

· 临床研究 ·

经高危筛查发现的遗传性代谢病 15 例分析

谢利娟¹, 朱建幸¹, 朱晓东¹, 李华军¹, 韩连书², 顾学范²

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院儿内科; 2. 上海市儿科医学研究所, 上海 200092)

[摘要] 目的 提高临床医生对非特异性临床表现的遗传性代谢病的认识, 并通过实验室检查早期诊断、早期治疗, 减少后遗症。**方法** 对 2003 年 6 月 1 日至 2006 年 9 月 30 日期间入住上海交通大学医学院附属新华医院儿内科病房的 132 例非特异性临床表现的高危儿, 在常规进行临床生化检查的同时行血串联质谱和尿气相质谱检测。**结果** 132 例中诊断遗传性代谢病 15 例(11.5%)。其中甲基丙二酸血症(MMA)6 例(40%); 丙酸血症 2 例(13.3%); 瓜氨酸血症-II 型 2 例(13.3%); 生物素酶缺乏症 1 例(6.7%); 酪氨酸血症 1 例(6.7%); 枫糖尿症 1 例(6.7%); 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 1 例(6.7%); 极长链酰基肉碱辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例(6.7%)。**结论** 对非特异性临床表现疑似遗传性代谢病的高危儿应及时进行串联质谱及气相质谱检查有助于遗传性代谢病的检出。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(1): 31-34]

[关键词] 遗传性代谢病; 诊断; 串联质谱; 气相质谱; 儿童

[中图分类号] R725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)01-0031-04

Combined use of tandem mass spectrometry with urine gas chromatography/mass spectrometry is useful for diagnosis of inborn errors of metabolism in children

XIE Li-Juan, ZHU Jian-Xing, ZHU Xiao-Dong, LI Hua-Jun, HAN Lian-Shu, GU Xue-Fan. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Zhu J-X, Email: jxzhou.my265@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective Many inborn errors of metabolism have similar presenting clinical manifestations, making early diagnosis difficult. We report our experience with tandem mass spectrometry combined with urine gas chromatography/mass spectrometry as a means of definitively diagnosing inborn errors of metabolism. **Methods** One hundred and thirty-two children with suspected inborn errors of metabolism but without specific clinical manifestations, admitted to the Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine between June 1, 2003 and September 30, 2006, were studied. Children received routine biochemical examinations, as well as mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. **Results** Fifteen cases (11.5%) were confirmed as having inborn errors of metabolism, including 6 cases of methylmalonic acidemia, 2 of propionic acidemia, 2 of Type II citrullinemia, 1 of biotinidase deficiency, 1 of tyrosinemia, 1 of maple syrup urine disease, 1 of ornithine transcarbamylase deficiency and 1 of very long chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency. **Conclusions** The combined use of tandem mass spectrometry with urine gas chromatography mass spectrometry is useful for early diagnosis of inborn errors of metabolism in children with suspected inborn errors of metabolism but without specific clinical manifestations.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(1): 31-34]

Key words: Inborn errors of metabolism; Diagnosis; Tandem mass spectrometry; Gas chromatography mass spectrometry; Child

遗传性代谢病(inherited metabolic disorders, IMD)也称先天性代谢异常(inborn errors of metabolism, IEM), 包括氨基酸、有机酸、糖、脂肪和激素等多种代谢缺陷, 系由于遗传性代谢途径缺陷, 导致异常代谢物的蓄积或生理必需物质的缺乏, 从而出现一系列临床症状与体征。许多遗传性代谢病会造成脑部的损伤, 对患儿的健康造成很大的威胁, 甚至危及生命。由于遗传性代谢病临床表现缺乏特异性,

早期诊断存在一定困难, 导致许多患儿不明原因死亡或漏诊误诊。近几年串联质谱技术和气相质谱技术的应用, 使既往许多不易被诊断的遗传性代谢病得到早期诊断和治疗。我院于 2002 年在国内率先引进串联质谱技术对氨基酸、有机酸和脂肪酸代谢紊乱等遗传性代谢病进行临床和基础研究^[1]。本文介绍近 3 年本院住院患儿经串联质谱技术确诊的 15 例遗传性代谢病患儿的临床表现及实验室检查,

