

迟发型 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症 导致脑白质病

马艳艳¹ 宋金青¹ 吴桐菲¹ 刘玉鹏¹ 肖江喜² 姜玉武¹ 杨艳玲¹

(1. 北京大学第一医院儿科,北京 100034; 2. 北京大学第一医院影像科,北京 100034)

[摘要] 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症是一种罕见的有机酸代谢病,病因为常染色体隐性遗传所导致的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺陷。患者通常在新生儿期至婴幼儿期发病。本研究报告 1 例晚发型 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症导致的脑白质病。患儿为 7 岁男孩,急性起病,表现为头痛、困倦、呕吐,进行性加重,一般化验发现肝损害、酮症、白细胞减少,脑磁共振扫描示双侧脑白质对称弥漫性病变。血液异羟戊酰肉碱、乙酰肉碱显著增高。尿液 3-羟基-3-甲基戊二酸显著增高,3-甲基戊二酸、3-羟基戊二酸、甲基巴豆酰甘氨酸增高。经静脉滴注葡萄糖和左旋肉碱症状缓解。维持治疗半年后复诊,尿 3-羟基-3-甲基戊二酸降低,全身情况良好。

[中国当代儿科杂志,2011,13(5):392-395]

[关键词] 脑白质病;晚发型;3-羟基-3-甲基戊二酸尿症;3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶;儿童

[中图分类号] R596 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)05-0392-04

Leucodystrophy induced by late onset 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria

MA Yan-Yan, SONG Jin-Qing, WU Tong-Fei, LIU Yu-Peng, XIAO Jiang-Xi, JIANG Yu-Wu, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Peking University, Beijing 100034, China (Yang Y-L Email: organic_acid@126.com)

Abstract: 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria is a rare disorder of organic acid metabolism caused by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency. The disorder was common in neonatal or infant period. Here a case of late onset 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria complicated by leucodystrophy was reported. The patient was a 7-year-old boy. He presented with progressive headache, drowsiness and vomiting. Hepatic lesions, ketosis and leucopenia were found. Symmetrical diffused leucodystrophy was shown by MRI. Blood levels of isovalerylcarnitine and acetylcarnitine increased significantly. Urinary levels of 3-hydroxy-3-methylglutaric, 3-methylglutaconic, 3-hydroxyglutaric acids and 3-methylcrotonylglycine increased significantly. Symptoms were released by intravenous infusion of L-carnitine and glucose. After treatment for 6 months, urinary levels of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria decreased in the boy and his health improved.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (5):392-395]

Key words: Leucodystrophy; Late onset; 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria; 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase; Child

3-羟基-3-甲基戊二酸尿症是一种罕见的有机酸代谢障碍性疾病,为常染色体隐性遗传病,国外报道死亡率达 20%^[1]。患者临床表现复杂,多于新生儿、婴幼儿时期发病,以神经系统损害为主。国内尚未见相关病例报道。本研究对 1 例 7 岁发病的迟发型 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症患者的诊疗经过进行回顾,结合文献综述。

1 概述

1.1 病因及发病机制

3-羟基-3-甲基戊二酸尿症是罕见的有机酸代谢病,多在生后 1 岁内起病,属于少数可以治疗的遗传病之一^[1]。Faull 等^[2]1976 年首次报道了 1 例 7 个月的男婴,主要表现为代谢性酸中毒和低血糖,尿液 3-羟基-3-甲基戊二酸显著增高。Wysocki 等^[3]证实

[收稿日期]2010-10-14;[修回日期]2010-12-25
[基金项目]“十一五”国家科技支撑计划课题(编号 2006BAI05A07);国家自然科学基金(编号 30872794)。
[作者简介]马艳艳,女,博士,副主任医师。
[通信作者]杨艳玲,教授。

该症患儿白细胞中3-羟基-3-甲基戊二酰裂解酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase, HMGCL)的活性为零。据报道该病在活产婴儿中发病率低于1/10万^[4],阿拉伯国家发病率较高,占有机酸代谢病的16%^[5],在其他国家极少报道。

