

· 论 著 ·

# 新生儿甲基丙二酸尿症 12 例临床分析

郭雷鸣 马燕 王立俊 杨波

**【摘要】** 目的 探讨新生儿甲基丙二酸尿症(MMA)的临床特点。方法 选择2004年6月至2011年6月我院新生儿病房收治的MMA新生儿,对其临床资料进行分析。结果 12例MMA患儿中男7例,女5例,发病日龄1~20天。主要临床表现包括喂养困难、呕吐、嗜睡、惊厥、呼吸急促、肌张力低下及肌张力增高;实验室检查结果为血小板减少、中性粒细胞减少、代谢性酸中毒、高氨血症、肝脏损害、肾脏损害、酮尿。5例确诊前死亡,2例确诊后放弃治疗。5例随访1个月至2年,2例症状明显改善,3例临床症状完全消失。结论 新生儿MMA临床表现复杂且非特异性,病情进展快,预后差,早期诊断和治疗是改善预后的关键。

**【关键词】** 甲基丙二酸尿症; 气相色谱-质谱联用分析; 婴儿, 新生

甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria, MMA), 又称甲基丙二酸血症, 是最常见的先天性有机酸代谢异常, 发病率约 1/48 000 ~ 1/61 000 [1]。MMA 可在新生儿期或婴儿早期发病, 病死率高, 存活者多有严重的神经系统后遗症。本病临床表现变异性大, 在新生儿期缺乏典型的临床症状及体征, 极易漏诊、误诊。为了提高对本病的认识, 早期诊断, 现将我院收治的 12 例新生儿 MMA 的临床资料分析如下。

## 对象和方法

### 一、研究对象

选择我院 2004 年 6 月至 2011 年 6 月新生儿病房住院确诊 MMA 的患儿。血和(或)尿样本经气相色谱-质谱法有机酸分析结果均显示甲基丙二酸明显增高, 进行血常规、肝肾功能、血生化、血氨、血气分析、颅脑 MRI/CT 检查排除其他原因引起的酮症酸中毒, 询问母亲孕期情况排除维生素 B<sub>12</sub> 缺乏。

### 二、方法

#### 1. 标本采集: 对无明显原因的酸中毒、喂养困

难、精神反应差、嗜睡、惊厥、昏迷、肌张力异常、发作性呕吐、呼吸急促等临床表现, 实验室检查发现低血糖、高氨血症、血小板减少、粒细胞减少、肝肾功异常及酮尿的新生儿, 尤其是有可疑阳性家族史(包括母亲不明原因流产/死胎史、家族中不明原因智力低下、癫痫、不明原因死亡等)者, 与家长及时沟通, 均留取尿样, 部分病例同时留取血样, 应用气相色谱-质谱联用分析(GC/MS)进行有机酸、氨基酸测定。

2. 资料收集及随访: 对所有病例的临床资料进行分析总结, 治疗后的患儿进行 1 个月至 2 年电话或门诊随访。

## 结 果

1. 一般情况: 研究期间我院新生儿病房共确诊 12 例新生儿 MMA, 其中男 7 例, 女 5 例; 均为足月儿; 起病日龄 1 ~ 20 天, 其中 ≤ 7 天 4 例, > 7 天 8 例。

2. 家族史及临床表现: 包括性别、胎龄、出生体重、家族史、胎次、起病时间、临床表现、首次诊断及确诊时间, 见表 1。

3. 实验室检查及血、尿 GC/MS 有机酸分析: (1) 尿和(或)血 GC/MS 有机酸分析: 12 例患儿尿中甲基丙二酸、甲基枸橼酸的排泄均超出正常范围, 甲基丙二酸/肌酐的比值为 0.8691 ~ 6.7582(基准值 0.001)。1 例患儿尿中酮体、戊二酸略有增高; 6 例患儿同时留取血样, 均显示丙酰肉碱增高, 游离

DOI:10.3969/j.issn.1673-6710.2013.02.011

基金项目: 山东省人口和计划生育委员会科学技术研究项目(2012111)

作者单位: 250021 济南, 山东大学附属省立医院新生儿科(郭雷鸣、王立俊、杨波); 山东省交通医院新生儿科(马燕)

