

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷症头颅影像学及脑功能监测:1例报告

罗芳 陈正 马晓路 吴秀静 施丽萍 杜立中

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护病房,浙江 杭州 310003)

[中图分类号] R589 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)02-0165-03

患儿,男,7 d,因少吃少哭少动2 d,抽搐1 d入院。系第5胎第2产,孕41⁺¹周剖宫产出生。出生体重3600 g,1 min、5 min Apgar评分均为10分。生后吃奶好,生后3 d因出现哭吵不安、激惹及下颌抖动等神经系统兴奋表现,在当地医院曾行头颅CT检查发现双侧额、颞、顶叶均为对称性低密度改变。患儿胞兄1年前足月平产,生后不久出现同该患儿类似症状,并于生后10 d不明原因死亡。入院查体:T 36.5℃,P 110次/分,R 56次/分,BP 88/51 mmHg。反应差,疼痛刺激后无哭声,皮肤中度黄染。前囟平,双侧瞳孔等大等圆,光反射灵敏,呼吸平稳,双肺呼吸音粗,无罗音,心音正常。腹软,肝脾无肿大。四肢肌张力高,原始反射低下。血生化提示高未结合胆红素血症(总胆红素:281.9 μmol/L,直接胆红素7.9 μmol/L),谷丙转氨酶及谷草转氨酶正常,肌酐及尿素氮正常。入院后第3天、5天复查血生化示谷丙转氨酶上升,分别为73 U/L及216 U/L,肌酐上升,分别为102 μmol/L及147.8 μmol/L,脑脊液常规、生化检查无异常。甲状腺功能以及TORCH正常。多次血气分析均提示代谢性酸中毒:BE波动在-3.9 mmol/L~-8.3 mmol/L,Lac波动在3.5 mmol/L~12.7 mmol/L。凝血谱检查提示PT、APTT延长,血氨增高(>715 μmol/L)。心肺X线检查无异常。头颅B超提示脑实质回声模糊,结构欠清,侧脑室纤细,左侧脉络丛增粗。头颅CT提示脑白质密度减低,CT值约11~15 HU(图1)。头颅MRI提示灰白质境界混浊,双侧基底节及丘脑信号呈短T1短T2改变,T1相双侧内

囊后肢高信号不明显(图1)。24 h脑功能监测:①振幅整合脑电图(aEEG)提示波幅低值低于5 μV,缺乏睡眠觉醒周期,可见反复发作的癫痫波,24 h内发作超过30次,最长一次达20 min;②爆发(burst)在监测的前8 h持续存在;③爆发间期(inter-burst interval)最长可超过100 s;④抑制(suppression)在监测的开始时段持续抑制长达2 h,后出现间断抑制;⑤包络(envelope)清晰显示每次癫痫发作的波幅和持续时间;⑥光谱边缘(spectrum edge)显示该患儿能量主要处于α和β频段,尤其在监测后期,主要能量均处于β频段。见图2。

血串联质谱检测提示多种氨基酸升高,如谷氨酰胺、丙氨酸、赖氨酸和蛋氨酸分别为239.4 μmol/L(参考值12~126 μmol/L)、903.3 μmol/L(参考值34~418 μmol/L)、248.0 μmol/L(参考值4.3~72.8 μmol/L)和114.9 μmol/L(参考值8~40 μmol/L),而瓜氨酸下降,水平为2.04 μmol/L(参考值2.79~15 μmol/L)。尿液气相色谱-质谱法(GC-MS)检测提示乳清酸明显增高,乳酸、酮体、苹果酸和4-羟基苯乳酸轻度升高。结合临床以及血氨值,诊断为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)。

患儿入院后四肢抽动频繁,之后抽搐渐消失,抑制状,抽泣样中枢性呼吸形式出现,瞳孔光反射消失,予以气管插管人工呼吸机辅助通气。入院后第5天患儿自主呼吸仍不能恢复,家长放弃治疗后患儿死亡。

