

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.07.025

病例报告

以大细胞性贫血为突出表现的甲基丙二酸血症 1 例

臧文涛 盛光耀 王璐 唐京京 罗静

(郑州大学第一附属医院小儿内科, 河南 郑州 450052)

患儿, 男, 2 个月, 因皮肤黄染 55 d 入院。55 d 前(生后 5 d)无明显诱因出现皮肤黄染, 无发热、抽搐, 偶有吐奶, 大小便无异常。服“茵栀黄口服液”5 d, 皮肤黄染减轻后停药。15 d 前皮肤黄染加重, 至当地诊所给予“退黄药物”治疗 1 周无好转, 遂至县妇幼保健院。查血常规: WBC $2.3 \times 10^9/L$ (降低), Hb 62 g/L (降低), PLT $146 \times 10^9/L$ 。经皮测胆红素 18 mg/dL (升高)。胸片: 双侧肺野内带纹理稍增强。未予治疗, 转至我院, 以“1. 贫血、黄疸查因, 2. 支气管炎”收入院。体查: T 37℃, P 165 次/min, R 45 次/min, 体重 4 kg, 头围 37 cm。神志清, 精神差, 全身皮肤黏膜黄染, 甲床苍白, 浅表淋巴结无肿大。前囟 $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$, 平软, 巩膜无黄染, 瞳孔对光反射灵敏。口唇苍白, 咽稍充血。颈软, 甲状腺无肿大。气促, 三凹征(+), 双肺呼吸音粗, 可闻及痰鸣音。心脏听诊无异常。腹部无异常。四肢肌张力稍减低。觅食反射、吸吮反射可引出, 脑膜刺激、病理征阴性。入院后查血常规: WBC $2.5 \times 10^9/L$ (降低), Hb 96 g/L, PLT $127 \times 10^9/L$, N% 24.8%, L% 69.4%, 平均红细胞体积(MCV) 102 fl (升高), 平均红细胞血红蛋白含量(MCH) 35 pg (升高), 平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) 343 g/L; 网织红细胞数 $77.10 \times 10^9/L$; 肝功能: ALT、AST 正常, 总蛋白 43.3 g/L (降低), 白蛋白 33.3 g/L (降低), 总胆红素 114.2 $\mu\text{mol/L}$ (升高), 间接胆红素 107.9 $\mu\text{mol/L}$ (升高); 血凝: APTT 49.10 s (延长), 余正常; 血清巨细胞病毒 IgG (+); C 反应蛋白、降钙素原、尿常规、粪常规、传染病四项、肾功能、电解质和甲状腺功能均正常。胸部 CT: 双上肺见片样高密度影。头颅 MRI: 1. 双侧大脑半球

脑白质异常信号, 脑质外间隙增宽; 2. 脑室系统扩大。Coomb'S 试验、Ham 试验阴性; 血红蛋白电泳未见异常; 红细胞渗透脆性正常; 高铁血红蛋白还原试验阴性; 骨穿: 增生活跃, 粒系 58.8%, 红系 26.4%, 粒细胞胞体较大, 可见巨杆状核粒细胞, 红系部分细胞呈巨幼样变, 可见大红细胞。外周血涂片: 可见过分叶核粒细胞。意见: 符合巨幼细胞性贫血骨髓象。诊断为: 1. 营养性巨幼细胞性贫血, 2. 支气管炎。给予输注悬浮红细胞 0.25 U, 维生素 B₁₂ 0.5 mg 肌注 1 次, 口服叶酸片、腺苷钴胺片及抗感染等治疗 1 周, 复查血常规: WBC $2.6 \times 10^9/L$ (降低), Hb 78 g/L (降低), PLT $80 \times 10^9/L$ (降低), N% 48.1%, L% 41.9%; 网织红细胞数 $20.3 \times 10^9/L$ (降低)。提示贫血无好转, 并出现 PLT 降低, 查血维生素 B₁₂ >2000 pg/mL、叶酸 >20 ng/mL。考虑到患儿发病较早, 且反应差, 哭声弱, 头围小, 时有吐奶, 遗传代谢性疾病可能性大。遂行血和尿遗传代谢病筛查, 尿气相色谱/质谱(GC/MS)示: 甲基丙二酸及甲基枸橼酸增高。血串联质谱(MS/MS)示: 丙酰肉碱、丙酰肉碱/乙酰肉碱比值增高, 游离肉碱降低, 结合尿甲基丙二酸增高, 提示甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)可能性大。行 MMA 基因检测示: 患儿为携带 MMACHC 基因(cblC 亚型) p.W203X 和 p.E213X 复合杂合突变的 MMA 伴同型半胱氨酸血症患者。最后诊断为: 1. MMA (cblC 型); 2. 支气管炎。给予限制蛋白饮食, 肌注大剂量维生素 B₁₂ (1 mg/d), 口服叶酸片、左卡尼汀、甜菜碱及抗感染、补液等对症支持治疗, 患儿精神好转, 贫血纠正后出院, 院外应用特殊配方奶粉(雪印 S-22)及维生素 B₁₂、左卡尼汀、

