

· 临床经验 ·

佛山市新生儿期遗传代谢缺陷病的 选择性筛查—附 5 例临床分析

高平明¹,戴怡蓥¹,贾德勤¹,黄建伟²,张水堂³,钟向明⁴

(1. 佛山市妇幼保健院新生儿科; 2. 佛山市顺德区妇幼保健院; 3. 佛山市南海区妇幼保健院;
4. 佛山市三水区妇幼保健院, 广东 佛山 528000)

[中图分类号] R722 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2007)06-0605-03

遗传代谢缺陷病(inborn errors of metabolism, IEM)是遗传性生化代谢缺陷的总称。指基因突变引起酶缺陷、细胞膜功能异常或受体缺陷,从而导致机体生化代谢紊乱,造成中间或旁路代谢产物蓄积,或终末代谢产物缺乏,引起一系列临床症状的一组疾病。IEM 已逐渐成为新生儿科医生关注的重要课题之一。但由于新生儿期 IEM 缺乏特异性临床症状、部分新生儿科医生对 IEM 认识不足、IEM 相关知识在广大基层医院普及不够、IEM 筛查网络不健全等原因,使我国大多数新生儿期 IEM 得不到及时正确的诊断和治疗,导致严重神经系统后遗症和“原因不明”的新生儿死亡。现将本地区自 2002 年 8 月以来开展 IEM 选择性筛查的情况总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2002 年 8 月 1 日至 2007 年 3 月 30 日佛山市 4 家医院新生儿科住院病人共 11 087 例,对 IEM 可疑对象 126 例做选择性筛查,其中男 70 例,女 56 例,入院日龄 19 h 至 27 d,孕周 35~43 周,出生体重 1 970~4 302 g。入院时疾病诊断(以第一诊断为标准):新生儿高胆红素血症(22 例)、新生儿抽搐原因待查(21 例)、新生儿呼吸困难原因待查(16 例)、新生儿肺炎(15 例)、新生儿败血症(14 例)、新生儿肝脏肿大原因待查(10 例)、新生儿肌张力低下原因待查(9 例)、新生儿代谢性酸中毒(8 例)、高危儿(7 例)、新生儿心力衰竭(4 例)。

1.2 对象选择

符合下列条件者作为 IEM 选择性筛查对象:①

母亲有多次自然流产史;②同样的症状曾出现在(堂、表)兄弟或姐妹身上;③疾病间断发作,症状比预料的严重;④临床表现类似感染,但无器官受累;⑤不明原因的神经系统症状;⑥不明原因的肌张力低下;⑦不明原因的肝脏肿大;⑧不明原因的呼吸困难、代谢性酸中毒;⑨按常规思路治疗疾病但收效甚微;⑩发生原因不明的致命疾病^[1,2]。符合以上条件之一,在家属知情同意的前提下即可做 IEM 选择性筛查。

1.3 方法及步骤

从临床调查、一般检查、特异性生化分析及病理学检查等方面逐步进行筛查与诊断。临床调查主要内容是父母是否近亲婚配,同胞有无不明原因的病史如“脑病”、“败血症”、“新生儿猝死综合征”、“婴儿猝死综合征”,家族性疾病如进行性神经系统病变及营养不良,母亲多次自然流产史,(堂、表)兄弟或姐妹有无遗传性疾病或类似症状。一般检查包括血、尿常规化验、肝肾功能、血清电解质、心肌酶谱、血糖、血气分析、血氨、乳酸、酮体、头颅 CT 等。留取血、尿、肌肉组织标本送广州市儿童医院内分泌代谢实验室,同济医学院遗传代谢病诊断中心,同济医学院病理学教研室做特异性生化分析及病理学检查。方法为气相色谱-质谱分析,电镜观查等。

2 结果

2.1 筛查结果

住院新生儿 11 087 例,其中 IEM 高危儿 126 例(1.14%)做选择性筛查,共发现 IEM 5 例,占选择性筛查病例的 3.97%,其中丙酸血症、甲基丙二酸

[收稿日期]2007-07-11;[修回日期]2007-07-30
[基金项目]广东省佛山市科技局重点攻关资助项目(编号:03080101)
[作者简介]高平明,男,硕士研究生,副主任医师。主攻方向:新生儿疾病。

