

# PICU 危重甲基丙二酸血(尿)症十例临床分析并文献复习

靳有鹏 赵春 刘海燕 王玉娟 王伟 王秀华 孙正芸

**【摘要】** 目的 分析 PICU 危重甲基丙二酸血症的临床特点及转归。方法 对 2013 年 8 月至 2014 年 8 月于山东省立医院 PICU 住院治疗的 10 例甲基丙二酸血症危重病例的临床特征进行回顾性分析。结果 10 例患儿均在 1 岁内发病,以反应差、喂养困难、体重不增、贫血为主要表现。到 PICU 就诊时,10 例患儿均表现为两个以上的脏器功能损害或衰竭,7 例合并血液系统损害,6 例合并呼吸衰竭,3 例合并肝功能损害,3 例合并肾功能不全,且这些临床表现以感染等常见原因不能解释。在 PICU 治疗过程中 2 例患儿死亡,7 例放弃治疗后死亡,1 例患儿接受了维生素 B<sub>12</sub>、左旋肉碱的长期补充治疗及特殊奶粉喂养,病情逐渐好转,目前仍在随访中。结论 甲基丙二酸血症是一种常见的遗传代谢性疾病,我国虽无确切的发病率统计,但发病率呈逐年上升趋势,我们需提高警惕。对于一些“病情反反复复且呈间歇性加重”的危重患儿,应考虑到本病的可能,及时做血尿遗传代谢病筛查,早诊断,早治疗,提高生存率,改善预后。

**【关键词】** 甲基丙二酸血症;危重症;儿童

甲基丙二酸血(尿)症是先天性有机酸代谢异常中最常见的病种,病因包括甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷及其辅酶钴胺素(维生素 B<sub>12</sub>)代谢缺陷。1967 年 Oberholzer 和 Stokke 首次报道了甲基丙二酸血症<sup>[1-2]</sup>。近些年随着气相色谱质谱联用分析技术在我国应用的普及,越来越多的甲基丙二酸血症患者得以早期诊断和治疗<sup>[3-5]</sup>。但是,对于以脏器功能衰竭为首表现起病的患儿,还是常常被误诊和漏诊,为了进一步提高儿科医生对危重甲基丙二酸血症的认识,提高临床的早期诊断率及救治成功率,我们对 2013 年 8 月至 2014 年 8 月我院 PICU 收治的 10 例危重甲基丙二酸血症患儿进行了回顾性研究,以总结危重甲基丙二酸血症的早期识别与处理方法。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 10 例危重甲基丙二酸血症患儿中,男 7 例,女 3 例,发病年龄 35 d~11 个月。患儿尿有机酸测定采用串联质谱法分析,尿液甲基丙二酸持续高于正常对照 10 倍以上,排除维生素 B<sub>12</sub> 缺乏所致继发性甲基丙二酸血症,诊断为遗传性甲基丙二酸血症。检测血清同型半胱氨酸水平,血清总同型半胱氨酸浓度高于 15 μmol/L,即诊断为甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症。

1.2 患儿的发病情况 10 例患儿均在 1 岁内发病(表 1),以反应差、喂养困难、体重不增、贫血为主要表现。到 PICU 就诊时,10 例患儿均表现为两个以上的脏器功能损害或衰竭,7 例合并血液系统损害,6 例合并呼吸衰竭,3 例合并肝功能损害,3 例合并肾功能不全。仅 1 例有同胞原因不明智力落后、新生儿死亡等异常家族史,3 例曾被诊断为缺氧缺血性脑病。

1.3 患儿的临床特征 10 例患儿中,仅 5 例有酸中毒,2 例乳酸增高,1 例血氨增高,9 例存在贫血表现,其中 8 例为

正细胞正色素性贫血,1 例为小细胞正色素性贫血,无大细胞性贫血患儿。4 例患儿完成了头颅磁共振检查,4 例患儿头颅磁共振均有不同程度的异常(表 1)。

1.4 治疗与预后 所有患儿入住 PICU 时均合并不同程度的脏器功能损害或衰竭,且这些临床表现以感染等常见原因不能解释。入院初期均给予强有力的抗感染、对症处理及脏器支持治疗,但治疗效果均不理想,故考虑到遗传代谢病的可能,进行血尿遗传代谢病筛查,最终明确诊断。治疗过程中 2 例患儿死亡(1 例因顽固性低氧、肺出血死亡,另 1 例因顽固性低氧死亡),7 例放弃治疗,1 例患儿接受了维生素 B<sub>12</sub>、左旋肉碱的长期补充治疗及特殊奶粉喂养,病情逐渐好转,目前仍在随访中。根据临床表现,考虑病情好转的这例患儿为维生素 B<sub>12</sub> 有效型,其余患儿因入院后很快死亡或放弃治疗出院,故分型诊断不清。

