

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002618

14例单纯型与合并型甲基丙二酸血症的临床资料分析

王冬娟, 刘浩, 万科星, 牟琴, 刘之岱, 邹琳

(重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆)、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:总结 2017 年至今重庆医科大学附属儿童医院筛查确诊及随访的单纯型及合并型甲基丙二酸血症患儿的临床特点、实验室检查及基因等。**方法:**分析甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)患儿临床表现及发病特点,分析首次串联质谱中丙酰基肉碱、丙酰基肉碱/乙酰基肉碱、尿甲基丙二酸、血同型半胱氨酸、血氨乳酸、血液分析及基因核苷酸结果等。**结果:**MMA 主要表现为喂养困难、反应弱、惊厥及发育迟缓等,发病到治疗及确诊间隔越长,预后较差。实验室检测主要表现为高氨血症 6 例(42.9%)、贫血 5 例(35.7%)、粒细胞减低 7 例(50%)、血小板减少 5 例(35.7%),63.6%的伴同型半胱氨酸血症增高;单纯型全部存在高氨血症;单纯型较合并型 MMA 患儿丙酰基肉碱及尿甲基丙二酸水平升高而丙酰基肉碱/乙酰基肉碱稍低,均无明显统计学意义;基因核苷酸改变以错义突变为主,其次为插入/缺失及重复。12 例头颅 MRI/CT 结果提示 7 例脑萎缩、4 例脑水肿及 1 例髓鞘化延迟,2 例头颅彩超显示脑室稍增宽。**结论:**MMA 患儿临床表现及实验室检查均缺乏特异性,串联质谱及尿有机酸可进行初步确诊,尽快治疗的同时尽早完善基因确诊。

【关键词】甲基丙二酸血症;高同型半胱氨酸血症;儿童**【中图分类号】**R725.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-03-15

Analysis of clinical characteristics among 14 patients with single or combined methylmalonic acidemia

Wang Dongjuan, Liu Hao, Wan Kexing, Mu Qin, Liu Zhidai, Zou Lin

(Laboratory of Child Development and Disorder, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Chongqing), China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To summarize the clinical characteristics, laboratory examination and gene of single or complicated methylmalonic acidemia (MMA) in our hospital by screening and follow-up from 2017 to now. **Methods:** The clinical manifestations, biochemical features and treatment were collected and analyzed. C3, C3/C2, methylmalonic acid, homocysteine, blood ammonia lactate, blood analysis and gene nucleotide results in the initial tandem mass spectrometry (MS/MS) were analyzed. **Results:** The most common clinical manifestations of MMA were feeding difficulty, weakness, seizure, hypoevolvement and so on. The longer interval from morbidity to treatment is, the poorer prognosis is. Laboratory findings showed that main laboratory examinations were hyperammonemia (6 cases, 42.9%), anemia (5 cases, 35.7%), granulocytopenia (7 cases, 50%), thrombocytopenia (5 cases, 35.7%) and high-level homocysteine (63.6%). All single MMA patients had hyperammonemia. Compared with combined MMA patients, the level of C3 and urinary methylmalonic acid were increased and C3/C2 was lower, without statistically significant difference. Missense mutations was the main mutation in gene nucleotide changes, followed by insertions/deletions and duplications. MRI/CT results of 12 patients showed that brain atrophy (7 cases), brain edema (4 cases) and delayed myelination (1 case); ultrasonic results of two patients showed slightly widened ventricles. **Conclusion:** Patients' clinical manifestation and laboratory examination lack of specificity in methacrylic acid.

作者介绍:王冬娟, Email: 416068021@qq.com,

研究方向:遗传代谢性疾病的研究和治疗。

通信作者:邹琳, Email: zoulin74@126.com。**基金项目:**重庆市技术创新与应用发展专项资助项目(编号:cstc2019jcsx-msxmX0135)。**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200720.0904.003.html>
(2020-07-20)

Tandem mass spectrometry and urine organic acids can be used for initial diagnosis, and the gene should be diagnosed and treated as soon as possible.

