

甲基丙二酸血症致儿童多系统损伤 9 例分析

柳悦 王华 王亚丽

(郑州大学第一附属医院小儿内科, 河南 郑州 450052)

甲基丙二酸血症 (methylmalonic academia, MMA) 属于常染色体隐性遗传病, 为先天性有机酸代谢异常中最常见的类型^[1], 其发病机制是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶 (MCM) 或其辅酶钴胺素 (维生素 B₁₂) 缺陷导致机体三羧酸循环及氧化磷酸化障碍, 使甲基丙二酸、丙酸及 β 羟丁酸等异常代谢产物蓄积, 造成以中枢神经系统损害为主的多系统损伤^[2-3]。MMA 临床表现各异, 缺乏特异性, 多以神经系统损害为首表现, 而以其他脏器受累症状起病的患儿很容易被误诊、漏诊, 以致失去早期治疗时机, 影响预后。为提高临床医生对该病的认识, 达到早期诊断、早期治疗和改善预后, 现将本院诊治的合并多系统损伤的 9 例 MMA 患儿报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在我院儿科诊断为 MMA 并出现多系统损害的住院患儿 9 例为研究对象, 其中男 4 例, 女 5 例, 来我院首次就诊年龄为 2 个月至 11 岁, 中位年龄为 2 岁。

1.2 纳入及排除标准

(1) 用气相色谱/质谱联用 (GC/MS) 对所有患儿进行尿甲基丙二酸含量测定, 明显超过正常值范围^[4], 9 例患儿均行基因检测, 明确符合 MMA 的诊断。(2) 排除其他有机酸代谢异常疾病及维生素 B₁₂ 缺乏所致继发性 MMA。(3) 检测血清同型半胱氨酸水平, 若血清总同型半胱氨酸浓度高于 15 μmol/L, 则诊断为 MMA 合并同型半胱氨酸血症^[5]。见表 1。

表 1 血清同型半胱氨酸和尿甲基丙二酸检测结果

病例	同型半胱氨酸 (μmol/L)	甲基丙二酸 (mmol/mol · 肌酐)
1	10.91	524.23
2	9.77	807.16
3	155.05	277.51
4	150.08	174.67
5	54.01	39.42
6	104.02	156.58
7	169.82	337.06
8	11.81	616.25
9	133.89	70.92

注: 同型半胱氨酸正常值范围: <15 μmol/L, 甲基丙二酸正常值范围: 0.2~3.6 mmol/mol · 肌酐。

2 结果

2.1 临床表现

临床首发症状: 2 例以呼吸困难首发, 3 例以呕吐首发, 1 例以嗜睡首发, 1 例以贫血首发, 1 例以发热首发, 1 例以皮肤黄染首发, 见表 2。

2.2 家族史

病例 2 患儿有明确阳性家族史, 患儿哥哥出生后 2 个月时确诊 MMA, 已死亡。病例 7 患儿有可疑阳性家族史, 患儿姐姐 3 岁时猝死, 具体病因不明。

2.3 辅助检查

(1) 血常规: 9 例患儿血常规提示大细胞性贫血, 其中 5 例重度贫血, 2 例中度贫血, 2 例轻度贫血; 3 例三系减少。(2) 尿常规: 6 例患儿尿常规提示血尿、蛋白尿。(3) 血生化: 心肌酶异常 4 例, 肝功能异常 2 例, 肾功能异常 2 例。(4) 超声学检查: 心脏超声示 8 例患儿心脏结构

改变,其中 4 例合并肺动脉高压,3 例合并心功能衰竭,3 例合并室壁或室间隔增厚,3 例合并卵圆孔未闭,1 例合并房间隔缺损,1 例合并心肌致密化不全;病例 6 患儿心脏超声提示左室内血栓形成,病例 9 患儿下肢血管超声提示左侧髂外静脉、股总静脉、股浅静脉、腘静脉、胫后静脉、腓静脉血栓形成。(5)CT 检查:7 例患儿行肺部 CT 检查,其中 5 例肺部可见斑片状、磨玻璃样影,边缘模糊,提示肺血管炎性表现(图 1)。(6)其他检查:6 例患儿行骨髓穿刺术,骨穿结果均提示巨幼细胞性贫血。2 例患儿行肾穿刺病理活检术,病例