HMGCL活性缺陷导致体内3-羟基-3-甲基戊二酸蓄积,并影响了亮氨酸分解代谢及酮体的生成。当体内血糖降低时,酮体(如乙酰乙酸和3-羟基丁酸)是脑、心、肝脏的主要能量来源,因此,3-羟基-3-甲基戊二酸尿症可导致脑、心、肝等脏器不同程度的损害^[6]。编码HMGCL(31.6 kDa)的基因定位于1p36.1,包含9个外显子^[7],转录形成1.7 Kb的mRNA^[8],至今已发现数十种相关突变。在沙特阿拉伯和西班牙,该基因122 G>A和109 G>A突变分别占87%和94%^[9]。采用淋巴细胞、白细胞、培养的成纤维细胞可以进行HMGCL活性测定。3-羟基-3-甲基戊二酸尿症患者酶活性显著下降,仅为正常人的1%~12%,杂合子个体酶活性为正常人的37%~69%^[10-11]。

1.2 临床表现

由于酶缺陷程度的不同,患者个体差异很大,临床及生化表型不同,多于新生儿期、婴幼儿期发病,大约30%的3-羟基-3-甲基戊二酸尿症患者在生后2~5 d或是3~11个月之间发病^[9],少数患儿于学龄期起病^[11]。青春期或成人也有散在发病的病例^[12-13]。患者常在长时间禁食后急性发病,临床表现主要为呕吐、腹泻、肌张力低下、低体温、嗜睡、呼吸暂停甚至昏迷,血液生化检查可见代谢性酸中毒、低酮症性或非酮症性低血糖、高血氨、转氨酶升高^[14];部分患儿因合并严重的代谢性酸中毒及心肌损害,常被误诊为肾小管酸中毒^[15]、扩张性心肌病或心律失常^[9],静脉输注葡萄糖可缓解病情^[15]。脑白质和基底节损害是常见的神经影像学异常,MRI表现为多灶性脑白质异常信号,一些患者伴有脑萎缩^[16]。脑影像表现与临床特点有时不一致,如部分患儿脑MRI有较明显的病变,而临床表现正常。低血糖可能是导致基底节和枕叶损害的主要原因^[16]。该病死亡率达20%,往往与饥饿、超负荷运动、发热等应激状态下出现非酮症性低血糖有关^[1]。

1.3 诊断与鉴别诊断

对于原因不明的低酮症性或非酮症性低血糖、代谢性酸中毒、呕吐、高血氨和肝功能异常的患儿应注意此病。诊断主要依靠尿有机酸分析,3-羟基-3-甲基戊二酸显著增高为本症的特征性表现,常伴随3-甲基戊二酸、3-羟基异戊酸增高,严重时可能出现

戊二酸、己二酸和3-甲基巴豆酰甘氨酸增高^[2]。一些氨甲酰磷酸合成酶缺乏和Leigh样综合征的患者也可出现3-羟基-3-甲基戊二酸轻度增高^[3,17],应注意鉴别。淋巴细胞、白细胞、培养的成纤维细胞或活检肝脏组织的酶活性测定及基因分析均可确诊此病。通过妊娠16~23周的羊水和孕母尿有机酸分析可进行产前诊断,绒毛膜上皮细胞酶活性测定也可以用于早期产前诊断^[13]。

1.4 治疗

3-羟基-3-甲基戊二酸尿症的主要治疗原则是减少空腹时间、低蛋白饮食、补充左旋肉碱、保证热量。急性期主要是对症治疗,静脉输注葡萄糖、左旋肉碱(100~200 mg/kg)、碳酸氢钠,有助于纠正低血糖、代谢性酸中毒,促进有机酸排泄。维持治疗以饮食控制为主,高碳水化合物、低蛋白低脂肪饮食,有助于控制毒性代谢产物的产生并保证热量供给。较为重要的是避免代谢应激,例如饥饿、超负荷运动或感染性疾病等。左旋肉碱被认为是一种促进毒性有机酸代谢产物排出,改善患儿整体状况的有效治疗药物^[18-19]。

