

新生儿枫糖尿病 1 例报告

凌雅, 钱燕, 彭秀兰, 王凯, 高洁锦, 徐爱琴

(温州医学院附属第一医院新生儿科, 浙江 温州 325000)

[中图分类号] R725.8 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)11-0945-02

患儿,女,11 d,因少动、少吃4 d入院。患儿系第2胎第1产,胎龄40周,出生体重3 200 g,出生无窒息,Apgar评分不详,羊水清,胎盘及脐带正常。母孕3月时有阴道出血史,曾予保胎治疗。第1胎孕2月时自然流产。父母非近亲结婚。患儿生后第7天无明显诱因下出现少动、少吃,体温正常,无抽搐,二便正常。入院体检:体温37.4℃,脉搏120次/分,呼吸30次/分,体重2 900 g,头围35 cm,面色苍灰,反应差,哭声低弱,前囟平坦,颅缝无分离,双瞳孔等大等圆,3.0 mm,光反射存在。心肺听诊正常,腹平软,肝脾肋下未及,脐部渗液,脐轮红,四肢活动少,肌张力低下,拥抱及握持反射减弱。实验室检查显示血常规:白细胞 $13.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.56,血红蛋白165 g/L;血糖:4.3 mmol/L;血气分析:pH 7.38,PaO₂ 157 mmHg,PaCO₂ 27 mmHg,BE -7.3 mmol/L,HCO₃⁻ 15.7 mmol/L,C-反应蛋白<3.0 mg/L;血生化检查:血钠131 mmol/L,血氯94 mmol/L;尿常规:白细胞(+),红细胞(+).入院诊断:①脐炎;②喂养不当;③新生儿败血症可能。入院后即予鼻饲稀释配方乳、第三代头孢菌素抗感染等治疗。入院当天出现四肢舞动,肌张力增高,拒奶。腰椎穿刺脑脊液检查正常。入院第2天发现尿有烧焦糖味,神志转朦胧,肌张力低下。第4天出现昏迷、反复呼吸暂停。予呼吸机机械通气,患儿头围逐渐增大至36.5 cm,前囟隆起,四肢肌张力低下,查血氨90 μmol/L(正常值9~33 μmol/L),血乳酸2.5 μmol/L(正常值0.7~2.1 μmol/L),考虑遗传性代谢病可能,予停鼻饲配方乳、降颅压、大剂量复合维生素B等治疗。入院第8天患儿家属放弃治疗,自动出院。住院期间头颅B超未见异常,头颅CT脑实质未见明显异常密度影,两侧脑室对称,所见脑沟、池显示正常,中线结构未见明显移位,第四

脑室居中。染色体(G带)检查:46,XX;用“滤纸片法”将采集的足跟血标本寄“上海交通大学附属新华医院内分泌研究室”进行血串联质谱(MS/MS)分析,结果示缬氨酸(Val)358 μmol/L(正常均值60~250 μmol/L),亮氨酸(Leu)2 398 μmol/L(正常均值50~300 μmol/L),Met/Leu:0.01(正常值0.1~0.4);Leu/Phe:31.8(正常值1.6~5.5);提示枫糖尿病(maple syrup urine disease,MSUD)。家属拒绝再入院治疗。

讨论:MSUD为氨基酸代谢病的一种,又称支链酮酸尿症。是由分支酮酸脱氢酶(branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase, BCKDH)缺陷导致Leu、Ile、Val 3种支链氨基酸的酮酸衍生物氧化脱羧作用受阻所致,使体内BCAA及BCKA异常增高,因其尿具有特殊的烧焦枫糖气味而得名,是一种常染色体隐性遗传病,1954年Menkes等首次报道。其临床特点是有大量支链氨基酸及其相应酮酸衍生物在体内蓄积,产生严重的代谢异常,特别对脑有毒性作用,如抑制髓鞘生成,干扰脑内蛋白合成,抑制神经递质功能和酶的活性等,使发育中的脑组织受到损害。

