

急性脑病起病的晚发枫糖尿症

屈素清 杨丽彩 栾佐 杜侃 杨辉

(北京海军总医院儿科,北京 100048)

[摘要] 枫糖尿症(maple syrup urine disease, MSUD)是一种较常见的氨基酸代谢障碍性疾病。患者通常在新生儿期至婴幼儿期发病,学龄期以急性脑病起病的病例未见报道。本文报道1例MSUD患儿,8岁6个月首次发病,以感染后急性脑病症状为主要临床表现,于发病第2天来院,一般化验发现代谢性酸中毒、血尿酸增高、脑脊液蛋白质降低,头颅磁共振扫描显示双侧小脑齿状核、脑干、双侧丘脑、壳核、尾状核及双侧大脑半球皮层呈现长T1,长T2信号,头颅弥散频谱(DWI)示以上部位呈明显高信号。血代谢检查示:血亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸显著高于正常范围;尿液代谢结果示:2-羟异戊酸、2-羟基丁酸、2-酮异戊酸和2-酮异己酸亦显著增高,提示MSUD。同时游离肉碱明显降低,提示继发性肉碱缺乏、酮症。经控制氨基酸摄入,予大剂量维生素B₁、葡萄糖、左旋肉碱静脉点滴,入院后第5天病情明显好转,第7天病情完全恢复,未遗留任何中枢神经系统后遗症。根据患儿治疗效果考虑为硫胺有效型。继续给予维生素B₁口服,控制蛋白质饮食(每日1g/kg)治疗1个半月后复查,血、尿代谢结果完全正常,复查头颅MRI结果明显改善。对以急性脑病起病的病例,要警惕遗传代谢性疾病的可能。如能及时诊断、正确治疗,可以有效地预防中枢神经系统后遗症的发生,改善预后。 [中国当代儿科杂志,2012,14(3):161-164]

[关键词] 枫糖尿症;遗传代谢性疾病;急性脑病;儿童

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)03-0161-04

Acute encephalopathy due to late-onset maple syrup urine disease in a school boy

QU Su-Qing, YANG Li-Cai, LUAN Zuo, DU Kan, YANG Hui. Department of Pediatrics, Navy general Hospital, Beijing 100048, China (Luan Z, Email: luanzuo@yahoo.com.cn)

Abstract: Maple syrup urine disease is a common amino acids metabolic disease. In most patients, onset occurs in the neonatal period and infancy. In this study, the case of a school boy with acute encephalopathy due to late-onset maple syrup urine disease is summarized. The boy (8.5 years) was admitted because of acute encephalopathy after suffering from infection for two days at the age of eight and a half years. Metabolic acidosis, hyperuricemia and decreased protein level in cerebrospinal fluid were found by general laboratory tests. Magnetic resonance imaging of the brain revealed signal intensity abnormalities in the bilateral cerebellum dentate nucleus, brainstem, thalamus, putamen, caudate nucleus and cortex of the cerebral hemispheres. On T1WI and T2WI scanning, hyperintensive signal was found. Blood leucine and valine were significantly elevated. Urinary 2-hydroxy isovaleric acid, 3-hydroxybutyric acid, 2-keto isovaleric acid, and 2-keto acid also increased. Both the blood amino acid and urine organic acid profiles led to the diagnosis of maple syrup urine disease. In the acute period, the patient was treated with a large dose of vitamin B₁, glucose, L-carnitine and a protein-restrict diet. The patient's condition improved significantly after five days of treatment, and he recovered completely two days later. Afterwards, treatment with vitamin B₁, L-carnitine and a protein-restrict diet (1 g/kg/day) was continued. One and a half months later, blood amino acids and urine organic acids returned to normal. Magnetic resonance imaging of the brain also indicated a great improvement. It was concluded that inborn metabolic disease should be considered in the patients with an onset similar to acute encephalopathy. Early diagnosis and proper treatment can prevent brain damage and improve prognosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3):161-164]

Key words: Maple syrup urine disease; Inherited metabolic disorder; Acute encephalopathy; Child

枫糖尿症(maple syrup urine disease, MSUD)是一种较常见的氨基酸代谢障碍性疾病。大多数患儿起病早,症状典型^[1]。本文报道1例MSUD患儿,8岁6个月首次发病,以感染后急性脑病症状为主要临床