6 肾活检结果符合缺血性肾损伤。病例 8 肾活检结果符合慢性间质性肾炎。见表 2。

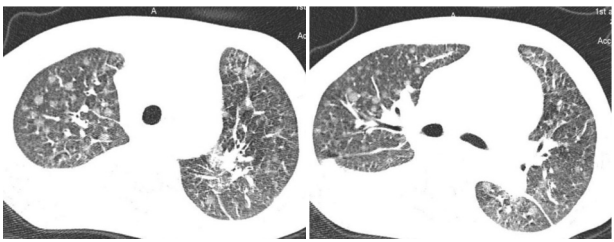


图 1 肺部 CT 病例 9,女,11 岁 6 个月,双肺野可见多发斑片状高密度影及磨玻璃结节影。

表 2 患儿临床资料

病例	性别	年龄	起病年龄	病程	首发症状	神经系统	泌尿系统	血液系统	心血管系统	呼吸系统	消化系统
1	男	2 月 2 d	2 d	2 月	皮肤黄染	无	血尿、蛋白尿	重度贫血、三系减少	左室壁增厚、无卵圆孔未闭	无	无
2	女	3 月	2 月	1 月	嗜睡、纳差	嗜睡	无	中度贫血、三系减少	卵圆孔未闭	反复发热	无
3	男	4 月	3 月	1 月	发热	智力落后	无	重度贫血	卵圆孔未闭	呼吸困难、胸部 CT 示支气管肺炎并胸腔积液	腹泻
4	女	2 岁	1 岁 9 月	3 月	贫血	无	血尿、蛋白尿	重度贫血	肺动脉高压、室间隔增厚、房间隔缺损	胸部 CT 示双肺弥漫磨玻璃结节影	无
5	女	8 岁	2 岁	6 年	呕吐、腹痛	生长发育迟缓	血尿、蛋白尿、肾功能不全	中度贫血	室间隔及左室壁增厚	呼吸困难、胸部 CT 示双肺弥漫结节状高密度影	呕吐、腹痛、消瘦
6	男	4 岁 6 月	2 岁 6 月	2 年	气促、呼吸困难	无	水肿、蛋白尿、肾穿示缺血性肾损害	轻度贫血	心肌致密化不全、肺动脉高压、心功能衰竭	反复发热、咳嗽、胸部 CT 示双肺磨玻璃样改变	恶心、呕吐、消瘦
7	女	2 岁 10 月	2 岁 9 月	1 月	呕吐、精神差	运动及智力发育落后、抽搐	水肿、血尿、蛋白尿	轻度贫血	肺动脉高压、心功能衰竭	咳嗽、胸部 CT 示双肺多发斑片状、磨玻璃样影	呕吐
8	男	5 岁 9 月	5 岁	9 月	恶心、呕吐	抽搐	肾功能不全、肾穿刺示慢性间质性肾炎	重度贫血、三系减少	无	发热、咳嗽、胸部 CT 示右肺下叶斑片状高密度影,边缘模糊。	呕吐、腹痛
9	女	11 岁 6 月	10 岁	1 年 6 月	呼吸困难	生长发育落后	血尿、蛋白尿	重度贫血	肺动脉高压、心功能衰竭	呼吸困难、胸部 CT 示双肺多发磨玻璃结节影	呕吐、腹痛、消瘦

2.4 治疗及结局

9例患儿确诊后均立即给予维生素B₁₂、左卡尼汀、叶酸等治疗,饮食上给予低蛋白高热量饮食,其中2例症状好转出院;6例治疗效果差,家属放弃治疗;1例死亡。

3 讨论

MMA是一种常染色体隐性遗传病,主要是由于甲基丙二酰辅酶A变位酶自身缺陷或其辅酶钴胺素代谢缺陷,导致甲基丙二酸及甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积^[6],影响三羧酸循环和糖代谢,造成酸中毒和低血糖,引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多脏器损伤^[7-8]。MMA分为MCM缺乏及其辅酶钴胺素(VitB₁₂)代谢异常两大类。变位酶缺陷又分为完全缺陷的mut⁰型和部分缺陷的mut⁻型。钴胺素代谢异常包括5个亚型:两种为腺苷钴胺素(AdoCbl)合成缺陷,包括线粒体钴胺素还原酶(chlA)及腺苷转移酶(chlB)缺乏;3种为胞浆和溶酶体钴胺素代谢障碍导致腺苷钴胺素和甲基钴胺素(MeCbl)合成缺陷(CblC、CblD、CblF)。

MMA发病年龄各异,新生儿期至成人期均可发病,临床表现复杂多样,缺乏特异性,极易漏诊、误诊。MMA常表现为多脏器受损^[9],神经系统受累多表现为喂养困难、嗜睡、智力或运动发育落后、肌张力降低等,严重者可表现为抽搐发作、脑萎缩;血液系统受累多表现为巨幼细胞性贫血、粒细胞减少、血小板减少等;泌尿系统受累多表现为血尿、蛋白尿,严重者可出现肾功能衰竭;心血管系统受累多表现为肺动脉高压、心脏结构改变、心肌致密化不全,严重的肺动脉高压、心功能衰竭可致猝死;呼吸系统受累多表现为间断发热、咳嗽,间质性肺炎,严重者可表现为呼吸困难、呼吸衰竭;消化系统受累多表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

MMA出现各个脏器损害的机制是MMA患者体内有毒代谢产物如甲基丙二酸、甲基枸橼酸的异常蓄积,影响三羧酸循环,线粒体能量合成障碍,引起一系列与线粒体功能不良有关的症状或体征,从而引起神经、骨髓、肾脏、心血管等多脏器损害。此外,同型半胱氨酸氧化产生的大量中间产物如自由基和过氧化氢等抑制血管内皮细胞一氧化氮