## 2 讨论

甲基丙二酸是异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、胆固醇和奇数链脂肪酸分解代谢途径中甲基丙二酰辅酶 A 的代谢产物,正常情况下在甲基丙二酰辅酶 A 变位酶及其辅酶钴胺素的作用下转化生成琥珀酸,参与三羧酸循环<sup>[6-8]</sup>。甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷或钴胺素代谢障碍导致甲基丙二酸、丙酸、甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积,引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多脏器损伤<sup>[6-7,9]</sup>。

根据酶缺陷的类型分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷及其辅酶钴胺素(VitB<sub>12</sub>)代谢障碍两大类。变位酶完全缺陷为 mut<sup>0</sup> 型,部分缺陷为 mut 型。钴胺素代谢障碍包括 5 类:两种为腺苷钴胺素(AdoCbl)合成缺陷,即线粒体钴胺素还原酶(Cb1A)缺乏和线粒体钴胺素腺苷转移酶缺乏(Cb1B);3 种为胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常所致腺苷钴胺素和甲基钴胺素(McCbl)合成缺陷(Cb1C, Cb1D, Cb1F)。mut<sup>0</sup>、mut、Cb1A 和 Cb1B 型患者临床表现类似,仅有甲基丙二酸血症<sup>[7-8]</sup>。Cb1C、Cb1D、Cb1F 型患者血生化特点为甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症<sup>[7,10]</sup>。

表 1 甲基丙二酸血症患儿的临床特征及转归

编号	性别	年龄	起病主要 临床表现	入住 PICU 时 临床表现	受累的系统 /器官	酸中毒	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	乳酸	血氨	贫血	确诊疾病	转归
1	男	35 d	生长发育迟缓	黄疸、腹泻、三系减少	血液、胃肠、肝脏	无	正常	正常	增高	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
2	男	2 个月	发热、腹胀	贫血、呼吸衰竭、酸中毒	血液、肺脏	无	降低	正常	正常	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	好转
3	女	1 个月	喂养困难、体重不增	贫血、呼吸衰竭	血液、肺脏	有	降低	正常	正常	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
4	男	7 个月	严重酸中毒	贫血、蛋白尿	血液、肾脏	有	正常	正常	正常	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
5	男	2 个月	反应差、贫血	贫血、呼吸衰竭、酸中毒	血液、肺脏	无	降低	正常	正常	正常	小细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
6	男	46 d	发热、腹胀	呼吸衰竭、肾衰竭、溶血尿毒综合征	肺脏、肾脏	有	降低	增高	增高	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症并同型半胱氨酸血症	死亡
7	女	11 个月	肌张力低	昏迷、三系减少、肝损害	神经、血液、肝脏	有	正常	正常	正常	增高	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
8	男	37 d	喂养困难、体重不增	两系减少、抽搐	血液、神经	无	正常	正常	正常	正常	无贫血	甲基丙二酸尿症	自动出院
9	男	2 个月	喂养困难、体重不增	呼吸衰竭、血小板减少、体温不升	肺脏、血液	无	降低	正常	正常	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症	自动出院
10	女	6 个月	贫血、发热	贫血、呼吸衰竭	血液、肺脏	有	降低	正常	正常	正常	正细胞正色素	甲基丙二酸尿症并同型半胱氨酸血症	死亡

根据患者对维生素 B<sub>12</sub> 的治疗反应,临床可分为维生素 B<sub>12</sub> 反应型和无反应型<sup>[6-7,11]</sup>。维生素 B<sub>12</sub> 反应型患者多为辅酶合成缺陷,CblA、CblC、CblD、CblF 型多为维生素 B<sub>12</sub> 反应型,CblB 型中半数患者维生素 B<sub>12</sub> 治疗有效。而维生素 B<sub>12</sub> 无反应型多为变位酶缺陷<sup>[6-8]</sup>。除上述遗传缺陷外,转钴胺素 II 缺陷、慢性胃肠与肝胆疾病、长期素食、特殊药物治疗及母亲长期维生素 B<sub>12</sub> 摄入不足均可导致维生素 B<sub>12</sub> 继发性缺乏,引起甲基丙二酸尿症<sup>[12-14]</sup>。