[收稿日期] 2007-04-26; [修回日期] 2007-06-22
[作者简介] 谢利娟, 女, 博士, 副主任医师。主攻方向: 新生儿疾病。
[通讯作者] 朱建幸, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院, 邮编: 200092。

以期提高临床医生对遗传性代谢病的认识,早期诊断、及时治疗,减少神经系统损伤及后遗症。

指采血或静脉抽血,滴于专用血滤纸上,晾干后送检。尿为晨尿 5 ~ 10 mL 送检。

1 对象和方法

1.1 对象

2003 年 6 月 1 日 ~ 2006 年 9 月 30 日期间在上海交通大学医学院附属新华医院儿内科病房,以非特异临床表现而疑似遗传性代谢病住院的病例 132 例,其中男 83 例,女 49 例。发病年龄 < 1 月 32 例,1 月 ~ 1 岁 55 例, > 1 岁 45 例。入院的病例症状体征分布为:反复抽痉 50 例;反复呕吐或喂养困难 20 例;生长发育落后 17 例;肝脾大 15 例;皮肤黄染 12 例;气促或伴青紫 10 例;反复腹泻或腹胀 9 例;双下肢无力 8 例;重度营养不良 6 例;低血糖 5 例,嗜睡、昏迷 5 例;低血钾 3 例;畸形 3 例;语言障碍和呼吸暂停各 1 例,部分患儿同时有二种以上的表现。

1.2 实验室检查方法

1.2.1 一般实验室检测 所有病例均行血常规,尿常规,血电解质检查,血气分析,血氨,血乳酸及心肌酶谱检查;部分病例做腹部超声及头颅影像学检查,以排除占位性病变。

1.2.2 血串联质谱 (MS/MS) 和尿气相质谱 (GS/MS) 检测 血标本采集用干血滤纸片法,空腹手

2 结果

2.1 诊断结果

132 例患儿经血 MS/MS 和尿 GS/MS 确诊为遗传性代谢病 15 例 (11. 5%)。其中甲基丙二酸血症 (methylmalonicacidemias, MMA) 最多为 6 例 (40%), 丙酸血症 2 例 (13. 3%), 瓜氨酸血症-II 型 2 例 (13. 3%), 生物素酶缺乏症 1 例 (6. 7%), 酪氨酸血症 1 例 (6. 7%), 枫糖尿病 1 例 (6. 7%), 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 1 例 (6. 7%), 极长链酰基肉碱辅酶 A 脱氢酶缺乏症 1 例 (6. 7%)。

2.2 串联质谱检查结果

15 例患儿确诊为遗传性代谢病的串联质谱检查结果见表 1。甲基丙二酸血症和丙酸血症均为丙酰肉碱 (propionylcarnitine, C3) 增高。生物素酶缺乏症表现为 C3 和 5-羟基异戊酰肉碱 (5-hydroxyisovalerylcartine, C5-OH) 增高,以 C5-OH 增高显著。瓜氨酸血症-II 型表现为瓜氨酸、甲硫氨酸和酪氨酸增高;酪氨酸血症中酪氨酸和甲硫氨酸异常增高;枫糖尿病表现为亮氨酸和缬氨酸异常增高。

表 1 确诊患儿串联质谱检测结果

疾病	例数	异常标志	浓度 (μmol/L)	上限值 (μmol/L)
甲基丙二酸血症	6	C3	37. 15 ± 3. 32	4. 00
		C3/C0	0. 77 ± 0. 48	0. 20
		C3/C2	1. 42 ± 0. 68	0. 35
丙酸血症	2	C3	28. 24 ± 17. 87	4. 00
		C3/C0	1. 48 ± 0. 09	0. 20
		C3/C2	2. 41 ± 0. 03	0. 35
生物素酶缺乏症	1	C3	4. 46	4. 00
		C5-OH	8. 94	0. 50
瓜氨酸血症	2	Cit	369. 53 ± 5. 19	30. 00
		Met	263. 85 ± 11. 51	40. 00
酪氨酸血症	1	Tyr	190. 10	100. 00
		Met	247. 70	40. 00
枫糖尿病	1	Leu	926. 87	200. 00
		Val	367. 91	250. 00
鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	1	Cit	4. 27	5. 00
极长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	C12	0. 62	0. 20
		C14	6. 64	0. 25
		C14: 1	5. 39	0. 20
		C16	18. 33	2. 50
		C16: 1	1. 71	0. 15
		C18	7. 00	1. 50
		C18: 1	5. 28	2. 00

