

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.10.017

论著 · 临床研究

## 以急性脑干脑炎及脊髓炎起病的 单纯型甲基丙二酸尿症 1 例

刘玉鹏<sup>1</sup> 丁圆<sup>1</sup> 李溪远<sup>1</sup> 王海军<sup>2</sup> 宋金青<sup>1</sup> 叶锦堂<sup>3</sup> 吴桐菲<sup>4</sup> 杨艳玲<sup>1</sup>

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2. 郑州市儿童医院急诊科, 河南 郑州 450000;  
3. 北京大学第一医院医学影像科, 北京 100034; 4. 首都医科大学右安门临床检验中心, 北京 100069)

**[摘要]** MUT 基因突变引起的甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷是我国单纯型甲基丙二酸尿症的主要病因。该文报道我国首例以急性脑干脑炎和脊髓炎样形式起病的 MUT 型患者, 探讨甲基丙二酸尿症的复杂临床表型。患儿, 女, 3 岁 2 个月时因发热伴肢体进行性无力 3 d, 呼吸困难伴意识障碍 1 d 就诊。头颅 MRI 扫描提示双侧苍白球及脑干背侧对称片状高信号, 脊髓 MRI 扫描提示急性脊髓炎样改变。临床诊断为“病毒性脑炎、中枢型呼吸衰竭?”, 血液丙酰肉碱 (6.83  $\mu\text{mol/L}$ , 参考值 1.0~5.0  $\mu\text{mol/L}$ ) 增高, 尿甲基丙二酸 (133.2 mmol/mol 肌酐, 参考值 0.2~3.6 mmol/mol 肌酐) 显著增高, 血清总同型半胱氨酸正常。MUT 基因存在 c.1663C>T 和 c.1630\_1631GG>TA 突变, 其中 c.1663C>T (p.A555T) 为新突变, 确诊为 MUT 型甲基丙二酸尿症。经特殊饮食、维生素 B<sub>12</sub>、左卡尼汀治疗后, 患儿病情逐渐好转。甲基丙二酸尿症临床表现复杂, 早期的代谢筛查及基因诊断是鉴别病型、指导治疗的关键技术。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1103-1106]

**[关键词]** 有机酸尿症; 甲基丙二酸尿症; MUT; 脑干炎; 脊髓炎; 儿童

### Acute brainstem encephalitis and myelitis in a girl with isolated methylmalonic aciduria due to MUT gene defect

LIU Yu-Peng, DING Yuan, LI Xi-Yuan, WANG Hai-Jun, SONG Jin-Qing, YE Jin-Tang, WU Tong-Fei, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Yang Y-L, Email: organic.acid@126.com)

**Abstract:** Methylmalonyl CoA mutase deficiency due to MUT gene defect has been known as the main cause of isolated methylmalonic acidemia in Mainland China. This study reported a patient with isolated methylmalonic aciduria (MUT type) characterized as acute brainstem encephalitis and myelitis. The previously healthy girl presented with fever, lethargy and progressive weakness in her extremities at the age of 3 years and 2 months. Three day later, she had respiratory distress and consciousness. Cranial MRI revealed bilateral symmetrical lesion of pallidum, brain stem and spinal cord, indicating acute brainstem encephalitis and myelitis. Her blood propionylcarnitine (6.83  $\mu\text{mol/L}$  vs normal range 1.0 to 5.0  $\mu\text{mol/L}$ ) and urinary methylmalonic acid (133.22 mmol/mol creatinine vs normal range 0.2 to 3.6 mmol/mol creatinine) increased significantly. Plasma total homocysteine was normal. On her MUT gene, a reported mutation (c.1630\_1631GG>TA) and a novel mutation (c.1663C>T, p.A555T) were identified, which confirmed the diagnosis of methylmalonic aciduria (MUT type). After cobalamin injection, protein-restricted diet with the supplements of special formula and L-carnitine, progressive improvement has been observed. The clinical manifestation of patients with methylmalonic aciduria is complex. Metabolic study and gene analysis are keys for the diagnosis and treatment of the disorder. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1103-1106]

