

家族性枫糖尿病 1 例临床诊治体会

蒋丰智¹, 崔其亮¹, 江剑辉²

(1. 广州医学院第三附属医院儿科, 广东 广州 510150; 2. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿疾病筛查中心, 广东 广州 510180)

[中图分类号] R596 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)07-0599-02

枫糖尿病(maple syrup urine disease, MSUD)又称分支酮酸尿症,最早于1954年报道,是由于线粒体酶-支链α-酮酸脱羧酶缺陷引起的遗传性代谢病(hereditary metabolic disease, IMD)^[1]。国外统计发病率为1/12万~1/50万不等^[2],国内相关报道不多,特别是家族性发病者报道更少。该病发病率低,人们对其认识不足容易造成误诊,从而错过最佳治疗时机。最近我科发现家族性MSUD 1例,现报道如下。

1 临床资料

患儿,男,9 d,因拒奶3 d,发热6 h入院。患儿为孕3产3,胎龄39⁺2周顺产娩出,出生体重3 645 g,无早破水及宫内窘迫史,羊水、胎盘、脐带正常,出生时无窒息。生后初未见异常,第6天始因“受惊”后开始拒奶,吃奶次数减少约1/3,每次吃奶量变化不大,偶有四肢抖动和口吐少许白色泡沫。入院6 h前出现发热,最高达38.9℃,无咳嗽及明显气促。3 d前脐部弄湿后出现少许淡黄色分泌物。父母均体健,其母本孕期无患病史,10年前产1女婴,生后1周不明原因发热死亡;4年前产1男婴,2岁时患病死亡。入院查体:T 37.5℃,R 50次/min,神志清,反应一般,苦笑面容,未嗅及明显的特殊气味(包括特殊尿味)。皮肤轻度黄染,三凹征轻度,双肺呼吸音粗,无啰音,肝脾不大,脐部少许淡黄色分泌物,脐轮无红肿,颈有抵抗,四肢肌张力增高,自主活动少,原始反射尚可引出。

入院拟诊:①新生儿肺炎;②新生儿破伤风? ③败血症并发化脑? ④代谢性疾病?

入院后查微量血糖正常;血常规:WBC 12.2 × 10⁹/L,N 0.66,L 0.28;血气分析示pH 7.222,PaCO₂

2.12 kPa,PaO₂ 11.5 kPa,BE -20.3 mmol/L;血生化示ALT 28 U/L,T-BILI 213.1 μmol/L,D-BILI 13.7 μmol/L,CK,CK-MB,CRP及电解质检查均未见异常;脑脊液检查见外观淡黄色,透明,潘氏试验(++),总蛋白1.012 g/L,余无特殊。查血清支原体、衣原体、巨细胞病毒、弓形体、腺病毒、嗜军团菌等病原抗体均阴性,血和脑脊液培养均阴性。胸片示右下肺感染,头颅CT未见异常。

入院后给予青霉素、头孢曲松抗感染,并应用TAT、破伤风免疫球蛋白以及补碱治疗等,因吸吮困难行鼻饲,临床治疗效果不佳。以串联质谱仪行AA18+AC17分析,血氨基酸谱示亮氨酸(Leu)2 583.27 μmol/L、缬氨酸(Val)794.03 μmol/L,均明显升高,符合MSUD特征。即改用低支链氨基酸配方乳(能全特Ms-2)鼻饲,后上述症状消失,可自吮进乳。最后诊断:先天性MSUD,新生儿肺炎。住院10 d家属自行要求出院,嘱出院后随访。

2 讨论

IMD中每一种代谢病的发病率都很低,且由于酶活性减低程度不同,临床表现也有很大差异,仅靠临床表现很难做到早期诊断。从分子生物学角度看,支链α-酮酸脱羧酶是由不同基因编码的4个亚单位E1α,E1β,E2,E3组成,其中任一亚单位的基因突变均可导致MSUD^[3]。存在本病变时,由于酶活性降低或缺失,导致物质代谢通路阻断,上游产物堆积,下游产物缺乏,或因旁路代谢产生异常产物增多,从而引发一系列临床表现和异常。由于编码不同亚单位的基因,本病临床上可分为4型:经典型、间歇型、轻型、维生素B₁治疗有效型^[4]。

回顾本病例诊治过程,分析初始误诊原因,给了

[收稿日期]2008-10-30;[修回日期]2008-12-18
[基金项目]广东省科技厅重大科技项目资助项目,编号2006B35930004。
[作者简介]蒋丰智,男,硕士研究生,主治医师。主攻方向:新生儿危重症救治。