表现,如果儿科医师对遗传代谢病缺乏一定的认识和警惕性,极易造成误诊,导致患儿严重神经系统后遗症甚至死亡。现对此例MUSD患儿的诊疗经过进行回顾并结合文献综述如下。

[收稿日期]2011-09-30; [修回日期]2011-12-29

[作者简介]屈素清,女,硕士,副主任医师。

[通信作者]栾佐,主任医师。

1 概述

MSUD 是一种常染色体隐性遗传病,是支链氨基酸(branched-chain amino acid,BCAA)代谢障碍中的主要疾病,因患儿尿液中排出大量 α -支链酮酸,带有枫糖浆的香甜气味,因此被命名^[2]。

1.1 临床分型

MSUD 按临床表现分为 5 型。(1)经典型:患儿出生时多正常,于生后第 4~7 天逐渐呈现嗜睡、烦躁、哺乳困难、体重下降等症状;随即出现交替性肌张力减低和增高、角弓反张、痉挛性瘫痪、惊厥和昏迷等异常表现,病情进展迅速。(2)轻(或中间)型:多数患儿在新生儿期正常,婴儿期起出现智力运动落后、惊厥,少数患儿发生酮症酸中毒等急性代谢紊乱。(3)间歇型:患儿常于 0.5~2 岁时发病,轻症患者迟至成人期发病,多因感染、手术、疲劳、摄入高蛋白饮食等因素诱发急性发作,出现嗜睡、共济失调、行为改变、步态不稳,重症者可有惊厥、昏迷、甚至死亡,尿液呈现枫糖浆味。(4)硫胺有效型:其临床表现与中间型患儿类似。维生素 B₁ 治疗效果好。(5)二氢硫辛酰胺酰基脱氢酶(E3)缺乏型:本型极为罕见,其临床表现类似中间型,但常伴有严重乳酸酸中毒。通常患儿在出生数月内不出现症状,随着病程进展,逐渐呈现进行性神经系统异常。低蛋白饮食、大剂量硫胺素等治疗对本型患儿无效。

1.2 实验室诊断

1.2.1 一般检测 对临床可疑的患儿应进行血糖、氨、电解质测定和血气分析。

1.2.2 特殊生化分析 血液氨基酸和尿液有机酸分析结果可作为确诊依据:①血中支链氨基酸和支链有机酸水平增高;②在急性期,血中 α -酮异戊酸浓度增高,并大量排出于尿液中, α -酮异戊酸在尿液中形成 α -羟异戊酸;③血中可检出本病特有的 L-别异亮氨酸(L-alloisoleucine)^[3-5]。

1.2.3 酶学检测 采用培养的成纤维细胞、成淋巴细胞可检测支链酮酸脱氢酶复合物的活性,进行确诊^[3-5]。

1.2.4 基因分析 对已知突变类型的家庭成员,可用 PCR 扩增 DNA 后用标记的寡核苷酸探针检测^[3-5]。

1.3 治疗

1.3.1 饮食治疗 MSUD 患者必须终身进行饮

食治疗,限制食物中支链氨基酸的摄入。

1.3.2 急性代谢危象时的治疗 ①立即进行腹膜透析。如有条件,亦可用血液透析法,但两者效果相近;②给予全静脉营养,可用去除支链氨基酸的标准全静脉营养液;③每日给予胰岛素 0.3~0.4 U/kg 和葡萄糖 26 g/kg。如受条件限制,亦可试用持续鼻胃管给予高热量的无支链氨基酸流质饮食。急性期蛋白质限制为每日 0.5 g/kg^[6]。

1.3.3 其他药物治疗 对硫胺有效型可根据具体情况每日给予维生素 B₁ 10~1000 mg。

1.3.4 肝移植 典型 MSUD 患儿一经确诊即可考虑肝移植,但远期效果尚需观察^[6-7]。

1.3.5 基因治疗 由于仅需稍微提高支链酮酸脱氢酶活性即可改变患儿的临床表型,使病情减轻,故目前正尝试采用含有正常 E1 α 、E2 基因的质粒来改变 MSUD 的表型^[7]。

