

论著·临床研究

甲基丙二酸尿症 cblB 型 1 例及其 MMAB 基因新突变

刘玉鹏¹ 王海军² 吴桐菲³ 李溪远¹ 宋金青¹ 丁圆¹ 张尧¹ 王峤¹ 杨艳玲¹

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

[摘要] cblB 缺陷是甲基丙二酸尿症中的罕见类型, 该文首次报道 1 例中国 cblB 型甲基丙二酸尿症患儿, 就其临床经过、血液酯酰肉碱谱、尿液有机酸分析、基因缺陷进行研究。该患儿以代谢性脑病形式起病, 液相串联质谱分析显示患儿血液丙酰肉碱显著增高 (22.43 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 1.0~5.0 $\mu\text{mol/L}$), 丙酰肉碱/乙酰肉碱比值轻度增高 (0.51, 参考值 0.03~0.50), 尿液甲基丙二酸 (195.41 mmol/mol 肌酐, 正常值 0.2~3.6 mmol/mol 肌酐) 及其代谢产物浓度增高, 血清总同型半胱氨酸浓度正常, 符合单纯型甲基丙二酸血症。患儿 MUT 基因分析未见突变, MMAB 基因存在 c.562G>A (p.V188M) 和 c.577G>A (p.E193K) 杂合突变, 确诊为 cblB 型甲基丙二酸尿症。其中, c.562G>A 为新突变。经羟钴胺肌肉注射、口服左卡尼汀、低蛋白饮食及特殊配方奶粉治疗后, 患儿病情逐渐好转。随访至患儿 3 岁 11 个月, 智力运动明显进步。cblB 缺陷患者缺乏特异性症状, 临床表型为单纯型甲基丙二酸尿症, 可通过代谢筛查及 MMAB 基因分析获得确诊。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 172-175]

[关键词] 甲基丙二酸尿症; cblB 型; MMAB 基因; 新突变; 代谢性脑病

A Chinese boy with methylmalonic aciduria cblB type and a novel mutation in the MMAB gene

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

Abstract: cblB defect is a rare type of methylmalonic aciduria. In this study, a Chinese boy was diagnosed with methylmalonic aciduria cblB type and a novel mutation in the MMAB gene. The clinical presentations, blood acylcarnitines profiles, urine organic acids and genetic features of the patient were reported. The boy presented with fever, feeding difficulty and lethargy at the age of 2 months. Seven days later, he had coma, cold limb, thrombocytopenia, metabolic acidosis and liver damage. His blood propionylcarnitine and urinary methylmalonic acid levels increased significantly, but the plasma total homocysteine level was in the normal range, which supported the diagnosis of isolated methylmalonic aciduria. Gene analysis was performed by direct sequencing. No mutation in the MUT gene was found. However, a reported mutation c.577G>A (p.E193K) and a novel mutation c.562G>A (p.V188M) in the MMAB gene were identified, which confirmed the diagnosis of methylmalonic aciduria cblB type. Progressive clinical and biochemical improvement has been observed after hydroxycobalamin injection, protein-restricted diet with the supplements of special formula and L-carnitine. He is currently 3 years and 11 months old and has a normal development condition. The phenotypes of the patients with cblB defect are nonspecific. Metabolic analysis and MMAB gene analysis are keys for the diagnosis of the disorder.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(2): 172-175]

Key words: Methylmalonic aciduria; cblB type; MMAB gene; Novel mutation; Metabolic encephalopathy

[收稿日期] 2014-11-12; [接受日期] 2015-01-07

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

[作者简介] 刘玉鹏, 女, 博士研究生。

[通信作者] 杨艳玲, 女, 教授。

单纯型甲基丙二酸尿症是一组因甲基丙二酰辅酶A降解障碍导致的遗传代谢病,患者体内甲基丙二酸显著蓄积,不伴有同型半胱氨酸浓度增高^[1-2]。迄今,已知4种酶缺陷可导致单纯型甲基丙二酸尿症,均为常染色体隐性遗传病,其中MUT突变引起的甲基丙二酰辅酶A变位酶缺乏症为常见类型,MMAA、MMAB、MMADHC突变引起的辅酶5-脱氧腺苷钴胺素代谢障碍较少见^[3]。至今,全球共报道了59例因MMAB基因缺陷导致的cblB型甲基丙二酸尿症,我国尚未见报道^[1-3]。本文拟就首例中国cblB型甲基丙二酸尿症患儿的诊疗经过、基因突变特点进行研究。