**Key words:** Organic acidurias; Methylmalonic aciduria; MUT; Brainstem encephalitis; Myelitis; Child

[收稿日期] 2015-02-05; [接受日期] 2015-04-19

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划项目 (2012BAI09B04); 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室。

[作者简介] 刘玉鹏, 女, 博士研究生。

[通信作者] 杨艳玲, 女, 教授。

甲基丙二酸尿症是我国先天性有机酸尿症中最常见的类型<sup>[1-2]</sup>，包括单纯型甲基丙二酸尿症及甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症两种生化表型<sup>[3]</sup>。目前已知导致单纯型甲基丙二酸尿症的致病基因缺陷为MUT、MMAA、MMAB、MMADHC，分别引起甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷（mut<sup>0</sup>，mut<sup>-</sup>）及辅酶钴胺素代谢缺陷（cblA、cblB、cblD-1）<sup>[4-6]</sup>。MUT基因突变引起的甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷是导致单纯型甲基丙二酸尿症的主要病因，患者临床表现复杂多样，缺乏特异性，严重者于新生儿期死亡，轻症可晚至成年发病<sup>[5,7]</sup>。部分患者表现为急性或慢性进行性脑病，预后不良，病死率、残障率很高<sup>[8-9]</sup>。本研究就我国首例以急性脑干脑炎、脊髓炎起病的单纯型甲基丙二酸尿症患儿的诊疗经过、基因突变特点进行分析。

## 1 病例资料

患儿，女，3岁2个月，因发热伴肢体进行性无力3d，呼吸困难伴意识障碍1d就诊。起病时患儿体温波动于37~38℃，伴咳嗽，无明显咳痰、流涕，无抽搐、昏迷。1d后出现双下肢麻木、乏力，呈进行性加重，渐至四肢无力，不能站立，伴肢体感觉功能障碍，并出现尿潴留，伴非喷射性呕吐，3d后出现呼吸困难，进行性意识障碍，昏迷。当地医院脑电图及头颅CT扫描未见明显异常，MRI显示双侧苍白球及脑干背侧对称点片状高信号，DWI亦为高信号，轻度脑萎缩（图1）。

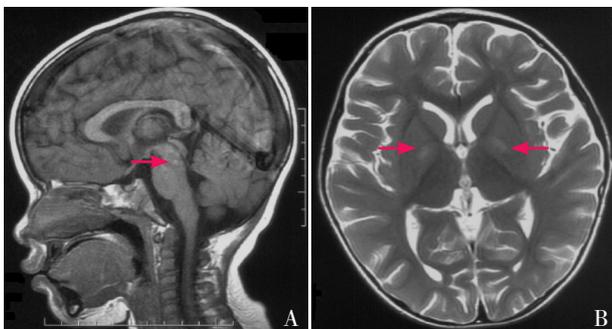


图1 患儿治疗前头颅磁共振图像 A：脑干背侧斑片状异常信号（箭头所示）；B：双侧双侧苍白球对称性长T2信号改变（箭头所示）。

脊髓MRI提示急性脊髓炎样改变，颈胸段脊髓肿胀，可见斑片状异常信号。初步诊断为“病毒性脑炎、中枢型呼吸衰竭”，给予丙种球蛋白、抗生素、甘露醇、地塞米松等治疗，患儿临床症状无明显好转，为进一步诊治转入我院。

个人史：患儿为第1胎，足月顺产出生，出生体重3600g，围产期无异常，生后母乳喂养，5个月添加辅食。生后3个月抬头，6个月独坐，13个月独走。

既往史：既往体健，无药物、食物过敏史，按计划接受预防接种。

家族史：父母健康，非近亲结婚，家族中无类似病史。

体格检查：体重13.5kg，身长99cm，头围48.5cm，神志不清，双眼窝稍凹陷，双侧瞳孔等大等圆，对光反射迟钝，颈软，口唇微绀，呼吸急促，可见吸气三凹征，双肺可闻及少许痰鸣音，心率156次/分，律齐，心音可，未闻及额外心音及心脏杂音，腹平软，肝脾肋下未及，四肢末端暖，肌力0级，肌张力低下，腹壁反射、膝腱反射消失，双巴氏征、布氏征、克氏征均阴性。

