

## · 短篇论著 ·

## cb1C型甲基丙二酸血症伴关节炎1例报道及诊治体会

郑小煌 肖继红\*

厦门大学附属第一医院儿科/厦门市儿科重点实验室/厦门大学医学院儿童医学研究所 (福建 厦门 361003)

**【摘要】目的** 分析cb1C型甲基丙二酸血症(MMA)合并关节症状的临床及其可能的发病机制。**方法** 回顾性分析及研究我院1例以关节症状就诊的cb1C型MMA临床资料及治疗,并复习相关文献,探讨可能的发病及相互影响机制。**结果** 在该病例中患儿以关节肿胀首诊,诊疗过程中确诊cb1C型MMA,予维生素B<sub>12</sub>治疗后关节症状及炎症指标改善不理想,加用生物制剂后相关症状及指标明显改善。**结论** MMA易合并多系统损害,出现关节症状较少见,需及时诊断和同时治疗,改善生活质量和预后。

**【关键词】** 关节炎; cb1C型甲基丙二酸血症; 发病机制; 预后

**【中图分类号】** R684.3; R730.7

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2022.03.002

## A Case Report of cb1C Methylmalonic Acidemia Combined with Joint Symptoms and the Clinical Experience

ZHENG Xiao-huang, XIAO Ji-hong\*

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University/Xiamen Key Laboratory of Pediatrics/Institute of Pediatric Medicine, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the clinical features and gene mutation in cb1C methylmalonic acidemia (MMA) with joint symptoms. **Methods** The clinical data of 1 case of MMA were retrospectively analyzed, and reviewed the relevant literature and explored the possible pathogenesis and mutual influence. **Results** In this case, the child was first diagnosed with joint symptoms, accompanied by cb1C MMA, the symptoms were improved after treatment with vitamin B<sub>12</sub>, but the indicators were not satisfactory, finally add the biological agents. **Conclusion** MMA often along with multiple system damage, joint symptoms were rare, timely diagnosis and treatment may improve the quality of life.

**Keywords:** Arthritis; cb1C Methylmalonic Aciduria; Pathogenesis; Prognosis

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是一种有机酸代谢异常的常染色体隐性疾病,是由于甲基丙二酰辅酶A变位酶(MCM)或其辅酶钴胺素缺陷导致机体三羧酸循环及氧化磷酸化障碍,使甲基丙二酸、丙酸及β羟丁酸等异常代谢产物蓄积,造成以中枢神经系统损害为主的多系统损害<sup>[1-2]</sup>。而关于有机酸代谢异常疾病累及关节的相关报道较少,具体机制尚不明确。本文以我院收治的1例MMA合并关节炎的病例为切入点,探讨两种疾病可能存在的相关性。

### 1 临床资料

患儿女,2岁1个月,因“左膝关节肿胀20余天”收入院,该患儿20余天前出现左膝关节肿胀,伴有行走困难,跛行,外院关节MRI提示:左侧膝关节滑膜增厚、关节积液,左侧股骨下段可疑骨质异常。查体:体重9kg,身高91cm,消瘦外观,神志清楚,颈软,无抵抗。心肺肺部查体未见明显异常,神经系统查体阴性,左侧膝关节肿胀疼痛不能站立和下蹲,皮温高,四字征阴性,其余关节检查正常,脊柱无畸形。个人史:患儿语言发育落后,不会叫爸爸妈妈,不能完全明白家长与其交谈的内容。家族史:患儿哥哥,外院血尿遗传代谢筛查提示甲基丙二酸血症可能,6月龄时夭折。检查:血常规:白细胞计数 $4.62 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白96g/L,血小板计数 $549 \times 10^9$ 个/L, C反应蛋白51.79mg/L;血沉94mm/h;降钙

素原0.072ng/mL,白介素-640.14pg/mL;白蛋白33.6g/L;尿常规尿沉渣镜检:均正常;肝功能肾功能电解质正常,免疫球蛋白及自身抗体、HLA-B27等均阴性;肺炎支原体、结核相关检查均阴性。骨髓穿刺细胞学检查正常,甲胎蛋白、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶等指标均正常,膝关节MRI平扫+增强(图1):左膝关节腔、髌上囊和周围滑膜滑膜异常增厚并大量积液,提示滑膜炎;颅脑MRI提示(图2):双侧脑室增宽;视频脑电图检查:未见异常;肺功能:潮气呼吸功能正常;肺部高分辨CT提示:右肺中叶内侧段轻度炎症可能,间质性改变为主;Gesell智力测验提示重度低下;外送血串联质谱提示:丙酰肉碱与乙酰肉碱比值增高,尿串联质谱:未见明显异常。

### 2 诊疗结果

因患儿生长发育落后,且其哥哥为可疑甲基丙二酸血症患者,与家长沟通后完善相关基因检查。经医院医学伦理委员会批准,患儿家长知情同意后,取患儿及父母静脉血各2mL,外送全外显子,结果回报:患儿MMACHC基因c.G438A:p.W146X纯合变异,检验其父母基因结果回报:患儿父母双方均为杂合子。基因测序结果见图3~图5。