通讯作者: 杨波, 电子信箱: yang0bo@hotmail.com

表 1 12 例 MMA 患儿的家族史及临床表现

病例	性 别	胎龄 (w)	出生体重 (g)	家族史	产次/胎次	起病时间	临床表现		首次诊断	确诊时间
							主要症状	体格检查		
1	男	38 <sup>+4</sup>	3280	母亲不明原因流产、死胎	1/4	2 d	腹泻、呼吸急促、嗜睡、消化道出血	面色苍白、三凹征阳性、颈抵抗、肌张力增高	新生儿败血症	11 d
2	男	39 <sup>+2</sup>	3780	无	1/1	15 d	喂养困难、呕吐、呼吸急促、嗜睡	面色苍白、三凹征阳性、肌张力低下	肥厚性幽门狭窄?	27 d
3	女	37 <sup>+6</sup>	2900	家族中有“癫痫”患者	2/3	3 d	喂养困难、呕吐、腹泻、腹胀、嗜睡、惊厥	面色苍白、脱水貌、颈抵抗	新生儿缺氧缺血性脑病	10 d
4	男	39 <sup>+6</sup>	3020	无	1/2	20 d	喂养困难、呕吐	脱水貌、肌张力增高	遗传代谢病?	35 d
5	女	38 <sup>+2</sup>	3960	同胞不明原因夭折、智力低下	4/5	9 d	喂养困难、呕吐、呼吸急促、惊厥	三凹征阳性、颈抵抗、肝脏肿大	新生儿肺炎	18 d
6	男	39 <sup>+1</sup>	3250	无	1/3	11 d	喂养困难	体重不增、肌张力低下	新生儿肺炎并心力衰竭	25 d
7	女	37 <sup>+6</sup>	3000	同胞不明原因夭折	2/3	10 d	呼吸急促、消化道出血	面色苍白、三凹征阳性、肌张力低下	血小板减少	22 d
8	女	39	3100	无	1/1	15 d	喂养困难、嗜睡	黄疸、心动过缓、肝脏肿大	遗传代谢病?	49 d
9	男	38	3150	同胞不明原因夭折、智力低下	3/3	2 d	喂养困难、呕吐、嗜睡、惊厥	黄疸、皮肤黏膜出血、肌张力增高	新生儿缺氧缺血性脑病	10 d
10	男	38 <sup>+3</sup>	3200	母亲不明原因流产、死胎,同胞不明原因夭折、智力低下	4/7	5 h	喂养困难、呼吸急促、惊厥	三凹征阳性、颈抵抗、原始反射减弱	新生儿缺氧缺血性脑病	8 d
11	女	39 <sup>+6</sup>	3640	无	2/3	10 d	喂养困难、呕吐、嗜睡	体重不增、肝脏肿大、肌张力低下	遗传代谢病?	27 d
12	男	38 <sup>+1</sup>	3500	无	1/1	16 d	喂养困难、呕吐、惊厥	黄疸、肌张力低下	遗传代谢病?	30 d

肉碱降低,丙酰肉碱/乙酰肉碱、丙酰肉碱/游离肉碱比值增高;其中 1 例患儿血中精氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、丝氨酸增高。6 例均未发现同型半胱氨酸增高。(2)血气分析及血氨检测:血气分析示失代偿性代谢性酸中毒 5 例,pH 值 6.52~7.32,BE 值 -39.1~-10.3;乳酸增高 6 例,3.2~8.9 mmol/L;3 例血气分析无异常。血氨增高 4 例,89~342 μmol/L(正常值 <40 μmol/L)。