血症、戊二酸尿症、尿素循环障碍、线粒体肌病各 1 例。

2.2 临床资料

例 1,男,第 2 胎第 1 产,孕 38⁺³周,生后 4 d,因呼吸困难 10 min 入院,第 1 胎孕 3 月时自然流产,以后其母 10 年未孕。入院时呈深大呼吸,呼吸 84 次/min,血气分析 pH 7.286,PCO₂ 14.3 mmHg, PO₂ 94.6 mmHg, BE-ECF - 19.9 mmol/L, BE-B - 16.2 mmol/L,HCO₃⁻ 6.9 mmol/L,血氨 407 μmol/L,尿酮体(+ + +)。尿 GC/MS 分析符合丙酸尿症。给予限制蛋白质饮食,供给能量及大剂量维生素,纠正酸中毒,维生素 B₁₂、左旋肉碱 400 mg 等处理,入院后 13 h 患儿呼吸 46 次/min,精神、反应好转,无呻吟,血气分析:pH 7.46, PCO₂ 30 mmHg,PO₂ 94.3 mmHg, BE-ECF - 2.5 mmol/L, BE-B - 1.0 mmol/L,HCO₃⁻ 21.5 mmol/L。住院 13 d 临床治愈出院。后因家属放弃治疗,2 月再次发作时死亡。

例 2,患儿,女,生后 12 d,因呻吟、吃奶差 12 h 入院。第 2 胎第 2 产,胎龄 39⁺³周。第 1 胎生后 7 d 因新生儿“脐炎”治疗无效死亡。呼吸 60 次/min ,血气分析:pH 7.242, PCO₂ mmHg 13.7, PO₂ 92.8 mmHg, BE-ECF - 21.6 mmol/L, BE-B - 18.2 mmol/L, HCO₃⁻ 6.0 mmol/L,血氨 297.4 μmol/L,尿酮体 + + + + ,尿 GC-MS 分析符合甲基丙二酸尿症。限制蛋白质饮食,供给能量及大剂量维生素,纠正酸中毒,维生素 B₁₂ 1 mg 、左旋肉碱等处理,入院后 13 h 患儿呼吸 46 次/min,精神、反应好转,无呻吟,血气分析:pH 7.46, PCO₂ 30 mmHg, PO₂ 94.3 mmHg, BE-ECF - 2.5 mmol/L, BE-B - 1.0 mmol/L, HCO₃⁻

21.5 mmol/L,第 4 天血氨 25.9 μmol/L,尿酮体 阴性。住院 9 d 临床治愈出院,继续饮食疗法、口服维生素 B₁₂,长期随访。2 岁时因反复发作放弃治疗死亡。

例 3,男,3 d,孕 40⁺¹周,唇周及肢端发绀 1 h 入院,反复出现四肢抽动,肌张力低下,血气分析:pH 7.30, PCO₂ 53 mmHg, PO₂ 40.3 mmHg, BE-ECF - 8.1 mmol/L, BE-B - 6.7 mmol/L, 血氨 33.6 μmol/L,B 超提示单心房、CT 提示脑萎缩,尿 GC-MS 分析符合戊二酸尿症,经对症、支持疗法症状控制,要求自动出院后失访。

例 4,男,3 h,孕 37⁺⁴周,呼吸困难、四肢抽动 30 min 入院,呼吸 116 次/min,频繁呕吐及四肢抽动。血气分析:pH 7.525, PCO₂ mmHg 9.06, PO₂ 68.5 mmHg, BE-ECF - 23.1 mmol/L, BE-B - 18.7 mmol/L,血氨 562.6 μmol/L,尿酮体 + + ,尿 GC-MS 分析符合尿素循环障碍。严重呕吐、过度换气、惊厥和昏迷抢救无效第 7 天死亡。

例 5,男,16 d,孕 39⁺⁶周,2 胎第 2 产,因肌力低下 2 d 入院,第 1 胎 1 岁不明原因死亡。体查四肢肌张力明显低下,肝脏右锁骨中线肋下 4.0 cm,住院期间出现心力衰竭,尿 GC-MS 分析考虑线粒体代谢障碍,取肌肉组织电镜观察报告符合线粒体肌病,住院 10 d 病情稳定出院。后因为反复“肺炎、心力衰竭”到多家三甲医院住院,也考虑线粒体肌病,现患儿 4 岁,随访中。

2.3 5 例 IEM 患儿主要临床表现及一般检查及特异性检查

结果见表 1,2。

表 1 5 例 IEM 患儿主要临床表现

诊断	家族史	呼吸困难	神经系统表现	肌张力异常	肝脏肿大	呕吐
丙酸血症	母亲 3 次自然流产史	+++	-	-	-	+
甲基丙二酸血症	第 1 胎生后 7 天不明原因死亡	+++	-	-	-	+
戊二酸血症 I 型	-	-	++	+	-	+
尿素循环障碍	-	+++	+++	-	-	+++
线粒体呼吸链疾病(线粒体肌病)	第 1 胎 1 岁死亡,原因不祥	-	+	+++	++	-

表 2 5 例 IEM 一般检查及特异性检查

诊断	血气分析	血生化检查	血氨	CT	气相色谱质谱分析	电镜观察
丙酸血症	代谢性酸中毒	-	+++	-	符合丙酸血症	-
甲基丙二酸血症	代谢性酸中毒	-	+++	-	符合甲基丙二酸血症	-
戊二酸血症 I 型	代谢性酸中毒	-	-	脑萎缩	符合戊二酸血症	-
尿素循环障碍	呼吸性碱中毒	-	+++	-	符合尿素循环障碍	-
线粒体呼吸链疾病(线粒体肌病)	-	高乳酸	-	-	考虑线粒体代谢障碍	符合线粒体肌病