实验室检查：外周血白细胞 $27.26 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $4.22 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞 $1.97 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞比率88.90%，淋巴细胞比率7.20%，红细胞 $4.34 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白110.0g/L，红细胞平均体积80.40fL，血小板 $258.0 \times 10^9/L$ 。尿比重1.015，酸碱度7.0，尿蛋白弱阳性，尿糖（4+），尿酮体（3+）。血肝肾功能、电解质未见明显异常。脑脊液蛋白781.00mg/L，氯107.0mmol/L，葡萄糖13.1mmol/L，白细胞计数 $8 \times 10^6/L$ ，红细胞 $300 \times 10^6/L$ ，病毒抗体阴性，细菌培养阴性。全血及痰细菌培养阴性。血清及痰病毒抗体阴性。

尿甲基丙二酸（133.2mmol/mol肌酐，参考值0.2~3.6mmol/mol肌酐）、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸显著增高，符合甲基丙二酸尿症<sup>[10-11]</sup>。血液丙酰肉碱浓度增高（6.83 $\mu\text{mol}/L$ ，参考值1.0~5.0 $\mu\text{mol}/L$ ），丙酰肉碱/游离肉碱增高（0.26，参考值0.03~0.25），丙酰肉碱/乙酰肉碱（0.26，参考值0.03~0.50）正常<sup>[12]</sup>。血清总同型半胱氨酸浓度正常（5.92 $\mu\text{mol}/L$ ，参考值<15 $\mu\text{mol}/L$ ）<sup>[13]</sup>。

基因分析显示患儿 MUT 基因存在 c.1663C>T (p.A555T) 和 c.1630\_1631GG>TA (p.G544X) 两种杂合致病突变, 其中 c.1630\_1631GG>TA 突变来自患儿母亲, 为已报道的突变<sup>[5]</sup>, c.1663C>T 为新突变, 导致 MUT 蛋白 555 位的丙氨酸被置换为苏氨酸, 来自患儿父亲, 符合 MUT 型甲基丙二酸尿症。

明确诊断后予以维生素 B<sub>12</sub> 每日 1000 μg 肌肉注射, 口服左卡尼汀 1 g/d, 低蛋白饮食, 天然蛋白质控制在每日 1~2 g/kg, 补充不含蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸、丝氨酸的专用特殊配方奶粉<sup>[14-15]</sup>。1 周后病情显著缓解, 维生素 B<sub>12</sub> 减为每周 1 次, 肌注 1000 μg, 左卡尼汀 1g/d 及特殊饮食维持治疗。2015 年 8 月, 共随访 17 个月, 患儿目前 4 岁半, 头围 49.5 cm, 身高 102 cm, 体重 15 kg, 营养状况及精神反应良好, 肌力、肌张力正常。发育商 (Gesell 法): 适应性 78, 大运动 88, 精细动作 83, 语言 79, 个人-社交 107。血丙酰肉碱浓度较前降低 (5.91 μmol/L), 丙酰肉碱/游离肉碱比值 (0.20) 和丙酰肉碱/乙酰肉碱比值 (0.26) 正常。尿液甲基丙二酸浓度较治疗前下降 (87.46 mmol/mol 肌酐)。脑脊髓 MRI 扫描显示双侧苍白球、脑干及脊髓病灶显著好转。

