仍有气促, 且吃奶慢, 四肢肌张力减弱, 原始反射减弱, 入院 1 周血气分析: pH: 7.27, PO₂: 13.3 kPa, SO₂: 97.2%, PCO₂: 0.93 kPa, BE: 23.9 mmol/L, 乳酸测定: 74.2 mg/dl。尿气相色谱 (6 月 17 日查): 除了发现甲基丙二酸和甲基枸橼酸的尿中排泄量超出了正常范围之外, 同时发现乳酸和 3 羟基丙酸也有增高, 但是未发现其他异常代谢产物, 提示为甲基丙二酸血症。血串联质谱分析 (6 月 25 日查): 半胱氨酸 (Cys): 0.28 μmol/L (正常参考值 0.30~1.50 μmol/L), 丝氨酸 (Ser): 127.25 μmol/L (正常参考值 30~110 μmol/L), 酪氨酸 (Tyr): 380.14 μmol/L (正常参考值 20~80 μmol/L), 苏氨酸 (Thr): 6.09 μmol/L (正常参考值 10~75 μmol/L), 缬氨酸 (Val): 53.03 μmol/L (正常参

考值 75~215 μmol/L), 游离肉碱 (C0): 13.05 μmol/L (正常参考值 14~55 μmol/L), 丙酰基肉碱 (C3): 4.95 μmol/L (正常参考值 0.3~3.00 μmol/L), 癸酰基肉碱 (C10): 0.03 μmol/L (正常参考值 0.05~0.5 μmol/L), 肉豆蔻酰基肉碱 (C14:1): 0.03 μmol/L (正常参考值 0.04~0.3 μmol/L), 棕榈酰基肉碱 (C16): 0.38 μmol/L (正常参考值 0.50~2.50 μmol/L), 十八碳酰基肉碱 (C18): 0.19 μmol/L (正常参考值 0.20~1.40 μmol/L), 二十碳酰基肉碱 (C20): 0.01 μmol/L (正常参考值 0.02~0.12 μmol/L), 二十六碳酰基肉碱 (C26): 0.00 μmol/L (正常参考值 0.01~0.08 μmol/L), Tyr/瓜氨酸: 30.93 (正常参考值 1.59~16.84), 苯丙氨酸/Tyr: 0.12 (正常参考值 0.33~1.87), C3/C0: 0.38 (正常参考值 0.02~0.16), C3/C16: 13.19 (正常参考值 0.20~3.81), C3/乙酰基肉碱: 0.56 (正常参考值 0.04~0.39), 提示甲基丙二酸血症, 并伴随继发性肉碱缺乏及酪氨酸代谢异常。头颅 MR 检查未见明显异常, 头颅 B 超未见明显异常。患儿及父母基因检查结果: 针对患儿 MUT 基因、MMAA 基因、MMAB 基因、MMACHC 基因的外显子碱基序列进行分析, 发现 MMAB 基因发生 2 个杂合子突变: c.289_290delGG (第 3 外显子)、c.566G>A (第 7 外显子), MMACHC 基因发生 1 个纯合子突变: c.321G>A (第 3 外显子)。母亲 MMAB 基因第 3 外显子发生 1 个杂合子突变: c.289_290delGG, MMACHC 基因第 3 外显子发生 1 个纯合子突变: c.321G>A。父亲 MMAB 基因第 7 外显子发生 1 个杂合子突变: c.566G>A, MMACHC 基因第 3 外显子发生 1 个纯合子突变: c.321G>A。

确诊后即于 6 月 17 日开始给予维生素 B₁₂ 以及特殊配方奶粉治疗, 经治疗, 患儿气促缓解, 酸中毒纠正, 乳酸下降, 病情好转, 但家长因经济原因于 6 月 22 日要求停用特殊配方奶粉, 改普通奶粉喂养, 于 7 月 1 日自动出院, 出院时患儿吃奶反应可, 呼吸浅促, 乳酸测定: 73.6 mg/dl。患儿出院后未复诊, 已失访。

2 讨论

MMA 是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或其辅酶腺苷钴胺素缺陷, 导致甲基丙二酰 CoA 生成琥珀酰 CoA 途径障碍, 甲基丙二酸及其相关代谢物在线粒体内蓄积, 机体产能障碍, 引起神经、血管、肾脏等多脏器损伤。根据酶缺陷的类型可分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷及其辅酶腺苷钴胺素代谢障碍两大类, 目前已经发现了 8 个亚型, 甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺

陷包括完全缺陷 (mut0) 及部分缺陷 (mut-), 辅酶腺苷钴胺素代谢障碍包括线粒体钴胺素还原酶 (cblA) 缺乏和线粒体钴胺素腺苷转移酶 (cblB) 缺乏, 以及由于胞质和溶酶体钴胺素代谢异常引起的腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成缺陷 (cblC、cblD、cblF、cblH) 4 个亚型^[1-2], mut0、mut-、cblA、cblB、cblH 为单纯性 MMA, cblC、cblD、cblF 为 MMA 非同型半胱氨酸尿症。

