

· 论著 ·

新生儿甲基丙二酸血症临床分析

焦逢春*

西平县人民医院新生儿科 (河南驻马店 463900)

【摘要】目的 新生儿甲基丙二酸血症的临床特点及诊断方法。方法 收集本院2014年1月至2020年12月新生儿科确诊为甲基丙二酸血症的临床资料4例，总结临床表现、血气分析、乳酸、血氨、气相色谱质谱串联分析结果、有机酸测定。结果 主要临床表现为呼吸增快、喂养困难、反应低下、顽固性酸中毒、血氨增高。确诊后给予左旋肉碱、维生素B12应用，给予特殊配方奶粉喂养。2例死亡，1例出现癫痫，1例随访至今生长发育良好。结论 新生儿甲基丙二酸血症临床表现缺乏特异性，易漏诊、误诊，致死率、致残率高，早发现、早治疗可改善预后。

【关键词】新生儿；甲基丙二酸血症；气相色谱-质谱串联分析(GC-MS)

【中图分类号】R722.11

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.037

Clinic Analysis of Neonatal Methylmalonic Acidemia

JIAO Feng-chun*

Department of Neonatal, Xiping County People's Hospital, Zhumadian 463900, Henan Province, China

Abstract: **Objective** Clinical characteristic and diagnosis on neonatal methylmalonic acidemia(MMA). **Methods** Collect 4 cases the diagnosis of neonatal methylmalonic acidemia of clinic date in our hospital NICU from January 2014 to December 2020. Summarize the clinical manifestations, blood gas analysis, lactic acid, blood ammonia, tandem mass spectrometry, organic acid determination. **Results** The most common clinical manifestations of MMA were tachypnea, feeding difficulty, weakness, intractable acidosis, increased blood ammonia and so on. L-carnitine, cyanocobalamin, special formula milk powder were used treat of MMA. 2 cases dead, 1 case epilepsy, 1 case nomality. **Conclusion** The clinical picture of neonatal methylmalonic acidemia(MMA) were lack of specificity, which easily to miss diagnosis or misdiagnose. Death rate and Disability rate were high-risk. Early diagnosis and early intervention can be improve the prognosis.

Keywords: Neonatal; Methylmalonic Acidemia; Gas Chromatography-Mass Spectrometry(GC-MS)

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是我国最常见的有机酸代谢病，由于各种原因导致甲基丙二酰辅酶A变位酶或其辅酶腺苷钴胺(维生素B12)代谢缺陷，使L-甲基丙二酸CoA在线粒体不能转变为琥珀酸而蓄积，继之水解为甲基丙二酸，使有机酸在体内蓄积，从而导致一系列有机酸中毒症状^[1]。临床易和新生儿呼吸窘迫综合征、败血症、低血糖、新生儿肺炎、中枢感染、新生儿缺血缺氧性脑病等疾病混淆，导致误诊。部分重症病人病情进展迅速，很快死亡，导致医疗纠纷发生，或因诊断治疗不及时而遗留神经系统后遗症。本文就我科诊断的4例新生儿甲基丙二酸血症进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年1月至2020年12月我科收治甲基丙二酸血症4例，其中男3例，女1例。无窒息史，无吸入史，无感染性疾病。入院常规进行血气分析、血氨、血糖、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心肌酶、血培养、胸片、头颅MRI等检查。同时进行血液、尿液的气相色谱/质谱串联分析(GC-MS)。

1.2 诊断方法 气相色谱质谱串联分析(GC-MS)尿有机酸明显升高，血液氨基酸丙二酸酰基肉碱升高，诊断为MMA。

2 结果

4例中男3例，女1例，发病情况见表1。MMA辅助检查结果见表2。

表1 4例MMA发病情况

病例	性别	发病年龄(d)	家族史	临床表现	初步诊断	确诊日龄(d)
1	女	4		拒乳、反应低下、无尿	新生儿脱水、新生儿脑病	7
2	男	5	一哥哥确诊MMA生后8d死亡	吃奶后呼吸增快	遗传代谢病、新生儿脑病	7
3	男	16	一哥哥3月龄时因“肺炎”死亡	呛咳后呼吸增快	新生儿肺炎	21
4	男	23	母亲有一次自然流产史	黄疸、反应低下、面色青灰	败血症、黄疸	28