注: C3: 丙酰基肉碱; C0: 游离肉碱; C2: 乙酰基肉碱; C5-OH: 5-羟基异戊酰肉碱; Cit: 瓜氨酸; Met: 甲硫氨酸; Tyr: 酪氨酸; Leu: 亮氨酸; Val: 缬氨酸; C12: 月桂酰基肉碱; C14: 肉豆蔻酰基肉碱; C16: 棕榈酰基肉碱; C18: 十八碳酰基肉碱; C14: 1: 肉豆蔻烯酰基肉碱; C16: 1: 棕榈烯酰基肉碱; C18: 1: 十八碳烯酰基肉碱。

2.3 临床资料

15 例遗传性代谢病中男 9 例,女 6 例,年龄 3 d~6 岁。其中<1 月 6 例(40%),1 月~1 岁 6 例(40%),>1 岁 3 例(20%)。80% 患儿在 1 岁内发病。临床表现主要为:反复呕吐伴喂养困难 10 例,嗜睡进展至昏迷 4 例,抽搐 3 例,呼吸急促 3 例,皮肤黄染 3 例。体格检查发现生长发育落后 6 例,肝大 11 例,皮肤症状 1 例,皮肤黄染同时伴有肝大 3 例。有异常母孕史 7 例,其中自然流产史 3 例,异常新生儿死亡史 4 例。常规实验室检查显示贫血 6 例,高乳酸血症 11 例,高血氨 12 例,代谢性酸中毒 11 例,肝功能异常 4 例,总胆红素和直接胆红素增高 3 例,甲胎蛋白明显增高(>35 350 ng/mL)2 例,低血糖 1 例,心肌酶谱增高 1 例,头颅 MRI 检查脑部异常 5 例(33.3%),表现为不同形式的脑损害包括脑软化、脑积水、脑萎缩和脑基底节病变。3 例未行头颅 MRI 检查,临床出现明显发育落后。9 例就诊时因病情危重入住重症监护室,占 60%,其余 6 例收住普通病房(表 2)。

3 讨论

遗传性代谢病包括氨基酸、有机酸、糖、脂肪、激

素等先天性代谢缺陷,其发病率往往为数万至数十万分之一^[2];这种缺陷造成上述物质在体内代谢通路阻断而形成中间代谢产物的沉积,其结果为异常物质造成的脏器损害和/或由异常物质而导致非特异表现。病变程度差别很大,临床诊断比较困难。本组资料显示,130 例非特异表现的病例中检出遗传性代谢病 15 例,占 11.5%,远高于常态人群中的发病数。我院儿研所利用串联质谱在 3 070 例疑似遗传代谢病高危儿童中确诊 216 例(6.6%)^[3]。罗小平等^[4]对 356 名原因不明的智力-运动发育迟缓、惊厥及疑有遗传代谢病的婴幼儿,采用气相色谱-质谱(GC-MS)方法进行尿液化学分析,结果发现 356 例中 34 例被确诊为遗传性代谢疾病患儿,占 9.66%。因此,随着检测技术的进步,如串联质谱和气相质谱的应用,氨基酸、有机酸和脂肪酸等遗传性代谢病并不罕见。对有非特异临床表现并且反复发作的患儿应考虑遗传性代谢病的可能。

由于遗传性代谢病存在分子和基因缺陷所导致代谢通路上的障碍,在体内必然发生代谢障碍物质在脏器的沉积或一些代谢产物刺激造成损害,临床上可出现实质性脏器肿大,或由于代谢障碍物质本身或代谢障碍所致的能量和营养利用障碍而出现营

