

论著·病例分析

婴儿手足口病后肢体扭转伴发育倒退 1 月

丰利芳¹ 陈晓红¹ 李东晓² 丁圆² 金颖² 宋金青² 杨艳玲²

(1. 武汉市妇女儿童医疗保健中心内分泌遗传代谢科, 湖北 武汉 430015;
2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

1 病例介绍

患儿, 女, 1岁, 因手足口病后肢体扭转、发育倒退1个月来院就诊。患儿来院前1个月(夏季)出现发热, 体温最高达39.5℃, 伴流涕及喷嚏, 烦躁, 食欲下降, 睡眠不稳。发热3d后出现双侧手足红色丘疹, 无明显瘙痒, 伴有咽部疱疹及溃疡, 并出现频繁抽搐发作, 表现为双眼上翻、肢体僵直, 最长持续30余分钟。头颅MRI显示双侧基底节、丘脑、大脑脚、双侧皮层及海马对称性异常信号伴DWI弥散受限; 双侧额颞叶脑外间隙增宽, 双侧外侧裂明显增宽(图1)。当地医院考虑为“手足口病重症, 病毒性脑炎, 继发性癫痫, 癫痫持续状态”, 给予干扰素等抗病毒药物及丙种球蛋白、

甲泼尼龙等治疗, 并口服丙戊酸钠、苯巴比妥止惊, 静脉推注甘露醇降颅压, 治疗2周后体温恢复正常, 抽搐基本缓解, 但仍有反应差, 阵发性烦吵, 易呛咳, 吞咽困难, 不能耐受经口喂养, 躯干及肢体扭曲, 哭闹时角弓反张。病程1个月时转北京大学第一医院儿科就诊。入院体查: T36.7℃, R 28次/min, HR 118次/min。身高75cm, 体重9kg, 头围47cm。营养中等, 面容无特殊, 全身未见皮疹, 皮肤弹性尚可。口腔粘膜光滑, 咽无充血。喉中痰响, 双肺呼吸音粗, 心音有力, 律齐, 腹平软, 肝脾不大。神经系统体查: 神志清楚, 烦躁不安, 面部肌肉、肢体及躯干不自主扭曲, 不能竖头、不能独坐, 四肢肌张力高, 肌力正常, 膝腱、跟腱反射活跃, 巴氏征可疑阳性。

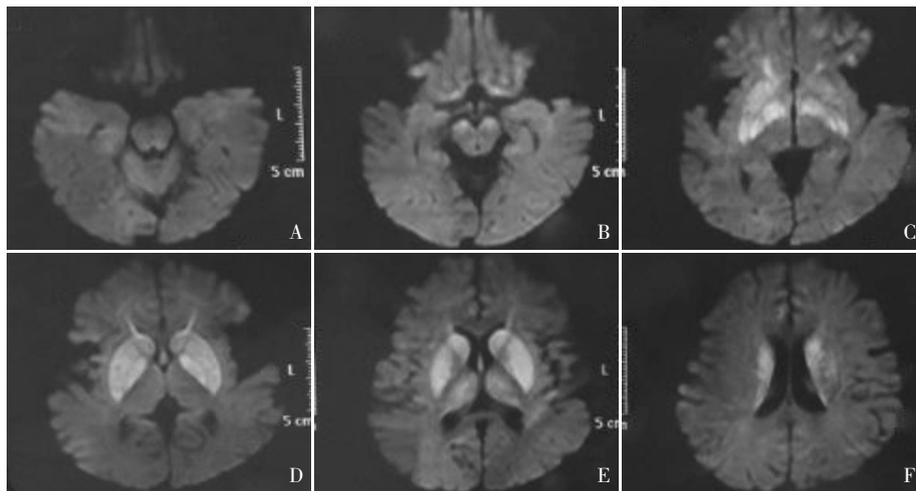


图1 头颅MRI 双侧基底节、丘脑、大脑脚、双侧皮层及海马对称性异常信号伴DWI弥散受限; 双侧额颞叶脑外间隙增宽, 双侧外侧裂明显增宽。

[收稿日期] 2016-01-11; [接受日期] 2016-03-09

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAI09B04); 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室(Z1411070044 14036)。

[作者简介] 丰利芳, 女, 硕士, 医师。

[通信作者] 陈晓红, 女, 副主任医师。

既往史、个人史、家族史：既往体健。第2胎第2产，足月顺产出生，出生体重3650 g。母乳喂养，8个月开始添加辅食。3个月抬头，6个月独坐，11个月会扶走。患儿父母为非近亲结婚，姐姐10岁、健康。家族中无类似疾病史。