[收稿日期]2010-05-12;[修回日期]2010-06-13
[作者简介]罗芳,女,博士,主治医师。

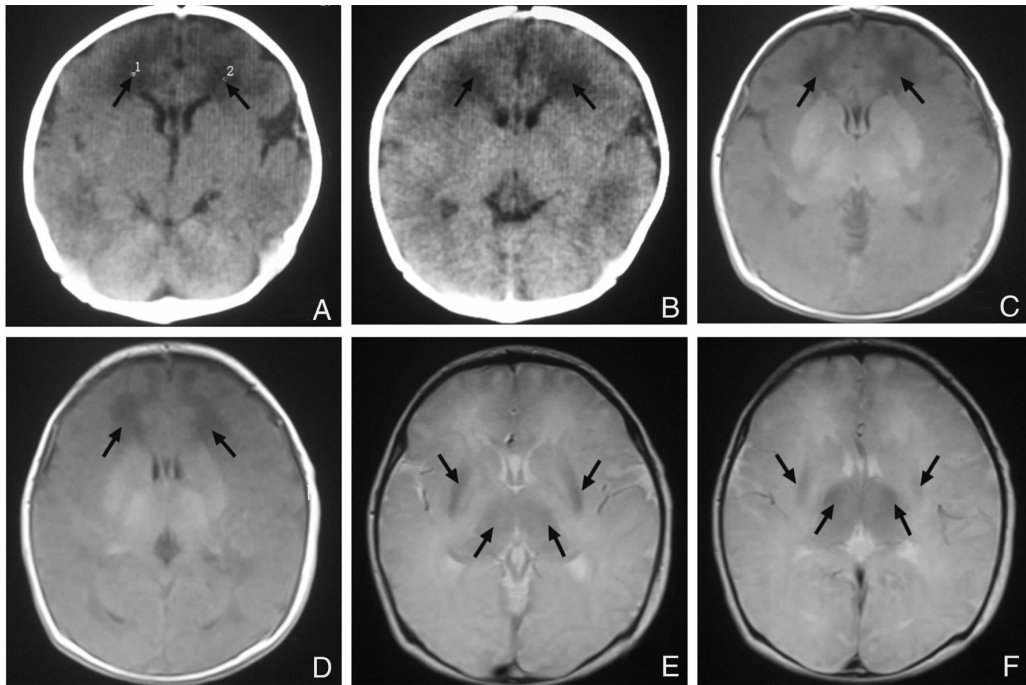


图 1 患儿头颅 CT 以及 MRI 改变 A、B: 头颅 CT 提示脑白质密度减低,图 A CT 值所标志的 1、2 处 CT 值为 11 Hu; C、D: 头颅 MRI T1 相,箭头示双侧额叶白质对称性长 T1 低信号病灶; E、F: 头颅 MRI T2 相,提示灰白质境界混浊,箭头示双侧基底核团及丘脑呈对称性短 T2 低信号病灶。