【Key words】methylmalonic acidemia; hyperhomocysteinemia; children

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是最常见的有机酸尿症。该病是一种致死性、严重且多系统损害的代谢异常疾病。根据有无合并高同型半胱氨酸血症,分为单纯型和合并型。MMA 的临床表现不典型,症状类似缺血缺氧性脑病、败血症、病毒性脑炎及血液系统疾病等^[1-3],极易被误诊,延误治疗。MMA 在各年龄段均可发病,但国内资料显示,约半数在新生儿期发病^[4],且该病的致死率、致残率较高,因此给该病的早期诊断带来较大的挑战。在缺乏及时恰当治疗的情况下,这种多系统疾病的进展突出了早期诊断的重要性。

随着串联质谱及测序技术的广泛应用,遗传代谢性疾病及产前的筛查、诊断水平不断提高,越来越多的甲基丙二酸血症被早期识别、诊断,并得到及时有效治疗,改善了预后。本文总结重庆医科大学附属儿童医院筛查及随访的 MMA 患儿临床表现、生化检查、基因等进行回顾性分析,以便对此病能够深刻认识,提高临床诊断水平,减少误诊。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2017 年至今重庆医科大学附属儿童医院筛查及随访的 MMA 患儿 14 例,男 8 例,女 6 例;6 例单纯型,8 例合并型。

1.2 检测方法

MMA 患儿完善血常规、血氨、乳酸检查,了解基础代谢

状态,并采集血斑采用串联质谱检测血液中氨基酸、酰基肉碱,了解丙酰基肉碱、丙酰基肉碱与乙酰基肉碱比值;采用尿气象色谱分析尿液代谢产物中甲基丙二酸、甲基枸橼酸水平;检测血液同型半胱氨酸水平鉴别甲基丙二酸血症单纯型与合并型,合并同型者血液中同型半胱氨酸显著升高,单纯型甲基丙二酸血症者血同型半胱氨酸水平正常;完善血液中叶酸、维生素 B₁₂ 等鉴别除外继发性 MMA;对相关检测结果异常且家属同意的患儿,进行测序分析了解基因分型。

1.3 研究方法

回顾分析 14 例 MMA 患儿的临床资料,包括性别、年龄、发病时临床表现、发病时间、治疗时间及基因确诊时间等。

1.4 统计学处理

运用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,两独立样本经过方差齐性分析后采用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 发病情况及临床表现

14 例患儿中,男 8 例,女 6 例,发病年龄生后数小时至 15 岁不等;11 例患儿于 1 岁内发病,其中 7 例于新生儿期起病,临床表现无特异性,主要表现为喂养困难、反应弱、惊厥等;3 例于 1 岁后发病,主要表现为步态异常、视力下降、精神行为异常、惊厥等非特异性表现;其中仅 2 例患儿有同胞不明原因死亡家族史;14 例 MMA 患儿从发病到开始治疗间隔时间最短 5 d,最长近 7 个月;而从发病到基因确诊时间最短 14 d,最长近 9 个月;大部分患儿预后差,均表现出发育落后,发病越早、治疗越晚、效果越差,发病稍晚者治疗效果相对较好(表 1)。

表 1 14 例确诊 MMA 患儿发病情况及临床表现

编号	性别	临床表现	发病年龄	治疗年龄	确诊年龄	预后
P1	女	喂养困难、生长发育欠佳、肌张力升高	生后	1个月 24 d	2个月 21 d	发育落后
P2	女	呛奶、喂养困难、低体温	2个月 16 d	2个月 24 d	3个月 27 d	失访
P3	女	喂养困难、血小板减少	13 d	29 d	2个月 19 d	失访
P4	男	发育落后	3个月	9个月 23 d	11个月 16 d	发育落后
P5	女	喂养困难	11 d	1个月 23 d	3月 20 d	放弃
P6	男	下肢活动步态异常伴肌张力高	14岁 11个月	15岁 2个月	15岁 3个月	好转
P7	女	视力下降、精神行为异常、反复惊厥	13岁 3个月	13岁 7个月	13岁 7个月	好转
P8	男	喂养困难、呛奶	10 d	1月 5 d	1个月 19 d	发育落后
P9	男	反应差、肌张力降低、腹胀	数小时	放弃	32 d	放弃
P10	男	呕吐、呻吟、神萎、智力运动发育落后	1岁	1岁 9 d	1岁 1个月	发育落后
P11	女	气促、反应差	4 d	16 d	2个月 19 d	发育落后
P12	男	呕吐、气促	5个月 15 d	5个月 26 d	9个月 29 d	发育落后
P13	男	呕吐、烦躁、呻吟	6个月 2 d	6个月 7 d	6个月 16 d	发育落后
P14	男	反应差、手足抖动	2 d	25 d	1个月 12 d	发育迟缓

