

以脑积水起病的甲基丙二酸尿症合并 同型半胱氨酸血症 1 例报道

刘黎黎 侯新琳 周丛乐 杨艳玲

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[摘要] 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症极少以脑积水起病。本文报道 1 例以脑积水起病的该病病例,并进行文献复习,探讨该类有机酸代谢病与脑积水的关系。该患儿以抽搐、脑积水起病,存在大细胞性贫血,发育评估落后,视听功能损伤,脑电图高峰失律,头颅磁共振及超声证实脑积水。血同型半胱氨酸升高,为 143.06 $\mu\text{mol/L}$,尿代谢筛查甲基丙二酸浓度为正常值的 1483 倍,基因检测确诊甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症,为位于 1p34.1 的 c.609G > A 纯合突变,属于 CblC 型维生素 B12 合成酶缺陷。确诊后加用静脉维生素 B12、口服叶酸、甜菜碱后,患儿抽搐缓解,脑室回缩,发育较前进步。因此,对于没有明确病因以脑积水作为主诉就诊的患儿,应注意排查代谢性疾病。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):313-315]

[关键词] 脑积水;甲基丙二酸尿症;同型半胱氨酸血症;婴儿

Combined methylmalonic aciduria and homocysteinemia with hydrocephalus as an early presentation: a case report

LIU Li-Li, HOU Xin-Lin, ZHOU Cong-Le, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing100034, China (lizzm@sina.com)

Abstract: A case of combined methylmalonic aciduria and homocysteinemia presenting with hydrocephalus as an early manifestation was reported for its rarity to see and to discuss the relationship between metabolic diseases and hydrocephalus by literature review. The case was an infant with seizures and hydrocephalus as an early manifestation of the disease, combined with macrocyt anemia, development retardation and visual hearing function lesions. The EEG showed hypersarrhythmia and the MRI showed hydrocephalus. Plasma homocysteinemia level increased (143.06 $\mu\text{mol/L}$) and urine methylmalonic aciduria was 1483 times beyond normal. Based on gene analysis results and increased methylmalonic aciduria and homocysteinemia levels, combined methylmalonic aciduria and homocysteinemia was confirmed, presenting CblC defect (gene mutations homozygous for c.609G > A). After treatment by venous injection of vitamin B12, oral folic acid and betaine, seizures were controlled and development was progressive with ventricle retraction. It was concluded that hydrocephalus can be the early presentation in children with combined methylmalonic aciduria and homocysteinemia. Doctors should carry out metabolic disease screening for patients with hydrocephalus, especially when the cause of hydrocephalus is uncertain.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):313-315]

Key words: Hydrocephalus; Methylmalonic aciduria; Homocysteinemia; Infant

甲基丙二酸尿症是有机酸代谢病中最常见的类型,部分病例合并同型半胱氨酸血症。该病婴儿期多以喂养困难,发育落后,肌张力低下及惊厥起病。随病情进展,病变可累及泌尿、血液、消化、循环等多个系统。累及神经系统可有颅压增高、脑室扩大的脑积水的表现,但通常不是首发症状。而临床上对于以脑积水、颅内压增高的症状作为主诉就诊的患儿,常将中枢神经系统感染、畸形、颅内出血后梗阻

性脑积水作为主要鉴别诊断的疾病,代谢性疾病容易被漏诊。本文通过 1 例比较少见的、婴儿期以脑积水起病的甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症的病例报告,探讨该类有机酸代谢病与脑积水的关系,并提请临床医师重视对脑积水起病的患儿进行血、尿代谢的筛查,排查代谢性疾病,以免延误诊治,影响预后。