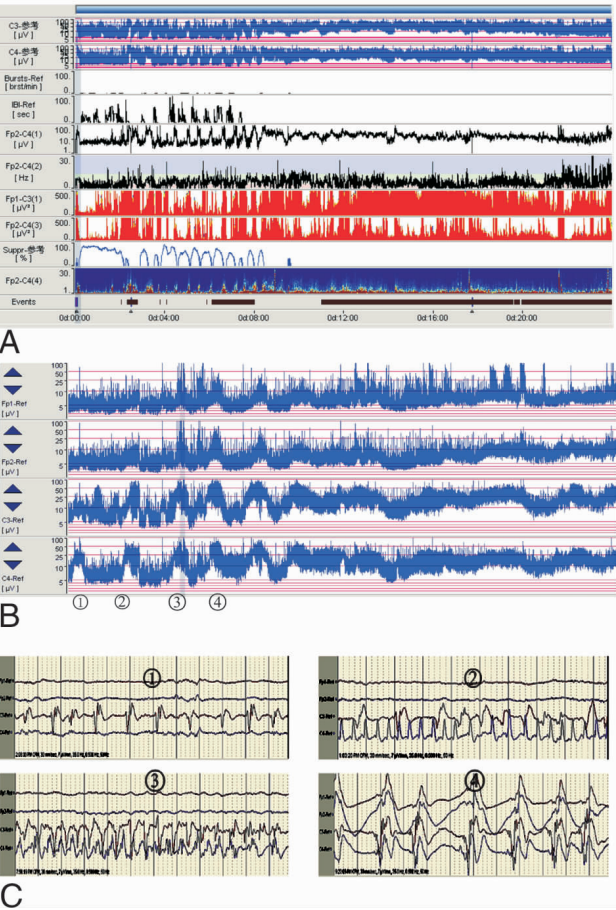


图 2 24 h 脑功能监测 A: 脑功能监测 24 h 整体趋势图,记录 aEEG,爆发,爆发间期,包络,90% 光谱边缘,绝对波段功率,抑制,相对波段功率; B: 截取 2 h FP1、FP2、C3、C4-REF 的 aEEG; C: 针对于图 B 的不同时间点的常规脑电图改变。

讨论: 尿素循环障碍 (urea cycle disorders, UCDs) 是一组由于先天酶缺陷引发的以高血氨为特征的代谢性疾病。尿素循环中任何一种酶的缺陷即可发生 UCDs。每年 UCDs 新生儿发病率约为 1/30000 活产婴儿^[1],其中以 OTCD 最多见,占 50% 以上^[2]。发病时间和严重程度根据尿素循环中酶缺乏的程度不同而不同。部分性酶缺乏时,多在生后数月或更晚些起病;完全性酶缺陷的症状严重,起病早,新生儿期即出现暴发性高氨血症的表现,这些患儿出生时往往正常,摄食后开始嗜睡、拒乳、呕吐。随血氨浓度增高出现惊厥、昏迷,进行性脑干功能减弱,颅内压增高,多在早期死亡。本例患儿在生后有正常摄食过程,生后第 5 天出现少吃少哭少动,第 6 天出现抽搐,第 7~8 天出现中枢性呼吸功能衰竭,病情进行性加重,早期死亡。根据患儿胞兄类似症状,患儿明显高氨血症,血串联质谱提示多种氨基酸水平增高而血浆瓜氨酸水平降低,尿 GC-MS 提示尿乳清酸明显增高,参考宋元宗等^[3]考虑诊断为 OTCD。

UCDs 导致的头颅影像学改变,可见散在个例报道。Takanashi 等^[4]报道 3 例新生儿期发病的 UCDs(一对氨甲酰磷酸合成酶缺乏的姐妹和一 OTCD 的男性患儿),三者 MR 检查存在一致的特异性:受累的均是双侧豆状核及岛叶沟回以及近

Rolandic区,在该区域 T1 相呈高信号改变;T2 相则在尾状核头部,壳核的中部以及岛叶和 Rolandic 区的交界区的白质高信号改变,苍白球区显示等信号或低信号,并认为这样的 MR 改变可以为临床提供较早的诊断线索。Bindu 等^[5]报道 3 例不同病因(包括瓜氨酸血症,肝性脑病,近端尿素循环障碍)导致的急性高氨血症的 MR 改变,类似于前者报道,但范围更为广泛,呈现弥漫性皮质信号变化和全脑肿胀。本文报道患儿 MR 改变类似Takanashi 等^[4]的报道,豆状核以及丘脑类似上述信号改变,并有灰白质水肿,但未见到岛叶以及近Rolandic 区的信号改变。推测可能原因与病情的严重程度以及在病程的不同时期进行影像学检查有关。神经病理学的研究发现在 UCDs 患者中发生不可逆的病理损害包括脑萎缩,脑室扩大,髓鞘化延迟以及呈现阿尔茨海默Ⅱ型星形胶质细胞的外观,瘢痕性脑回形成,以及皮质海绵样变性,灰白质交界处、深部灰质核团,包括基底神经节和丘脑受损等多种形式^[6],可以解释上述 UCDs 患者的 MR 的相对特异性表现。