2.2 实验室检查

14 例 MMA 患儿中,实验室检查结果提示高氨血症 6 例 (42.9%)、贫血 5 例 (35.7%)、粒细胞减低 7 例 (50%)、血小板减少 5 例 (37.5%);11 例行同型半胱氨酸测定,显著增高者 7 例 (63.6%)。基因检测结果显示,P1~P8 为 MMACHC 基因型,P9~P14 为 MUT 基因型;MMACHC 基因型者 8 例(均无血氨升高,贫血 2 例,粒细胞减低 3 例,血小板减少 2 例),突变点为 c.609G>A、c.566-c.567insT、c.567dupT、c.427C>T、c.656-c.658delAGA、c.482G>A;MUT 基因型者 6 例(高氨血症者 6 例,贫血 3 例,粒细胞减低 4 例,血小板减少 3 例),突变点为 c.682C>T、c.494A>G、c.1888G>A、c.1777G>T、c.554C>T、c.1038-c.1040delTCT、c.1159A>C、c.755dupA、c.1399C>T、c.1853T>C;

血串联质谱及尿有机酸检测提示 MUT 基因型较 MMACHC 基因型患儿丙酰基肉碱及尿甲基丙二酸明显升高,而丙酰基肉碱/乙酰基肉碱相对降低,但均无明确统计学意义($t=1.84$ 、 0.048 、 2.38 , $P=0.12$ 、 0.65 、 0.06)。2 种基因型均以错义突变为

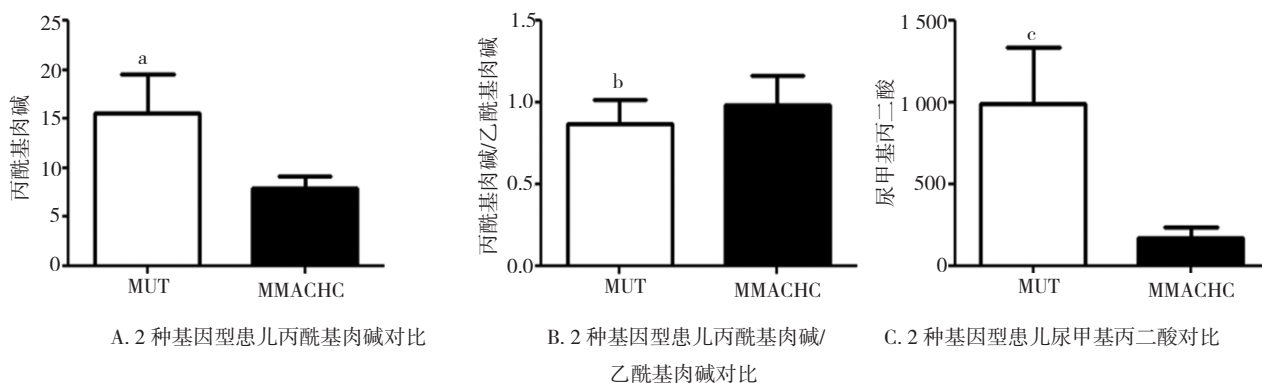
2.3 头颅影像学检查

MMA 的头颅影像学无特异性,11 例行头颅 MRI 检查,6 例主要表现为脑沟普遍明显、脑外间隙增宽等脑萎缩,4 例主要表现为脑白质异常信号改变、苍白球区对称异常信号等脑含水量多,1 例表现为髓鞘化延迟;1 例行头颅 CT 检查,表现为双侧大脑半球脑白质密度减低,脑外间隙增宽。2 例行头颅彩超提示脑室稍增宽。

