

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.020

病例报告

儿童戊二酸血症 I 型 2 例报告

刘琦 陈益平

(温州医科大学附属育英儿童医院儿科感染科, 浙江 温州 325027)

戊二酸血症 I 型 (glutaric aciduria type 1, GA-1) 是常染色体隐性遗传病, 因戊二酰辅酶 A 脱氢酶 (glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) 缺陷, 导致赖氨酸、羟基赖氨酸、色氨酸代谢紊乱, 从而引起 3-羟基戊二酸 (3-hydroxyglutaric, 3HG) 和戊二酸堆积而引发疾病。大多数患儿在 6~18 月龄之间可因发热、呕吐、腹泻、预防接种等应激情况而诱发此病, 主要表现为脑萎缩, 大头畸形及纹状体变性所致的急性肌张力障碍。新生儿期筛查戊二酰肉碱 (C5DC) 的增多可识别此病^[1]; 尿液有机酸分析也表明存在过剩的 3HG 及戊二酸。该病国内目前病例数不多, 且临床表现不典型, 很多患儿在临床上未能及时获得诊断而贻误治疗。现将我院 2012 年末至 2013 年初收治的 2 例 GA-1 患儿报道如下, 并结合国内外文献报道进行分析, 以提高对该病的认识。

病例 1, 女, 2 个月, 因发现肝功能异常 1 d 来我院就诊。患儿无发热, 无抽搐, 有腹泻 (每日 2~3 次, 量不多)。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生体重 3.2 kg, 人工喂养, 患儿父母均体健, 非近亲结婚, 家族中无类似患者, 也无其他遗传性疾病史。体查: 头围 36.5 cm, 体重 5.5 kg, 身长 50 cm, 前囟 3×3 cm, 略塌陷, 张力正常, 营养中等, 无特殊面容, 神志清, 反应一般, 生长发育略迟缓, 不会抬头, 全身皮肤无黄染及出血点, 呼吸平稳, 两肺呼吸音粗, 无罗音, 心音中, 律齐, 腹平软, 肝肋下 3 cm, 脾未及, 四肢肌张力 IV 级, 双侧膝反射亢进, 双侧跟腱反射减弱, 双侧 Babinski 征 (+)。实验室检查: 血常规示: 白细胞 $3.7 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.93 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 119 g/L, 红细胞压积 0.338, 血小板 $394 \times 10^9/L$,

中性粒细胞计数 $1.169 \times 10^9/L$, 以上结果提示血常规正常。肝功能示: 谷丙转氨酶 201 U/L (增高), 谷草转氨酶 161 U/L (增高), 直接胆红素 9.6 $\mu\text{mol/L}$ (正常), 总胆汁酸 164.5 $\mu\text{mol/L}$ (正常)。巨细胞病毒抗体 IgM 和 IgG 均阳性, 血人类巨细胞病毒 DNA 定量检测结果为 1.5×10^4 (+)。急诊血氨 38.9 $\mu\text{mol/L}$ (增高), 血乳酸 3.8 mmol/L (增高)。静脉血气分析示: pH 7.29, 二氧化碳分压 45.7 mm Hg, 氧分压 39.9 mm Hg, 标准碳酸氢根 19.8 mmol/L, 实际碱剩余 -5.0 mmol/L, 总氧含量 5.0 mmol/L, 二氧化碳总量 19.6 mmol/L, 提示轻度代谢性酸中毒。眼底检查提示: 视盘界清色可, 颞侧数处白色斑片样渗出。头颅 MRI 提示: 两侧大脑半球体积缩小, 脑回萎缩, 两侧额叶为著, 脑白质较少, 脑白质髓鞘发育落后, 胼胝体细薄, 透明隔间腔存在, 脑室系统稍扩大, 脑池、脑沟稍加深, 两侧额、颞、顶部蛛网膜下腔明显增宽, 中线居中, 两侧额、颞、顶部硬膜下积液 (图 1)。患儿入院后首先考虑“巨细胞病毒肝炎”, 予更昔洛韦治疗 2 周后, 转氨酶恢复正常, 但 2 周内头围增长迅速至 42 cm, 有轻度落日眼, 肝肋下仍有 3 cm, 俯卧位抬头 20°, 不会翻身, 生长发育落后, 检查眼底及头颅 MRI 均有异常, 不符合诊断及疾病转归过程。予患儿行血串联质谱 (MS/MS) 分析, 结果提示 C5DC 为 1.25 μM (正常参考值为 0~0.2 μM), C5DC/C8 比值为 25.63 (正常参考值为 0~2.5), 均明显升高, 符合 GA-1。尿气相色谱/质谱 (GC/MS) 分析结果显示, 在尿中检出大量戊二酸 (224.58, 基准值 0.001) 和 3HG (25.53, 基准值 0.001), 确诊为 GA-1 (图 2)。给予患儿限制蛋白饮食, 补充维生素 B₂ 200~300 mg/d, 每日补充左旋肉碱 50~100 mg/kg, 同时转入康复科进行肢体训练。