我们不少启示:①本例患儿临床表现尚属典型,可能为经典型 MSUD。经努力查证,其胞兄生前在外院原已诊断为 MSUD;其胞姐不明原因死亡也不能排除患本病的可能。本例家族中男女婴曾患疾病及死因均可能与本病有关,符合 MSUD 系常染色体遗传性疾病的特点。所以,临床上对有不良产史产妇或不明原因夭亡婴儿家族的患儿,应警惕其患 IMD 的可能。②本例发病时酷似新生儿破伤风,但与本患儿的新法接生史不符。故对于类似病例临床诊断难以确立者,应拓宽诊断思路,而 IMD 则是比较容易忽视的方面。③本患儿出现重度代谢性酸中毒是高氨血症的一个重要线索,但新生儿代谢性酸中毒多数没有明显的临床症状^[5],常无明显的气促、口唇樱红等表现,故对各项常规检查结果不应忽视,并且临床上要注意仔细的分析和深入的追究。④MSUD 的确诊多以血氨基酸和尿有机酸分析为主,本例采用的串联质谱氨基酸、脂肪酸及酰基肉碱(MS/MS)分析是可对数十个相关指标作定性和定量分析的技术,采取的是与一般新生儿疾病筛查相同的干血标本,故具有方便、快速、结果较准确的特点,特异性与敏感性都较高,为本病的及时确诊和治疗提供了很大帮助,是一项值得推广的技术^[6]。Huang 等^[7]认为此技术对新生儿严重的和可治疗的代谢性疾病(如有机酸血症和尿酸循环代谢紊乱)早期诊断很有价值,并可用于仅需观察的非严重病例的监测。国内也有将此技术与尿的气相色谱/质谱分析联用作为新生儿代谢性疾病的确诊手段^[8]。⑤针对 MSUD 的治疗是要将组织及体液中分支氨基酸及其代谢产物尽快排出,并减少其合成,将血浆亮氨酸峰值尽可能降低,具体措施包括饮食控制蛋白和支链氨基酸入量以及并发症的治疗,对某些病例可考虑肝移植。但对于代谢失代偿的急性危象治疗则要采取紧急措施,包括静脉输入高张葡萄糖液、血液净化

如透析等。本患儿得益于及时诊断,治疗上未出现需紧急抢救处理的情况,经改换饮食后病情恢复较快,取得很好的临床效果。近有报道称,通过筛查早发现的 MUSD 患儿生后 24 ~ 48 h 甚至不需要外来的解毒措施就可能逆转中毒性脑病,从而降低此特殊敏感时期脑损伤的风险^[9]。

[参 考 文 献]

[1] Chuang DT. Maple syrup urine disease; it has come a long way [J]. J Pediatr, 1998, 132(3 pt 2):s17-23.

[2] Strauss K, Hartman T, Mazariegos G. Reply to: "Elective Liver Transplantation for the Treatment of Classical Maple Syrup Urine Disease" [J]. Am J Transplant, 2006, 6(8):1983-1990.

[3] Dennis JA, Healy PJ. Definition of the mutation responsible for maple syrup urine disease in Poll Shorthorns and genotyping Poll Shorthorns and Poll Herefords for maple syrup urine disease alleles [J]. Res Vet Sci, 1999, 67(1):1-6.

[4] Chuang JL, Cox RP, Chuang DT. E2 transacylase-deficient(type II) maple syrup urine disease: Aberrant splicing of E2 mRNA caused by internal intronic deletions and association with thiamine-responsive phenotype [J]. J Clin Invest, 1997, 100(3):736-744.

[5] 薛辛东. 新生儿晚期代谢性酸中毒[M]. //金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003, 833-834.

[6] 宋元宗,方素珍,封志纯,王自能. 尿素酶预处理气相色谱质谱法在多种羧化酶缺陷病诊断治疗中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(2):128-129.

[7] Huang HP, Chu KL, Chen YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, et al. Tandem mass neonatal screening in Taiwan—report from one center[J]. J Formos Med Assoc, 2006, 105(11):882-886.

[8] 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(1):31-34.

[9] Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification [J]. Mol Genet Metab, 2005, 84(4):313-316.

(本文编辑: 吉耕中)

更正:第 11 卷第 5 期第 374 页作者陈少科的性别为“女”,特此更正并向作者致歉。

中国当代儿科杂志编辑部