表 2 14 例 MMA 患儿的实验室检查结果

序号	血氨 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	乳酸 ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	白细胞 ($\text{个}\cdot\text{L}^{-1}$)	血色素/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	血小板 ($\text{个}\cdot\text{L}^{-1}$)	丙酰基肉碱/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	丙酰基肉碱/ 乙酰基肉碱	尿甲基 丙二酸	同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	基因型
P1	27.6	8.33	11.62	120	830	10.580	0.527	184.48	>60	c.427C>T/c.609G>A
P2	5.7	3.00	1.81	73	111	9.420	0.935	-	>100	c.567dupT/c.609G>A
P3	14.6	3.20	3.05	127	13	3.920	0.630	548.24	>100	c.656-c.658delAGA
P4	-	-	8.57	131	417	14.880	0.999	124.80	>100	c.609G>A/c.566-c.567insT
P5	25.4	4.15	4.32	78	122	7.800	1.247	153.42	106.70	c.566-c.567insT
P6	<8.7	1.48	7.27	140	228	5.090	0.720	54.89	486.30	c.482G>A/c.566-c.567insT
P7	8.7	1.37	5.09	128	320	5.570	0.709	101.52	-	c.482G>A/c.566-c.567insT
P8	27.0	3.28	3.79	112	77	6.590	2.101	39.12	47.50	c.609G>A
P9	148.9	1.22	3.80	136	247	9.700	0.643	99.88	-	c.682C>T/c.1888G>A
P10	71.0	1.28	5.49	85	175	22.640	1.021	692.86	11.18	c.494A>G/c.682C>T
P11	338.8	2.25	3.49	131	314	11.580	0.431	1309.23	13.30	c.1777G>T/c.494A>G
P12	71.8	1.31	3.22	79	15	31.750	0.719	203.11	4.00	c.554C>T/c.1038-c.1040delTCT
P13	337.0	1.50	3.51	92	66	12.220	0.930	2303.63	-	c.1159A>C/c.755dupA
P14	187.3	5.47	4.94	157	73	5.791	1.478	1370.00	14.63	c.1399C>T/c.1853T>C

注:各指标参考值范围如下,血氨:9~33 $\mu\text{mol/L}$;乳酸:0.7~2.1 mmol/L;白细胞:(4~12) $\times 10^9$ 个/L;血色素:110~150 g/L;血小板:(100~380) $\times 10^9$ 个/L;同型半胱氨酸<15 $\mu\text{mol/L}$;丙酰基肉碱:0.5~4 $\mu\text{mol/L}$;丙酰基肉碱/乙酰基肉碱:0.04~0.25;尿甲基丙二酸:0.2~3.6



