

重症监护病房新生儿有机酸代谢疾病临床分析

徐发林 范甜 段佳佳 陈丹

(郑州大学第三附属医院新生儿科,河南 郑州 450052)

[摘要] 目的 对重症监护病房新生儿有机酸代谢异常的临床特征进行分析,以提高临床医生对此类疾病的早期识别和早期诊断能力。方法 对 2008 年 6 月至 2011 年 8 月河南省 15 家医院新生儿重症监护室采用气相色谱-质谱分析确诊为有机酸代谢异常病例的临床特点进行回顾性分析。结果 送检疑似病例 287 例,筛查考虑遗传代谢性疾病 50 例,其中有机酸血症病例 32 例,包括甲基丙二酸血症 28 例,丙酸血症 2 例,枫糖尿症 1 例,异戊酸血症 1 例。患儿发病多在生后 1 周内(75%),出生后当时或数小时内即发病者,病情危重。患儿临床表现多样,主要涉及神经系统、呼吸系统或消化系统症状,如反应差、昏迷、嗜睡、肌张力异常、惊厥、气促、呼吸困难、拒乳、腹泻、黄疸等。首发症状以呼吸困难、反应差、拒乳、嗜睡、抽搐为主,无特异性。结论 甲基丙二酸血症是一种最常见的新生儿期遗传代谢疾病。新生儿期起病的有机酸代谢异常类疾病临床表现无特异性,发病早者病情重。

[中国当代儿科杂志,2012,14(5):336-339]

[关键词] 有机酸血症;临床特点;新生儿
[中图分类号] R722.19 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)05-0336-04

Clinical analysis of organic acidemia in neonates from neonatal intensive care units

XU Fa-Lin, FAN Tian, DUAN Jia-Jia, CHEN Dan. Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Xu F-L, Email: xufalin72@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of organic acidemia in neonates admitted to the intensive care unit. **Methods** The clinical features of neonates from 15 neonatal intensive care units of Henan Province, who were diagnosed with congenital organic acidemia by gaschromatography-mass spectrometry (GC-MS) between June 2008 and August 2011 were retrospectively reviewed. **Results** Fifty neonates of 287 high risk neonates were confirmed as having or highly suspected to have inborn errors of metabolism. Of the 50 cases, 32 cases were diagnosed with organic acidemia disease, including 28 cases of methylmalonic acidemia, 2 cases of propionic acidemia, 1 case of maple syrup urine disease and 1 case of isovaleric acidemia. In most cases, disease onset occurred in the first week after birth in most of cases (75%). Neonates whose symptoms occurred immediately after or within a few hours of birth presented with serious conditions. Clinical manifestations were various and mainly related to neurologic, respiratory and gastrointestinal symptoms such as poor response, coma, drowsiness, abnormal muscle tone, convulsions, polypnea, dyspnea, milk refusal, diarrhea and jaundice. Initial symptoms were non-specific and included dyspnea, poor response, milk refusal, lethargy and seizures. **Conclusions** Methylmalonic acidemia is a common inherited metabolic disease in the neonatal period. Clinical manifestations of organic acid metabolism abnormalities in neonates are atypical and early onset is associated with more serious conditions. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):336-339]

Key words: Organic acidemia; Clinical feature; Neonate

有机酸代谢病又称有机酸尿症(organic aciduria)或有机酸血症(organic acidemia),是遗传代谢病中常见的病种,主要是由于氨基酸、脂肪酸和糖代谢异常导致中间代谢产物有机酸增加,从而引起一系列病理生理改变和临床症状的一组疾病,自 1966 年以来已报告了 40 余种。本病多数为单基因常染色体隐性遗传,虽然单一病种发病率低,但群体发病率并不低。该类疾病致死致残率高,临床表现缺乏特异性,有文献报道,在新生儿重症监护室(NICU)该病的病死率高达 50%,存活者大多遗留后遗症,预后较差,严重危害患儿的生命健康及生活质量^[1-4]。本研究对 2008 年 6 月至 2011 年 8 月河南省 15 家

[收稿日期]2011-10-11;[修回日期]2011-12-08
[基金项目]河南省卫生厅医学科技攻关项目(200803065)。
[作者简介]徐发林,男,博士,副教授。

省市级医院 NICU 诊断为氨基酸及有机酸代谢异常的 32 例患儿的发病特点、临床特征及实验室检查等进行回顾性分析和总结,以提高临床医生对此类疾病的早期识别和早期诊断能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象

