

· 临床经验 ·

丙酸血症3例报告及文献复习

张培元 张玉琴 于晓莉

(天津市儿童医院神经内科 天津 300074)

[中图分类号] R72 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)04-0301-02

丙酸血症(propionic acidemia)是有机酸代谢异常的一种较常见类型,为常染色体隐性遗传病,是由于丙酰 CoA 酶羧化酶活性下降,导致支链氨基酸和奇数链脂肪酸代谢异常,丙酸及其代谢产物前体在体内蓄积而出现一系列生化异常、神经系统和其他脏器损害症状。发病率与种族有关,美国活产婴儿患病率为1:100 000,格陵兰因纽特人高达1:1 000^[1],国内报道例数较少。随着串联质谱(MS/MS)和气相色谱-质谱(GC/MS)技术的广泛开展,临床医生对本病认识提高,越来越多的丙酸血症患儿得到诊断和早期治疗,丙酸血症的发病机制与诊断治疗研究也在不断地深入。现将我院近期收治的3例患儿报告如下,并分析临床特征。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集2008年8~11月我院住院诊断的丙酸血症患儿3例,均为男性,年龄5月至1岁8月,汉族2例,维吾尔族1例,生产史均无异常。父母均非近亲结婚、体健,1例两胞兄于新生儿期拒乳死亡,1例胞兄10个月时不明原因死亡。发病前体格发育均正常,2例精神运动发育正常,1例大运动轻度落后。

1.2 临床表现

1例病史20 d,以频繁抽搐入院,表现为全身强直发作,发病后出现视感知障碍。入院时精神反应差,无注视及瞬目;2例以意识障碍入院,病程分别为1 d及6 d,伴呼吸急促及呕吐,Glasgow评分分别为3分及9分。3例患儿呼吸节律整齐,瞳孔等大等圆,对光反射迟钝,肺部听诊可闻及痰鸣音,心脏检查正常,腹部检查1例肝脏肋缘下4 cm。均无脑膜刺激征,肌张力均减低,未引出病理征。1例阴茎短小。

1.3 血液检查

血常规1例正常,1例粒细胞及血小板减少

(WBC $3.2 \times 10^9/L$ 、N 0.25、PLT $38 \times 10^9/L$),1例为全血细胞减少(HB 94 g/L、WBC $1.4 \times 10^9/L$ 、PLT $21 \times 10^9/L$)。尿常规pH值5.0~5.5,镜检正常。血气分析示3例患儿均存在代谢性酸中毒,1例为代偿性,BE -6.5 mmol/L;2例意识障碍的患儿pH值<7.0,BE为-27 mmol/L。2例患儿血清电解质及血糖正常,1例患儿3次化验示低钠、低钾及高血糖。1例查血乳酸轻度增高,肝肾功均正常;1例查血氨基酸分析及血氨正常;1例查脑脊液正常。

1.4 其他检查

胸部X线照片检查1例为支气管肺炎,2例为支气管炎。心电图均正常,1例超声心动图正常。2例行头部磁共振检查,示脑室及脑外间隙增宽,双侧丘脑及基底节区长 T_1 、长 T_2 信号影。脑电图检查背景波为1.5~3 Hz δ 波,1例睡眠纺锤缺失,1例抽搐患儿各导联可见痫性放电。眼底检查2例,1例见双侧视神经萎缩。脑干听觉诱发电位检查1例为脑干段异常,1例为左外周段异常。1例视觉诱发电位右侧视通路异常,神经肌电图示轻度神经源性改变。

1.5 诊断及治疗

2例行GC/MS示尿中乳酸、甘氨酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸高于正常,酮体、2-甲基-3-羟基丁酸、丙酰甘氨酸、甲基巴豆酰甘氨酸增高,甲基丙二酸正常,提示丙酸血症;1例行MS/MS示血中短链酯酰肉碱 C_3 浓度及 C_3/C_2 、 C_3/C_{12} 比值明显增高,提示丙酸血症/甲基丙二酸血症,但因家属放弃治疗,未再行进一步检查。3例均予左旋肉碱及低蛋白饮食,2例予生物素奶粉,配合抗感染、纠正酸中毒、抗脑水肿及促脑代谢药物治疗。1例抽搐患儿加用托吡酯,抽搐未再发作,精神状态好转,视感知障碍无改善。1例患儿意识障碍3 d后好转,酸中毒纠正,但16 d后再次复发住院,仍表现为意识障碍及严重代谢性酸中毒,治疗2 d好转。1例患儿意识障碍进行性加重,酸中毒部分纠正,住院5 d放弃治疗出院。

2 讨论

丙酸血症为一组相关的遗传代谢缺陷,主要为丙酰 CoA 羧化酶缺乏,致病基因定位于 13q22-q34,编码基因 PCCA 和 PCCB 分别编码丙酰 CoA 羧化酶的 α 及 β 亚单位,组成 $\alpha_6\beta_6$ 的 12 聚体,催化丙酰 CoA 转化为甲基丙二酰 CoA,PCCA 或 PCCB 突变均可导致丙酰 CoA 羧化酶活性下降,进而体内丙酰 CoA 及其旁路产物(3-羟基丙酰、甲基枸橼酸和丙酰甘氨酸等)异常增高,引起机体损伤。患者病情轻重与酶活性下降程度无明显相关。丙酰 CoA 羧化酶缺陷还见于遗传性生物素代谢缺陷所致的多种生物素依赖性羧化酶缺乏。由于酸性物质异常增高,导致代谢性酸中毒。由于尿素循环中氨甲酰磷酸合成酶-1 的活性受抑制,以及谷氨酰胺/谷氨酸生成缺陷,导致血氨水平增高^[2]。急性神经系统障碍与严重的酸中毒和高氨血症密切相关。