1 临床资料

患儿,男,2个月余时因嗜睡、喂养困难10余天来我院就诊。患儿生后2个月时发热,2d后嗜睡、喂养困难,当地医院怀疑“脑炎、败血症”,给予丙种球蛋白等对症治疗,患儿病情未见明显好转;病程7d时昏迷、四肢冰凉、全身多发出血点,血小板明显减低,血气分析显示代谢性酸中毒,血清谷丙转氨酶及谷草转氨酶显著增高;当地医院怀疑“遗传代谢病?代谢性脑病”,遂转入我院就诊。患儿为第1胎,足月顺产出生,出生体重3500g。新生儿期无异常,按计划接种疫苗。父母健康,无亲缘关系。体格检查:体重3800g,身长56cm,头围35cm,精神萎靡,皮肤干燥,弹性正常,心、肺、肝、脾未见异常;双眼运动正常,无震颤,四肢肌张力减低,肌力V级,无肌萎缩和肥大,膝腱反射正常,Babinski征阴性。血常规:白细胞 $2.02 \times 10^9/L$,红细胞 $2.68 \times 10^{12}/L$,血红蛋白80g/L,血小板 $4.0 \times 10^9/L$;尿常规及便常规未见异常;血清电解质正常,谷丙转氨酶(56U/L,正常值0~40U/L)、谷草转氨酶(62U/L,正常值0~40U/L)增高。

尿液甲基丙二酸(195.41mmol/mol肌酐,正常值0.2~3.6mmol/mol肌酐)显著增高,3-羟基丙酸(3.12mmol/mol肌酐,正常值0~1.1mmol/mol肌酐)、甲基枸橼酸(9.58mmol/mol肌酐,正常值0~1.0mmol/mol肌酐)亦显著增高,符合甲基丙二酸尿症^[4-7]。血液丙酰肉碱(22.43 μ mol/L,正常值1.0~5.0 μ mol/L)显著增高,丙酰肉碱/乙酰肉

碱比值(0.51,正常值0.03~0.50)轻度增高,血浆总同型半胱氨酸(6.4 μ mol/L,参考值<15 μ mol/L)浓度正常^[8],符合单纯型甲基丙二酸血症^[9-11]。

基因分析:患儿MUT基因分析结果正常,MMAB基因存在c.562G>A(p.V188M)和c.577G>A(p.E193K)两个致病突变,符合cblB型甲基丙二酸尿症^[12]。c.577G>A为已知致病突变^[12],来自母亲;c.562G>A来自父亲,为新突变,在正常对照及千人基因组计划资料库(www.1000genomes.org)中未检出,经SIFT和Polyphen-2软件致病性预测及多物种同源性分析,c.562G>A突变位置在多物种间高度保守,故十分可能致病。

给予患儿肌肉注射羟钴胺(每次1mg,每3d1次),口服左卡尼汀(每日100mg/kg),低蛋白饮食,天然蛋白质控制在1~2g/(kg·d),补充不含蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸的专用特殊配方奶粉,并给予纠正酸中毒、保肝等对症治疗。随访至2014年10月,患儿3岁11个月,头围49cm,身高99cm,体重14kg;病情稳定,精神反应良好,智力运动及体格发育正常;血尿常规、肝肾功能正常;血液丙酰肉碱浓度较治疗前稍降低(21.21 μ mol/L),丙酰肉碱/乙酰肉碱比值正常(0.25);尿液甲基丙二酸浓度(108.16mmol/mol肌酐)较治疗前有所下降。

