

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.019

## 病例报告

# 以精神症状为首发的迟发型甲基丙二酸血症3例报告

李燕飞 彭涛 马兴荣 孙桂芳 贾延劼

(郑州大学第一附属医院神经内科, 河南 郑州 450052)

例1: 女, 12岁, 因记忆力下降、言语不利1月余入院。1月余前出现记忆力下降、纳差、嗜睡、做事缺乏兴趣, 情绪低落, 易怒、易发呆, 于情绪激动时出现言语不利、找词困难。贝克焦虑量表提示有焦虑症状, BECK抑郁问卷提示重度抑郁。给予马普替林、甲氯芬酯、舒必利等药物治疗, 疗效差。后症状进行性加重, 表现为反应迟钝, 主动言语减少, 重复刻板语言, 无故哭闹、夜间难以入睡, 生活自理能力下降, 不愿独立行走, 需靠人搀扶, 不能自行吃饭, 需喂食。体查: 神志清, 精神差, 表情淡漠, 言语不利, 近期记忆力差, 远期尚可, 计算力、理解力、定向力差。步态欠协调, 共济运动差, 走“一”字不稳, 双侧Babinski征(+)。脑脊液检查示单核细胞比例增高。同型半胱氨酸 $>50\mu\text{mol/L}$ (正常值 $<20\mu\text{mol/L}$ )。MRI扫描示双侧小脑半球异常信号, 考虑脑梗死或炎症; 脑萎缩。MRI动态增强扫描示双侧小脑半球异常信号, 可见小脑脑膜异常强化; 脑萎缩(图1)。脑电图检查示界限性脑电图。简易精神状态量表(MMSE)评分为13分。

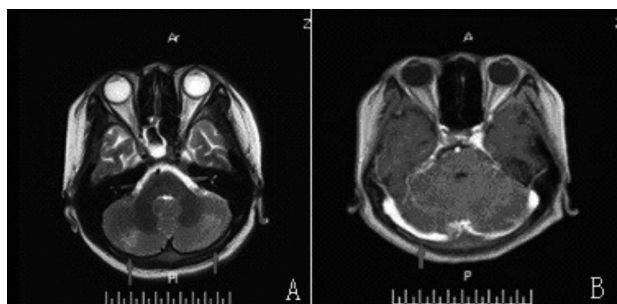


图1 例1 MRI扫描结果 A: T2WI示双侧小脑半球片状长T2信号(箭头所示); B: 增强扫描后可见轻度脑膜强化(箭头所示)。

例2: 男, 13岁, 因妄想1年、发作性抽搐2月入院。1年前出现多疑、被害妄想, 怀疑周围的人要杀自己, 听到别人说自己坏话, 感觉有监控器监视自己。2月前突然出现意识丧失、呼之不应、双手抽搐、面色青紫, 持续数分钟症状缓解, 且对此无记忆。后抽搐发生数次, 症状基本同前。当地医院按“精神分裂症及症状性癫痫”给予奥氮平、丙戊酸镁治疗, 症状缓解出院。1月余前出现双下肢无力, 表现为站立不稳, 蹒跚步态, 走路时有踩棉花感, 步行最多走100米, 蹲下后起立困难。当地医院行头颅MRI扫描示大脑脑沟略宽。体查: 神志清, 精神差, 智能减退, 定向力、理解力、计算力差。双上肢肌力5级, 双下肢肌力4级, 双上肢肌张力正常, 双下肢肌张力及腱反射减低。浅感觉正常, 深感觉减退。共济运动欠稳准, Romberg征(+), 双侧Babinski征(+), 脑膜刺激征阴性。血常规检查提示巨幼红细胞性贫血。同型半胱氨酸 $>50\mu\text{mol/L}$ 。头颅MRI扫描示幕上脑室系统稍增宽。肌电图检查示双下肢被检肌无自发电位出现, 双下肢被检神经周围运动及末梢感觉传导速度减慢, 双胫神经H反射延迟, 双下肢锥体束传导未引出, 双下肢深感觉传导未引出。MMSE评分为15分。脑电图检查示轻度广泛性异常。

例3: 女, 9岁, 因淡漠、活动障碍半年入院。半年前出现性格明显变化, 情绪淡漠, 言语减少, 不愿与人交流, 烦躁、易哭闹, 动作迟缓, 行走不稳, 伴双下肢无力、双上肢震颤。2月余前出现每日睡眠时间较前明显增长, 莫名紧张、恐惧, 小便常有夜间尿失禁。自幼反应稍迟钝, 学习成绩较同龄人差。体查: 神志清, 精神差, 智能减退, 理解力、判断力、计算力差。双上肢肌力5级, 双下肢

[收稿日期] 2013-05-28; [接受日期] 2013-06-10

[作者简介] 李燕飞, 女, 硕士研究生。

肌力4级,肌张力正常,腱反射(+).步态欠协调,余检查不配合。血常规检查提示巨幼红细胞性贫血。同型半胱氨酸 $>50\mu\text{mol/L}$ 。头颅MRI扫描示脑组织发育差,基底节区及顶叶脑软化灶。MMSE评分为7分。