丙酸血症临床表现无特异性。发病男女比例相当,患儿孕产期及出生 Apgar 评分一般正常,25% 的家庭追问出不明原因死亡病例,相当部分病例父母为近亲婚配。丙酸血症对体格发育影响倾向于头围及身长减小,体重指数正常;大多数病例认知能力及神经系统发育受到损害,脑电图慢波增多或见癫痫波,头部 MRI/CT 表现脑萎缩、脑室增宽及基底节区异常信号;少数病例见骨折,X 线见骨质疏松;可有骨髓功能抑制表现为全血细胞减少或单纯贫血;心脏损害表现为心肌病、心律失常、心功能减弱,Baumgartner 等^[3]发现 40% 丙酸血症患儿左室心功能减弱,推测心肌病的发生与肉碱水平降低和能量代谢损伤有关,QT 间期延长常见,可能与心肌损害有关;一般没有肾功能损害。多种羧化酶缺乏患者可出现弥漫性皮疹。高蛋白饮食、感染等因素可以诱发代谢危象,典型表现有肌张力不全、嗜睡甚至昏迷,拒乳或喂养困难伴有反复呕吐,半数病例见惊厥发作,部分病例见呼吸暂停及体温不升,此时可有严重的代谢性酸中毒难以纠正,血氨升高超过 150 $\mu\text{mol/L}$,同一病例可以反复发作。丙酸血症按临床症状出现时间分为 2 型:早发型于出生后 3 个月内起病,多于出生 8 d 内出现症状;迟发型于出生 3 个月起病。国外报道以早发型多见,Sass 等^[4]总结为 85%,国内报告大多为迟发型病例,本组病例中 1 例患儿 2 名胞兄于新生儿期不明原因死亡,可能为早发型病例。本组病例中 3 例患儿均属迟发型,2 例以感染诱发代谢危象起病,表现为意识障碍伴严重代谢酸中毒,1 例以频繁惊厥起病,代谢性酸

中毒并不严重,但表现严重发育倒退伴视感知障碍,眼底检查见视神经萎缩,2 例患儿 BAEP 异常,丙酸血症患儿的视、听神经损害既往未见报道。尽管发病前发育正常,2 例患儿头部 MRI 已表现出明显异常。血液系统损害在 2 例患儿见到。

丙酸血症误诊率较高,有价值的临床诊断线索有:不明原因反复发生呕吐、惊厥、意识障碍,有类似/不明原因死亡家族史,严重的酸中毒、高血氨,伴有特殊的影像学异常及血液系统损害等。确诊需代谢检测或酶学分析及基因检测。产前诊断可以测定培养的羊水细胞或绒毛膜组织酶活性和突变基因,或羊水中甲基枸橼酸水平^[5]。对于患者代谢控制水平的长期监测,近年来有学者认为检测红细胞脂质磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine)中的奇数长链脂肪酸片段能较好地反映一段时期内丙酰 CoA 的代谢负荷水平^[6]。

近年来丙酸血症生存率显著提高,在一些因家族先证者诊断的病例,早期治疗后可能始终不出现代谢危象。急性期主要为对症治疗:终止蛋白质摄入、静脉输入葡萄糖和纠正酸中毒为主,必要时进行透析;静脉点滴左旋肉碱促进酸性物质的代谢和排出;降血氨的治疗包括口服促肠蠕动剂、氨甲酰谷氨酸(carbamylglutamic acid)等。长期治疗以限制天然蛋白质饮食为主,不足部分以不含支链氨基酸的特殊配方奶或蛋白质替代,同时避免饥饿,有效的饮食治疗可以改善生长发育及认知能力水平;左旋肉碱稳定期口服;近几年肝移植治疗丙酸血症取得了诱人的进展。

[参 考 文 献]

- [1] Ravn K, Chloupkova M, Christensen E, Brandt NJ, Simonsen H, Kraus JP, et al. High incidence of propionic acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation, 1540 insCCC, in the gene for the β -subunit of propionyl-CoA carboxylase[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(1):203-206.
- [2] Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia[J]. Mol Genet Metab, 2006, 88(2):123-130.
- [3] Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, Sperl W, Schweigmann U, Stein JI, Karall D. Prolonged QT-c intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia[J]. J Pediatr, 2007, 150(2):192-197.
- [4] Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic Acidemia Revisited: A Workshop Report[J]. Clinical Pediatrics, 2004, 43(9):837-843.
- [5] Pérez-Cerdá C, Pérez B, Merinero B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo P, Ugarte M. Prenatal diagnosis of propionic acidemia[J]. Prenat Diagn, 2004, 24(5):962-964.
- [6] Thomas M, Michael L, Ertan M. Odd-numbered long-chain fatty acids in erythrocyte phospholipids as long-term follow-up parameter in propionic acidemia[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(6):1005-1008.

(本文编辑:黄 榕)