治疗:自诊断开始大剂量维生素B<sub>12</sub>肌注(隔日服用,1mg/次),调整饮食蛋白质,“甲氨蝶呤”口服治疗关节

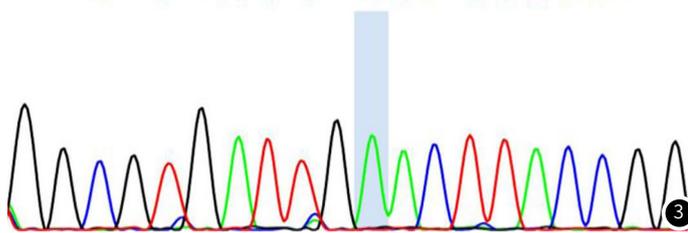
【第一作者】郑小煌,女,住院医师,主要研究方向:儿科风湿免疫疾病。E-mail: 260402218@qq.com

【通讯作者】肖继红,女,主任医师,主要研究方向:儿科风湿免疫疾病。E-mail: 513881045@163.com

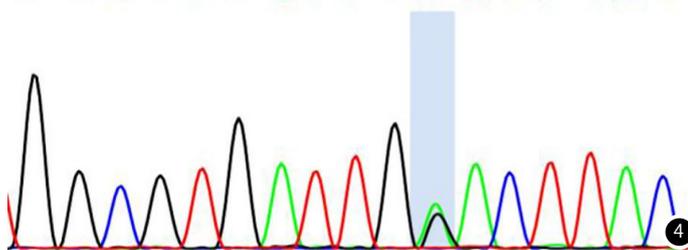


图1 膝关节MRI平扫+增强。图2 头颅MRI平扫+增强+DWI。

NCBI GRCh37 reference:  
 G G C G T G A T T G G A C T T A C C G G  
 Sanger sequence:  
 G G C G T G A T T G A A C T T A C C G G



NCBI GRCh37 reference:  
 G G C G T G A T T G G A C T T A C  
 Sanger sequence:  
 G G C G T G A T T G A A C T T A C



NCBI GRCh37 reference:  
 G G C G T G A T T G G A C T T A C  
 Sanger sequence:  
 G G C G T G A T T G A A C T T A C

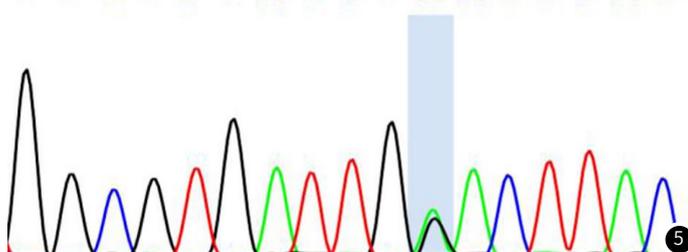


图3 患儿。图4 患儿父亲。图5 患儿母亲。

炎症，“扶他林”消炎镇痛，3个月后患儿关节症状较前好转，但仍有活动时关节疼痛，且血沉波动40mm/h左右，CRP波动在30~40mg/L，考虑关节炎活动度没有完全控制在低疾病活动度，故开始加用肿瘤坏死因子拮抗剂，“安佰诺”0.8mg/(kg·w)皮下注射治疗，定期随访观关节肿胀明显

好转，无关节痛，关节皮温正常，能正常行走和下蹲无明显活动受限，复查CRP、血沉等指标基本维持正常。

## 2 讨论

MMA是一种以神经系统损害为主的多系统累及等有机酸代谢异常疾病，可分为MCM缺陷和维生素B<sub>12</sub>代谢障碍，其中维生素B<sub>12</sub>代谢障碍的MMA包括cb1A、cb1B、cb1C、cb1D、cb1F和cb1H<sup>[2]</sup>。cb1H基因尚未定位和克隆，cb1A、cb1B、cb1C、cb1D和cb1F相应编码基因分别为MMAA、MMA、MMACHC、MMADHC及LMBRD1。其中cb1C、cb1D和cb1F3个亚型导致腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成缺陷，血同型半胱氨酸(Hcy)增高，故称为MMA合并同型半胱氨酸血症<sup>[3]</sup>。本资料中患儿突变基因为MMACHC基因c.G438A:p.W146X纯合变异，为cb1C型，故该患儿为cb1C型MMA，cb1C、cb1D和cb1F3个亚型为维生素B<sub>12</sub>有效型<sup>[4]</sup>，本研究患儿表现为维生素B<sub>12</sub>有效型，与基因结果相一致。