UCDs 常规脑电图可见于个案报道,而 aEEG 用于监测此类患儿的脑功能尚无文献。UCDs 常规脑电图多呈非特异性弥漫性脑病改变,包括多灶性棘尖波放电、反复发作性电活动、异常低压快速活动、以及类似于复杂的部分性发作的脑电图改变^[7,9]。本文采用 NicoletOne™ Monitor 模块化神经电生理体系进行多项脑功能指标的监测,包括 aEEG、爆发、爆发间期、包络、90% 光谱边缘、绝对波段功率、抑制、相对波段功率以及常规脑电图等。正常足月儿在生后 2 d 之后的 aEEG 改变应该是波幅提示有睡眠/觉醒周期变化,脑电活动主波幅上界超过 10 μ V,下界超过 5 μ V,平均超过 25 μ V 左右^[10],该患儿 aEEG 轨迹明显异常,部分波幅低值低于 5 μ V,呈非连续性背景节律,缺乏睡眠觉醒周期,并可以见到反复发作的癫痫样波;爆发间期为两次爆发之间的时间,在足月新生儿爆发间期通常小于 6 s,如大于 13 s,常常提示脑功能不良,大于 30 s 提示预后不良。该患儿爆发间期最长达到 100 s,提示监测时段脑功能严重受损^[10]。样本包络趋势图在显示痫样放电上抗干扰性强^[11],在该患儿监测过程中可以清晰看到每次痫样放电的波幅和持续时间;正常足月儿频谱应分布在 δ 或 θ 频段,该患儿频谱边界多分布在 α 和 β 频段。另与之对应的常规脑电图可见到反复发作的多灶性棘尖波发放,以 C3、

C4 导联为主,部分累积 FP1、FP2 导联。以上多项指标提示该患儿在监测时段脑功能严重受损。

目前,aEEG 监测新生儿缺氧缺血性脑损伤已经展开深入研究,并用于指导和评价亚低温治疗的疗效以及缺氧缺血性患者的预后^[12-13]。在代谢性脑病则鲜有研究。通过对该病例进行床旁脑功能监测,发现 aEEG 可直接反映脑功能的动态变化,为临床提供潜在有力的信息。针对于 UCDs 患儿,如 MRI 有上述信号改变而 aEEG 监测提示脑功能恶化进展将有利于临床医师做出早期诊断并积极治疗,减少死亡率,改善预后。

[参 考 文 献]

[1] Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease[M]. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 1909-1963.

[2] Nagata N, Matsuda I, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K, et al. Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 2. Neurological outcome in forty-nine Japanese patients with urea cycle enzymopathies[J]. Am J Med Genet, 1991, 15,40(4): 477-481.

[3] 宋元宗,郝虎,柳国胜,肖昕,王自能. 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷症尿液标志物的气相色谱-质谱法分析[J]. 基础医学与临床,2007, 27(7): 811-814.

[4] Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, Weisiger K, Zlatunich CO, Mudge C, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24(6): 1184-1187.

[5] Bindu PS, Sinha S, Taly AB, Christopher R, Kovoor JM. Cranial MRI in acute hyperammonemic encephalopathy[J]. Pediatr Neurol, 2009, 41(2): 139-142.

[6] Dolman CL, Clasen RA, Dorovini-Zis K. Severe cerebral damage in ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Clin Neuropathol, 1988, 7(1): 10-15.

[7] Brunquell P, Tezcan K, DiMario FJ Jr. Electroencephalographic findings in ornithine transcarbamylase deficiency [J]. J Child Neurol, 1999, 14(8): 533-536.

[8] Bogdanovic MD, Kidd D, Briddon A, Duncan JS, Land JM. Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(6): 813-815.

[9] 施亿赞,程国强,邵肖梅,庄德义,刘登礼,刘先知,等. 正常足月新生儿振幅整合脑电图特点的多中心研究[J]. 中国循证儿科医学杂志,2009,5(6): 514-519.

[10] Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM. Spectral analysis of electroencephalography in newborn infants: normal ranges[J]. Pediatr Res, 2005, 57(3): 336-341.

[11] Gimeno V. Obtaining the EEG envelope in real time; a practical method based on homomorphic filtering [J]. Neuropsychobiology, 1987, 18(2): 110-112.

[12] 汪吉梅,刘登礼,邵肖梅. 亚低温对新生猪缺氧缺血脑损伤振幅整合脑电图变化的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(2): 159-162.

[13] 汪吉梅. 振幅整合脑电图在新生儿脑损伤中的应用[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(2): 176-178.

(本文编辑:王庆红)