注:a,2 组丙酰基肉碱比较, $P=0.12$;b,2 组丙酰基肉碱/乙酰基肉碱比较, $P=0.65$;c. 2 组尿甲基丙二酸比较, $P=0.06$

图 1 2 种基因型患儿丙酰基肉碱、丙酰基肉碱/乙酰基肉碱及尿甲基丙二酸对比

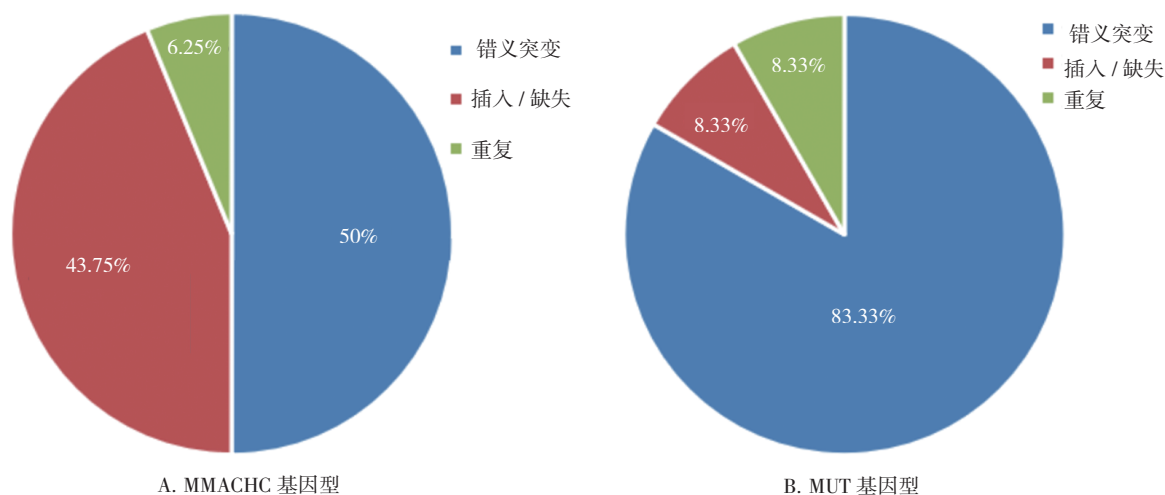


图2 2种基因型核苷酸错义、插入/缺失、重复所占比例对比

2.4 预后

14例患儿中,2例放弃治疗后死亡,2例失访;2例经过诊治后症状稍好转,其余患儿均遗留有不同程度的体格、智力发育障碍。

3 讨论

MMA是一种常染色体隐性遗传病,是我国最常见的有机酸代谢障碍疾病,各国报道的发病率不尽相同,我国北方高于南方^[5-7]。随着串联质谱、测序等技术的推广应用,MMA的诊断水平不断提高,越来越多的MMA患儿在早期进行识别、治疗,大大提高了该病的预后。目前确诊MMA较快速的手段为血串联质谱及尿有机酸检测,而基因突变分析仍然是确诊MMA及诊断分型的最可靠依据。

MMA在各个年龄段均可发病,且临床表现缺乏特异性,差异较大,极易误诊^[8]。本文中MMA患儿临床表现多样,主要表现为反应弱、喂养困难、惊厥、发育迟缓,大部分于新生儿期起病,病情进展迅速,发病早,病情重。若早期不能及时识别诊断,常常合并各种并发症如脑炎、心肌炎等,致死率、致残率较高^[9-10],且常被误诊为败血症、缺氧缺血性脑病等。因此,建议有上述表现的患儿无论有无明确的遗传性疾病家族史,都要高度警惕遗传代谢性疾病,需尽快完善血串联质谱及尿有机酸检测,争取早诊断、早治疗,改善预后。

MMA代谢产物甲基丙二酸、甲基枸橼酸等在体内异常蓄积引起线粒体功能障碍而导致神经系统损害,如脑积水、脑萎缩及髓鞘化延迟等导致智力低下^[11-12]、生长发育障碍等;同型半胱氨酸异常蓄积常累及血液系统。本文完善血常规检测的MMA患儿,表现出不同程度的粒细胞减少、贫血及血小板减少等骨髓抑制表现^[13]。临床中常常误诊为血液系统疾病,而忽略遗传代谢性疾病,以至于误诊率高^[14]。本文6例单纯型MMA均表现出高氨血症,而合并型MMA血氨无明显升高。与既往文献报道一致,单纯型较合并型更易表现出高氨血症。因此,临床中尤其是新生儿患者,若有明显的血液系统检测异常,无论有无血氨升高,均需警惕MMA。

血串联质谱及尿有机酸检测在MMA的诊治中起重要作用。本文MMA患儿体内有不同程度的甲基丙二酸异常堆积。其中,单纯型较MMACHC型血丙酰基肉碱及尿甲基丙二酸明显升高而丙酰基肉碱/乙酰基肉碱稍低,但无统计学意义,考虑与样本量偏小有关,该变化趋势与本病特点及既往报道一致^[15]。虽然串联质谱及尿有机酸检测在MMA起快速识别作用,但基因突变分析仍然是确诊MMA及诊断分型的最可靠依据^[16]。MMA基因型复杂,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,根据是否有同型半胱氨酸升高,分为单纯型MMA和MMA合并同型半胱氨酸血