2 讨论

甲基丙二酸尿症是我国有机酸尿症中最常见的类型,大约70%的患者合并同型半胱氨酸血症,近30%的患者为单纯型甲基丙二酸尿症^[13-14]。目前已知导致单纯型甲基丙二酸尿症的基因突变类型有4种:MUT、MMAA、MMAB、MMADHC,分别导致mut型、cblA型、cblB型、cblD-variant2型甲基丙二酸尿症^[15-16]。MUT基因缺陷导致甲基丙二酰辅酶A变位酶活性下降,MMAA、MMAB、MMADHC基因缺陷则导致辅酶腺苷钴胺素不同环节的合成障碍^[15]。MUT突变引起的甲基丙二酰辅酶A变位酶缺乏症为国内外单纯型甲基丙二酸尿症的常见类型,国内外进行了广泛研究^[17]。但是,MMAB基因突变导致的cblB型甲基丙二酸尿症为罕见类型,本例为我国首例报道。

迄今,国外共报道了59例cblB型甲基丙二

酸尿症患者,对于cblB型的临床表现、治疗及预后的研究较少^[2,12,18]。CblB型甲基丙二酸尿症患者多在1岁内起病,少部分患者可于儿童期或青春期发病,临床表现缺乏特异性,主要表现为嗜睡、发育落后、意识障碍、癫痫、呕吐、脱水、呼吸窘迫、肌张力低下等^[1-2]。常见的实验室异常为酮症酸中毒,可伴有高/低血糖、中性粒细胞减少/血小板减少/贫血/全血细胞减少、高血氨、低钙血症等^[2,12]。经合理治疗后,患者的发育水平在正常至中度发育落后水平(DQ 100~44),部分患者可伴有慢性肾脏病等严重并发症^[2,12,19]。本文患者于生后2个月发病,发热2d后嗜睡、喂养困难,伴血小板减少及肝功能异常,经血、尿代谢筛查后发现有单纯型甲基丙二酸尿症,经MMAB基因分析证实为cblB型甲基丙二酸尿症。经饮食及药物治疗后随访至3岁11个月,患者病情改善,一般状况良好,发育水平接近正常同龄儿。因此,对于各年龄段出现不明原因的呕吐、代谢紊乱、神经精神障碍、多脏器损害、贫血,以及有家族史的患儿,应及早进行尿液有机酸分析,血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析,血浆及尿液总同型半胱氨酸浓度检测等代谢筛查,进行鉴别诊断。血常规、血浆叶酸及维生素B₁₂测定,以及营养调查有助于鉴别营养不良导致的继发性甲基丙二酸尿症^[20-21]。基因分析是确诊遗传性甲基丙二酸尿症的主要方法之一,除可进一步确诊疾病外,也是指导患者家系进行遗传咨询及下一胎同胞的产前诊断的关键措施。

MMAB基因位于染色体12q24.1,包括9个外显子,编码蛋白ATP;钴胺素腺苷转移酶,即CblB,由250个氨基酸组成^[1]。CblB将ATP上的腺苷催化转移至钴胺素,合成腺苷钴胺素,同时作为分子伴侣将腺苷钴胺素转移至线粒体甲基丙二酰辅酶A变位酶,之后腺苷钴胺素作为甲基丙二酰辅酶A变位酶的辅酶参与甲基丙二酰辅酶A至琥珀酰辅酶A的代谢反应途径^[1,15]。迄今国外已报道了32种突变^[1-2,22],不同种族和地区的患者可能存在不同的突变类型。Lerner-Ellis等^[1]曾报道34例cblB型甲基丙二酸尿症患者的基因突变类型,共发现了19个致病突变,其中11个位于外显子7上,c.556C>T为欧洲人群早发型的常见突变。而c.454G>T可能为泰国人群特有突变类型^[2]。本

文患者存在c.562G>A和c.577G>A杂合突变,两个突变均未见明显地域特性。Dobson等^[12]曾报道c.577G>A突变,c.562G>A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性分析,十分可能致病。

国内外尚缺乏对cblB型甲基丙二酸尿症患者临床、治疗及预后的系统研究。且部分报道认为cblB型甲基丙二酸尿症患者的预后较差,与Mut⁰型相似,致死性较高^[3]。本文患者以饮食治疗为主,补充不含缬氨酸、苏氨酸、蛋氨酸的特殊奶粉,同时补充维生素B₁₂、左卡尼汀,病情得到有效控制,随访至3岁11个月,患者一般情况良好,智力运动水平接近正常同龄儿。