2 病例报告

2.1 病史

患儿,男,8岁6个月,因发热伴呕吐、腹泻 2 d,夜间惊叫 1 d 来院就诊。患儿以发热伴呕吐、腹泻为主要症状,在门诊考虑为“胃肠型感冒”,当晚患儿出现夜间惊叫症状,表现为间断性大声惊叫,随后入睡,重复数次,次日出现精神萎靡,仍有呕吐症状,查血常规示:白细胞 $10.02 \times 10^9/L$,中性粒细胞 84.7%,淋巴细胞 9.2%。考虑为“上呼吸道感染,病毒性脑炎?”收入我科。

患儿为第 1 胎第 1 产,足月顺产,既往智力、运动发育正常,学习成绩良好。平素喜素食。父母健康,无亲缘关系,家族中无类似疾病史。

2.2 体格检查

入院时体查:体重 26.5 kg,神志清醒,精神萎靡,体查合作。肤色正常,全身未见皮疹、出血点。头颅无畸形,发色黑,分布均匀。心、肺、腹未见异常,肝脾无肿大。颅神经检查未见异常,四肢肌张力、肌力正常,肌腱反射正常,双侧巴氏征阳性。

2.3 一般检查

脑脊液检查结果示蛋白质降低,为 100 mg/L(参考值 150~450 mg/L),余结果正常。血生化检查结果示尿酸为 773 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 155~357 $\mu\text{mol/L}$),明显增高;血氨正常。睡眠脑电图示主要以慢波为主,波幅 50~340 mv,频率为 1.5~6 c/s,少量低幅快波,右侧额部导联有时较左侧明显,可见睡眠纺锤,大致对称。血气分析示血乳酸正常,代谢性酸中毒

(pH:7.33, BE: -10.5 mmol/L, HCO₃⁻ 16.1 mmol/L)。尿常规示尿蛋白、尿糖阴性,酮体(+++)。

2.4 头颅 MRI

入院第3天头颅 MRI 示:双侧小脑齿状核、脑干、双侧丘脑、壳核、尾状核及双侧大脑半球皮层呈现长 T1、长 T2 信号;头颅弥散频谱(DWI)示以上部位呈明显高信号,见图1。考虑代谢病可能性大,不排除中毒及感染病变。头颅核磁频谱(MRS)在0.9 ppm处可见异常的 NAA/Cr 峰值。

2.5 诊断及治疗经过

入院后根据患儿既往及此次病史特点,首先考虑为病毒性脑炎,行脑脊液检查除蛋白质降低外,未见其他异常。即予抗病毒及脱水对症治疗,但患儿病情仍在进展,逐渐出现意识模糊及昏迷,并出现惊厥。入院当日 MRI 检查示皮层及基底节对称性损伤,考虑为代谢病可能性大。立即留取血、尿标本行代谢检查。同时在对症治疗基础上予大剂量维生素 B₁、维生素 B₁₂及左卡尼汀、精氨酸治疗。入院第2天代谢检查结果显示(表1):血液亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸、尿液2-羟基异戊酸、3-羟基丁酸、2-酮异戊酸、2-酮异己酸显著增高,符合枫糖尿症诊断^[4,6]。根据患儿临床症状、发病年龄及其对维生素 B₁ 治疗的良好反应,考虑为维生素 B₁ 依赖型枫糖尿症。血液游离肉碱降低,乙酰肉碱谱正常,提示继发性肉碱缺乏。

调整治疗:(1)饮食治疗,小百肽+藕粉各2勺,配制为150 mL,每日5次(限制蛋白质摄入为每日0.5 g/kg);(2)静脉营养,给予脂肪乳+葡萄糖;(3)继续大剂量维生素 B₁ 治疗,营养神经、纠酸、镇静止惊治疗。治疗后患儿病情稳定,未再出现惊厥发作。入院第5天患儿清醒并逐渐恢复主动进食,开始少量肢体运动,至入院第7天患儿智力语言及运动完全恢复病前水平,复查血尿代谢结果恢复正常(表1)。患儿临床治愈出院。

2.6 出院后治疗与随访

出院后嘱患儿控制蛋白质摄入,蛋白质质量为每日1 g/kg,定期复查血尿代谢。同时继续口服维生素 B₁ 及左卡尼汀。治疗后1个半月复查头颅 MRI:脑内皮层、脑干及基底节多发异常信号明显好转,但在皮层及脑干、基底节仍可见稍长 T1、长 T2 信号。治疗后11 d复查血尿代谢结果均正常,见表1。临床检查未见神经系统异常。现随访半年,无复发,复查血尿代谢均正常。