【第一作者】焦逢春，男，副主任医师，主要研究方向：新生儿方面。E-mail: jiaofengchun.152@163.com

【通讯作者】焦逢春

表2 4例MMA辅助检查结果

病例	入院血气分析	尿酸(μmol/L)	血氨(μmol/L)	血糖(mmol/L)
1	pH 7.01, 乳酸1.81mmol/L, 碱剩余-21.8mmol/L	1112	432.31	4.6
2	pH 7.32, 乳酸0.8mmol/L, 碱剩余-18.9mmol/L	459	247.8	5.3
3	pH 6.89, 乳酸2.72mmol/L, 碱剩余未测出	328	206.7	4.7
4	pH 7.11, 乳酸13.6mmol/L, 碱剩余-23.4mmol/L	978	1024	10.3

续表2

病例	血液丙酰基肉碱C3(μmol/L)	尿液甲基丙二酸(μmol/L)	胸片	头颅MRI
1	5.32	986.21	未见明显异常	缺氧缺血性脑病
2	70.78	1679.68	未见明显异常	未见明显异常
3	37.94	1024.35	肺炎	未见明显异常
4	98.25	1085.47	未见明显异常	未见明显异常

3 讨论

MMA是我国先天性有机酸代谢疾病中最常见的一种。MMA属于单基因遗传病,目前至少发现有10中致病基因,除HCFC1 为X连锁遗传外,其他均为常染色体遗传^[2]。发病原因是甲基丙二酰辅酶变位酶(methylmalonyl-CoA mutase, MCM)活性低下或其辅酶钴胺素(维生素B12)代谢缺陷所引起,发病率约为1/50000~1/100000,根据MCM的缺陷,分为完全缺陷(mut⁰)和部分缺陷(mut⁺)。钴胺素代谢障碍包括Cb1A、Cb1B、Cb1C、Cb1D、Cb1F。尿GC/MS分析和血MS/MS分析是确诊MMA首选诊断方法。基因分型及突变分析是确诊MMA最可靠依据,且可以进行产前诊断、再生育指导^[3]。

胎儿时期因母亲的“胎盘屏障”功能,胎儿期的代谢产物可通过胎盘转运清除。分娩后胎盘屏障功能消失,随着喂养、感染、脱水等外界因素的影响,有机酸代谢产物逐渐堆积,导致病人发病。新生儿期发病者多为酶缺陷严重的mut⁰型。多在生后一周发病,病情进展快,死亡率高,临床表现缺乏特异性。本研究病例多表现为呼吸增快、难以纠正的酸中毒、高乳酸血症、反应低下,容易误诊为新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎、败血症等疾病。近年来,随着诊断技术,新生儿筛查项目、遗传代谢病筛查、尿GC/MS分析和血MS/MS分析技术的推广、基因诊断技术的进步,本病诊断率明显上升。本病表现类型多样,可损伤多个脏器,甚至部分病例可在儿童期或成年期发病。根据刘怡等^[4]报道,此病可表现为智力运动发育落后、抽搐、喂养困难、呼吸困难、惊厥、呕吐,部分病例在死亡后诊断。可因合并血液系统异常,如贫血、溶血尿毒综合征,肺动脉高压、肾功能不全、

肌张力低下等,导致本病的漏诊率、误诊率较高。早发现,早诊断是指导治疗、改善预后的关键,因此对于新生儿期出现难以纠正的酸中毒、不明原因肺炎、呼吸困难、生长发育落后的病人,应及早进行相关检查,早期发现本病。既往有死胎、死产、自然流产的孕妇可进行基因分型发现致病基因携带者,指导妊娠,减少遗传代谢病患儿的出生。

治疗主要是减少甲基丙二酸及其旁路代谢产物的生成,加速清除代谢产物。急性期主要是补液、纠正酸中毒及电解质紊乱、特殊配方奶粉喂养、供给充足的热量、避免静脉滴注氨基酸。左旋肉碱可以加速代谢产物的排出,维生素B12肌注对VitB12依赖型有效。后期定期的复查、随访、指导喂养,尽早康复训练,则可有效改善存活患儿的预后。

综上所述,新生儿甲基丙二酸血症起病凶险,临床缺乏特异性表现,死亡率高,预后差。临床医师要提高对遗传代谢病的认知程度,早发现、早治疗、特殊配方奶粉喂养,可有效提高本病的救治成功率。

参考文献

- [1] 邵晓梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学(4版)[M].北京:人民卫生出版社,2011:828-829.
- [2] 毋盛楠,陈琼,陈永兴,等.郑州大学附属儿童医院甲基丙二酸血症158例临床资料分析[J].中国实用儿科杂志,2020,35(3):228-232.
- [3] 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.
- [4] 刘怡,刘玉鹏,张尧,等.中国1003例甲基丙二酸血症的复杂临床表型、基因型及防治情况分析[J].中华儿科杂志,2018,56(6):414-420.

(收稿日期:2021-03-21)