[收稿日期] 2013-05-08; [接受日期] 2013-06-26

[作者简介] 刘琦, 女, 硕士, 住院医师。

病例2,男,13个月,因腹泻4d,反复惊厥半天入院治疗。患儿每日腹泻10余次,呈黄色蛋花汤样,量多少不等,无粘液、脓血,无腥臭味,排便时无面色涨红、双手握拳,入院前惊厥半天,表现为神志不清、两眼凝视、上肢屈曲抖动、下肢强直,持续约几十秒不等,可自行缓解,无面色苍白,无口周发绀,无明显牙关紧闭,无口吐泡沫,无发热,惊厥停止后神志转清,精神稍差,期间反复发作数次,间歇期无四肢活动障碍,无饮水呛咳。患儿系第1胎第1产,剖腹产(过期产,胎心不正,宫内缺氧),出生体重3.0 kg,母乳喂养,患儿父母均体健,非近亲结婚,家族中无类似患者,也无其他遗传性疾病史。体查:头围47.5 cm,体重11.5 kg,身长75 cm,前囟1×1 cm,张力正常,营养中等,无特殊面容,神志清,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,咽无充血,扁桃体无肿大,心肺阴性,腹平软,肝脾肋下未及,肠鸣音正常,四肢肌力V级,肌张力正常,膝反射(+),颈软,Kernig征(-),Brudzinski征(-),Babinski征(-),Chaddock征(-)。实验室检查:脑脊液检查示:无色、清晰,白细胞计数 $4.0 \times 10^6/L$,红细胞计数 $4 \times 10^6/L$,潘氏试验(-),糖半定量 $>2.28 \text{ mmol/L}$,蛋白定量 $<0.2 \text{ g/L}$,细菌(-),以上结果提示脑脊液检查正常。腹部B超示肠管积气。血气分析示:pH 7.33,二氧化碳分压37.4 mm Hg,氧分压54.3 mm Hg,碳酸氢根 19.1 mmol/L ,标准碳酸氢根 19.6 mmol/L ,实际

碱剩余 -5.6 mmol/L ,提示轻度酸中毒。肝功能示:谷丙转氨酶32 U/L,谷草转氨酶37 U/L,碱性磷酸酶126 U/L,谷氨酰转肽酶10 U/L,白蛋白41.9 g/L,球蛋白20.8 g/L,直接胆红素 $2.6 \mu\text{mol/L}$,间接胆红素 $10.9 \mu\text{mol/L}$,以上结果提示肝功能基本正常。血浆乳酸 1.40 mmol/L (正常)。血浆氨 $14.1 \mu\text{mol/L}$ (正常)。血常规示:白细胞 $5.9 \times 10^9/L$,红细胞 $5.12 \times 10^{12}/L$,血红蛋白82 g/L,血小板 $234 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.021 \times 10^9/L$,中性粒细胞相对值0.173,以上结果提示血常规正常。头颅MRI提示:两侧基底节区肿胀并呈信号异常,在T1WI为稍低信号、T2WI为稍高信号,两侧丘脑也见类似异常信号影;胼胝体发育偏小,两侧脑白质容积减少,两侧脑室后角白质可见斑片状稍长T2信号影;两侧脑室扩大,两侧颞窝及外侧裂池内可见椭圆形异常信号影,呈长T1长T2信号;两侧大脑蛛网膜下腔普遍性增宽,脑沟加深;右侧额部颅板下可见弧形异常信号影,T1WI为稍高信号;两侧基底节区及丘脑异常信号影(图3)。患儿入院后考虑“腹泻病、抽搐待查”,因患儿头颅MRI存在异常,提示遗传代谢病可能。予患儿行血MS/MS分析,结果显示C5DC为 $0.48 \mu\text{M}$,C5DC/C8比值为10.91,均明显升高,符合GA-1。尿GC/MS分析结果显示:在尿中检出大量戊二酸($31.3 \mu\text{M}$,正常参考值 $0.6 \sim 5.9 \mu\text{M}$),确诊为GA-1(图4)。给予患儿限制蛋白饮食,补充维生素B₂ 200~300 mg/d,每日补充左旋肉碱50~100 mg/kg后,患儿家属要求出院。

