

· 病例报告 ·

营养不良导致甲基丙二酸尿症合并同型 半胱氨酸血症患儿皮肤损害

刘玉鹏¹ 宋金青¹ 马艳艳¹ 吴桐菲¹ 王峤¹ 黄昱² 杨艳玲¹

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2. 北京大学医学部医学遗传系, 北京 100034)

[中图分类号] R723.13 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)03-0233-02

患儿,男,2个月,因喂养困难、精神不振1月余,皮肤溃烂10d而就诊。患儿生后3d出现精神萎靡、嗜睡、食量减少、黄疸。当地医院检查胸片见双肺内带散在点片状阴影。头颅CT提示脑白质密度减低。初步诊断为“新生儿肺炎”、“新生儿黄疸”、“缺氧缺血性脑病?”,给予抗感染、蓝光照射等治疗,无明显效果。生后20d时血液酯酰肉碱谱分析提示丙酰肉碱浓度显著增高,尿有机酸分析显示甲基丙二酸及其代谢产物浓度显著增高,被诊断为甲基丙二酸尿症。随后每日开始肌肉注射维生素B₁₂0.5mg,停母乳及普通配方奶粉,改用甲基丙二酸尿症专用特殊治疗奶粉喂养。患儿症状无改善,并出现拒奶、呕吐、稀便,于食用特殊奶粉10d后开始出现皮肤黏膜损害,口周皮肤发红、干裂,肛周皮肤溃疡,使用外用药无效,进行性加重,全身皮肤呈花纹,体重下降。患儿为第1胎,足月,因脐带绕颈经剖宫产出生,出生体重2850g,生后Apgar评分1min9分,5min及10min均10分,母乳喂养。父母健康,无亲缘关系,家族中无类似疾病史。

入院时体格检查:体重2600g,头围33cm,身长51cm,精神萎靡,反应差,面色苍白,脱水貌,全身皮肤呈网状花纹,弹性差,片状脱皮,不规则色素沉着,口周、肛周、耳后及颈部、腋下、会阴部等皱褶处皮肤溃烂。毛发稀少,心、肺、肝、脾未见明显异常,腹部皮下脂肪消失。双眼运动正常,无震颤。面部运动、感觉和听力检查未发现异常。四肢肌张力低下,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。

实验室检查:外周血白细胞 $2.96 \times 10^9/L$,中性

粒细胞33.8%,血红蛋白80.0g/L,红细胞 $2.78 \times 10^{12}/L$,血小板 $138 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白32.0mg/L,总蛋白47.6g/L,白蛋白33.2g/L,谷丙转氨酶13U/L,谷草转氨酶19U/L,肌酐 $45.0 \mu\text{mol/L}$,尿素氮4.2mmol/L。尿液常规化验未见异常。尿液有机酸分析(气相色谱质谱联用分析)^[1-2]:甲基丙二酸及其代谢产物浓度显著增高。尿液总同型半胱氨酸浓度797.92 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<20 \mu\text{mol/L}$),符合甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症的诊断。血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析(液相色谱串联质谱分析)^[3]:蛋氨酸2.15 $\mu\text{mol/L}$ (正常值10.00~50.00 $\mu\text{mol/L}$),浓度降低,提示蛋氨酸缺乏症;精氨酸等氨基酸水平降低,游离肉碱水平显著降低,提示继发性肉碱缺乏营养不良。MMACHC基因分析:证实患儿存在609G>A和481C>T突变,分别来自父母^[4-5]。

根据患儿的临床经过、一般化验、特殊生化分析及基因诊断结果,诊断为cblC型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症,合并中度贫血、营养不良、肠源性肢端皮炎样皮疹、蛋氨酸缺乏、脱水。为快速纠正患儿代谢及营养状况,针对原发病及贫血,静脉点滴甲钴胺每日0.5mg,甲基四氢叶酸钙每日25mg,左卡尼汀每日400mg,停用特殊配方奶粉,改用普通婴儿配方奶粉,同时给予对症支持治疗。患儿病情迅速改善,精神食欲显著好转,治疗10余天后皮肤损害明显愈合,肢体活动增多。

目前患儿11个月(治疗后9个月),精神食欲良好,智力运动进步显著,可独坐,头围42cm,体重10kg,身长79cm,颈部、肛门周围可见瘢痕。尿液有机酸谱分析:甲基丙二酸及其代谢产物浓度较前显著

[收稿日期]2011-09-12;[修回日期]2011-10-29

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(30872794);十一五国家科技支撑计划项目“重大出生缺陷和遗传病的防治研究”(2006BAI05A00)课题“严重功能异常疾患的早期诊断和干预治疗的研究”(2006BAI05A07)。

[作者简介]刘玉鹏,女,硕士,医师。

降低。血液同型半胱氨酸 48.61 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<15 \mu\text{mol/L}$), 尿液同型半胱氨酸 100.59 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<20 \mu\text{mol/L}$)。血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析: 丙酰肉碱显著降低, 提示病情好转。