[收稿日期] 2014-11-30; [接受日期] 2015-01-10

[作者简介] 臧文涛, 男, 硕士研究生。

甜菜碱治疗, 门诊随访中。

讨论: MMA 也称甲基丙二酸尿症, 是先天性有机酸代谢障碍中较常见的一种常染色体隐性遗传病, 发病原因是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶 (methylmalonyl-CoA mutase, MCM) 活性低下或其辅酶钴胺素 (维生素 B₁₂) 代谢缺陷所致^[1]。发病率为 1/50000~1/100000。根据酶缺陷类型的不同将 MMA 分为 7 种类型, 其中 MCM 缺陷包括 MCM 完全缺乏 (mut⁰) 和部分缺乏 (mut⁻) 2 种类型; 钴胺素代谢障碍包括 cblA、cblB、cblC、cblD、cblF 5 种类型。mut⁰、mut⁻、cblA 和 cblB 型表现为单纯性 MMA, 而 cblC、cblD 和 cblF 型则表现为 MMA 伴同型半胱氨酸血症。mut⁰、mut⁻ 型一般对大剂量维生素 B₁₂ 治疗无效, cblA 和 cblB 型部分对大剂量维生素 B₁₂ 治疗有效, 而 cblC、cblD 和 cblF 型则大多为维生素 B₁₂ 治疗有效型。中国 MMA 大多为 MMA 伴同型半胱氨酸血症^[2], 而 cblC 亚型是其中较常见的类型。

MMA 临床表现各异, 最常见的症状为神经系统异常, 包括反复呕吐、精神差、智力低下等。根据症状出现的早晚可以分为早发型和晚发型 2 种类型。根据对维生素 B₁₂ 治疗效果可分为维生素 B₁₂ 反应型和维生素 B₁₂ 无反应型。早发型多在 1 岁以内发病, 大部分在新生儿期即出现嗜睡、肌张力异常及严重的代谢性酸中毒, 多为维生素 B₁₂ 无反应型, 大部分是由于 MCM 缺陷引起; 而晚发型则多在 4 岁以后起病, 可合并多系统损害^[3]。cblC 亚型是 MMA 伴同型半胱氨酸血症中最常见的类型^[4], 主要表现为生长发育障碍、神经系统发育异常和血液系统异常如血栓性血小板减少和溶血尿毒综合征^[5]等, 但主要表现为巨幼细胞性贫血的病例报道较少。本例患儿即是 cblC 亚型, 主要表现为黄疸, 巨幼细胞性贫血, 中性粒细胞及血小板减少, 精神差, 头围小, 吐奶。由于这些症状无特异性, 营养性巨幼细胞性贫血时亦可出现相似症状, 而易被医生忽视, 导致误诊和漏诊。但两者有不同之处, 首先营养性巨幼细胞性贫血发病年龄主要在 6 个月~2 岁之间, 有偏食等病史, 而 MMA 则可在新生儿期即发病; 其次营养性巨幼细胞性贫血时血浆叶酸或维生素 B₁₂ 降低, 而

MMA 时则无此变化, 借此可将两者鉴别。故对于表现为巨幼细胞性贫血的患儿如果发病年龄较小, 无喂养不当病史时也应考虑到 MMA 的可能, 特别是伴有神经系统症状的患儿。

尿 GC/MS 分析和血 MS/MS 分析是确诊 MMA 的首选诊断方法。还可检测皮肤成纤维细胞等细胞中相应酶的活性来确诊 MMA。基因突变分析是确诊 MMA 及进行分型诊断的最可靠依据。

MMA 的治疗原则为减少毒性代谢产物的产生并加速其从体内清除, 主要治疗方法为纠正酸中毒, 保证热量供应, 限制蛋白质摄入, 药物应用及器官移植等。MMA 患儿可食用不含缬氨酸等氨基酸的特殊配方奶粉 (雪印 S-22 等), 同时进食少量天然蛋白质。维生素 B₁₂ 反应型患儿主要给予维生素 B₁₂ 治疗, 不必过于严格限制蛋白质摄入量。维生素 B₁₂ 无反应型患儿以饮食治疗为主。药物治疗包括应用维生素 B₁₂、左卡尼汀、甜菜碱、叶酸、甲硝唑等。对于维生素 B₁₂ 无反应型且饮食控制效果较差的 MMA 患儿可考虑肝脏移植, 能够部分纠正代谢紊乱。

MMA 的预后取决于疾病的类型、发现早晚及治疗的依从性, 早发现、早诊断、早治疗, 坚持终身治疗可以明显改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142C(2): 104-112.
- [2] 张尧, 宋金青, 刘平, 等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 57 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(7): 513-517.
- [3] Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria(cblC): Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations[J]. Mol Gente Metab, 2006, 88(4): 315-321.
- [4] Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type.I. Clinical presentations, diagnosis and management[J]. J Inherit Metab Dis, 2012, 35(1): 91-102.
- [5] 周蔚然, 刘小荣, 周楠, 等. 以溶血尿毒综合征为主要临床表现的甲基丙二酸血症一例[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7(17): 8086-8087.

(本文编辑: 万静)