4. 神经系统影像学检查:6 例行颅脑 MRI 检查,2 例患儿两侧大脑半球脑白质弥散性长 T1、长 T2 信号;1 例(47 天)额叶见多发斑片状略长 T1、T2 异常信号,FLAIR 呈低信号,双侧放射冠区见多个类圆形长 T1、T2 异常信号,FLAIR 呈低信号;1 例双侧脑室前角旁囊性信号,符合脑囊肿表现;1 例双侧大脑半球白质内异常信号,胼胝体膝部菲薄,提示胼胝体发育不良;1 例双侧脑室周围白质区对称性长 T1、长 T2 信号,FLAIR 呈稍低信号,边界清,左侧小脑半球见一条形短 T1、T2 异常信号灶,FLAIR 呈稍低信号,病灶边界较清晰,最大截面约 0.3 cm×0.5 cm,各脑池及脑沟未见明显改变。3 例行颅脑 CT 检查,1 例双侧额叶颞叶对称性片状低密度;1 例双侧额顶叶对称片状低密度;1 例双侧额叶、颞叶及顶叶脑实

质内可见对称性片状低密度,边缘模糊。

5. 脑电图检查:4 例患儿行脑电图检查,2 例低电压;2 例低电压伴有棘波、尖波。3 例患儿行脑干听觉诱发电位检查,1 例左耳听力轻度下降,脑干功能异常;1 例双耳听力轻-中度下降,脑干功能异常;另 1 例正常。

6. 治疗及随访:确诊 MMA 后,予 VitB<sub>12</sub> 1 mg/d 肌肉注射或者甲钴胺 1 mg/d 静脉注射治疗 3~7 天,后均改为 VitB<sub>12</sub> 1 mg/d 肌肉注射,每周一次;适量补充水溶性维生素;左旋肉碱 30~100 mg/(kg·d)静脉注射或口服。2 例 VitB<sub>12</sub> 无效型给予特殊配方奶粉(去除异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸)。5 例患儿在确诊前死亡,其中 3 例分别于生后 3、5、6 天死于难以纠正的酸中毒,2 例家长自动放弃治疗,回家后分别于生后 10 天、36 天死亡。2 例家长在确诊后放弃治疗,其中 1 例生后 2.5 个月死亡,1 例失访。其余 5 例在治疗 1 个月后留取尿标本行 GC/MS 有机酸分析,均显示尿中甲基丙二酸显著下降,为 0.0820~0.1896。电话或门诊随访 1 个月至 2 年,其中 3 例 VitB<sub>12</sub> 有效型临床症状(呕吐、喂养困难、惊厥、体重不增)完全消失,生长发育基本正常,2 例 VitB<sub>12</sub> 无效型临床症状及体征

( 呕吐、喂养困难、惊厥、肌张力低下、嗜睡 ) 明显改善, 生长发育轻度落后。

### 讨 论

MMA 首先于 1967 年由 Oberholzer 和 Stokke 等报道。MMA 为常染色体隐性遗传, 依据酶缺陷类型分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶( MCM ) 缺陷及其辅酶钴胺素( VitB<sub>12</sub> ) 代谢障碍两大类。MCM 缺陷包括无活性的 mut<sup>0</sup> 型和有残余活性的 mut<sup>-</sup> 型; VitB<sub>12</sub> 代谢障碍包括线粒体钴胺素还原酶缺乏( cblA )、线粒体钴胺素腺苷转移酶缺乏( cblB ), 以及 4 种因胞质及溶酶体钴胺素代谢异常导致的腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成缺陷( cblC、cblD、cblF、cblH ) 亚型。mut<sup>0</sup>、mut<sup>-</sup>、cblA、cblB 和 cblH 为单纯型 MMA, 而 cblC、cblD、cblF 为 MMA 合并同型半胱氨酸尿症<sup>[1]</sup>。MCM 缺陷或 VitB<sub>12</sub> 代谢障碍均可导致体内甲基丙二酸、甲基枸橼酸、丙酸等代谢产物异常蓄积, 能量合成障碍, 引起神经、肝脏、肾脏及骨髓等多脏器损伤<sup>[2-4]</sup>。

本组患儿中有可疑阳性家族史者 6 例, 占 50%, 提示 MMA 遗传性疾病的特点。本组留取血样的 6 例患儿未发现同型半胱氨酸增高, 均为单纯型 MMA, 考虑应为 mut<sup>0</sup>、mut<sup>-</sup>、cblA、cblB 或 cblH。因实验室条件有限未检测患儿血清 VitB<sub>12</sub>, 同时调查患儿母亲孕期营养及疾病情况, 均未发现可引起长期 VitB<sub>12</sub> 摄入不足的因素, 如: 慢性消化道疾病、长期素食者、特殊药物治疗等, 故基本可排除继发性 MMA。