MSUD诊断困难,新生儿MSUD发病初期在临床上常出现精神不好、拒食、呕吐等非特异性的症状,极易误诊为败血症。根据本病例,该患儿开奶后出现“少动、少吃”,脑损伤症状进行性加重,尿有烧焦糖味,其母有自然流产及保胎史,结合血氨高、血MS/MS分析结果,符合MSUD的诊断要点^[1],国内亦有报道通过尿气相色谱-质谱(GS/MS)分析确诊MSUD^[2]。而血常规及C-反应蛋白均正常,败血症可以排除。遗传代谢病患儿可继发败血症,因此,即使出现败血症时也不能排除遗传代谢病的可能^[3],二者临床表现有相似之处,又有可能同时存在,故鉴

[收稿日期]2009-03-09;[修回日期]2009-04-01

[作者简介]凌雅,女,大学,住院医师。主攻方向:新生儿疾病。

别诊断应慎重。根据本例患儿临床症状和体征,发病早,病情重,血 MS/MS 分析提示血 Leu 明显增高, Val 增高, Leu 较其他明显增高,在分型上符合经典型 MSUD^[4]。MSUD 患者头颅 CT 可见脑髓质密度减低和脱髓鞘改变的表现,而该病人生后第 9 天头颅 CT 无异常表现,考虑系发病时间早,病程短,未显示中枢神经系统髓鞘发育障碍的慢性病理改变等有关,但是头颅 CT 对脱髓鞘病变的检出率不高,如果作 MRI 检查将更有助于临床分析。

目前对 MSUD 的治疗以低支链氨基酸饮食、维生素 B1 及对症支持治疗为主,国外有个例报道通过透析和合理的饮食控制能逆转 MSUD 患儿因支链氨基酸蓄积损伤中枢神经所导致的听力丧失^[5],亦有人认为长期坚持低支链氨基酸饮食和原位肝移植是控制血浆中支链氨基酸水平及缓和神经损伤的有效手段^[6]。但是,目前尚无有效的根治手段,需要临床进一步探讨研究,有报道已成功研制出经典型和间歇型 MSUD 的小鼠模型来进行基因疗法和细胞疗法的研究^[7],相信基因疗法将是现阶段研究 MSUD 治疗手段的重点。

由于 MSUD 属于常染色体隐性遗传,下一胎再出现率高,有报道认为测定羊水细胞的 BCKDH 活性可在产前作出诊断^[1],因此对于有自然流产、保胎、生后夭折儿等不良妊娠史的孕妇做好产前咨询与检查尤为重要。由于该病发病率较低,国外统计发病率为 1/12 万 ~ 1/50 万不等^[1],国内仅报道 10 余例,人们对其认识不足,所以易漏诊或误诊,错过最佳治疗时机。经典型 MSUD 患儿病情严重,发展迅速,若不及时治疗多在出生后几周内死亡,即使存活

多遗留神经系统异常后遗症;有报道甚至发现 MSUD 患儿与癌症关系较正常儿密切^[8]。因此,通过对 MSUD 在新生儿期临床特点的认识以及高危因素的了解,及早进行产前和高危儿筛查,对胎儿和临床尚未出现异常的新生儿及时干预,可改善预后,对降低婴幼儿死亡率、提高生活质量具有重要意义,有利于优生优育。

[参 考 文 献]

- [1] 郭建峰,张芳,王凤秀. 枫糖尿病 1 例[J]. 临床荟萃, 2007, 22(17):1279.
- [2] 黄玉春,张春花,李茹琴,庄兰春,程宪,郭惟. 先天性遗传代谢病的早期诊断[J]. 中国新生儿科杂志, 2005, 20(3):101-103.
- [3] 李茹琴,黄玉春,郑洁. 枫糖尿病一例[J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9(2):142-143.
- [4] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2003, 896-899.
- [5] Spankovich, Lustig LK. Restoration of brain stem auditory-evoked potential in maple syrup urine disease[M]. Otol Neurotol, 2007, 28(4):566-569.
- [6] Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism[J]. J Nutr, 2006, 136(1):243S-249S.
- [7] Homanics GE, Skvorak K, Ferguson C, Watkins S, Paul SH. Production and characterization of murine models of classic and intermediate maple syrup urine disease[J]. BMC Med Genet, 2006, 31(7):33.
- [8] Packman W, Henderson SL, Mehta I, Ronen R, Danner D, Chertman B, et al. Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease [J]. J Genet Couns, 2007, 16(6):799-809.

(本文编辑:王庆红)