表1 患儿治疗前后尿液、血液代谢结果分析

检测项目	治疗前	治疗后 11 d	参考值
尿液有机酸(mmol/mol 肌酐)			
2-羟基异戊酸	218.55	0	0
3-羟基丁酸	2202.94	0.27	0~3.7
2-酮异戊酸	188.97	0	0~0.1
2-酮异己酸	522.49	0.27	0
血液氨基酸(μmol/L)			
精氨酸	5.73	18.57	5~40
丙氨酸	36.36	148.9	60~300
亮氨酸/异亮氨酸	1246.41	119.8	50~200
缬氨酸	582.22	130.65	60~280
血液肉碱谱(μmol/L)			
游离肉碱	16.07	42.22	20~60
乙酰肉碱	26.31	18.16	6~30

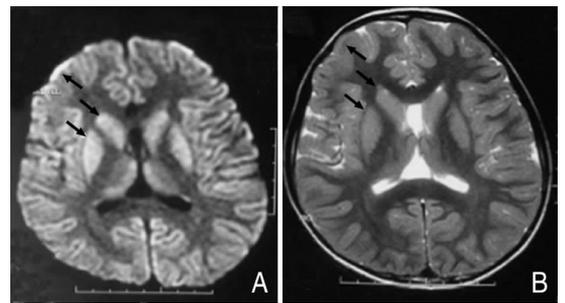


图1 患儿治疗前头颅 MRI A:DWI 可见基底节、皮层对称性高信号(箭头所示)。B:T2 基底节及皮层肿胀明显(箭头所示)。

3 讨论

MSUD 是一种临床并不罕见的遗传代谢病,国外资料报道,其发病率约为1/18.5万左右^[6]。文献多见于新生儿及婴幼儿期发病的病例报道^[8-9]。学龄期首次发病并以急性脑病形式起病的 MSUD,文献未见报道。

MSUD 中以经典型最常见,也最为严重,此型多为新生儿期12~24 h 内逐渐出现喂养困难、激惹,4~7 d 出现昏睡、呼吸暂停、角弓反张,并逐渐出现惊厥样表现、昏迷和中枢性呼吸衰竭。本型预后很差,多数患儿于生后数月内死于反复发作的代谢紊乱或脑损害,少数存活者亦都遗留智力落后、痉挛性瘫痪、皮质盲等神经系统残疾。轻型、间歇型及硫胺有效型三型有时不易区分,多在婴儿期发作,其中硫胺有效型予维生素 B₁ 治疗好转可鉴别。这三种类型的 MSUD 文献中极少见学龄期发病的报道。

尽管本例患儿临床表现有较典型的脑炎症状,但根据患儿头颅 MRI 可见完全对称的白质为主的、伴有灰质团块及皮层损伤的病变,立即考虑遗传代谢病,送检血尿代谢后,及早调整治疗,没有在患儿

病情进一步进展恶化后才开始治疗,所以尽管患儿病情进展快,但未遗留中枢神经系统后遗症。可见,对一些临床不能解释的,或难以纠正的酸中毒患儿也应考虑到遗传代谢疾病的存在。

MSUD 的头颅 MRI 表现有一定的特异性,患儿脑白质发生海绵状变性和髓鞘形成障碍,以大脑半球、胼胝体、齿状核周围和锥体束等处最为显著;由于急性代谢紊乱死亡的患儿大都伴有脑水肿^[10-11],头颅 MRS 和 DWI 检查对遗传代谢病也有重要的诊断价值,是常规 MRI 的有效补充方法。MRS 根据 NAA/Cr、Cho/Cr、ML/Cr 及 Glx/Cr 的分泌高峰及不正常的峰值进行判断。MSUD 的 MRS 是在 0.9 ppm 处出现 NAA/Cr 的异常峰值,同时 DWI 也有特殊表现,主要表现为灰质皮层及灰质团块的高信号^[12-13]。本例患儿 MRS 及 DWI 均出现了典型的 MSUD 相关影像。