2 病例报告

患儿,男,7岁,主因头痛10 d,头晕、困倦、呕吐7 d就诊。就诊前10 d患儿无明显诱因出现头痛,发热,体温39℃左右,伴有阵发性喊叫,间隔约10 min,每次持续约2 min。当地医院检查血常规:白细胞 $7.56 \times 10^9/L$,中性粒细胞0.89,C反应蛋白正常。脑脊液常规、糖、蛋白正常。头颅磁共振扫描显示脑白质广泛性病变,临床诊断“病毒性脑炎?脑白质病变”。经抗生素、甘露醇、阿昔洛韦等静脉滴注治疗3 d后退热,但仍头痛,伴头晕、倦怠、畏光、呕吐、便秘,病情进行性加重,无视力和听力减退表现。既往体健,为第3胎第1产(前2胎均为人工流产),出生前曾有宫内窘迫,足月剖宫产出生,出生体重3950 g,头围36 cm,1 min Apgar评分9分,5 min 10分。生后母乳喂养至1岁,正常添加辅食,按计划预防接种。体格、智力运动发育正常,6岁入学,学习成绩良好。父母健康,非近亲结婚,家族中无类似疾病史。入院体查:体重26 kg,身高130 cm。神志清醒,精神萎靡,查体合作。肤色正常,皮肤干燥,全身未见皮疹和出血点。头颅五官无畸形,头围54 cm,发色黑,分布均匀。心、肺检查未见异常。腹软,肝脾未触及肿大,腹部无压痛及反跳痛,肠鸣音活跃。脊柱四肢无畸形。双眼运动正常,无震颤,视力正常。面部运动、感觉和听力检查未发现异常。

四肢肌张力减低,肌力 V⁻,无肌萎缩和肥大;指鼻、跟膝胫试验正常。肱二头肌腱、肱三头肌腱和膝腱反射正常,Babinski 征、Oppenheim 征、Gordon 征等病理征均阴性。血常规示白细胞 $2.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 0.71,血色素 120 g/L,血小板 $100 \times 10^{12}/L$ 。谷丙转氨酶、谷草转氨酶和 β -羟丁酸增高,血清钾和钠降低(表 1)。尿蛋白(+),葡萄糖阴性,酮体阴性,细胞数正常,未见管型。头颅磁共振扫描显示:T1 加权像示双侧脑白质对称性弥漫性低信号,T2 加权高信号,左额顶脑回增大,大脑沟脑裂增宽、加深,以双外侧裂为主(图 1 A~B)。尿气相色谱质谱结果显示:3-羟基-3-甲基戊二酸显著增高,戊二酸、3-甲基戊烯二酸、己二酸、3-羟基戊二酸、丙酰甘氨酸、异戊酰甘氨酸和 3-甲基巴豆酰甘氨酸增高(表 2)。血液相色谱串联质谱显示:乙酰肉碱、羟异戊酰肉碱增高,游离肉碱降低;氨基酸分析未见异常(表 2)。血液生物素活性 242 ng/L(参考范围 100~250 ng/L),生物素酶活性 186%(参考范围 >30%)。

根据患儿的临床表现、实验室检查及脑磁共振特点,诊断为 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症,合并脑白质病、肝损害、白细胞减少。给予含 10% 葡萄糖的电解质溶液 500 mL/d、左旋肉碱(左卡尼汀)2 g/d、碳酸氢钠 20 mL/d 静脉滴注,口服维生素 B1、B2 及乳果糖。患儿病情逐渐好转,精神食欲改善。5 d 后呕吐停止,头痛消失,正常进食,改左旋肉碱(左卡尼汀)2 g/d 口服。10 d 后患儿恢复正常生活,返校学习。精神、食欲、体力良好。治疗半年后复诊,偶尔诉眼前发花,口齿欠清,未出现头痛、呕吐,现一直口服左旋肉碱 2 g/d。体检未见异常。血常规示白细胞正常。血清谷丙转氨酶 34 IU/L、谷草转氨酶 47 IU/L,钾、钠、血氨、血糖、丙酮酸、 β -羟丁酸均正常(表 1)。尿液 3-羟基-3-甲基戊二酸、戊二酸、异戊酰甘氨酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸浓度较治疗前

降低,血液脂酰肉碱谱改善,游离肉碱增高,羟异戊酰肉碱较治疗前降低(表 2)。复查头颅磁共振 T1 加权像双侧脑白质对称性弥漫性低信号,T2 加权高信号,DW1 呈明显高信号,病变范围较半年前无明显变化(图 1)。