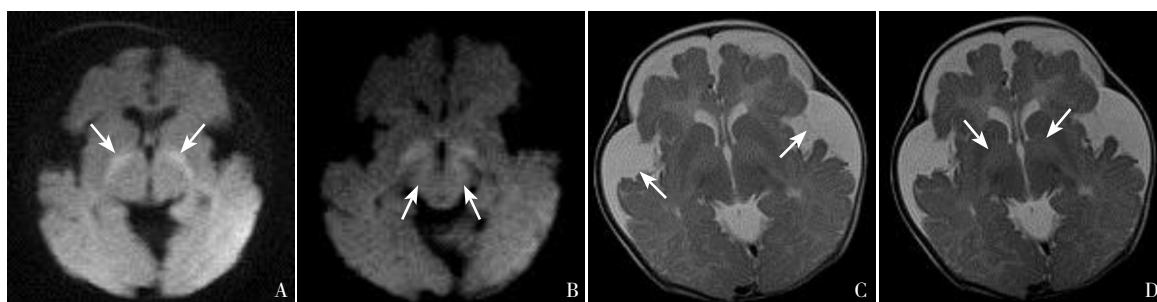


图1 病例1头颅MRI结果 A:横断位DW序列上双侧苍白球呈对称性高信号影(箭头所示);B:横断位DW序列上双侧大脑脚可见对称性高信号影(箭头所示);C:横断位T2WI上双侧额颞部蛛网膜下腔增宽(箭头所示);D:横断位T2WI上双侧苍白球对称性高信号影(箭头所示)。