合成和释放,导致血管功能异常、血管内皮细胞受损,直接造成脏器血管内皮损伤,引起血管内皮细胞功能紊乱,表现为大动脉的动脉粥样硬化以及静脉、小血管的血栓形成^[10],造成心血管及肾脏等脏器受累。同型半胱氨酸亦是高血压等心血管疾病发生的独立危险因素,既往有报道指出,合并型MMA患者发生肺动脉高压可能与静脉血栓的形成有关^[11]。而肺动脉高压可引起继发性肺血管炎,肺血管炎常伴肺影像学表现异常,但缺乏特异性,常见肺影像学改变为空腔、结节,有出血时则表现为弥漫性磨玻璃影^[12]。

MMA多以神经系统损伤为首发症状,以神经系统损伤起病及有可疑或明确阳性家族史的患儿易引起家属及医生的重视,能早期诊断、早期治疗,而以其他脏器受累症状起病的患儿早期多不能引起家属及医生的重视,以致失去早期治疗时机,影响预后。本研究9例患儿中,2例以呼吸困难首发,3例以呕吐首发,1例以嗜睡首发,1例以贫血首发,1例以发热首发,1例以皮肤黄染首发,病初均未考虑遗传代谢病可能,并分别根据患儿临床表现给予针对性治疗及脏器保护治疗,但治疗效果均不理想,病情呈间歇性加重,且均出现多脏器损伤,其中9例血液系统受累,表现为不同程度贫血,8例心血管系统受累,表现为心脏结构改变、肺动脉高压,8例呼吸系统受累,表现为间质性肺炎、胸部CT示血管炎性表现,7例泌尿系统受累,表现为血尿、蛋白尿、肾功能衰竭,6例消化系统受累,表现为间断呕吐、腹痛,6例神经系统受累,表现为嗜睡、生长及智力发育落后、抽搐,9例患儿病情用儿童常见性疾病不能解释,考虑遗传代谢病可能,遂行遗传代谢病筛查及基因检测,结果均符合MMA诊断,其中1例患儿最长病程达6年,确诊时已合并肾功能衰竭、呼吸衰竭、心功能衰竭,失去早期治疗时机,治疗效果差。

MMA临床表现多样,无特异性,个体差异性也较大,现临床医师对本病的认识尚不足,极易造成漏诊或误诊^[13-14],需提高警惕。通过本研究9例患儿的治疗经过得出此经验:对于不明原因出现智力或生长发育落后、间断性呕吐、顽固性巨幼细胞性贫血、肺动脉高压、间质性肺炎、胸部CT示血管炎性表现、肾脏损害等临床表现,经积极对症治疗效果不理想,病情呈间歇性加重,出

现多系统损伤的患儿，特别是伴有明确或可疑阳性家族史者，均应要考虑到 MMA 可能^[15]，并尽早进行遗传代谢病筛查及基因诊断，以达到早期诊断。早期诊断、长期治疗可以有效改善预后，因此早期诊断很关键。

【参 考 文 献】

- [1] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142C(2): 104-112.
- [2] 陆炜, 李晓静, 吴冰冰, 等. 甲基丙二酸血症 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(3): 205-206.
- [3] 靳有鹏, 赵春, 刘海燕, 等. PICU 危重甲基丙二酸血 (尿) 症十例临床分析并文献复习 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(8): 576-578.
- [4] 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.
- [5] 张月华, 杨艳玲, 王爽, 等. 晚发型甲基丙二酸尿症的临床和实验室研究 [J]. *中国医刊*, 2005, 40(3): 34-37.
- [6] Stark RJ, Naik-Mathuria BJ, Lam FW, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support of a severe metabolic crisis in a child with methylmalonic acidemia[J]. *ASAIO J*, 2012, 58(4): 438-439.
- [7] 穆静, 杨燕. 甲基丙二酸血症 26 例临床分析并文献复习 [J]. *国际儿科学杂志*, 2012, 39(6): 639-641.
- [8] 孟群, 蒋也平, 樊剑锋, 等. 儿童甲基丙二酸血症肾脏损害 28 例临床分析与随访 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1313-1316.
- [9] Hörster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria-recent advances and new challenges[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(10): 1071-1074.
- [10] 孙佳鹏, 肖慧捷, 丁洁, 等. 同型半胱氨酸: 心肾损伤的共同标志之一 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1355-1357.
- [11] De Bie I, Nizard SD, Mitchell GA. Fetal dilated cardiomyopathy: an unsuspected presentation of methylmalonic aciduria and hyperhomocystinuria, cblC type[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(3): 266-270.
- [12] Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues[J]. *Radiographics*, 2010, 30(1): 33-53.
- [13] 赵英, 张月华, 杨艳玲, 等. 甲基丙二酸血症合并癫痫 27 例临床特点及预后分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(1): 37-40.
- [14] 许邦礼, 张继华, 康文清. 新生儿甲基丙二酸血症 8 例 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(14): 1045, 1106.
- [15] 金洪, 邹丽萍, 张春花, 等. 甲基丙二酸血症 14 例诊断及治疗分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(8): 581-584.

(本文编辑: 万静)