

· 临床经验 ·

无高危因素的脑瘫儿童先天性代谢异常的筛查

傅大林¹, 张跃¹, 汤健¹, 孙艳¹, 杜森杰¹, 赵晓科¹, 李红英¹, 张玲¹, 高伟红², 贵晓明³

(1. 南京医科大学附属南京儿童医院康复科; 2. 南京油运医院;
3. 南京医科大学附属南京儿童医院新生儿医学中心, 江苏 南京 210008)

[中图分类号] R725.8 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2009)12-1021-02

先天性代谢异常(inborn errors of metabolism)包括氨基酸、有机酸、糖、脂肪、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。一些先天性代谢异常临床表现缺乏特异性,早期诊断存在一定困难。近几年,随着尿气相色谱-质谱法(GC/MS法)的临床应用,使既往许多易漏诊的先天性代谢异常得到了早期诊断。本研究对我院康复科住院的34例无脑瘫的三大主要致病高危因素(窒息、早产、黄疸)的脑瘫儿童进行了先天性代谢异常的筛查,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2007年1月至2009年6月在我院康复科住院的34例脑瘫儿童,他们均无脑瘫的三大主要致病高危因素,脑瘫诊断标准参照文献^[1]:①运动发育落后或异常;②肌张力异常;③姿势异常;④反射异常。其中男22例,女12例;年龄<6月7例,6月~1岁15例,>1岁12例。

1.2 辅助检查

1.2.1 一般检查 所有病例均行尿常规、血生化、脑电图、头颅影像学等检查,部分病例行血气分析、脑干诱发电位、体感诱发电位等检查。

1.2.2 尿GC/MS法检测 用卫生纸杯留晨尿至少3 mL;采尿前3 h不吃水果、不喝饮料;采尿前4 h不喝奶、不吃奶制品;采尿前常用的抗生素、抗感冒药及抗癫痫药可以继续使用,但应尽量提供服药情况,特别是近期是否使用过含有氨基酸、葡萄糖、甘露醇、甘油、维生素等成分的药物或保健品;按照实验室规定步骤使用专用采尿袋及专用滤纸留尿,留

尿后立即送北京儿童医院遗传代谢病实验室检测。

2 结果

2.1 GC/MS法检测结果

34例不明原因的脑瘫患儿中,27例(79%)尿GC/MS法筛查异常,提示先天性代谢异常,其中疑似半乳糖血症5例(15%),乳酸尿症4例(12%),非酮性双羧酸尿症3例(9%),酮性双羧酸尿症、甲基丙二酸血症、戊二酸尿症、丙酸血症及尿素循环障碍各2例(6%),果糖1,6二磷酸酶缺乏症、糖原累积症、 β -脲基丙酸酶缺陷、苏氨酸和丝氨酸比例减小症、原发性甘油酸尿症各1例(3%)。

2.2 代谢筛查异常患儿的临床资料

27例先天性代谢筛查异常的患儿中,男19例,女8例,年龄<6月7例,6月至1岁13例,>1岁7例。其临床表现见表1。

3 讨论

1998年报道,全国0~6岁脑瘫患儿有31万,患病率为0.186%,患儿以每年4.6万的速度递增^[1]。窒息、早产、黄疸为脑瘫的三大主要致病因素,但近年来这些因素减少,遗传性因素导致脑瘫的比例有增多趋势。WHO资料显示约5%的怀孕有可能产生遗传性疾病、先天畸形或残疾。症状大多缺乏特异性,多无明显的神经系统定位体征,累及的部位和病情轻重变化也很大,因此极易漏诊或误诊。谢利娟等^[2]2003年6月至2006年9月对132名非特异性临床表现的高危儿,采用GC-MS法进行尿液化学分析及血串联质谱法(MS/MS法)代谢检测,结果发现15例(11.5%)先天性代谢异常。本研究34例