在我院该病例资料中，该患儿神经系统表现为智力及发育落后，但其却以关节局部肿胀为首诊症状。检索相关文献尚未有关遗传代谢性疾病在关节炎方面的报道<sup>[5-8]</sup>。阅读资料考虑MMA导致关节炎机制考虑如下：Dawson等<sup>[9]</sup>的研究表明，高胱氨酸血症对T淋巴细胞有活化作用，可导致炎症细胞因子(如IFN-γ、IL-2、TNF-α)产生增多，但对Th2细胞分泌的细胞因子没有影响。此外，有研究显示，在系统性红斑狼疮患者中检测到高水平血清Hcy，且其疾病活动度与血清Hcy水平呈正相关，可能与Hcy激活免疫系统并诱导促炎因子的表达，诱导如IL-6、IL-8、IL-1受体拮抗剂和C反应蛋白等人血管细胞和单核细胞趋化因子和趋化因子受体表达相关<sup>[10]</sup>。另外所认识的幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)其存在多种免疫状态的异常，JIA患儿关节滑膜明显增厚，滑膜组织中存在大量如巨噬细胞、T、B淋巴细胞、树突状细胞、浆细胞等炎症细胞<sup>[11-12]</sup>。其中T淋巴细胞为主要的炎症细胞，这些T淋巴细胞分泌的细胞因子呈Th1倾向。CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞处于活化记忆状态，且表面高表达趋化因子受体CXCR3、CCR5等；趋化因子在T淋巴细胞迁移过程中起重要作用，参与活化T淋巴细胞与血管内皮细胞之间的识别和直接黏附，促进大量的特异性炎症细胞浸润<sup>[13]</sup>。JIA患儿滑膜中浸润的中性粒细胞和单核细胞可以释放IL-1、TNF-α等

(下转第15页)

细胞因子引起滑膜炎性反应, IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 在各种类型JIA血清和受累关节的滑膜液中均明显增加<sup>[14-15]</sup>。结合以上考虑如下:该患儿体内Hyc水平增高导致T淋巴细胞活化,可导致IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 等致炎性细胞因子产生增多,同时使IL-6、IL-8、IL-1受体拮抗剂表达,其中这些炎性细胞因子表达并且作用于关节滑膜,致使关节滑膜异常增厚从而导致关节肿胀等症状。综上,MMA及JIA患儿可能存在共同或者相互影响通路。

综上所述,MMA患儿临床表现复杂多样,缺乏无特异性,病情轻重不同,大部分病例以神经系统为主首发症状,但存在部分不典型病例,可有心血管、消化、呼吸等系统的损害。关于MMA或者其他遗传代谢性疾病关于合并关节损害方面报道甚少,在该例疾病中病初维生素B<sub>12</sub>联合DMAS及解热镇痛药治疗,临床症状改善不理想,且实验室指标仍异常,考虑关节炎活动度没有完全控制,最终加用肿瘤坏死因子拮抗剂,疾病得以完全控制。通过该资料提示儿童风湿免疫科医师临床上合并神经系统症状、家族相关病史或治疗效果不佳,可及时完善血尿有机酸代谢病筛查,必要时完善相关基因检查;亦或小儿神经专科医师在诊断为MMA患者出现关节等症状时应及时完善关节MRI、免疫相关指标等检查,期待在临床中这类患儿能被早期诊断并且能同时治疗两种疾病,并且有可能减少致残率,从而改善预后。

## 参考文献

[1] Deodato F, Boenzi S, Santorelli F M, et al. Methylmalonic and propionic aciduria[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142C(2): 104-112.  
[2] Stark R J, Naik-Mathuria B J, Lam F W, et al. Extracorporeal

membrane oxygenation support of a severe metabolic crisis in a child with methylmalonic acidemia[J]. *ASAIO J*, 2012, 58(4): 438-439.

- [3] Weisfeld-Adams J D, McCourt E A, Diaz G A, et al. Ocular disease in the cobalamin C defect: A review of the literature and a suggested framework for clinical surveillance[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(4): 537-546.  
[4] 刘玉鹏, 杨艳玲. 甲基丙二酸血症cb1C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  
[5] 李凡, 乔俊英, 赵建闯, 等. 甲基丙二酸血症21例临床分析[J]. *临床儿科学杂志*, 2017, 35(5): 359-362.  
[6] 柳悦, 王华, 王亚丽. 甲基丙二酸血症致儿童多系统损伤9例分析[J]. *中国当代儿科学杂志*, 2016, 18(10): 1055-1058.  
[7] 孟群, 蒋也平, 樊剑锋, 等. 儿童甲基丙二酸血症肾脏损害28例临床分析与随访[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1313-1316.  
[8] Hörster F, Hoffmann G F. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria—recent advances and new challenges[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(10): 1071-1074.  
[9] Dawson H, Collins G, Pyle R. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function[J]. *Mech Ageing Dev*, 2003, 125(2): 107-110.  
[10] Bonciani D, Antiga E, Bonciolini V, et al. Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1): 76-81.  
[11] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9563): 767-778.  
[12] 王晓川. 幼年特发性关节炎的病因和发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科学杂志*, 2005, 20(10): 577-579.  
[13] Moore T L. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1999, 11(5): 377-383.  
[14] 曹兰芳, 何珂骏. 幼年特发性关节炎的病因及发病机制研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(21): 1625-1627.  
[15] Dirk F, Helmut W, Inga H, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1286-1295.

(收稿日期: 2021-04-16)