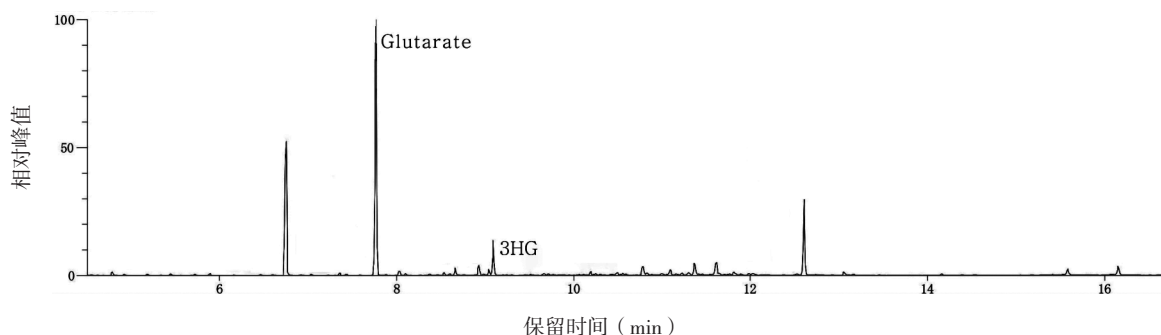


图2 病例1尿GC/MS图谱 图中可见大量戊二酸 (Glutarate) 及3HG。

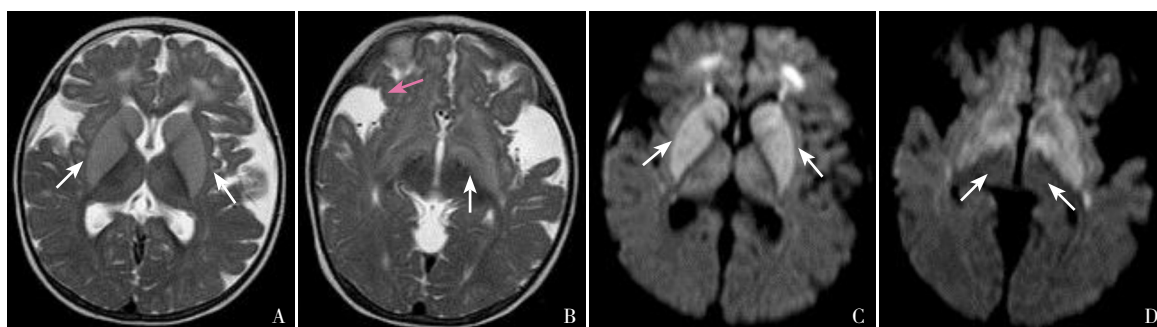


图3 病例2头颅MRI结果 A: 横断位T2WI上双侧苍白球、豆状核及尾状核头均呈对称性高信号影(箭头所示); B: 横断位T2WI上双侧大脑脚可见对称性高信号影(白色箭头所示), 双侧颞部蛛网膜下腔明显增宽(红色箭头所示); C: 横断位DW序列双侧苍白球、豆状核及尾状核头呈对称性高信号影(箭头所示); D: 横断位DW序列双侧大脑脚可见对称性高信号影(箭头所示)。

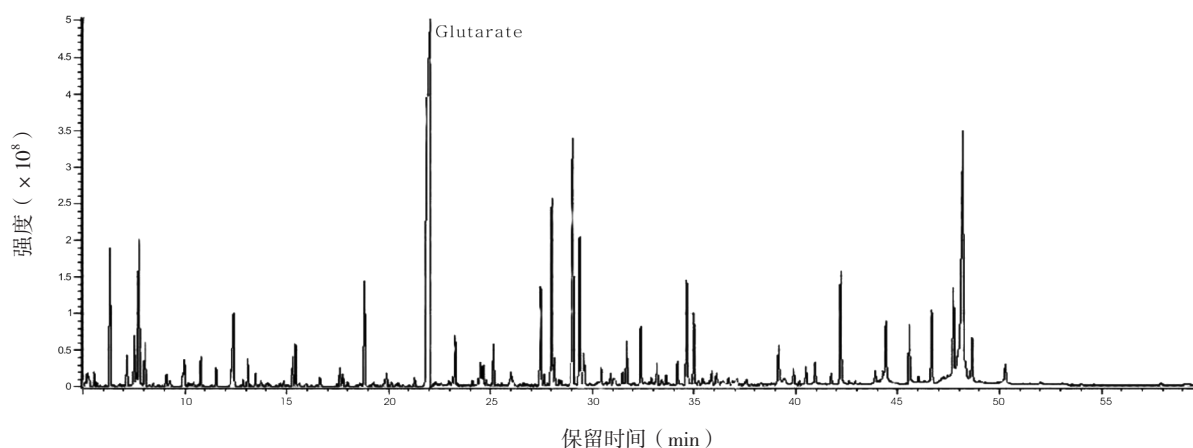


图4 病例2尿GC/MS图谱 图中可见大量戊二酸 (Glutarate)。

讨论: Goodman 于1975年首次报道了GA-1, 致病基因位于染色体19p13.2上, 由GCDH缺乏引起赖氨酸、羟赖氨酸、色氨酸的代谢紊乱, 目前有超过200个已知的GCDH基因突变^[1]。患者可出现脑发育不全(加宽的脑裂)和基底神经节病变, 纹状体变性继发急性肌张力障碍。在大多数情况下, 急性感染、发热、脱水、呕吐可诱发纹状体神经元变性, 如果不及时治疗, 神经损伤造成不

可逆的损害, 可导致患者生活质量下降甚至死亡。

回顾国内文献, GA-1临床表现有轻有重, 轻者可无症状, 重者则表现为严重的代谢危象、四肢痉挛性瘫痪和肌张力不全等^[2]。70%患儿会出现头围增大^[3], 这与本文2例病例报道基本一致。部分患儿还会有视网膜出血、白内障、眼肌瘫痪等眼部改变, 疾病晚期可出现低血糖、中重度代谢性酸中毒及高氨血症等严重代谢紊乱。本病神

经影像学可表现为脑室扩大、前部和颞侧脑萎缩、基底节改变、硬膜下积液和脑白质低密度灶等改变,与本文2例病例基本一致。尿有机酸代谢筛查存在过剩的3HG及戊二酸可确诊本病。