辅助检查：血常规：HGB 91 g/L，余正常。粪、尿常规未见异常。血沉、CRP正常。入院时血糖、电解质、肝肾功能均正常，肌酸肌酶990 U/L（参考值26~140 U/L），肌酸肌酶同工酶6.49 μg/L（参考值0~5 μg/L），乳酸脱氢酶326 U/L（参考值100~240 U/L）。脑脊液常规、生化检查未见异常。咽拭子PCR荧光定量检测柯萨奇病毒A组16型（CA16）阴性，肠道病毒71型（EV71）阴性，肠道病毒通用型核酸（enterovirus universal nucleic acid, EV-U）阳性。鼻拭子免疫荧光法呼吸道病原抗体检测以及流感病毒（A、B型）、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒（1、2、3型）均阴性。

2 诊断思路

2010年国家卫生部《手足口病诊疗指南》指出：学龄前儿童、尤其婴幼儿在流行季节（夏秋季）出现的发热伴手、足、口、臀部皮疹，可临床诊断为手足口病，获得病原学依据者可确诊，若出现神经系统受累表现考虑为重型^[1]。本患儿为11个月婴儿，夏季起病，有发热和典型皮疹，病原学检查提示肠道病毒感染，手足口病诊断成立。患儿病程的第4天病情突然加重，出现频繁抽搐、反应差等神经系统症状，应首先考虑手足口病重症或危重症。重症手足口病多由EV71感染引起，3岁以下婴幼儿多见，病情进展迅速，在发病1~5 d出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，以脑干脑炎最为凶险，极少数死亡，存活病例留有后遗症，不合并肺水肿及循环障碍的患儿绝大多数预后良好^[1-2]。

本患儿咽拭子PCR荧光定量检测提示为普通肠道病毒感染，而非EV71。普通肠道病毒感染引起的病毒性脑炎通常较轻微，一般不会出现严重的神经系统症状及影像学改变，重症患儿颅脑MRI可见脑干损害，但大面积白质异常信号、额颞部萎缩、外侧颞部增宽者罕见^[3]。此患儿神经系统损害明显，呼吸、循环系统损害不典型，经过

规范抗病毒治疗效果不理想，并出现智力运动倒退及肌张力不全^[4]，难以用重症手足口病或病毒性脑炎解释，应考虑潜在的遗传代谢病。

患儿为婴儿期急性发病，因感染诱发脑病，伴有反应差、频繁抽搐，急性期后遗留肌张力不全、智力运动发育倒退；颅脑MRI显示双侧额颞部萎缩、外侧裂明显增宽，双侧基底节病变。提示戊二酸尿症1型（glutaric aciduria type I, OMIM 231670）^[5-7]。

3 进一步检查

气相色谱质谱联用法尿有机酸分析显示戊二酸显著增高（281.1 mmol/mol 肌酐，参考值0~4.0 mmol/mol 肌酐），3-羟基戊二酸增高（17.1 mmol/mol 肌酐，参考值0 mmol/mol 肌酐），符合戊二酸尿症1型。但液相串联质谱法血酯酰肉碱谱分析显示戊二酰肉碱正常（0.27 μmol/L，参考值0~0.5 μmol/L），游离肉碱降低（6.1 μmol/L，参考值20~60 μmol/L），存在严重继发性肉碱缺乏症^[6,8]。理想的进一步确诊方法为戊二酰辅酶A脱氢酶（glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH）基因突变分析，但患儿家长拒绝基因检测^[9]。只能对患儿进行动态随访，监测血、尿代谢改变。

4 临床经过

结合患儿临床经过、脑影像学特点及尿有机酸分析，诊断为“戊二酸尿症1型，手足口病诱发代谢性脑病，肌张力不全”。给予鼻饲低蛋白饮食、去赖氨酸低色氨酸特殊配方饮食，每日口服左卡尼汀200 mg/kg，好转后减量至100 mg/kg，巴氯芬每日1 mg/kg、分两次口服。1个月后随访，患儿一般状况显著改善，抽搐控制，可经口喂养，无呛咳，躯干扭转缓解，兴奋时肢体不自主扭曲，仍有肌张力不全。能认人，能听懂口令，仍不会说话，竖头不稳，不会独坐，双手抓物差。复查尿有机酸谱，戊二酸304.9 mmol/mol 肌酐，3-羟基戊二酸4.2 mmol/mol 肌酐。血戊二酰肉碱升高至2.59 μmol/L，游离肉碱升至55.94 μmol/L，进一步验证了戊二酸尿症1型诊断。