新生儿 MMA 的临床表现缺乏特异性, 极易漏诊、误诊<sup>[5]</sup>。本组患儿首诊误诊率达 66.7% ( 8/12 ), 故对于出生后出现非特异性临床表现及实验室检查结果、病情进展快、常规治疗无效的新生儿, 尤其具备可疑阳性家族史的新生儿, 应高度警惕。

MMA 神经系统损伤以脑损伤为著, 影像学以双侧基底节, 尤其是苍白球病变多见; 亦可引起弥漫性脑白质病变, 以深部白质为主, 在 MRI 上呈现长 T2 信号。与线粒体功能障碍、神经元细胞凋亡、细胞骨架磷酸化改变及髓鞘形成等神经结构损伤及神经节苷脂和突触可塑性异常等脑神经发育损伤有关<sup>[6]</sup>。本组患儿 MRI 示脑白质弥漫性损伤、多发脑软化

( 生后 47 天 )、小脑半球病变、胼胝体发育不良、脑室周围白质异常信号等, CT 示脑白质低密度, 提示新生儿 MMA 存在脑损伤。4 例患儿脑电图检查为非特异改变, 与朱彦丽等<sup>[7]</sup>的报道相符。脑干听觉诱发电位异常提示 MMA 对听觉通路有一定的影响。

MMA 急性期治疗以补液、纠酸为主, 同时限制蛋白质摄入, 供给适当的热量。根据维生素 B<sub>12</sub> 负荷试验( 连续 3 天肌肉注射 VitB<sub>12</sub> 1 mg/d ), 若症状好转, 生化异常改善, 为 VitB<sub>12</sub> 有效型, 治疗以 VitB<sub>12</sub> 为主, 多数不需要特殊奶粉治疗, 预后较好<sup>[8]</sup>; 无改善者为无效型, 以饮食治疗为主, 预后较差。本组病例生后一周内起病的 4 例患儿均在确诊前死亡; 一周后起病的 8 例中, VitB<sub>12</sub> 有效型经治疗后症状完全消失, 营养发育达同龄小儿水平; 无效型症状改善, 生长发育落后于同龄小儿。

新生儿 MMA 预后主要取决于患病类型、发病日龄及长期治疗依从性。本组新生儿 MMA 死亡率为 50%, 2 例生长发育落后, 提示新生儿期发病的 MMA 预后差。今后应普及新生儿疾病筛查, 提高新生儿及产科医生对有机酸尿症的认识和警惕性, 早期诊断治疗并长期随访, 以期减轻并发症, 改善患儿的预后。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Han LS, Ye J, Qiu WJ, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four- year report. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30: 507-514.
- [ 2 ] Michel SJ, Given CA 2nd, Robertson WC Jr. Imaging of the brain, including diffusion-weighted imaging in methylmalonic acidemia. *Pediatr Radiol*, 2004, 34: 580-582.
- [ 3 ] 李建国, 黄建萍, 肖慧捷, 等. 甲基丙二酸尿症的肾脏损害五例报告. *中华儿科杂志*, 2005, 43: 810-813.
- [ 4 ] 刘小梅, 陈植, 袁林, 等. 以肾脏损害为首发症状的儿童甲基丙二酸尿症 9 例分析. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5: 447-451.
- [ 5 ] 封志纯. 新生儿遗传代谢病早期识别. *中国新生儿科杂志*, 2009, 24: 328-330.
- [ 6 ] 王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症脑损伤机制研究进展. *国际病理科学与临床杂志*, 2008, 28: 77-80.
- [ 7 ] 朱彦丽, 吕凌云, 杨建, 等. 甲基丙二酸血症患儿治疗前后的脑电图监测. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22: 520-522.
- [ 8 ] 张尧, 宋金青, 刘平, 等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 57 例临床分析. *中华儿科杂志*, 2007, 45: 513-517.

( 收稿日期: 2012-09-07 )