表 2 15 例遗传性代谢病患者的临床和实验室特征

病例	年龄	性别	疾病	临床表现	辅助检查资料
1	4 天	男	甲基丙二酸血症	反复呕吐拒食 2 d,肝脾大	难治性代谢性酸中毒,高血乳酸,高血氨,贫血,头颅 MRI 示脑积水和脑发育异常
2	3 天	男	甲基丙二酸血症	纳差,呼吸急促 3 d,昏迷 2 d	高血乳酸,高血氨,难治性代谢性酸中毒,贫血,头颅 MRI 示脑白质软化
3	3 月	男	甲基丙二酸血症	生后喂养困难,生长发育落后,肝脾大	难治性代谢性酸中毒,贫血,头颅 MRI 示脑积水和脑萎缩
4	4 月	男	甲基丙二酸血症	嗜睡,呕吐伴发育落后,肝大	难治性代谢性酸中毒,高血乳酸,高血氨,贫血
5	2 岁	女	甲基丙二酸血症	反复呕吐 3 周,	难治性代谢性酸中毒,高血乳酸,高血氨,贫血
6	6 岁	男	甲基丙二酸血症	呕吐 8 d,发热 3 d,昏迷 2 d	高血乳酸,难治性代谢性酸中毒
7	20 月	女	丙酸血症	发热 3 d,抽搐 1 次,生长发育落后	高血乳酸,高血氨,难治性代谢性酸中毒
8	14 月	女	丙酸血症	反复呕吐 3 月余,神志不清 3 次,肝大	肝功能异常,代谢性酸中毒,高血乳酸
9	33 天	女	生物素酶缺乏症	气促 5 d,呼吸困难伴抽搐 3 d,有皮疹	难治性代谢性酸中毒,高血乳酸,高血氨,中-重度贫血,头颅 MRI 示脑异常信号
10	3 月	男	瓜氨酸血症-II	皮肤黄染,尿色加深伴肝大	肝功能异常,总胆红素和直接胆红素增高
11	58 天	男	瓜氨酸血症-II	皮肤黄染 1 月余	总胆红素和直接胆红素增高,α-AFP>35 350 ng/mL
12	5 月	男	酪氨酸血症	皮肤黄染,肝脾大,营养不良	肝功能异常,总胆红素和直接胆红素增高,α-AFP>35 350 ng/mL
13	10 天	女	枫糖尿病	少吃 3 d	高血氨,多次尿常规有酮体,代谢性酸中毒。头颅 MRI 检查脑部异常
14	14 月	女	鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	反复呕吐 3 月余伴意识障碍 3 d。生长发育迟缓伴肝脾大	高血氨、高血乳酸,肝功能异常
15	7 天	男	极长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	纳差,反应低下伴呕吐	高血氨,低血糖,心肌酶谱增高,代谢性酸中毒

营养不良或生长发育迟缓,甚至影响神经发育^[5]。在本组资料明确诊断病例中非特异表现为肝脾大的比例最高,15例中有7例(47%),同样比例的为营养不良或生长发育迟缓;反复呕吐或喂养困难有5例(34%);神经系统的非特异表现如嗜睡、反应低下、意识障碍甚至抽搐昏迷的有5例(34%)。几乎所有病例均存在代谢性酸中毒,部分病例为难治性。本研究确诊的15例遗传性代谢病中,60%的病人来源于重症监护室(包括NICU和PICU)。因此,对于有上述表现而又为未发现特异性病因的病例,特别是重症监护室的患儿,应尽早做有关遗传性代谢病的实验室检查^[6]。

有机酸代谢障碍是由于代谢途径中某种酶的缺陷,导致其中间代谢产物和旁路代谢产物的增加,导致有机酸蓄积造成神经系统及其他脏器损害,严重时出现酮症酸中毒、低血糖和高血氨等。甲基丙二酸血症在有机酸代谢障碍中最常见,本组资料也显示最多有6例。其次为丙酸血症有2例,生物素酶缺乏最少为1例。有机酸代谢障碍的患儿均出现难治性酸中毒、高血氯和阴离子间隙增大,且均伴有高血氨和高乳酸血症。4个月以下起病的5例患儿伴营养不良和贫血,后者可能与酸性物质对骨髓抑制有关。其中的2例并发脑积水,2例出现脑软化,1例放弃治疗死亡。起病年龄越晚预后越好。生物素酶缺乏患儿常同时表现湿疹样皮疹及眼角、口角糜烂。