5 确诊依据

(1) 手足口病: 患儿为婴儿期急性起病, 发热伴皮疹, EVU 阳性, 提示肠道病毒感染^[1-3]。

(2) 戊二酸尿症 1 型: 因感染诱发急性脑病, 肌张力不全, 智力运动倒退, 颅脑 MRI 有双侧额颞叶萎缩、外侧裂明显增宽, 双侧基底节病变。尿戊二酸、3 羟基戊二酸显著升高, 血戊二酰肉碱显著升高, 支持诊断^[5-6,9]。

6 讨论

手足口病是儿科常见的传染病, 由于肠道病毒感染所致, 主要表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹, 伴或不伴发热, 病程呈自限性, 绝大多数患儿能完全康复。重症患儿合并神经系统、呼吸及心血管系统损害, 极少数危重病例死亡, 部分患儿遗留后遗症^[1-3]。但是, 检索国内既往关于重症手足口病的报道, 均未涉及患儿的潜在基础疾病的问题, 亦无合并遗传代谢病的报道。本文拟就 1 例因手足口病诱发的戊二酸尿症 1 型患儿的诊疗经过、病因调查思路、影像学特点等进行分析, 以期进一步认识隐藏于常见病表现下的遗传代谢病以及戊二酸尿症 1 型的诊治要点, 并关注手足口病重症患儿的潜在疾病。

戊二酸尿症 1 型又称戊二酸血症 1 型 (glutaric acidemia type I), 属常染色体隐性遗传病, 是人类疾病中的罕见有机酸代谢病。由于戊二酰辅酶 A 脱氢酶 (GCDH) 缺陷导致赖氨酸、羟赖氨酸、色氨酸共同代谢通路障碍, 戊二酰辅酶 A 在线粒体内转化为巴豆酰辅酶 A 的过程受阻, 戊二酸、3-羟基戊二酸等毒性有机酸类代谢产物蓄积, 引起机体损害, 主要为神经系统损害^[10-11]。Goodman 等^[12]于 1975 年首次报道了戊二酸尿症 1 型, 40 年来国内外对该病的发病机制、临床、影像、治疗、筛查进行了广泛研究^[9,13-14]。国外新生儿筛查资料显示, 戊二酸尿症 1 型发病率约为 1:100 000, 不同地区发病率存在差异^[8,15-16]。浙江省于 2008~2010 年 3 年从 129 415 名新生儿中筛查发现了 2 例戊二酸尿症 1 型患者, 发病率为 1/64 708; 从 9 640 名临床高危患儿中发现了 3 名戊二酸尿症 1 型患者, 检出率为 1/3 213^[17]。

戊二酸尿症 1 型可于新生儿期至成年期发病, 临床表现缺乏特异性。王峤等曾对 28 例中国患儿进行了临床及遗传学研究, 患儿自生后数日至 16 岁发病, 2 个月~17 岁获诊, 即使是同胞之间也存在显著的个体差异^[6,14]。典型者多于 3 岁以内发病, 常因感染、外伤、手术、预防接种等诱发急性代谢危象, 出现脑病表现, 若不及时诊治, 致死、致残率较高, 缓解期后多遗留肌张力不全、运动障碍等^[6,18-19]。但是, 由于戊二酸尿症 1 型患儿发病前可能表现完全正常, 发病后的临床表现也缺乏特异性, 易与其他神经系统疾病混淆, 误诊率较高^[6,20]。虽然本例患儿的起病年龄、急性脑病表现及随后的运动障碍及肌张力不全等表现符合戊二酸尿症 1 型, 但急性期难以与重症手足口病合并神经系统感染鉴别, 从发病到获得确诊的时间超过 1 个月。随着液相串联质谱法新生儿筛查的普及, 越来越多的患儿在无症状时期即可得到诊治^[15-17]。戊二酸尿症 1 型患者的颅脑 MRI 有相对特异性, 主要表现为双侧基底节区对称性异常信号, 大多数患者有对称性额颞部脑萎缩、双侧裂池扩大, 部分存在不同程度的脑白质异常信号、颞叶蛛网膜囊肿以及硬膜下积液或积血等^[5-6,20]。本例患儿为婴儿期起病, 手足口病病程第 4 天时加重, 出现神经系统症状。按一般诊断思维, 患儿起病前正常, 在感染后出现急性脑病时首先应考虑神经系统感染, 但患儿神经系统损害进行性加重, 脑基底节及大面积脑白质损害, 额颞部萎缩, 外侧裂增宽, 为普通肠道病毒感染难以解释的影像学表现, 急性期后患儿出现了肢体扭转及智力运动倒退, 提示戊二酸尿症 1 型。本病例提示, 当遇到一些临床表现不典型的重症病例时, 需要拓展思维, 考虑到潜在基础疾病的问题。