甲基丙二酸血症患儿临床表现各异,轻重差别很大,易误诊。轻症者常见的表现包括(1)神经系统损害,尤其是脑损伤,大多位于双侧苍白球,可表现为惊厥、运动功能障碍以及舞蹈手足徐动症等(2)智力落后(3)生长发育落后(4)肝肾损害,部分患儿可出现肝脏肿大及肾小管酸中毒、间质性肾炎、慢性肾功能衰竭等(5)血液系统异常,多见巨幼细胞性贫血、粒细胞及血小板减少,严重时出现骨髓抑制、三系减少(6)免疫功能低下(7)可并发肥厚性心肌病或血管损害、急慢性胰腺炎以及骨质疏松。此外,也有报道一些无症状的“良性”甲基丙二酸血症患者,尿中甲基丙二酸排泄量轻度增加。同型半胱氨酸蓄积可导致血管损害,故甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症患者的临床

表现较单纯甲基丙二酸尿症更为复杂多样。

重症患儿临床表现更是多种多样,缺乏特异性<sup>[15]</sup>。该病的重症患儿常常表现为以某一个或两个脏器为主的多脏器功能衰竭,常呈间歇性加重,并且以感染、肿瘤等原因不能解释。本组 10 例患儿起病年龄均在 1 岁内,属于早发型,入住 PICU 时均有 2 个以上脏器功能损害或衰竭,其中 7 例合并血液系统损害,表现为贫血、两系或三系减少,其中仅有 2 例表现为大细胞性贫血,5 例合并呼吸衰竭,均给予了机械通气支持治疗,3 例合并肝功能损害,3 例合并肾功能不全,导致血尿、蛋白尿甚至溶血尿毒综合征等。据文献报道早发型患儿多出现严重的神经系统症状,尤其是癫痫,但该组 10 例患儿中,仅 1 例在病程中出现过抽搐,由此提醒我们即使没有神经系统异常表现的小年龄危重患儿,如果临床表现复杂且缺乏特异性,常规治疗不顺利,均应想到遗传代谢病的可能,尽早做血尿筛查以明确诊断。

由于该病的表现缺乏特异性,故易漏诊、误诊。临床上对于原因不明的呕吐、惊厥、酸中毒、肌张力异常、发育落后、呼吸困难、病情反反复复且呈间歇性加重的患儿均应考虑该病。通常需要进行血常规、血生化检查,血常规可能表现为巨细胞性贫血、白细胞减少、血小板减少,血生化提示

代谢性酸中毒、酮血症、高氨血症和低血糖症。而确诊本病仍需行血尿遗传代谢病筛查,可见到尿中甲基丙二酸明显升高。本组 10 例患儿尿中甲基丙二酸浓度均明显升高,血浆维生素 B<sub>12</sub>、叶酸浓度正常,符合该病诊断。合并同型半胱氨酸血症者,血浆同型半胱氨酸浓度明显升高。

本病急性期的治疗方法主要是对症处理、脏器支持,如出现呼吸衰竭者给予机械通气,出现肾功能衰竭给予血液净化治疗等,临床高度怀疑本病者需减少蛋白供给,尽量避免输血,可行大剂量 VitB<sub>12</sub> 试验性治疗,同时静脉或肌肉注射肉碱。其长期治疗,包括饮食及药物治疗。饮食治疗原则是低蛋白、高能饮食,减少毒性代谢产物蓄积。使用不含异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸和蛋氨酸的特殊配方奶粉或蛋白粉。但由于这些氨基酸为必需氨基酸,故应同时进食少量天然蛋白质。维生素 B<sub>12</sub> 无效型患儿以饮食治疗为主,维生素 B<sub>12</sub> 有效型患儿蛋白饮食限制不需过于严格,尤其对于合并同型半胱氨酸血症患儿,维生素 B<sub>12</sub> 治疗效果显著,大部分患儿不需要特殊奶粉治疗。药物治疗主要是补充维生素 B<sub>12</sub> 和左旋肉碱。