症,其中 MUT、MMACHC 基因分别为单纯型及 MMA 合并同型半胱氨酸血症最常见的基因型,而 MMACH 缺陷导致的 cblC 型也是我国 MMA 合并同型半胱氨酸血症最常见的基因型^[17-18],核苷酸以错义突变最常见。本文中 11 例行血同型半胱氨酸测定,显著增高 7 例(63.6%),与既往文献报道数据相近^[9],且基因结果均证实为 cblC 型。

MMA 的预后主要取决于分型和诊断治疗的时间,起病越早、病情越重、死亡率越高,尤其是新生儿期起病者,预后较差且死亡率高^[9]。本病属于罕见、无法根本性治疗的一种致死性且多系统损害代谢异常疾病,确诊依靠串联质谱、尿有机酸及测序技术等。由于医疗条件限制,导致不能尽早明确诊断,遗留有不同程度的体格、智力发育障碍。随着串联质谱、测序技术的推广及对该病认识的不断提高,希望越来越多的患儿得到及早的诊断及治疗,改善预后,减少致残、致死,提高人口素质。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias[J]. J Inher Metab Dis, 2008, 31(3):350-360.
- [3] 管贤伟, 孙云, 马定远, 等. 甲基丙二酸血症被误诊为血液系统疾病二例分析并文献复习[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2019, 15(1):57-62.
- [4] 李薇, 刘芳. 新生儿甲基丙二酸血症六例[J]. 中国综合临床, 2016, 32(12):1128-1129.
- [5] 贾立云, 封纪珍, 王熙, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症患儿基因突变分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(5):362-366.
- [6] 刘明芳. 聊城地区应用串联质谱技术筛查新生儿甲基丙二酸血症分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(2):29-30.
- [7] 洪芳, 黄新文, 张玉, 等. 浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(3):240-247.
- [8] 王彩君, 程秀永, 康文清, 等. 甲基丙二酸血症并同型半胱氨酸血症患儿临床及基因分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(34):16-17.
- [9] 吴海兰, 董世霄, 刘红, 等. 新生儿甲基丙二酸血症的临床特点分析[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(1):48-52.
- [10] Martinelli D, Dotta A, Massella L, et al. Cobalamin C defect presenting as severe neonatal hyperammonemia[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(7):887-890.
- [11] 裴晓蕊, 马敬红. 11 例晚发型甲基丙二酸血症的临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(4):342-343.
- [12] Ji TY, Zhang YH, Li FT, et al. Peripheral nervous impairment in a patient with methylmalonic aciduria combined with hyperhomocysteinemia[J]. J Peking Univ, 2013, 45(2):303-306.
- [13] Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011, 157C(1):33-44.
- [14] 李颖, 张迪, 王碧玉, 等. 以血细胞减少发病的新生儿甲基丙二酸血症临床分析[J]. 中国医刊, 2019, 54(9):989-992.
- [15] Zhou W, Li H, Wang C, et al. Newborn screening for methylmalonic acidemia in a Chinese population; molecular genetic confirmation and genotype phenotype correlations[J]. Front Genet, 2019, 9:726.
- [16] Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: current status and research priorities[J]. Intractable Rare Dis Res, 2018, 7(2):73-78.
- [17] 刘玉鹏, 杨艳玲. 甲基丙二酸尿症 cblC 型合并同型半胱氨酸血症的临床与实验室研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4):313-316.
- [18] 毕志超. 甲基丙二酸血症伴高同型半胱氨酸血症的临床表型和基因型特点分析[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [19] Martinelli D, Dotta A, Massella L, et al. Cobalamin C defect presenting as severe neonatal hyperammonemia[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(7):887-890.

(责任编辑:唐秋姗)