

迟发型甲基丙二酸血症 6 例报道并文献复习

周芳伊 张文龙 吴积宝 谢月娥 周娟 何阳丽 李海鹏

【中图分类号】 R747.9      【文献标识码】 A      【文章编号】 1007-0478(2018)04-0471-02  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.029

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)或称甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria, MMA)是先天性有机酸代谢异常中最常见的疾病,为常染色体隐性遗传。临床上有单纯性甲基丙二酸血症(MMA)和甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症(MMA-HC)两种类型。由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或其辅酶钴胺素(维生素 B12)代谢缺陷导致甲基丙二酸异常蓄积,造成一系列神经系统损害和酸中毒。本研究回顾分析 6 例迟发型甲基丙二酸血症患者,并复习相关文献。

1 临床资料

1.1 对象 收集 2002 年-2017 年在本院住院的 6 例甲基丙二酸血症患者,其中男 2 例,女 4 例,起病年龄 11~43 岁,平均起病年龄(23±11.367)岁,均无神经系统之外其他系统受累表现,起病至确诊 27 d-20 年。

1.2 方法 回顾性分析 6 例 MMA 患者的临床特点,尤以精神症状、认知功能障碍、癫痫发作等方面突出,同时探讨其实验室检查、影像学特点、诊疗过程,并结合文献进行分析总结。所有患者均行相应临床及实验室、神经电生理、影像学检查,并分析其诊治情况及预后。

1.2.1 神经系统症状与体征 6 例患者起病前生长发育均基本正常,无明确家族史,均在数天或数年内出现相应的精神症状、认知功能减退、意识障碍、情绪异常、癫痫发作等临床表现。精神症状主要表现为行为异常、妄想、偶有幻觉等。认知功能减退主要表现为记忆力下降、反应迟钝、注意力不集中、定向力减退、计算力减退等,简易精神状态检查(MMSE) 10~26 分。意识障碍主要表现为嗜睡 1 例(16.7%)。情绪异常表现为情绪低落、抑郁 1 例(16.7%),躁狂 1 例(16.7%)。癫痫发作主要为全身性发作 3 例(50%)。其中 4 例以精神、智能异常为首发症状,此后出现反复癫痫发作 3 例(50%),双下肢无力和行走困难 6 例(100%);追问病史发现,发病前已有记忆力下降和学习成

绩差 1 例(16.7%),但进展缓慢,日常生活不受影响,未予重视。神经系统查体,6 例均双下肢肌力减退,Ⅲ-V 级,其中 3 例双下肢腱反射活跃,病理征阳性;3 例双下肢腱反射减低,病理征阴性(表 1)。

表 1 6 例迟发型甲基丙二酸血症的临床资料

病例	性别	起病年龄(岁)	精神症状	意识障碍	认知障碍	癫痫发作	情绪异常	下肢无力	病理征	HCY (μmol/L)	MMA (μg)
病例 1	女	18	-	-	+	+	-	+	-	105	86.5
病例 2	女	25	+	-	+	+	-	+	+	25.4	51
病例 3	女	11	+	-	+	-	-	+	-	93	60
病例 4	男	26	+	-	+	-	-	+	+	76	28.7
病例 5	男	15	+	+	+	+	+	+	+	127	57
病例 6	女	43	+	-	+	-	+	+	-	10	34.2

注: + 为阳性体征, - 为阴性体征; HCY = homocysteine, HCY 5~15 μmol/L; MMA = methylmalonic acidemia, MMA 0.2~3.6 μg

1.2.2 实验室检查 所有患者血常规、尿液分析、血生化、肌酸激酶、血氨、乳酸检测正常,维生素 B12 水平均正常;血 Hcy 水平明显升高 5 例(25.4~127 μmol/L), 1 例正常(10 μmol/L)。所有患者均行腰椎穿刺脑脊液检查,颅内压、脑脊液常规、乳酸和病原学检查均正常,其中 2 例脑脊液蛋白稍高(0.50~0.78 g/L);所有患者尿有机酸分析(气相色谱-质谱联用分析, GC/MS)定量显示甲基丙二酸(28.7 μg~86.5 μg),呈显著升高。尿 MMA 较对照值明显升高,病例 1~5 且伴 HCY 水平增高,排除相关继发因素,可诊断 MMA-HC,病例 6 不伴 HCY 水平增高,诊断为单纯性 MMA。

1.2.3 神经电生理检查 病例 3 神经电生理检查提示右侧 3 波及 5 波分化差;双侧视觉诱发电位 P100 延长,右侧更明显;病例 4 四肢感觉神经传导速度减慢,运动神经传导速度减慢,远端潜伏期延长,认知性电位 P300 未引出;病例 6 视觉诱发电位 P100 潜伏期延长;脑电图:例 1 检查广泛中度异常,例 2 异常脑电图,睡眠期双侧颞区尖波、尖慢波散在发放,左右不同步,左侧显著,可波及同侧半球。

1.2.4 影像学检查 病例 2 核磁共振检查示双侧脑室旁轻度脱髓鞘、脑萎缩。病例 3 头颅 MRI 检查提示重度脑萎缩,脑实质未见异常。颈、胸椎 MRI 检查提示轻度脊髓萎缩。病例 4 核磁共振成像(MRI)检查显示双侧顶叶、颞叶皮层下白质及侧脑室旁白质呈长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,中央白质、皮质萎缩,脑室显著扩大。病例 1、5 表现为弥漫性脑萎缩,病