来自于 15 家省市级医院 NICU 的高危疑似病例 287 例。入选标准为具有以下表现之一:①反复喂养困难及呕吐、体重不增;②具有肌张力高、惊厥等神经系统症状且治疗效果不佳;③反复发热经抗菌药物治疗无效;④反复代谢性酸中毒、血糖不稳;⑤具有同胞存在不明原因死亡的家族史;⑥外观异常或病情进展迅速、短时间内加重者。其中诊断为氨基酸及有机酸代谢障碍的病例共计 32 例。其中男 21 例,女 11 例;足月儿 31 例,早产儿 1 例;平均出生胎龄 276 ± 11 d,平均出生体重 3074 ± 456 g。

1.2 研究方法

所有患儿均进行尿有机酸测定(气相色谱-质谱分析仪)^[5]。患儿的临床病史、血常规、尿常规、血气分析、肝肾功能、血糖、心肌酶谱、血培养及头颅影像学检查等结果均由所入住医院提供。

2 结果

2.1 一般情况

在 287 例高危患儿中,高度疑似或确诊遗传代谢性疾病患儿共 50 例,阳性率为 17.4%,其中确诊有机酸血症病例 32 例,患儿平均入院体重 2867 ± 505 g,起病日龄的中位数为 2.5 d。首次住院日龄 10.4 ± 7.5 d,入院至确诊时间 11.8 ± 8.9 d,平均住院天数 8.0 ± 4.9 d。父亲平均年龄 28.2 ± 5.1 岁,母亲平均年龄 27.7 ± 4.8 岁;城镇户口 8 例,农村户口 24 例。

2.2 有机酸血症类型

32 例有机酸血症患儿中,甲基丙二酸血症 28 例(88%),丙酸血症 2 例(6%),枫糖尿症 1 例(3%),异戊酸血症 1 例(3%)。

2.3 临床特点

2.3.1 发病时间 生后当天发病 12 例(38%),生后 1 周内发病 24 例(75%)(包括生后当天发病病例),其余 8 例(25%) 在生后 1 周至 28 d 内发病。

2.3.2 首发症状 32 例患儿中,呼吸急促、呼吸困难 7 例次(22%),反应差 11 例次(34%),拒乳 3 例次(9%),嗜睡 5 例次(16%),抽搐 3 例次

(9%),发热 2 例次(6%),腹胀 1 例次,黄疸 1 例次,血糖不稳 1 例次,紫癜 1 例次。

2.3.3 神经系统症状 32 例患儿中,精神反应差 11 例次(34%),精神反应差同时伴拒乳或食乳差 14 例次(44%),昏迷、嗜睡 6 例次(19%)。入院后渐出现嗜睡或昏迷 13 例次(41%);惊厥 8 例次(25%),肌张力低 10 例次(31%),肌张力高 7 例次(22%),肌张力正常 15 例次(47%)。

2.3.4 消化系统症状 32 例患儿中,皮肤黏膜黄染 7 例次(22%),肝脏肿大 2 例次(6%),腹泻 6 例次(19%),呕吐 4 例次(13%)。

2.3.5 呼吸系统症状 32 例患儿中,呼吸急促、呼吸困难 12 例次(38%),发热 9 例次(28%)。

2.3.6 临床转归 32 例患儿中,放弃治疗 22 例(69%),死亡 6 例(19%),坚持治疗 4 例(13%)。4 例坚持治疗者均为甲基丙二酸血症患儿,于生后 3~4 个月时发现均存在智力与运动障碍。

2.3.7 家族史 具有明显家族史者 8 例(25%),其中为同胞生后不久不明原因死亡者 7 例,产前死胎者 1 例;有母亲多次自然流产史者 1 例;无异常家族史者 21 例;家族史不详者 2 例。

2.4 入院初步诊断

32 例患儿中,入院时即疑诊为遗传代谢病 15 例次(47%)。入院时初诊为新生儿肺炎 17 例次(53%),败血症 16 例次(50%),新生儿脑病 9 例次(缺氧缺血性脑病 4 例次,感染中毒性脑病 3 例次,胆红素脑病 2 例次),高胆红素血症 6 例次,营养不良、贫血 6 例次,非感染性腹泻 3 例次,婴儿肝炎综合征 2 例次,电解质紊乱 2 例次,感染性休克 1 例次,糖原累积症 1 例次,先天性外胚层发育不良 1 例次,继发性癫痫 1 例次,高危儿 1 例次。

2.5 实验室检查

32 例患儿中,24 例次(75%)存在不同程度代谢性酸中毒,其中 11 例次为反复难以纠正的代谢性酸中毒(pH 值波动于 6.78~7.20 之间,BE 值波动于 -25~-10 之间)。高血糖 8 例次,其中难治性高血糖 1 例次。血糖偏低 1 例次,低钙血症 2 例次。肝功能异常 12 例次,其中重度异常 2 例次。高氨血症 11 例次。血小板减少 2 例次,全血细胞减少 1 例次。