表 1 患儿治疗前后血清生化检测结果比较

检测项目	入院时	治疗后半年	参考范围
谷丙转氨酶(IU/L)	140	34	0~40
谷草转氨酶(IU/L)	181	47	0~45
总蛋白(g/L)	71.3	70.6	60~82
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	202	367	150~420
葡萄糖(mmol/L)	4.46	4.52	3.61~6.11
甘油三酯(mmol/L)	1.32	0.6	0.56~1.7
总胆固醇(mmol/L)	3.75	3.08	3.4~5.2
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.15	1.58	0.9~1.4
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.12	0.82	2.1~3.1
血钾(mmol/L)	3.31	4.01	3.5~5.5
血钠(mmol/L)	134.5	137.6	135~145
血氯(mmol/L)	98.2	102.8	96~110
碳酸氢根(mmol/L)	23	26	22~30
乳酸(mmol/L)	1.7	4.0	0.5~2.0
β -羟丁酸(mmol/L)	0.75	0.25	0.03~0.3
丙酮酸($\mu\text{mol/L}$)	61	250	30~100

表 2 患儿治疗前后尿液、血液代谢分析结果

检测项目	治疗前	治疗后半年	正常对照
尿液有机酸(mg/g 肌肝)			
3-羟基-3-甲基戊二酸	371.28	116.66	0~25.7
戊二酸	25.22	15.57	0~4
3-甲基戊烯二酸	384.66	383.73	0~2.9
3-羟基戊二酸	13.01	12.98	0
丙酰甘氨酸	0.74	0.5	0
异戊酰甘氨酸	9.58	0	0~0.4
3-甲基巴豆酰甘氨酸	1.13	0	0
血液氨基酸($\mu\text{mol/L}$)			
精氨酸	2.99	2.52	5~60
瓜氨酸	7.58	5.08	5~50
亮氨酸/异亮氨酸	116.9	183.63	50~150
蛋氨酸	18.59	8.74	13~60
血液肉碱谱($\mu\text{mol/L}$)			
羟异戊酰肉碱	1.45	2.7	0.07~0.5
游离肉碱	14.04	25.6	20~60
乙酰肉碱	40.83	34.65	6~30

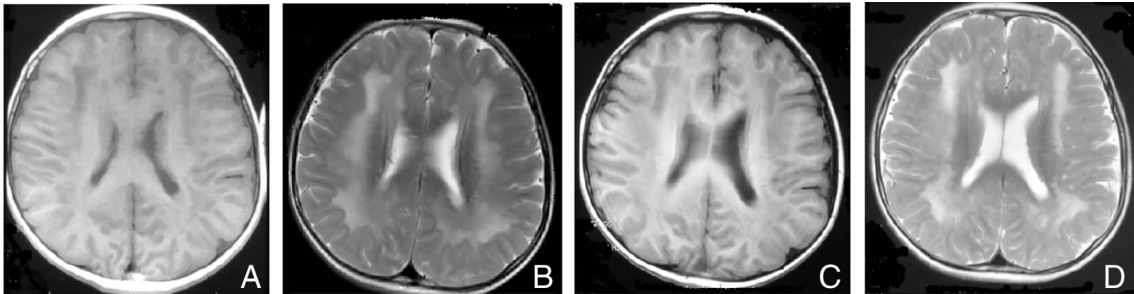


图 1 治疗前、治疗后半年患儿脑磁共振成像 A、B 分别为治疗前 T1 像、T2 像,双侧脑白质弥漫性对称性长 T1, 长 T2 信号; C、D 分别为治疗后 T1 像、T2 像,双侧脑白质仍呈长 T1, 长 T2 信号,较前无明显改变。

3 诊断思维

尿有机酸分析是筛查、诊断本病的关键技术,患者尿中3-羟基-3-甲基戊二酸、3-羟基异戊酸、3-甲基戊烯二酸等有机酸增高,病情严重时可出现戊二酸、己二酸和3-甲基巴豆酰甘氨酸增高^[2]。血液脂酰肉碱谱分析对于本病的诊断有参考价值,患者血液羟异戊酰肉碱增高,游离肉碱降低^[20]。本例患儿7岁发病前智力运动发育正常,因“上呼吸道感染、发热”诱发急性发病,主要临床表现为头痛、呕吐、倦怠,曾被疑诊为“病毒性脑炎”,抗感染、脱水等治疗无效,病情进行性加重,头颅MRI显示广泛性脑白质病变。入院时存在肝损害、酮症、白细胞减少,提示多脏器损害,病情危重。血糖虽然正常,可能与来院检查前已经在当地医院接受静脉输液治疗有关。尿液有机酸分析发现患儿3-羟基-3-甲基戊二酸显著增高,伴有戊二酸、3-甲基戊烯二酸、己二酸、3-羟基戊二酸、丙酰甘氨酸、异戊酰甘氨酸和3-甲基巴豆酰甘氨酸增高,符合本病诊断要点。同时血液相色谱串联质谱显示患儿乙酰肉碱、羟异戊酰肉碱增高,游离肉碱降低。结合患儿临床表现及头颅MRI表现,患儿3-羟基-3-甲基戊二酸尿症诊断明确。

致谢:感谢北京摩尔美康分离检测实验室的技术指导与支持。

[参 考 文 献]

[1] Sweetman L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience [J]. Clin Chem, 2001, 47 (11): 1937-1938.