## 2 讨论

MUT 基因突变是导致单纯型甲基丙二酸尿症的主要类型<sup>[7,16-17]</sup>, 患儿临床表现缺乏特异性, 1 岁之内发病的早发型患儿主要临床表现为呕吐、喂养困难、嗜睡、发育落后、肌张力减低、癫痫等, 严重时出现呼吸困难、意识障碍、昏迷, 病死率很高<sup>[2,8-9]</sup>。晚发型可自幼儿至成年发病, 首次发作常以代谢危象的形式发病, 诱因常为感染、高蛋白饮食、疲劳、药物<sup>[17]</sup>, 如果不及时诊治, 可导致脑损伤、多脏器衰竭, 存活者常遗留不同程度的神经系统异常, 包括智力运动障碍、发育落后、癫痫、锥体外系症状等<sup>[17-18]</sup>。部分患者合并其他脏器损伤, 如肾小管酸中毒、慢性肾脏病、复发性胰腺炎、视力损害、心肌病等<sup>[17,19]</sup>。甲基丙二酸尿症患者常见的实验室资料异常包括贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、酮症酸中毒、乳酸酸中毒、高氨血症、高或低血糖、低钙血症等<sup>[18]</sup>。

患者头颅 MRI 以双侧基底节区神经受损、皮质萎缩或发育不良、脑白质异常等为常见<sup>[20-21]</sup>。本例患儿于 3 岁 2 个月时发病, 为晚发型, 发热后出现肢体进行性无力、呼吸困难及意识障碍。头颅 MRI 扫描提示双侧苍白球及脑干背侧对称性病损, 脊柱 MRI 扫描提示急性脊髓炎样改变。病初曾疑诊为病毒性脑炎, 经丙种球蛋白、抗生素、甘露醇、糖皮质激素等治疗后疾病未获得控制, 经维生素 B<sub>12</sub>、左卡尼汀及饮食治疗后逐渐好转, 脑脊髓 MRI 扫描显示双侧苍白球、脑干及脊髓病灶显著改善。

MUT 基因定位于常染色体 6p12.3, 包含 13 个外显子, 编码 750 个氨基酸, 已报道的基因突变类型 246 种, 多数为错义突变<sup>[7,16]</sup>。在不同的种族 MUT 基因突变类型存在一定差异, 可能均与方舟效应有关, 如日本人最常见 c.349G>T、c.1481T>A 和 c.385+5G>A<sup>[22]</sup>。Liu 等<sup>[5]</sup>对 42 例中国单纯型甲基丙二酸尿症患者进行了研究, 发现我国常见 c.1280G>A 和 c.729\_730insTT, 并存在方舟效应。非裔美国人及加纳人常见 c.2150G>T, 高加索人常见 c.655A>T, 西班牙人常见 c.322C>T<sup>[5,8]</sup>。本例患儿存在 c.1663C>T 和 c.1630\_1631GG>TA 两种杂合突变, 其中 c.1630\_1631GG>TA 为已知突变<sup>[5]</sup>。c.1663C>T 为新突变, 在正常对照及千人基因组计划资料库 (www.1000genomes.org) 中均未检出, 经 SIFT 和 Polyphen-2 软件致病性预测及多物种同源分析, 判断该突变十分可能致病。

单纯型甲基丙二酸尿症的治疗方法包括个体化饮食与药物治疗<sup>[14-15,21]</sup>。急性期主要包括支持疗法及液体支持疗法。长期治疗中特殊饮食是治疗维生素 B<sub>12</sub> 无反应型单纯型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, 给予左卡尼汀、亚叶酸钙、维生素、矿物质等营养支持。维生素 B<sub>12</sub> 反应型患者, 则需肌肉注射羟钴胺和氰钴胺<sup>[14-15]</sup>。本例患儿经维生素 B<sub>12</sub> 治疗后临床症状显著改善, 尿液甲基丙二酸及血液酯酰肉碱谱好转, 符合维生素 B<sub>12</sub> 反应型甲基丙二酸尿症。该患儿所携带的两个致病突变所影响的氨基酸位于蛋白结构域的连接区域, 并不影响钴胺素和底物的结合, 对变位酶蛋白整体功能的影响较小<sup>[8,22]</sup>, 这可能是该患儿对维生素 B<sub>12</sub> 反应