本症早发型患儿预后不良,迟发型对维生素 B<sub>12</sub> 反应良好,左旋肉碱可促进甲基丙二酸的排泄,甜菜碱、叶酸可促进同型半胱氨酸的甲基化,降低血浆同型半胱氨酸浓度,联合治疗可改善患儿远期预后<sup>[16]</sup>。但本组 10 例患儿发病均在生后 1 岁内,故预后不良,经维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、左旋肉碱等治疗后,仅 1 例患儿症状有所改善,其余患儿治疗后无明显效果。

总之,甲基丙二酸血症是一种常见的遗传代谢性疾病,我国虽无确切的发病率统计,但发病率呈逐年上升趋势,我们需提高警惕。对于一些“病情反反复复且呈间歇性加重”的危重患儿,应考虑到本病的可能,及时做血尿遗传代谢病筛查,早诊断,早治疗,提高生存率,改善预后。

参 考 文 献

[ 1 ] Fenton WA ,Gravel RA ,Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism//Seriver CR ,Beaudel AL ,Sly WS ,et al. The metabolic and molecular basis of inherited disease

[ M ]. 8th ed. New York :McGraw-Hill 2001 2165-2193.  
 [ 2 ] Nyhan WL ,Ozand PT. Atlas of metabolic disease[ M ]. Spain : Chapman & Hall Medical ,1998 :13-23.  
 [ 3 ] 罗小平,王慕邈,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 ;41 245-249.  
 [ 4 ] 王珺,李尔珍,王立文,等. 基因捕获联合高通量测序技术的甲基丙二酸血症诊断中的应用[ J ]. 中华实用儿科临床杂志, 2014 29( 20 ):1548-1551.  
 [ 5 ] 金洪,邹丽萍,张春花,等. 甲基丙二酸血症 14 例诊断与治疗分析[ J ]. 中华儿科杂志 2004 ;42 581-584.  
 [ 6 ] 褚静,李晓云. 以重症肺炎为首发症状的甲基丙二酸血症一例[ J ]. 中国小儿急救医学 2013 20( 6 ) :660.  
 [ 7 ] William LN ,Pinar TO. Methylmalonic academia//Atlas of Metabolic Diseases [ M ]. Spain :Chapman & Hall Medical ,1998 : 13-23.  
 [ 8 ] 罗小平. 有机酸代谢障碍//左启华主编. 小儿神经系统疾病 [ M ]. 2 版. 北京 :人民卫生出版社 2003 :484-487.  
 [ 9 ] Heinemann MK ,Tomaske M ,Trefz FK ,et al. Ventricular septal defect closure in a neonate with combined methylmalonic aciduria /homocystinuria [ J ]. Ann Thorac Surg 2001 ;72( 4 ) :1391-1392.  
 [ 10 ] Rossi A ,Cerone R ,Riancheri R ,et al. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria : neuroradiologic findings[ J ]. AJNR Am J Neuroradiol 2001 22( 3 ) :554-563.  
 [ 11 ] 杨艳玲,张月华,袁向东,等. 甲基丙二酸血症的诊断与治疗分析[ J ]. 中华围产医学杂志 2000 ;3( 1 ) :30-32.  
 [ 12 ] Elia M. Oral or parenteral therapy for B<sub>12</sub> deficiency[ J ]. Lancet 1998 ;352( 9142 ) :1721-1722.  
 [ 13 ] Bjorke Monsen AL ,Ueland PM ,Vollset SE ,et al. Determinants of cobalamin status in newborns[ J ]. Pediatrics 2001 ;108( 3 ) : 624-630.  
 [ 14 ] Heinemann MK ,Tomaske M ,Trefz FK ,et al. V entricular septal defect closure in a neonate with combined methylmalonic aciduria/homocystinuria [ J ]. Ann Thorac Surg 2001 ;72( 4 ) :1391-1392.  
 [ 15 ] 李启亮,宋文琪. 儿童甲基丙二酸血症 95 例临床分析[ J ]. 中国实用儿科杂志 2013 28( 7 ) :522-524.  
 [ 16 ] 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.

( 收稿日期 2015-01-19 ,修回日期 2015-05-20 )  
 ( 本文编辑 李巍 )