MMA 根据发病年龄分为早发型 (≤ 1 岁) 和迟发型 (> 1 岁)。根据治疗效果分为维生素 B₁₂ 有效型和维生素 B₁₂ 无效型, 新生儿多为维生素 B₁₂ 无效型。本病例生后第 1 d 发病, 以吃奶反应差、气促为主要症状, 入院时诊断为宫内感染性肺炎, 入院后逐渐出现神经系统症状 (肌张力减弱、原始反射减弱), 至入院后 11 d 才确诊 MMA。MMA 大多以非特异性症状起病, 可表现为神经系统、眼、血管、皮肤、肾脏、血液系统等多个脏器和系统损害, 新生儿期多表现为喂养困难、气促、嗜睡、惊厥等, 早期易被误诊为新生儿败血症、新生儿缺氧缺血性脑病等疾病。cblF 型患儿在新生儿期可出现口腔炎、肌张力低下和面部畸形, 部分有血细胞形态异常。mut0 型患儿比其他类型出现症状更早, 新生儿期发病者多为 mut0 型, 起病较早, 多在 1 周内出现, 起病急骤, 病死率极高^[3]。新生儿早期起病者多为重型, 多由于变位酶缺陷引起, 预后差^[4]。

MMA 实验室检查无特异性, 可表现为大细胞贫血、肝功能异常、高氨血症、代谢性酸中毒、乳酸升高、粒细胞减少等。头颅 CT 或 MRI 可表现为基底节区异常、大脑皮层萎缩、脑室扩张、侧脑室旁白质异常等。该患儿实验室检查有代谢性酸中毒、乳酸升高, 肝肾功能、血液系统等无异常, 头颅影像学检查正常, 也可能与发病早期有关。MMA 诊断分为三个层次: 即代谢物水平、酶蛋白水平、DNA 水平^[5]。色谱、质谱技术 (GC/MS) 可以同时检测一个尿液样品的多种复合物, 可快速检出遗传代谢病^[6-7]。测定缺陷酶活性是确诊的依据。基因检测是分型的可靠依据, 同时可明确父母携带的突变, 为下一次妊娠的产前诊断提供依据。该患儿父母为致病基因的携带者, 其自身并不发病, 患儿 MMAB 基因发生 2 个杂合子突变 (分别来自父母), 可能是导致其发病的原因, 根据基因结果, 本病例考虑为 cblB。

MMA 的治疗在急性期应以补液、纠正酸中毒为主, 若持续高氨血症, 可进行腹膜或血液透析。维生素 B₁₂ 有效型应长期给予维生素 B₁₂ 维持治疗, 维生素 B₁₂ 无效型则以特殊饮食治疗为主, 即限制天然蛋白质的摄入, 给予去除异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、苏氨酸的特殊配方奶粉喂养。该患儿予特殊奶粉以及维生素 B₁₂ 治疗后症状缓解, 但遗憾的是因家长原因未能坚持治

疗。MMA 的预后取决于其分型、是否早期诊断和治疗。维生素 B₁₂ 有效型预后较好, 其中 cblA 型预后最好, 维生素 B₁₂ 无效型预后不佳, mut0 型预后最差。早期诊断、治疗可有效地改善 MMA 的预后^[8], 刘玉鹏等^[9]研究发现在新生儿期筛查即发现的病例经治疗后智力发育未受损害, 而其余的患儿虽经治疗也仍遗留不同程度的智力、运动障碍。

临床工作中, 由于 MMA 临床表现无特异性, 故对表现为喂养困难、反应差、不明原因呕吐、代谢性酸中毒、惊厥等, 尤其是有可疑阳性家族史的患儿, 均应考虑本病的可能, 早期做串联质谱以及尿气相色谱检查以确诊, 甚至只要母亲有异常孕产史, 即使新生儿无症状, 亦应早期筛查, 一旦诊断应积极治疗以提高生存率、减轻神经系统后遗症。该患儿父母均为基因携带者, 有二分之一的概率将致病基因遗传给下一代, 如再次妊娠应进行产前诊断。

参考文献:

- [1] Dobson CM, Wai T, Leclerc D, et al. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B₁₂ responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(24): 15554-15559.
- [2] Watkins D, Matiaszuk N, Rosenblatt DS. Complementation studies in the cblA class of inborn error of cobalamin metabolism: Evidence for interallelic complementation and for a new complementation class (cblH) [J]. J Med Genet, 2000, 37(7): 510-513.
- [3] Tu WJ. Methylmalonic acidemia in mainland China [J]. Ann Nutr Metab, 2011, 58(4): 281.
- [4] 姚岭松, 肖志辉, 汪清. 新生儿甲基丙二酸血症一例 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 146-147.
- [5] 庄太凤, 马建荣, 温春玲, 等. 高危新生儿遗传代谢病临床病因学分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(1): 22-26.
- [6] Wajner W, Coelho Dde M, Ingrassia R, et al. Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC-MS analysis in Brazil: fifteen-year experience [J]. Clin Chim Acta, 2009, 400(1-2): 77-81.
- [7] Nakagawa K, Kawana S, Hasegawa Y, et al. Simplified method for the chemical diagnosis of organic aciduria using GC/MS [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(13-14): 942-948.
- [8] 殷星, 贾天明, 张晓莉, 等. 甲基丙二酸血症 16 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(8): 596-598.
- [9] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 早发型甲基丙二酸尿症 160 例新生儿期异常表现 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 410-414.

收稿日期: 2014-09-12; 修回日期: 2014-09-28