3例患儿尿、粪常规及肝肾功能、铜蓝蛋白、血乳酸、风湿免疫、肿瘤标记物检查均未见异常。3例患儿行尿气相色谱-质谱联用分析均提示甲基丙二酸浓度明显增高,例1、例2、例3尿液甲基丙二酸倍率分别为3619.8、1125.3、13831.8,均确诊为甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)。

病例1以精神行为异常为主要表现,初诊时考虑为病毒性脑炎,不排除抗NMDA受体脑炎及线粒体脑肌病,行相关检查未见明显异常,且给予抗病毒治疗后患儿症状未缓解。病例2及病例3除精神症状外,还伴有发作性抽搐、肌力减退等情况,也需与感染、脑血管病及常见代谢性疾病相鉴别。3例患儿同型半胱氨酸均 $>50\mu\text{mol/L}$ ,结合影像特点,考虑代谢性疾病可能性大。均给予叶酸、维生素 $\text{B}_{12}$ 、左卡尼汀治疗后肌力、智能、精神症状均有改善。治疗后复查尿有机酸,提示甲基丙二酸含量较前均有不同程度的下降,例1、例2、例3尿液甲基丙二酸倍率分别为122.1、133.3、138.6。

讨论:MMA是一种常染色体隐性遗传代谢性疾病。该疾病多于婴幼儿时期起病,临床表现以神经系统损害为主,精神症状罕见。本组3例迟发型MMA患儿均以精神症状为首发表现。

MMA是由甲基丙二酰辅酶A变位酶(MCM)缺陷或其辅酶腺苷钴胺素缺陷(Ado-Cbl)导致的遗传代谢性疾病。正常情况下,甲基丙二酸在MCM和Ado-Cbl的作用下转变成琥珀酰辅酶A参与三羧酸循环产生能量,MCM活性不足或维生素 $\text{B}_{12}$ 代谢障碍可导致甲基丙二酸及其前体丙酸、甲基枸橼酸等代谢物的异常蓄积,从而引起多系统损伤。MMA目前共发现8个亚型,其中MCM缺陷包括完全缺陷( $\text{mut}^0$ )及部分缺陷( $\text{mut}^-$ ),维生素 $\text{B}_{12}$ 代谢障碍包括线粒体钴胺素还原酶(cblA)缺乏、线粒体钴胺素腺苷转移酶(cblB)缺乏以及4种由于胞浆和溶酶体钴胺素代谢障碍引起的腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成缺陷(cblC、

cblD、cblF、cblH)<sup>[1]</sup>。 $\text{mut}^0$ 、 $\text{mut}^-$ 、cblA、cblB、cblH亚型为单纯性MMA,cblC、cblD和cblF亚型常表现为MMA伴同型半胱氨酸血症<sup>[2]</sup>。MMA早发病例在生后2个月出现症状,表现为生长发育不良、喂养困难或嗜睡。迟发病例可在4~14岁出现症状,可有倦怠、谵妄、智能减退及脊髓病等。

本组3例患儿尿有机酸分析均提示甲基丙二酸增高,血同型半胱氨酸增高,给予叶酸、维生素 $\text{B}_{12}$ 、左卡尼汀等治疗后症状明显改善,且均以精神症状为首发,后出现癫痫发作、行走困难、肌力下降等神经系统症状,发病较晚,据此,这3例患儿诊断为MMA(cblD型)。甲基丙二酸造成神经系统损伤的机制尚不明确,可能通过抑制三羧酸循环以及氧化磷酸化途径,导致线粒体功能障碍<sup>[3]</sup>,最终诱导神经元细胞发生凋亡。

迟发型MMA临床表现较为复杂,易造成漏诊、误诊。除惊厥、运动障碍和智能损害三大主征外,还可出现精神症状<sup>[4]</sup>、视神经病变<sup>[5]</sup>等,因此对于临床中不明原因的神经精神疾病要考虑代谢异常的可能性。迟发型MMA患者预后较好,在治疗上急性期给予对症处理,注意低蛋白、高热量饮食,补充维生素 $\text{B}_{12}$ 、左旋肉碱、叶酸和多种微量元素,对于合并精神症状的患者,主要以原发病治疗为主,辅以精神药物治疗,一般预后较好。本组3例患儿出院后2个月进行随访,发现肌力、智能、精神症状均较入院前有明显改善。

#### [参考文献]

- [1] Chandler RJ, Venditti CP. Genetic and genomic systems to study methylmalonic acidemia[J]. Mol Genet Metab, 2005, 86(1-2): 34-43.
- [2] 胡宇慧, 韩连书. MMA基因突变和发病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34(5): 364-367.
- [3] Wajner M, Coelho JC. Neurological dysfunction in methylmalonic acidemia is probably related to the inhibitory effect of methylmalonate on brain energy production[J]. J Inher Metab Dis, 1997, 20(6): 761-768.
- [4] Tsai AC, Morel CF, Scharer G, et al. Late-onset combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (cblC) and neuropsychiatric disturbance[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(20): 2430-2434.
- [5] Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, et al. Late onset optic neuropathy in methylmalonic propionic acidemia[J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(5): 929-933.

(本文编辑: 邓芳明)