氨基酸代谢病是由于氨基酸代谢障碍所造成的一组疾病。其中酪氨酸血症和瓜氨酸血症-II型主要累及肝脏,患儿可出现肝功能异常和黄疸,与婴儿肝炎综合征很难鉴别。本研究中1例酪氨酸血症和2例瓜氨酸血症-II型均表现皮肤黄染和肝肿大,生化检查显示肝功能异常,总胆红素和直接胆红素增高,临床曾误诊婴儿肝炎综合征并进行保肝褪黄治疗。但1例酪氨酸血症和1例瓜氨酸血症-II型患儿的血甲胎蛋白水平异常增高(>35 350 ng/mL)。这与婴儿肝炎综合征的特点不符合。因此临床遇见甲胎蛋白异常增高患儿应高度疑似酪氨酸血症和瓜氨酸血症-II型。瓜氨酸血症-II型是由于希特林(citrin)蛋白缺乏所致,预后较酪氨酸血症好^[7]。枫糖尿病是支链氨基酸代谢障碍所引起的,患儿经常表现发育落后,有脑部病变及酸中毒等症状。本研究中的1例枫糖尿病生后10 d发病,尿常规多次显示酮体阳性,血氨增高,MRI则显示颅脑病变,由于起病时间短,生长发育未见明显落后,给予特殊奶粉摄入,预后较好。鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症是由

于体内缺乏鸟氨酸氨甲酰转移酶,致使尿素循环代谢障碍,其血液中血氨浓度急剧升高,发生毒性作用,对大脑造成损害,轻则昏迷,伤害大脑,重则死亡。本研究中的1例鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症,血氨急剧升高导致患儿反复呕吐、意识障碍,生长发育明显落后。

脂肪酸代谢病是指 β 脂肪酸氧化障碍,其结果导致机体能量供给不足。临床上可出现低血糖、脑病变、心肌病变及肌肉病变等症状。本研究中1例长链脂肪酰肉碱脱氢酶缺乏症是长链脂肪酸代谢异常造成,患者除了有高血氨、低血糖等临床表现外,还发生较明显的心肌损害引起心肌酶谱明显增高。因此临床遇到低血糖伴有心肌酶谱增高应高度警惕脂肪酸代谢障碍疾病。

应用生化方法测定异常代谢产物仍是目前诊断遗传性代谢病的最主要方法,而串联质谱和气相质谱技术是目前对遗传性代谢病进行高危筛查、确定诊断最为有效和广泛应用的方法^[8]。因此对疑有上述疾病的患儿,应迅速进行相应常规生化检查的同时,争取在疾病发作早期或代谢危象期及时留存标本,转送至有串联质谱或气相质谱技术条件的实验室确定诊断,有助于发现更多的遗传性代谢病。

参 考 文 献

[1]

顾学范,韩连书,高晓岚,杨艳玲,叶军,邱文娟. 串联质谱技术在遗传性代谢病高危儿童筛查中的初步应用[J]. 中华儿科杂志,2004,42(6):401-404.

[2]

王鹤超,周剑锋,吴虹,王华,刘远新. 基本生化检测在遗传性代谢病的临床应用与研究[J]. 实用预防医学,2005,12(3):720-722.

[3]

韩连书,高晓岚,叶军,邱文娟,顾学范. 串联质谱技术在有机酸血症筛查中的应用研究[J]. 中华儿科杂志,2005,43(5):325-330.

[4]

罗小平,王慕逖,魏虹,梁雁,王宏伟,林汉华,等. 尿滤纸片法气相色谱-质谱分析技术在遗传性代谢病高危筛查诊断中的应用[J]. 中华儿科杂志,2003,41(4):245-249.

[5]

Cleary M, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism[J]. Arch Dis Child, 2005, 90(11):1128-1132.

[6]

Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Jonson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program[J]. Clin Chem, 2001, 47(11):1945-1955.

[7]

宋元宗,郝虎,牛饲美晴,柳国胜,肖昕,佐伯武顿,等. 疑难病研究——citrin缺陷导致的新生儿肝内胆淤积症[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(2):125-128.

[8]

宋元宗,方素珍,封志纯,王自能. 尿素酶预处理气相色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.

(本文编辑:吉耕中)