良好、临床预后较好的原因之一。

诊疗思维：脑病是儿童时期较常见的疾病，病因复杂，随着疾病谱的改变，代谢性脑病等非感染性疾病已经成为急性脑病的主要原因之一。遗传代谢病临床表型复杂，常在发热、饮食不当、药物、预防接种等应激状态下诱发代谢性脑病，因此，对于任何年龄发病的急慢性脑病，均应注意代谢性疾病的可能，尽早进行代谢筛查，争取治疗时机<sup>[6,12,23]</sup>。

本例患儿既往健康，急性起病，发热 1 d 后肢体进行性无力，伴意识障碍、中枢性呼吸困难、尿潴留，MRI 显示苍白球、脑干及脊髓病变，符合脑干脑炎、急性脊髓炎诊断。来院后在对症治疗的同时，为鉴别病因，进行了尿有机酸分析及血液酯酰肉碱谱分析，检出了甲基丙二酸尿症，经基因分析确诊为 MUT 缺陷，经维生素 B<sub>12</sub>、左卡尼汀及饮食治疗后恢复良好。

志谢：

感谢圣元国际集团和北京福佑龙惠遗传专科门诊部的技术支持。

#### 【参 考 文 献】

[1] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 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.

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

[3] Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type [J]. Nat Genet, 2005, 38 (1): 93-100.

[4] Lerner-Ellis JP, Dobson CM, Wai T, et al. Mutations in the MMAA gene in patients with the cblA disorder of vitamin B12 metabolism [J]. Hum Mutat, 2004, 24 (6): 509-516.

[5] Liu MY, Liu TT, Yang YL, et al. Mutation profile of the MUT gene in chinese methylmalonic aciduria patient [J]. JIMD Rep, 2012, 6: 55-64.

[6] 刘玉鹏, 王海军, 吴桐菲, 等. 甲基丙二酸尿症 cblB 型 1 例及其 MMAB 基因新突变 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17 (2): 172-175.

[7] Merinero B, Pérez B, Pérez-Cerdá C, et al. Methylmalonic acidemia: examination of genotype and biochemical data in 32

patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group [J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31 (1): 55-66.

[8] Worgan LC, Niles K, Tirone JC, et al. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype [J]. Hum Mutat, 2006, 27 (1): 31-43.

[9] Yi Q, Lv J, Tian F, et al. Clinical characteristics and gene mutation analysis of methylmalonic aciduria [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2011, 31 (3): 384-389.

[10] 罗小平, 王慕逖, 魏虹, 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.

[11] 杨艳玲, 宋金青, 孙芳, 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.

[12] 顾学范, 韩连书, 高晓岚, 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.

[13] Sujan S, 张尧, 杨艳玲, 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.

[14] 王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26 (8): 724-727.

[15] 韩连书, 毋盛楠, 叶军, 等. 单纯型甲基丙二酸血症患者诊治分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30 (5): 589-593.

[16] Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR, et al. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias [J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31 (3): 350-360.

[17] Vatanavicharn N, Champattanachai V, Liammongkolkul S, et al. Clinical and molecular findings in Thai patients with isolated methylmalonic acidemia [J]. Mol Genet Metab, 2012, 106 (4): 424-429.

[18] Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut+, cblA, cblB) [J]. Pediatr Res, 2007, 62 (2): 225-230.

[19] Dündar H, Özgül RK, Güzel-Ozantürk A, et al. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: identification of 10 novel mutations [J]. Mol Genet Metab, 2012, 106 (4): 419-423.

[20] 徐三清, 刘艳, 方峰, 等. 儿童基底节对称性病变 28 例临床分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16 (6): 553-555.

[21] 侯新琳, 钱宁, 杨艳玲. 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.

[22] Sakamoto O, Ohura T, Matsubara Y, et al. Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia [J]. J Hum Genet, 2006, 52 (1): 48-55.

[23] 刘玉鹏, 吴桐菲, 王海军, 等. 因预防接种诱发急性脑病的甲基丙二酸尿症 cblA 型一例 [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53 (2): 62-65.

( 本文编辑: 王庆红 )