[收稿日期]2009-08-10;[修回日期]2009-09-20
[作者简介]傅大林,男,学士,主治医师。主攻方向:儿童康复。

表 1 尿先天性代谢筛查异常患儿临床表现

疑似代谢异常种类	例数	智力运动迟缓	惊厥	肌张力异常	脑电图异常	脑 CT、MRI 异常	肝功能异常	尿常规异常
半乳糖血症	5	5	1	1	1	5	2	0
乳酸尿症	4	4	0	2	0	3	1	0
非酮性双羧酸尿症	3	3	1	3	1	1	0	0
酮性双羧酸尿症	2	1	1	3	1	1	0	0
甲基丙二酸血症	2	2	1	1	0	2	2	1
戊二酸尿症	2	2	0	2	0	2	0	0
丙酸血症	2	2	0	2	0	1	0	1
尿素循环障碍	2	2	1	2	1	2	1	0
果糖 1,6 二磷酸酶缺乏症	1	0	0	1	0	1	1	0
糖原累积症	1	0	0	1	0	0	1	1
β-脲基丙酸酶缺陷	1	0	0	1	0	1	0	0
苏氨酸和丝氨酸比例减小症	1	1	0	1	0	0	1	0
原发性甘油酸尿症	1	1	0	1	0	0	0	0
总计	27	25	5	20	4	19	9	3

缺乏高危因素的脑瘫儿童采用尿 GC/MS 法进行代谢筛查,结果 34 例中 27 例异常(79%),高于谢利娟^[2]的报道。其原因:首先,GC-MS 法筛查阳性者不能即认为遗传代谢病,只是提示先天性代谢异常可能,这些“异常”可在进一步特异性检查后确诊或排除;其次,无高危因素的脑瘫儿童的先天性代谢异常发病率远高于常态人群;同时与本研究样本较小,非实际大样本筛查有关。先天性代谢异常可在进一步特异性检查后确诊或排除,而我院条件所限,不能进一步特异性检查,建议这些患儿去有条件医院进一步特异性检查。

由于先天性代谢异常存在分子和基因缺陷所导致代谢通路上的障碍使能量和营养利用障碍而出现营养不良或生长发育迟缓,甚至影响神经发育^[3],其中以智力发育落后、惊厥最为常见。甲基丙二酸血症脑损伤大多位于双侧苍白球,可表现为智力发育落后、惊厥、运动功能障碍和舞蹈手足徐动症^[4]。黄成娇等^[5]认为高苯丙氨酸可使神经元 NgR 受体表达增高,导致脑损伤神经元生长锥塌陷、突起生长减慢^[4]、脑白质病变、智力损害,但后两点是部分可逆的^[6]。苯丙酮尿症生后 3 个月内开始治疗对智力发育水平无影响。丙酸血症通过增加神经元和胶质细胞中组蛋白乙酰化改变相应细胞的基因表达而引起神经系统症状^[7]。本研究智力发育落后 25 例,占阳性患儿的 93%;惊厥 5 例,占阳性患儿的 19%。

GC/MS 法是目前对先天性代谢异常进行高危筛查、确定诊断最为有效和广泛应用的方法^[8]。其可检测多达 121 种疾病,还可以随时发现新的代谢异常,检测精确度高但技术复杂^[9]。本研究对 34 例无高危因素的脑瘫患儿进行代谢筛查,发现 27 例(79%)异常。其中提示为 β-脲基丙酸酶缺陷者,经

过日本名古屋市立大学医学研究科对患儿的 DNA 分析中,发现 UPB1 基因有 977G-A、977G > A (R326Q) 改变,其父母也分别为 977G > A 基因携带者。

先天性代谢异常的遗传方式主要有三大类:①大多数为单基因遗传,80% 为常染色体隐性遗传,少数为常染色体遗传或部分显性遗传、X 连锁伴性遗传(显性或部分显性或隐性);②线粒体遗传(又称母系遗传);③多基因遗传。对缺乏高危因素的脑瘫儿童尽早进行先天性代谢异常筛查及遗传咨询,有益于改善人口素质。

[参 考 文 献]

[1] 李燕春. 小儿脑性瘫痪的早期诊断与早期治疗[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(9):461-463.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Morath MA, Okun JG, Muller IB. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria: a pathophysiological approach[J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31(1):35-43.

[5] 黄成娇,顾学范,张拥军,叶军,李端,黄丽素. 高苯丙氨酸对大鼠皮层神经元 NgR 受体的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(2):211-215.

[6] 王志新,周忠蜀,喻唯民. 苯丙酮尿症患儿治疗前后脑白质病变的观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1):13-16.

[7] Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic academia[J]. J Neurochem, 2007, 101(3):806-814.

[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.

[9] 张春花. 先天性代谢异常的预防诊断与治疗[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(5):477-480.

(本文编辑:邓芳明)