关于 MSUD 的治疗目前无大的进展,仍主要是终身的饮食控制以及急性代谢紊乱期的对症治疗。根据不同类型,饮食控制的程度可有所不同,可在患儿基础状态下进行摸索调整^[14-15]。本例患儿出院后控制蛋白质摄入,每日 1 g/kg,复查血、尿代谢结果正常。同时提醒家长在患儿出现感染、疲劳的应急状态下也应进行血、尿代谢的检测,掌握在特殊情况下的患儿代谢状态,对预防严重代谢紊乱的出现有积极的意义。急性代谢紊乱的患儿如果有发生脑疝的风险可进行血液透析,迅速降低有毒代谢产物,改善预后^[16]。另外,肝移植仍认为只对经典型有效。文献报道一组 14 例患儿进行了肝移植,8 例患儿移植后明显减少了中枢神经系统的损伤,同时病情稳定并能提高认知能力^[17]。最新的研究表明^[7],MSUD 的发病机制主要有^[18]:①堆积的亮氨酸代替了其他必需氨基酸,导致正常大脑的生长和发育所必需的神经递质缺乏及分解;②堆积的亮氨酸导致三羧酸循环障碍和能量散失。因此提出可予正亮氨酸治疗,以竞争相应受体,改善由于亮氨酸堆积所导致的问题。但临床未见相关治疗的报道。国外也有应用苯丁酸钠治疗 MSUD 的研究,认为它能有效降低血浆支链氨基酸的神经毒性作用,但长期疗效还在观察中^[19]。

总之,除对一些新生儿及婴幼儿出现喂养困难、嗜睡、反应差、惊厥、呼吸困难甚至昏迷等异常表现的患儿应尽早进行遗传代谢的筛查外,也不能因一次检测结果的阴性就完全除外遗传代谢病,对可疑病人应多次复查,特别是在出现急性不适症状时应再次进行筛查。而对一些较大年龄才发病的病例也要有足够的警惕性,对出现特征性影像学改变,或是常规诊断治疗效果不佳时均要考虑遗传代谢病的可能,争取早

期诊断,早期治疗,改善患儿最终的预后^[7,14,20]。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 顾学范, 叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003: 138-166.
- [3] 杨艳玲, 宋金青, 秦炯, 孙芳, 张月华, 包新华, 等. 气相色谱-质谱联用分析在有机酸尿症筛查与诊断中的应用[J]. 中国医刊, 2006, 41 (2): 38-40.
- [4] 罗小平, 王慕逊, 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): 245-248.
- [5] 顾学范, 韩连书, 高晓岚, 杨艳玲, 叶军, 邱文娟, 等. 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.
- [6] 罗小平. 导致神经系统伤残的遗传代谢缺陷病[M]//左启华. 小儿神经系统疾病. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 461-464.
- [7] 杨艳玲. 遗传代谢病的饮食与药物治疗[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19 (2): 102-103.
- [8] 韩彤妍, 李在玲, 杨艳玲. 枫糖尿症一例[J]. 中华围产医学杂志, 2003, 6 (1): 49-50.
- [9] 姜燕, 程亚颖. 枫糖尿症一例[J]. 中华医学杂志, 2004, 84 (19): 1619.
- [10] Sweetman L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience[J]. Clin Chem, 2001, 47 (11): 1937-1938.
- [11] 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.
- [12] Cakmakci H, Pekcevik Y, Yis U, Unalp A, Kurul S. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature [J]. Eur J Radiol, 2010, 74 (3): e161-e171.
- [13] Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings [J]. Comput Med Imaging Graph, 2007, 31 (2): 106-110.
- [14] 杨艳玲. 北京市可治疗性遗传性疾病的诊疗现状[J]. 药品评价, 2011, 8 (8): 4-8.
- [15] 杨艳玲, 秦炯, 吴希如. 猝死与遗传代谢病[J]. 中国医刊, 2006, 41 (3): 15-18.
- [16] Thimm E, Hadzik B, Höhn T. Continuous venovenous hemofiltration rapidly lowers toxic metabolites in a patient with MSUD and imminent cerebral herniation [J]. Klin Padiatr, 2010, 222 (4): 264-265.
- [17] Shellmer DA, Devito Dabbs A, Dew MA, Noll RB, Feldman H, Strauss KA, et al. Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: a case series [J]. Pediatr Transplant, 2011, 15 (1): 58-64.
- [18] Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease [J]. Brain, 2009, 132 (Pt 4): 903-918.
- [19] Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, et al. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease [J]. Hum Mol Genet, 2011, 20 (4): 631-640.
- [20] Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms [J]. Mol Genet Metab, 2010, 100 (2): 136-142.

(本文编辑: 邓芳明)