基金项目:南华大学研究生科研创新项目(HLA-B\*1502 等位基因与卡马西平和奥卡西平使用人群的相关性分析及相关药物成本)(编号为 2017XCX28)

作者单位:423000 湖南郴州市南华大学郴州附属医院神经内科(周芳伊);郴州市第一人民医院[张文龙 吴积宝 谢月娥 周娟 何阳丽 李海鹏(通信作者)]

例6脑CT可见双侧苍白球低密度影,MRI检查可见双侧豆状核、内囊后肢以及双侧大脑脚呈长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号。

1.2.5 治疗与预后 病例1患者确诊为MMA-HC后予腺苷钴胺1 mg/d肌肉注射,疗程2周,出院时计算力、记忆力、定向力、理解判断力较前好转,肢体运动改善不明显;出院后予腺苷钴胺肌肉注射,并用左卡尼汀(口服液)促进过量有机酸的排泄,1年后电话随访,智能较前好转,能够独自做简单的家务,未再出现癫痫发作。病例2患者入院后复方三维B(Ⅱ)治疗,1周后开始予左卡尼汀治疗,疗程约10 d后患者临床症状逐渐好转,精神症状、言语功能较入院时好转,双下肢肌力Ⅳ<sup>+</sup>级,疗程1个月后出院,出院时言语流利,智能大致正常,四肢肌力、肌张力正常,双侧病理征阳性;出院后给予腺苷钴胺肌肉注射及左卡尼汀口服液治疗,随访1年,生活能自理,未再出现癫痫发作。病例3患者经口服维生素B<sub>12</sub>、叶酸、巴氯芬治疗1周后患者临床症状较前好转,认知功能较前好转,双下肢肌力远、近端均恢复到Ⅳ级,能下床较平稳行走,住院18 d后出院,出院后嘱长期口服维生素B<sub>12</sub>、叶酸治疗并随诊;1年后随访患者生活自理,并能做部分简单的工作。病例5因病情较重,轻度意识障碍,入院后予甲钴胺1 mg/d肌肉注射、甲基四氢叶酸钙(6 mg/d)治疗约1周后患者恢复良好,意识清楚;疗程40 d后出院,出院时可以在辅助下行走,双下肢肌力Ⅳ<sup>-</sup>级,记忆力及语言恢复,未再出现癫痫发作;出院后嘱咐长期继续口服甲钴胺1 mg/d、叶酸5 mg/d,并坚持家庭训练,1年后随访,临床表现恢复良好。病例4、6入院均以甲钴胺1 mg/d肌肉注射,1周后全身情况均有不同程度改善,精神症状好转,智能较前明显好转,四肢肌力较前恢复,病例4病理征阳性。1年后随访,两患者全身情况良好,已基本恢复正常生活。

## 2 讨论

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)或称甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria, MMA)是先天性有机酸代谢异常中最常见的疾病,为常染色体隐性遗传。临

床上有单纯性甲基丙二酸血症(MMA)和甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症(MMA-HC)两种类型。因甲基丙二酰辅酶A变位酶或其辅酶腺苷钴胺素缺陷,导致甲基丙二酰辅酶A生成琥珀酰辅酶A途径障碍,按其发病时间分为早发型和晚发型。早发型常在婴幼儿起病,表现为喂养困难、发育迟滞、癫痫、视网膜色素变性和血液系统以及肾脏损害的症状,病情严重,预后差;晚发型较少见,多在4岁后起病,多以神经系统症状及精神症状表现为主,易误诊,但经治疗后多数预后较好。

本研究的6例患者均以神经系统受累为惟一表现,无其他器官系统受累的证据。神经系统症状按出现频率排列依次为精神症状(5/6)、意识障碍(1/6)、认知减退(6/6)、癫痫发作(3/6)、情绪异常(1/6)、双下肢无力(6/6)、病理征(3/6)。其中5例表现为多种神经精神症状,同时或陆续出现。本研究6例患者均有双下肢无力,其中考虑3例双侧锥体束病变;另3例考虑为周围神经病变。代谢筛查发现高Hcy血症(5/6),尿有机酸分析(气相色谱-质谱联用分析,GC/MS)定量呈显著升高,尿MMA较对照值明显升高,起病年龄11~43岁,平均起病年龄( $23 \pm 11.367$ )岁,诊断迟发型MMA成立,其中5例伴HCY水平增高,诊断甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症(MMA-HC),1例诊断单纯型MMA。

迟发型MMA临床表现较为复杂,易造成漏诊、误诊。除惊厥、运动障碍和智能损害三大主征外,还可出现精神症状,临床表现和影像学异常均无特异性改变,临床诊断相对困难,在临床工作中为争取早期诊断、早期治疗,若考虑为神经系统代谢性疾病可早期行尿有机酸分析等鉴别诊断措施。治疗用药如维生素B<sub>12</sub>、叶酸、左卡尼汀、甲基四氢叶酸钙(6 mg/d)等联合治疗可有效改善患者急性期临床表现,在上述6例患者中均用维生素B<sub>12</sub>有效,5例MMA-HC患者的治疗类型用药推荐优选腺苷钴胺,给药途径优选肌肉注射,经予积极处理后迟发型患者一般预后较好。

(2017-11-14 收稿)

## • 消 息 •

### 更正声明

《卒中与神经疾病》2018年第25卷第3期第352页刊登的《老年癫痫的临床特点》一文的作者单位中遗漏了通信作者标注,现将原作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科更正为作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科[李尚霖 吴逊 王薇薇(通信作者)]

《卒中与神经疾病》编辑部