[收稿日期]2012-09-26;[修回日期]2012-12-24

[基金项目]“十二五”国家科技支撑计划课题(编号 2012BAI09B04)。

[作者简介]刘黎黎,女,博士研究生。

1 临床资料

患儿,男,4.5个月,主因间断抽搐3个月,发现脑室增宽2个月入院。患儿生后1.5个月出现1次抽搐发作,表现为肢体抖动,持续10s缓解,同期查头颅CT示颅内少量出血,脑脊液常规生化正常,未予治疗。生后2.5个月再次抽搐发作,肢体抖动同前,伴或不伴双眼凝视及口周发绀,5~6次/日,出现食欲减退及间断呕吐,头颅CT示脑室脑池增宽。后吐奶进行性加重,生后3.5个月复查头颅CT示脑积水收入院。患儿因胎位不正于胎龄38周经剖宫产娩出,否认围产期缺氧窒息史及病理性黄疸病史。母孕期无合并症。否认类似疾病及遗传性疾病家族史。患儿体重增长满意,身高低于同龄儿,追问病史,生后即追视欠佳,对人脸反应差,运动发育落后,现仍竖头困难,不能抬头、翻身。体查:反应欠佳,易哭闹,前囟3.5cm×3.5cm,膨隆张力高。双眼落日征,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。喉中痰鸣,心肺腹未见异常。颈软无抵抗,四肢肌张力正常,腱反射活跃。入院后完善辅助检查:血常规WBC $3.71 \times 10^9/L$,白细胞分类杆状核4%,分叶核3%,PLT $80 \times 10^9/L$,Hb 96 g/L,MCV 95.9 fl,MCH 32.5 pg,MCHC 339 g/L,TORCH检查CMV-IgM阳性,尿CMV-DNA 2.23×10^9 拷贝/mL,血CMV-DNA阴性,贫血检测血清叶酸及维生素B12显著增高,血同型半胱氨酸增高143.06 $\mu\text{mol/L}$,结核菌素纯蛋白衍化物(PPD)强阳性,结核感染T细胞斑点试验(TB-spot)阴性,血生化(肝肾功能、电解质、血脂)、凝血功能、C反应蛋白、降钙素原、血沉均正常。脑脊液及脑室液常规、生化、涂片及培养正常。眼底无特异性改变。视频脑电图示高峰失律,监测到成串痉挛发作及数次部分性发作。胸片双肺渗出,腹部超声肝脏轻度增大,头颅B超(图1A)及头颅核磁示脑积水改变,增强核磁未见颅底脑膜强化,院外头颅CT未见钙化表现。Geselle发育评估示各项发育呈中-重度落后,视听诱发电位均异常。入院后即行脑室腹腔分流术,口服托吡酯抗癫痫(剂量加至每日5mg/kg)、异烟肼抗结核、铁剂改善贫血,皮下注射粒细胞集落刺激因子升白细胞,静脉滴注更昔洛韦抗病毒、头孢类抗生素抗感染治疗,患儿颅压高症状改善,脑室略回缩,尿CMV-DNA降到 8.37×10^3 拷贝/mL,血白细胞及血小板升到正常。但患儿抽搐控制不理想,对外界刺激反应差,仍存在大细胞性贫血,血色素较前无增长。气相色谱-质谱联用

尿代谢结果回报甲基丙二酸浓度升高明显,为正常值的1483倍,与其代谢异常有关的丙酸、戊二酸等浓度也明显增高,伴有血同型半胱氨酸升高,送检MMACHC型基因测定结果回报为c.609G>A纯合突变,确诊为CblC型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症。予维生素B12 1mg/d静脉滴注及甜菜碱、叶酸口服后,患儿未再抽搐发作,家长诉患儿眼神较前灵活,精神反应、自主活动较前好转,血同型半胱氨酸复查降至47 $\mu\text{mol/L}$,血色素升至103 g/L,头颅超声复查脑室进一步回缩(图1B)。

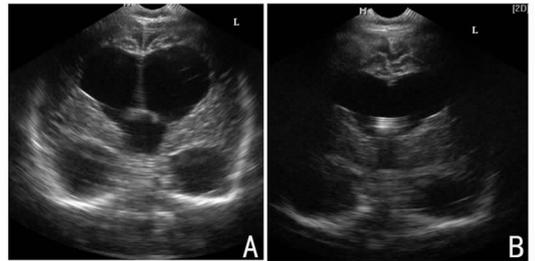


图1 患儿头颅超声检查结果 A:入院时患儿头颅超声,双侧脑室扩张,深3.02cm,第3脑室冠状面宽径2.05cm。第4脑室稍增宽;B:治疗3个月后复查头颅超声,双侧脑室较前缩小,脑室深:左2.20cm,右2.23cm,第3脑室冠状面宽径0.90cm,较前缩小。第4脑室未见增宽。

2 讨论

甲基丙二酸尿症是有机酸代谢病中最常见的类型^[1-2],为常染色体隐性遗传,实验室检查以尿中排出大量甲基丙二酸为特点。其致病病因为甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷或辅酶维生素B12(又称为钴胺素,cobalamin,Cbl)合成障碍所致的甲基丙二酸等有机酸堆积所引起的机体的损害。辅酶维生素B12合成障碍根据合成酶缺陷的不同,分为CblA、CblB、CblC、CblD、CblF 5型。其中CblC、CblD、CblF 3型会影响维生素B12衍生物甲基钴胺素(methylcobalamin,MeCbl)的合成,MeCbl又是同型半胱氨酸向甲硫氨酸转化过程中的辅助因子,MeCbl的缺乏,会造成同型半胱氨酸堆积,故这3型的实验室检查会表现为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症,在临床表现中除有机酸堆积,也会有高同型半胱氨酸血症所引起的机体损害的表现。在维生素B12合成障碍的这5种类型中,以CblC最常见^[3],是由MMACHC基因突变引起,目前已发现超过50种的基因突变类型^[4],所报道的c.609G>A突变病例全部为东亚患儿^[3-5],这也是我国患儿的热点突

变^[6-7]。该病小婴儿常以喂养困难,发育落后,肌张力低下及惊厥起病,病情逐渐加重或在感染后出现急性进展,病变累及神经、泌尿、血液、消化、循环等多个系统,可伴有视力损害及皮肤的改变^[8]。