病例1患儿临床症状没有特异性,仅表现为头围增长过快,头大畸形,没有明显的肌张力下降、抽搐、兴奋,也无明显高血氨及高乳酸水平。此次因肝功能异常入院,初步诊断为巨细胞病毒肝炎,经治疗后肝功能恢复正常;但因2周内头围增长迅速,伴有落日眼,眼底检查及头颅MRI均有异常,考虑与该病转归不符,于是在患儿3月龄时行血尿代谢筛查确诊为GA-1。病例2患儿生后至今无明显症状及体征,第13个月时因腹泻后诱发此病,表现出惊厥后行头颅MRI,结果显示两侧脑室扩大,两侧颞窝及外侧裂池内可见椭圆形异常信号影,呈长T1长T2信号,两侧基底节区及丘脑异常信号影,提示遗传代谢病可能后行血尿代谢筛查确诊为GA-1。可见GA-1早期诊断困难,2例患儿均出现头围增大,头颅MRI提示脑室扩大及基底节改变,结合国内外文献提示该特点为GA-1的常见表现^[3]。因此,临床遇到自幼出现大头畸形、智力运动发育障碍以及代谢紊乱者应考虑遗传代谢病的可能。通过血常规、血气分析、血氨、血乳酸等检查,均未发现明显异常,提示GA-1容易漏诊及误诊。大多数患儿在2~37个月(平均14个月)起病,因发热、呕吐、腹泻、预防接种等应激情况下可诱发此病,行尿GC/MS分析可确诊本病。国外开展新生儿筛查可在早期确诊本病,新生儿筛查可以识别所有GA-1的新生儿(除了那些极少数因低排泄而漏诊的新生儿外)^[4]。在美国GA-1的发病率约为1:54000活产婴儿^[5],有研究结果证实:新生儿期及时的诊断和治疗GA-1与已经出现神经系统表现的患儿相比,可以显著减少神经系统并发症的发生^[6]。这些结果进一步支持新生儿筛查的重要性,早期诊断,可以改善预后,避免严重的神经系统功能障碍,提高患儿的生存质量。在我国目前尚未在全国范围内开展此项技术,除了积极对疑似患儿进行尿有机酸分析外,建议国内开展此项新生儿筛查,使GA-1得到早期治疗,减少神经系统功能障碍的发生。

在过去的30年里国外报道曾试图建立和优化GA-1治疗,但由于缺乏专门处理中心,很多情况

下GA-1被误诊及出现不恰当的治疗。一般治疗包括左旋肉碱(每日100 mg/kg体重)以及低蛋白饮食,特别是减少赖氨酸和色氨酸的摄入,目前核黄素补充的作用还不是很清楚。这种治疗策略在早期诊断的患儿中已大大减少急性脑病的发病率和死亡率。因此,GA-1缺乏现在被认为是一种可治疗的神经代谢紊乱。如遇感染、外伤和手术等可增加脑病的发生风险及不可逆的脑损伤。出现脑损伤时的管理包括^[7-8]:(1)控制高能量摄入使机体处于低代谢状态;(2)24~48 h内通过限制蛋白质饮食减少3HG的生成;(3)增加生理解毒机制及补充左旋肉碱防止继发性肉碱枯竭;(4)通过静脉输液维护正常的水、电解质及酸碱平衡。总之,GA-1是一种常染色体隐性遗传代谢病,若患儿母亲将来怀孕时复发的机会是25%。因此,在一个家庭中如果一个孩子被诊断出患有这种疾病,那么需进行产前诊断来指导怀孕。如果有无症状的兄弟姐妹,那么他们应该行GA-1筛查,若阳性则需及时进行适当的治疗,这样会减少脑病的发生风险并保证更好的生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Funk CB, Prasad AN, Frosk P, et al. Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 711-722.
- [2] 刘丽英,邹丽萍,王旭,等.戊二酸尿症I型11例诊断及治疗分析[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(12): 1115-1117.
- [3] Martinez Granero MA, Garcia Perez A, Martinez-Pardo M, et al. Macrocephaly the first manifestation of glutaric aciduria type I: the importance of early diagnosis[J]. *Neurologia*, 2005, 20(5): 255-260.
- [4] Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(4): 430-438.
- [5] Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al. Maternal glutaric acidemia, type I identified by newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(1): 132-134.
- [6] Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 102(3): 343-348.
- [7] Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, et al. Type I glutaric aciduria, part I: natural history of 77 patients[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2003, 121C(1): 38-52.
- [8] Kolker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(3): 677-694.

(本文编辑: 万静)