讨论: 皮肤黏膜损害是遗传代谢病的常见症状及合并症之一, 在生物素缺乏症及多种羧化酶缺乏症中可能是主要的临床表现^[6-8]。其原因可能与代谢障碍、营养不良等多种因素有关^[9]。饮食治疗是氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢病的主要干预措施之一, 基本原理为限制天然蛋白质, 降低相关氨基酸、脂肪酸等前体物质的摄入^[10]。但是, 如果过度限制氨基酸的摄入, 将造成必须氨基酸缺乏, 导致肠源性肢端皮炎样皮疹的发生^[9-10]。因此, 对于遗传代谢病患者需监测血液氨基酸等营养素的水平, 合理饮食, 避免必须氨基酸缺乏导致的合并症^[10]。

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症可能是中国人甲基丙二酸尿症患者的主要临床表型, 其中 cbl C 型是我国患者中较常见的酶缺陷类型^[4, 11-12]。甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症患儿的临床表现复杂多样, 包括智力运动落后或倒退、贫血、视力损害、皮肤损害、肝肾功能损害等多系统的异常^[11-13]。喂养困难、呕吐、腹泻或便秘是常见的消化功能障碍^[10, 12-13]。本例患儿自生后即表现出明显的症状, 随着病情迁延, 营养不良进行性加重, 经尿液有机酸及总同型半胱氨酸分析、血液酯酰肉碱谱分析确诊为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症, MMACHC 基因分析证实为 cbl C 型。

特殊饮食是治疗维生素 B₁₂ 无反应型单独甲基丙二酸尿症的主要方法, 即严格限制天然蛋白质, 补充去除蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸、丝氨酸的特殊配方奶粉或氨基酸粉^[14]。而甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症患儿自身蛋氨酸合成障碍, 采用去除蛋氨酸等氨基酸的特殊饮食治疗, 将进一步加重蛋氨酸缺乏。多数患儿经维生素 B₁₂、叶酸、左卡尼汀、甜菜碱治疗后可获得良好控制, 无须进行饮食控制, 正常饮食以保证天然蛋白质摄入, 更有利于疾病的控制与生长发育^[11, 13, 15]。本例患儿治疗前已经存在严重营养障碍, 食用特殊奶粉后出现进行性皮肤黏膜损害, 血液蛋氨酸等多种氨基酸水平显著降低, 考虑为过度限制天然蛋白、饮食不当所致。鉴于单独甲基丙二酸尿症与甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症治疗方法的不同, 血液、尿液总同型半胱氨酸检测对二者的鉴别诊断至关重要^[10-11, 16]。

本例患儿入院时合并肠源性肢端皮炎样皮肤黏膜损害、重度贫血、营养不良, 明确疾病类型后改用

普通配方奶粉, 同时给予大剂量维生素 B₁₂、甲基四氢叶酸钙、左卡尼汀、甜菜碱等营养素, 病情迅速好转, 皮肤损害逐渐愈合, 智力运动进步显著, 提示饮食与营养治疗对于疾病的转归非常重要。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Liu MY, Yang YL, Chang YC, Chiang SH, Lin SP, Han LS, et al. Mutation spectrum of MMACHC in Chinese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria [J]. J Hum Genet, 2010, 55 (9): 621-626.

[5] 王斐, 韩连书, 胡宇慧, 杨艳玲, 叶军, 邱文娟, 等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿基因突变分析[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47 (3): 189-193.

[6] 杨艳玲. 生物素与生物素酶缺乏症[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24 (12): 941-943.

[7] 包新华, 杨艳玲, 吴晔, 秦炯, 吴希如. 多羧酶缺乏患儿的临床与生化特点研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18 (6): 423-425.

[8] 王红梅, 吴沪生. 生物素缺乏症 18 例临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2010, 25 (11): 874-879.

[9] Bodemer C, De Prost Y, Bachollet B, Poggi F, Teillao-Hamel D, Fraïtag S, et al. Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia: a description based on 38 cases [J]. Br J Dermatol, 1994, 131 (1): 93-98.

[10] De Raeve L, De Meirleir L, Ramet J, Vandenplas Y, Gerlo E. Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria [J]. J Pediatr, 1994, 124 (3): 416-420.

[11] 杨艳玲, 张尧, 宋金青, 姜玉武, 张月华, 秦炯, 等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 57 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45 (7): 513-517.

[12] Yang Y, Sun F, Song J, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Zhang Y, et al. Clinical and biochemical studies on Chinese patients with methylmalonic aciduria [J]. J Child Neurol, 2006, 21 (12): 1020-1024.

[13] 常杏芝, 杨艳玲, 孙芳, 齐朝月, 宋金青, 张月华, 等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症致多系统损害[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23 (8): 523-526.

[14] 杨艳玲. 有机酸代谢病 [M] // 吴希如, 林庆. 小儿神经系统疾病基础与临床. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 631-633.

[15] 杨艳玲, 山口清次, 田上泰子, 张月华, 姜玉武, 包新华, 等. 有机酸尿症 71 例临床分析 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2002, 34 (3): 214-218.

[16] Sayami Sujan, 张尧, 杨艳玲, 魏晓琼, 江剑辉, 宋金青, 等. 血浆总同型半胱氨酸测定在智力低下等神经精神异常病因调查中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26 (12): 1013-1014.

(本文编辑: 邓芳明)