本例患儿以颅压增高、脑积水的表现作为主诉就诊,追问病史发现患儿生后即发育落后,但表现不明显,最初的抽搐发作也仅为一次并不典型的肢体抖动,故直至出现进行性加重的呕吐等颅压高的症状和脑室扩大的表现才就诊于我院。患儿头颅影像学提示脑积水,无明显脑萎缩及基底节受累,未见占位及钙化。入院后完善检查除外脑发育异常、脑肿瘤、颅内出血后梗阻性脑积水、中枢神经系统感染等婴儿期脑积水的常见病因,予脑室腹腔分流术后颅压高的症状缓解,但惊厥控制不理想,待尿代谢、血同型半胱氨酸和基因测定结果回报明确诊断为cblC型甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症,经补充维生素B12、叶酸、甜菜碱改善代谢后,患儿临床症状明显好转,血同型半胱氨酸水平也显著下降。

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症的影像学通常为脑室周围白质异常信号、脑萎缩等非特异性的表现,脑积水并不少见,但通常不独立存在,相对特异性的表现是以苍白球受累为主的双侧基底节对称性改变,但并不常见^[9-10]。Rossi等^[10]报告的14例该病患儿中有3例存在脑积水。在刘玉鹏、叶锦棠、Deodato和陈娟的文献报告中,脑积水的发生率分别为1/9、1/9、5/11和3/16^[7,9,11-12]。尽管脑积水是该病患儿常见的影像学表现之一,但以头围增大、颅内压增高作为首发症状就诊的患儿并不多,多数患儿是在因其他症状就诊常规行头颅影像学检查时发现,或于诊治过程中监测影像学脑室进行性扩大而诊断。该症状出现的时间各异,新生儿期即可存在,经过对原发病的药物治,多数患儿症状很快缓解,但少数需要外科干预行脑室腹腔分流术^[11]。

该病引起脑积水的原因尚不明确,有学者提出了动脉搏动性脑积水是可能的病因。传统理论认为,脉络丛分泌的脑脊液,经中脑导水管进入第四脑室,通过第四脑室的正中孔和侧孔进入蛛网膜下腔,由蛛网膜颗粒吸收入血。而Greitz等^[13]提出,脑脊液进入蛛网膜下腔后,是通过颅内动脉的搏动在蛛网膜下腔弥散,经脑和脊髓的毛细血管重吸收入血的。而且每次动脉的搏动,随着脑脊液的弥散和吸收,都是一个动脉压衰减的过程,以维持颅内压力的稳定,使脑室保持其正常形态;在代谢性疾病中,有害的代谢产物过量堆积会损伤血管壁,使颅内动脉弹性下降,故会影响脑脊液的弥散和重吸收,不利于

动脉压力的衰减,使得颅内压增高,从而表现为脑室扩大、脑积水。目前认为,甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症中,同型半胱氨酸是主要损伤血管壁,引起血管弹性下降的致病代谢产物^[11,13]。

综上所述,对于婴儿期以不明原因脑积水为主诉就诊的患儿,要特别注意尽早积极进行血、尿代谢筛查及血同型半胱氨酸的检测,以排查除外甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症等先天性有机酸或氨基酸的代谢性疾病。该类疾病可以通过有效的替代治疗缓解症状,故尽早发现,避免漏诊误诊,对改善预后非常重要。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 侯新琳,钱宁. 甲基丙二酸尿症研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 183-185.
- [3] Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type [J]. *Nat Gen*, 2006, 38(1): 93-100.
- [4] Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype-phenotype correlations [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(7): 1072-1081.
- [5] Chang JT, Chen YY, Liu TT, Liu MY, Qiu PC. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria cblC type of a taiwanese infant with c. 609G > A and c. 567dupT mutations in the MMACHC Gene [J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(4): 223-226.
- [6] 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.
- [7] 刘玉鹏,马艳艳,吴桐菲,王娇,李溪远,杨艳玲,等. 早发型甲基丙二酸尿症160例新生儿期异常表现[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 410-414.
- [8] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment [J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(1): 127-135.
- [9] 叶锦棠,谢晨,肖江喜,齐朝月,杨艳玲. 婴幼儿甲基丙二酸尿症的MR表现[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(8): 1192-1194.
- [10] Rossi A, Cerone R, Biancheri R, Gatti R, Schiaffino MC, Fonda C, et al. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria: neuroradiologic findings [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(3): 554-563.
- [11] Deodato F, Boenzi S, Rizzo C, Dionisi-Vici C. The clinical picture of early onset cobalamin C defect (methylmalonic aciduria and homocystinuria) [J]. *Paediatr Child Health*, 2008, 18(1): 57-60.
- [12] 陈娟,李玉华. 甲基丙二酸尿症及丙酸尿症的颅脑MRI研究[J]. *放射学实践*, 2008, 23(6): 595-597.
- [13] Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy [J]. *Neurosurg Rev*, 2004, 27(3): 145-165.

(本文编辑:邓芳明)