本患儿发病后第一次血液酯酰肉碱谱分析显示戊二酰肉碱正常, 为当时严重的继发性肉碱缺乏导致的假阴性。Sauer 等^[13]在动物模型研究中发现游离肉碱过低, 可导致相应的酯酰肉碱浓度下降。戊二酰肉碱是戊二酰辅酶 A 和游离肉碱结合后的一种解毒排泄形式, 能间接反映戊二酰辅酶 A 水平, 如果游离肉碱过低, 戊二酰肉碱生成减少, 检测结果不能反映患儿体内真实的代谢紊乱程度^[6,9,13]。本患儿经过左卡尼汀及饮食治疗后症状明显好转, 血液游离肉碱升至正常, 戊二酰肉碱

也显著升高,呈现典型的戊二酸尿症1型酯酰肉碱谱。因此,对于临床疑似病例,应复查以免漏诊。

病毒性脑炎急性期一般2~3周,主要予以抗病毒治疗和对症支持处理,病程多为自限性^[21]。本患儿早期经过规范治疗效果不理想,并出现显著的肌张力异常。提示当规范治疗效果不理想时,需注意继续查明病因。戊二酸尿症1型是可以治疗的遗传病,治疗方案包括急性期的代谢危象及脑病危象的紧急治疗和缓解期的代谢维持治疗,以及神经系统相关并发症的对症治疗^[9,22-23]。急性代谢危象期的治疗对改善预后至关重要,应积极祛除诱因,提高碳水化合物供给,保证足够能量及液体供应,限制天然蛋白摄入。

国内外经验证明在神经系统症状出现前开始治疗的戊二酸尿症1型病例预后较好,新生儿筛查发现的患者语言障碍、运动障碍和肌张力异常发生率显著降低^[6,15,17]。普及液相串联质谱法新生儿筛查是挽救更多的戊二酸尿症1型的有效方法。

[摘要] 患儿,女,1岁,因手足口病后肢体扭转、发育倒退1个月就诊。患儿11个月时因发热5d,皮疹伴频繁抽搐2d在当地就诊,诊断“手足口病重型、病毒性脑炎、癫痫持续状态”。颅脑MRI显示双侧基底节,双侧丘脑、大脑脚、双侧皮层及海马对称性异常信号。给予免疫球蛋白、抗病毒以及抗惊厥药物等治疗2周,效果不佳。为查明病因,进行了遗传代谢病血尿筛查。尿有机酸分析示戊二酸及3-羟基戊二酸显著增高,血戊二酰肉碱正常、游离肉碱降低。提示戊二酸尿症1型。经低赖氨酸饮食、左卡尼汀、巴氯芬等治疗1个月后患儿症状明显改善。手足口病是儿科常见病毒感染性疾病,患有遗传代谢病、免疫缺陷等潜在疾病的患儿可能出现严重合并症。对于手足口病合并难以解释的脑病患儿,应考虑潜在的遗传代谢性疾病。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 426-430]

[关键词] 戊二酸尿症1型; 戊二酰肉碱; 手足口病; 急性脑病; 发育倒退; 儿童

Limb torsion and developmental regression for one month after hand, foot and mouth disease in an infant

FENG Li-Fang, CHEN Xiao-Hong, LI Dong-Xiao, DING Yuan, JIN Ying, SONG Jin-Qing, YANG Yan-Ling. Department of Endocrinology and Metabolism, Wuhan Medical and Healthcare Center for Women and Children, Wuhan 430015, China (Chen X-H, Email: cxhdaifu@163.com)

Abstract: A one-year-old girl visited the hospital due to limb torsion and developmental regression for one month after hand, foot and mouth disease. At the age of 11 months, she visited a local hospital due to fever for 5 days and skin rash with frequent convulsions for 2 days and was diagnosed with severe hand, foot and mouth disease, viral encephalitis, and status epilepticus. Brain MRI revealed symmetric abnormal signals in the bilateral basal ganglia, bilateral thalamus, cerebral peduncle, bilateral cortex, and hippocampus. She was given immunoglobulin, antiviral drugs, and anticonvulsant drugs for 2 weeks, and the effect was poor. Blood and urine screening for inherited metabolic diseases were performed to clarify the etiology. The analysis of urine organic acids showed significant increases in glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid, which suggested glutaric aciduria type 1, but her blood glutaryl-carnitine was normal, and free carnitine significantly decreased. After the treatment with low-lysine diets, L-carnitine, and baclofen for 1 month, the patient showed a significant improvement in symptoms. Hand, foot and mouth disease is a common viral infectious disease in children, and children with underlying diseases such as inherited metabolic diseases and immunodeficiency may experience serious complications. For children with hand, foot and mouth disease and unexplained encephalopathy,