3 讨论

随着新生儿诊断治疗水平的提高,气相色谱-质谱法、串联质谱法等高技术手段应用于临床,IEM在围产医学特别是危重新生儿和新生儿死亡中的地位日趋重要,IEM单个疾病发病少,但作为1组疾病发病率并不低。这类疾病半数以上在新生儿期发病,其中部分疾病获得满意治疗效果^[2]。在新生儿重症监护病房(NICU),对一些不易诊断的危重患儿,IEM几乎是常见的鉴别诊断之一。对于新生儿科医生来讲,掌握IEM的急危重症表现十分重要^[3]。本市4间医院自2002年8月开始IEM选择性筛查,发现5例IEM,占全部检测病例的3.97%,检出率低于文献报道^[4~6]。可能原因为新生儿期IEM症状不典型、轻型IEM在新生儿期尚未发生代谢危象、标本的留取时机不在IEM代谢紊乱发作期、部分IEM患儿漏诊等。

新生儿期IEM往往是人体代谢途径中某些酶的严重缺陷所致,其临床表现特异性不强。本文5例IEM主要表现为:病史异常3例(2例同胞不明原因死亡、1例母亲3次自然流产史),呼吸困难(过度换气)3例,神经系统表现3例(嗜睡、惊厥、昏迷、头围大),不同程度的呕吐4例,肌张力低下2例,肝肿大1例。出现以上临床表现,特别是不能用合理原因解释时,应做血气分析、血氨、血乳酸、CT等检测并同时取标本送气相色谱-质谱分析、电镜观察。最后诊断往往需要结合临床表现、症状、体征、CT、气相色谱-质谱分析、电镜观察及其他实验室检查综合分析才能作出。尽早处理新生儿期IEM代谢危象十分重要,应在等待结果的同时进行,主要包括密切的监护措施和必要的生命支持,停止摄入外源性蛋白质和适当的营养物质供给,排除毒性代谢产物,针对性的药物治疗如肉碱、维生素类辅助因子等。新生儿期发病的IEM多数较为严重,及早处理有利于改善预后。由于IEM需要终身治疗,容易反复发作,家属对疾病的认识程度不够、巨大的经济负担等

因素是导致本组疾病预后不良的重要原因之一。

在我国绝大多数医院不具备开展特异性生化检测、电镜观察、基因学分析的条件。利用滤纸片法和高危筛查诊断协作网络使每间医院都能开展IEM的远程诊断。在基层医院,利用现有资源,寻求遗传代谢疾病诊断中心的协作和指导,早期发现、正确诊断并及时处理先证者,适合我国国情。IEM的正确诊断使部分“原因不明”围产儿死亡找到明确的原因,可以避免一些医疗纠纷;有利于挽救部分患儿的生命,减少严重残疾的发生;对开展遗传咨询、产前诊断、优生优育有积极意义^[7,8]。

(致谢:感谢华中科技大学同济医学院遗传代谢疾病诊断中心罗小平教授和魏虹老师,广州市儿童医院遗传代谢内分泌科刘丽教授的指导)

[参 考 文 献]

- [1] Fu X, Iga M, Kinura M, Yamaguchi S. Simplified screening for organic acidemia using GC/MS and dried urine filter paper. A study on neonatal mass screening [J]. Early Hum Dev, 2000, 58(1): 41-55.
- [2] Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview [J]. Semin Neonatal, 2002, 7(1): 3-7.
- [3] 封志纯. 先天性代谢缺陷所致新生儿急危重症[J]. 小儿急救医学, 2005, 12(4): 327-329.
- [4] 罗小平, 王慕逊, 魏虹, 梁雁, 王宏伟, 林汉华. 尿滤纸片法气相色谱-质谱分析技术在遗传代谢病高危筛查诊断中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(4): 245-248.
- [5] 宋元宗, 张霆, 张春花, 王自能. 尿素酶预处理-气相色谱-质谱法选择性筛查遗传代谢病高危患儿327例初步研究[J]. 实用儿科杂志 2005, 20(2): 142-143.
- [6] 许克铭, 王立文, 蔡虹, 陈倩, 张春花, 松本勇. 气相色谱-质谱法对高危婴幼儿遗传代谢疾病筛查的研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(9): 515-517.
- [7] 罗小平, 李霞. 遗传代谢性疾病的临床诊治进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2006, 21(4): 249-251.
- [8] 宋元宗, 方素珍, 封志纯, 王自能. 尿素酶预处理气相色谱质谱法在多种羧化酶缺陷病诊断治疗中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(2): 128-129.

(本文编辑:吉耕中)