本文报道了我国首例cblB型甲基丙二酸尿症患者,经过代谢分析及MMAB基因分析获得确诊。甲基丙二酸尿症为可治疗性遗传病,多隐匿起病,对于可疑患者应及早进行血、尿代谢筛查,早期诊断,正确治疗,改善预后。

志谢:感谢圣元国际集团圣元营养食品有限公司和北京福佑龙惠(遗传)专科门诊部的支持。

[参 考 文 献]

- [1] Lerner-Ellis JP, Grading AB, Watkins D, et al. Mutation and biochemical analysis of patients belonging to the cblB complementation class of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 87(3): 219-225.
- [2] 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.
- [3] 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 Inher Metab Dis*, 2008, 31(1): 55-66.
- [4] Hori D, Hasegawa Y, Kimura M, et al. Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidemias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening[J]. *Brain Dev*, 2005, 27(1): 39-45.
- [5] Fu X, Iga M, Kimura M, et al. Simplified screening for organic acidemia using GC/MS and dried urine filter paper: a study on neonatal mass screening[J]. *Early Hum Dev*, 2000, 58(1): 41-55.
- [6] Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S. Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system[J]. *Tohoku J Exp Med*, 1999, 188(4): 317-334.

- [7] 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.
- [8] Sayami Sujan, 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.
- [9] 韩连书, 高晓岚, 叶军, 等. 串联质谱技术在有机酸血症筛查中的应用研究[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(5): 325-330.
- [10] 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.
- [11] Cheng KH, Liu MY, Kao CH, et al. Newborn screening for methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry: 7 years' experience from two centers in Taiwan[J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(6): 314-318.
- [12] Dobson CM, Wai T, Leclerc D, et al. Identification of the gene responsible for the cblB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(26): 3361-3369.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Illson ML, Dempsey-Nunez L, Kent J, et al. High resolution melting analysis of the MMAB gene in cblB patients and in those with undiagnosed methylmalonic aciduria[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110(1-2): 86-89.
- [16] 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, 1(53): 62-65.
- [17] Liu MY, Liu TT, Yang YL, et al. Mutation profile of the MUT gene in Chinese methylmalonic aciduria patients[J]. JIMD Rep, 2012, 6: 55-64.
- [18] Brasil S, Richard E, Jorge-Finnigan A, et al. Methylmalonic aciduria cblB type: characterization of two novel mutations and mitochondrial dysfunction studies[J]. Clin Genet, 2014. doi: 10.1111/cge.12426. [Epub ahead of print].
- [19] Jorge-Finnigan A, Aguado C, Sánchez-Alcudia R, et al. Functional and structural analysis of five mutations identified in methylmalonic aciduria cblB type[J]. Hum Mutat, 2010, 31 (9): 1033-1042.
- [20] 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.
- [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] Martínez MA, Rincón A, Desviat LR, et al. Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants[J]. Mol Genet Metab, 2005, 84(4): 317-325.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

第五届全国、全军儿科细胞治疗学学习班暨高峰论坛通知

由中华医学会再生医学学会、干细胞工程学会、中国医师协会神经修复学会、中国生物医药协会再生医学分会主办, 中国人民解放军海军总医院儿科承办的第五届全国、全军儿科细胞治疗学学习班暨高峰论坛将于 2015 年 4 月 17~19 日在北京举行, 4 月 16 日全天报到。

本次会议将邀请国内外知名专家介绍细胞治疗学及再生医学研究现状与进展, 讲述各种干细胞、免疫细胞及其他成体细胞疗法, 涉及 NICU、ICU、血液、肿瘤、神经、自身免疫、免疫缺陷、遗传代谢、内分泌、消化、呼吸等小儿多系统难治性疾病。参加人员将授予全国、军队和北京市继续教育学分。

会务组联系人: 邱甜甜, 电话: 18911187776, 邮箱: hjzyyerke@163.com。

中国人民解放军海军总医院
2014 年 11 月 1 日