7 结语

本例为国内首次诊断的因手足口病诱发的戊二酸尿症1型急性代谢性脑病的病例,患儿发病前发育正常,发病后出现智力运动倒退,颅脑MRI有相对典型表现。尿戊二酸、3-羟基戊二酸显著升高,血戊二酰肉碱显著升高。遗传代谢病虽然多为罕见疾病,但是累计发病率不低,感染、饥饿、疲劳、高蛋白饮食、药物、预防接种等应激刺激是诱发代谢性疾病急性脑病的常见诱因。手足口病是我国最常见的儿童传染性疾病之一,大多数病程呈自限性,预后良好。但是,如果患儿存在某种潜在的基础疾病,如遗传代谢病、免疫缺陷,可能导致脑、心脏、肝脏等多脏器损害,引起死亡或残障。因此,如果手足口病患儿经规范治疗效果不佳,或者合并难以解释的脑病时,应考虑遗传代谢性疾病的存在,争取及早诊断,正确治疗,改善预后。

inherited metabolic diseases should be considered.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 426-430]

Key words: Glutaric aciduria type 1; Glutarylcarbitine; Hand, foot and mouth disease; Acute encephalopathy; Developmental regression; Child

[参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [2] 陈国兵, 吴谨准, 庄德义, 等. 33例危重手足口病诊治体会[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(2): 147-148.
- [3] 付东, 李兴付, 吴慧琴, 等. 儿童手足口病脑炎MRI特征表现分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(5): 10-13.
- [4] 陈彪, 周涌涛. 运动障碍性疾病[M]//吴希如, 林庆, 小儿神经系统疾病基础与临床. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 808-809.
- [5] 李志勇, 干芸根, 方佃刚, 等. 戊二酸尿症I型患者的临床与脑部MRI特征[J]. 中国CT和MRI杂志, 2014, 12(2): 22-24.
- [6] 王峻, 丁圆, 刘玉鹏, 等. 戊二酸尿症I型28例的临床与实验室特征[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 415-419.
- [7] 钟乐, 杨于嘉, 罗芳, 等. I型戊二酸尿症一例[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(7): 557.
- [8] Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type I[J]. Mol Genet Metab, 2011, 102(3): 343-348.
- [9] Kolker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations[J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(3): 677-694.
- [10] Fu X, Gao H, Tian F, et al. Mechanistic effects of amino acids and glucose in a novel glutaric aciduria type 1 cell model[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110181.
- [11] Mohammad SA, Abdelkhalik HS, Ahmed KA, et al. Glutaric aciduria type 1: neuroimaging features with clinical correlation[J]. Pediatr Radiol, 2015, 45(11): 1696-1705.
- [12] Goodman SI, Markey SP, Moe PG, et al. Glutaric aciduria; a "new" disorder of amino acid metabolism[J]. Biochem Med, 1975, 12(1): 12-21.
- [13] Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF, et al. Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I[J]. Brain, 2011, 134(Pt 1): 157-170.
- [14] Wang Q, Li X, Ding Y, et al. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1[J]. Brain Dev, 2014, 36(9): 813-822.
- [15] Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al. Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(1): 61-67.
- [16] Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(Suppl 2): S295-305.
- [17] Yang L, Yin H, Yang R, et al. Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(7): H55-H59.
- [18] 陈靖, 王朝霞, 张锦丽, 等. 八例戊二酸尿症I型患者的GCDH基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 28(4): 374-378.
- [19] 杨艳玲, 孙芳, 宋金青, 等. 预防接种诱发先天缺陷患儿急性代谢危象病例研究[J]. 中国预防医学杂志, 2005, 6(1): 13-16.
- [20] 刘琦, 陈益平. 儿童戊二酸血症I型2例报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 87-90.
- [21] 吴保敏, 王华, 叶露梅, 等. 小儿病毒性脑炎的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(7): 385-402.
- [22] Heringer J, Boy SP, Ensenauer R, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I[J]. Ann Neurol, 2010, 68(5): 743-752.
- [23] Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, et al. Emergency management of inherited metabolic diseases[J]. J Inherit Metab Dis, 2002, 25(7): 531-546.

(本文编辑: 王庆红)