26 例行血培养患儿中,23 例血培养阴性,3 例血培养阳性,均为表皮葡萄球菌。

2.6 影像学检查

22 例行头颅影像学检查患儿中,8 例次存在脑室内出血,7 例次为双侧额顶叶脑白质低密度影,蛛网膜下腔出血 2 例次,脑质外积液 1 例次,室管膜下

出血 2 例次。根据影像学结果诊断为新生儿缺氧缺血性脑病 3 例。3 例患儿行脑电图检查,1 例 24 h 脑电图异常,2 例无明显异常。

2.7 其他

合并先天性心脏病房间隔缺损 4 例次,室间隔缺损 2 例次,心内膜垫缺损 1 例次,动脉导管未闭 1 例次,特殊气味 1 例次,腹水 1 例次。

3 讨论

遗传代谢性疾病是由于患儿体内维持机体正常代谢所必需的生物酶、运载蛋白或膜受体等的编码基因发生突变,而出现相应临床症状和实验室检查异常的一类疾病,包括有机酸代谢异常、氨基酸代谢异常、脂肪酸代谢异常、糖代谢异常、核酸代谢异常等多种疾病。其中有机酸代谢异常是遗传代谢病中最常见的类型。本研究共筛查高危患儿 287 例,高度疑似或确诊遗传代谢性疾病 50 例,阳性率为 17.5%,与谢利娟等^[6] 132 例高危儿中筛查出 15 例(11.5%)的报道基本相符。Yoon 等^[7]报道 2001 ~ 2004 年韩国筛查 79179 名新生儿,遗传代谢病诊断率为 1:2800,其中大部分为有机酸血症。新生儿期发病的有机酸血症死亡率和致残率较高,神经系统后遗症发生率高,严重威胁患儿的生长发育和生命健康,给家庭和社会带来不良影响^[8-10]。本研究显示临床放弃治疗及死亡病例共 28 例(88%),仅 4 例患儿坚持治疗,但均存在神经系统后遗症,后遗症出现率 100%。

本研究 32 例患儿共涉及 4 种遗传代谢疾病类型,其中甲基丙二酸血症最多,占 88%(28/32),这与文献报道甲基丙二酸血症是我国 NICU 遗传代谢疾病发病率最高的病种相吻合^[11]。另外,本研究中有有机酸血症患儿以足月儿居多(97%),出生体重基本正常,孕母存在多次自然流产史及死胎者并不多见,可能与母体帮助胎儿代谢异常产物有关;但同胞存在不明原因死亡史者比例较高,此类患儿临床上较易考虑遗传代谢类疾病,诊断率较高。本研究 8 例患儿由于其同胞存在不明原因死亡史,入院即疑诊该病,最终筛查确诊率达到 100%。

本研究显示,新生儿期有机酸血症发病多在生后 1 周内(75%),其中约 1/3 在生后当天即起病。出生后当时或数小时内即发病者,病情危重,主要表现为呼吸困难、呼吸急促、肌张力高、机械通气效果差,很快死亡。新生儿期有机酸血症临床表现多样,主要涉及神经系统、呼吸系统或消化系统症状,如反

应差、昏迷、嗜睡、肌张力异常、惊厥、气促、呼吸困难、拒乳、腹泻、黄疸等。患儿首发症状以呼吸困难、反应差、拒乳、嗜睡、抽搐为主,症状并无特异性。有机酸血症往往缺乏明显围生期窒息或感染等常见导致新生儿疾患的原因,但该类患儿往往也会出现某些相对特异性表现,如严重、反复的代谢性酸中毒、高氨血症、血糖不稳、血小板减少等^[11-12];此外,有机酸血症患儿均有不同程度的喂养困难,10 日龄时体重很难恢复至出生时水平,甚至较出生体重明显下降。喂养困难、营养不良可成为考虑初诊有机酸血症的重要因素。因此,结合无明显发病因素、临床表现无特异症状或体征、并存代谢紊乱、病程中突出表现为喂养困难及营养不良,应该及时考虑先天性有机酸血症的诊断。新生儿期有机酸血症的临床表现轻重不一,部分患儿出现单一症状,反复发作,持续时间长,新生儿期未予重视,但数月龄时行生长发育评估明显落后,易失去最佳治疗时机。本研究中 1 例患儿以反复惊厥入院,无发热,惊厥后精神好,初诊为低钙惊厥,头颅 CT 示新生儿缺氧缺血性脑病改变,考虑为继发性癫痫,给予抗癫痫药物治疗可控制,出院后生长发育明显落后,最终尿筛查证实为甲基丙二酸血症。