[2] Faull KF, Bolton PD, Halpern B, Hammond J, Danks DM. The urinary organic acid profile associated with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria [J]. Clin Chim Acta, 1976, 73(3): 553-559.

[3] Wysocki SJ, Hähnel R. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase levels in leucocytes [J]. Clin Chim Acta, 1976, 73(2): 373-375.

[4] Wilson WG, Cass MB, Sovik O, Gibson KM, Sweetman L. A child with acute pancreatitis and recurrent hypoglycemia due to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency [J]. Eur J Pediatr, 1984, 142(4): 289-291.

[5] Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre [J]. J Child Neurol, 1992, 7(Suppl): S4-S11.

[6] Gibson KM, Cassidy SB, Seaver LH, Wanders RJ, Kennaway

NG, Mitchell GA, et al. Fatal cardiomyopathy associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency [J]. J Inherit Metab Dis, 1994, 17(3): 291-294.

[7] Wang SP, Robert MF, Gibson KM, Wanders RJ, Mitchell GA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL): mouse and human HL gene (HMGCL) cloning and detection of large gene deletions in two unrelated HL-deficient patients [J]. Genomics, 1996, 33 (1): 99-104.

[8] Mitchell GA, Robert MF, Hruz PW, Wang S, Fontaine G, Behnke CE, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL). Cloning of human and chicken liver HL cDNAs and characterization of a mutation causing human HL deficiency [J]. J Biol Chem, 1993, 268(6): 4376-4381.

[9] Pie J, Lopez-Vinas E, Puisac B, Menao S, Pie A, Casale C, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2007, 92(3): 198-209.

[10] Zapater N, Pie J, Lloberas J, Rolland MO, Leroux B, Vidailhet M, et al. Two missense point mutations in different alleles in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase gene produce 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria in a French patient [J]. Arch Biochem Biophys, 1998, 358(2): 197-203.

[11] Pospisilova E, Mrazova L, Hrdá J, Martincova O, Zeman J. Biochemical and molecular analyses in three patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria [J]. J Inherit Metab Dis, 2003, 26(5): 433-441.

[12] Bischof F, Nagele T, Wanders RJ, Trefz FK, Melms A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy [J]. Ann Neurol, 2004, 56(5): 727-730.

[13] 罗小平. 导致神经系统伤残的遗传代谢缺陷病//左启华. 小儿神经系统疾病 [M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2002: 477-478.

[14] Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients [J]. Eur J Pediatr, 1988, 148(3): 180-186.

[15] Funghini S, Pasquini E, Cappellini M, Donati MA, Morrone A, Fonda C, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria in an Italian patient is caused by a new nonsense mutation in the HMGCL gene [J]. Mol Genet Metab, 2001, 73(3): 268-275.

[16] van der Knaap MS, Bakker HD, Valk J. MR imaging and proton spectroscopy in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase deficiency [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(2): 378-382.

[17] Jakobs C, Bojasch M, Duran M, Ketting D, Wadman SK, Leupold D. 3-methyl-3-butenic acid: an artefact in the urinary metabolic pattern of patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency [J]. Clin Chim Acta, 1980, 106(1): 85-89.

[18] 杨艳玲. 遗传代谢病的诊断与治疗 [J]. 国外医学·内分泌学分册, 2005, 25(4): 238-240.

[19] Dasouki M, Buchanan D, Mercer N, Gibson KM, Thoene J. 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria: response to carnitine therapy and fat and leucine restriction [J]. J Inherit Metab Dis, 1987, 10 (2): 142-146.

[20] Roe CR, Millington DS, Maltby DA. Identification of 3-methylglutaryl-carnitine. A new diagnostic metabolite of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency [J]. J Clin Invest, 1986, 77 (4): 1391-1394.

(本文编辑:王庆红)