新生儿期有机酸血症鉴别诊断较困难,容易误诊。本研究显示入院初诊为新生儿肺炎(53%)最多,该类患儿常有发热、发绀、呼吸急促,但常无明显诱因,一般无明显呛咳史、咳嗽流涕等前驱症状。其次初诊为败血症(50%),这与先天性有机酸血症患儿多有精神反应差、纳差、拒乳、精神淡漠有关,但这些患儿血培养阳性率低,抗生素治疗效果差,精神反应差、纳差持续时间较长。另外,单纯惊厥的患儿易误诊为新生儿缺氧缺血性脑病后遗症期或电解质紊乱;惊厥伴发热的患儿易误诊为颅内感染;惊厥伴皮肤黄染者易初诊为胆红素脑病;嗜睡、昏迷患儿易初诊为感染性休克;皮肤黄染、肝脏肿大、直接胆红素增高患儿多易初诊为婴儿肝炎综合征;某些患儿表现为发热、腹泻等,易误诊为腹泻病。新生儿期有机酸代谢疾病的影像学表现亦无明显特异性^[13],可与其他新生儿期疾病合并存在。本研究 32 例患儿中,合并脑室内出血、蛛网膜下腔出血、脑积水、额顶叶脑白质低密度等病例均存在,临床上很难由此鉴别。

综上所述,NICU 有机酸血症在新生儿期表现个体差异较大^[14-15],临床表现无特异性,轻重程度不一;疾病发生、进展与常见疾病不符时,应注意考虑遗传代谢类疾病的可能。同时,对发病率相对较高的有机酸血症如甲基丙二酸血症必要时也需纳入新

生儿筛查的范畴。

志谢:感谢郑州市儿童医院孙慧清副主任医师、新乡医学院第一附属医院唐成和主任医师、河南宏力医院张国宪主任医师、洛阳市妇女儿童医疗中心张永超主治医师等在资料收集和整理过程中给予的帮助。

[参 考 文 献]

[1] Prust MJ, Gropman AL, Hauser N. New frontiers in neuroimaging applications to inborn errors of metabolism[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(3): 195-205.

[2] 杨军,李军,刘勇,蔡爱东,周兆群,江涛. 儿科重症监护病房遗传代谢病临床研究(附18例报告)[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(1):94-95.

[3] 王欣煜,涂文军,李瑛. 新生儿重症监护病房遗传代谢病分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2010,18(4):111-112.

[4] 李启亮,徐樾巍,宋文琪. 液相色谱-质谱分析技术在遗传代谢病筛查中的应用[J]. 中国实用儿科杂志,2009,24(3):238-240.

[5] Song YZ, Li BX, Hao H, Xin RL, Zhang T, Zhang CH, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism and secondary methylmalonic aciduria in pregnancy at high risk district of neural tube defects: a human metabolome study by GC-MS in China [J]. Clin Biochem, 2008, 41 (7-8): 616-620.

[6] 谢利娟,朱建幸,朱晓东,李华军,韩连书,顾学范. 经高危筛查发现的遗传性代谢病15例分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2008,10(2):31-34.

[7] Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report [J]. Clin Chim Acta, 2005, 354 (1-2): 167-180.

[8] Dickson PI, Pariser AR, Groft SC, Ishihara RW, McNeil DE, Tagle D, et al. Research challenges in central nervous system manifestations of inborn errors of metabolism [J]. Mol Genet Metab, 2011, 102(3): 326-338.

[9] Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ. A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism[J]. Mol Genet Metab, 2008, 95 (9): 11-16.

[10] Joshi SN, Venugopalan P. Clinical characteristics of neonates with inborn errors of metabolism detected by Tandem MS analysis in Oman[J]. Brain Dev, 2007, 29(9): 543-546.

[11] Tu WJ. Methylmalonic Acidemia in Mainland China[J]. Ann Nutr Metab, 2011, 58(4): 281.

[12] Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Ah Mew N, Sutton VR, Macleod E. Neurologic considerations in propionic acidemia [J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(1): 10-15.

[13] Eyaid WM, Al-Nouri DM, Rashed MS, Al-Rifai MT, Al-Wakeel AS. An inborn error of metabolism presenting as hypoxic-ischemic insult [J]. Pediatr Neurol, 2005, 32(2): 134-136.

[14] Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M. Clinical and biochemical characteristics of patients with urea cycle disorders in a developing country[J]. Clin Biochem, 2010, 43(4-5): 461-466.

[15] 梁雁,罗小平. 遗传代谢病的诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志,2004,19(10):577-580. (本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》征订、征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。中国标准刊号:ISSN 1008-8830,CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

为更好地与读者、作者进行沟通互动,我刊于2012年2月入驻国内著名医学媒体丁香园博客,网址:<http://i.dxy.cn/cjcp>。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008
电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com
网址:[http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)