

• 个案与短篇 •

先天性甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症 1 例

陈佳, 管利荣, 魏丽蓉, 余静[△]
(绵阳市中心医院儿科, 四川绵阳 621000)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.072

文献标识码:C

文章编号: 1673-4130(2014)10-1375-01

甲基丙二酸血症(methylmalonic aciduria, MMA)是一种常见的有机酸血症, 属于常染色体隐性遗传病, 主要是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶或其辅酶钴胺素代谢缺陷所致。钴胺素代谢缺陷可同时导致辅酶脱氧腺苷钴胺素、甲基钴胺素合成障碍, 引起体内甲基丙二酸及同型半胱氨酸蓄积, 故称为 MMA 伴同型半胱氨酸血症。主要临床表现为神经系统功能障碍、酸碱失衡及多脏器功能损害, 并呈进行性加重趋势, 重型患者病死率高^[1]。本科于 2012 年 5 月收治 1 例, 现报道如下。

1 临床资料

患儿, 女, 20 d, 因“皮肤黄染 17 d, 少吃、少哭、少动伴皮疹 4 d”第一次入院。患儿系 G1P1, 39 周孕, 剖宫产分娩, 出生时体重 2.55 kg; 产前检查无宫内窘迫, 胎膜无早破; 产时无窒息, 羊水、脐带、胎盘无异常。生后 3 d 即出现皮肤黄染, 呈进行性加重, 家属未处理, 入院前 4 天(生后 16 d), 患儿出现少吃、少哭、少动, 伴口周少许皮疹, 遂入本院。入院查体: 足月外貌, 营养欠佳, 体质量 2.3 kg, 神志清楚, 反应欠佳, 面色红润, 呼吸平稳。皮肤黄染; 口周有放射线皲裂, 伴少许黄色痂; 前囟平坦, 张力不高; 双肺呼吸音稍粗, 无湿鸣, 心律齐, 心率 110 次/min, 无杂音。腹软, 无包块, 肝、脾未扪及, 上、下肢肌张力减弱。入院后辅助检查提示, 血常规: WBC $2.73 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 63.3%, 血红蛋白 153 g/L, 血小板 $36 \times 10^9/L$, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 35.6 mg/L; 肝功能、肾功能、凝血功能、电解质、TORCH-IgM 及输血前检查无异常, 入院诊断为“败血症、新生儿肺炎”, 给予哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗 21 d, 出院前复查血常规、CRP、血培养等均无异常。出院时患儿能完成计划奶量, 刺激反应好, 哭声大, 呼吸循环稳定, 出院时体质量 2.4 kg。出院后患儿奶量渐渐减少, 最初约进食母乳 40 mL/次, 5~6 次/d, 添加配方奶后患儿出现腹泻, 为稀糊状大便, 无黏液脓血, 伴颜面部湿疹, 停用配方奶后有好转, 吃奶时有呛奶, 无明显呕吐。因再次出现无明显诱因少哭、少动、神萎、奶量减少, 于第 1 次出院后 1 个月(患儿年龄为 67 d)再次来本院就诊。再次入院查体: 营养差, 体质量 2.3 kg, 神志清楚, 反应差, 刺激哭声小, 肤色苍白, 弹性差、皮肤、巩膜无黄染, 未见瘀点, 前囟平坦, 张力不高, 双肺呼吸音粗, 可闻及少许湿罗音, 心、腹无异常, 肌张力正常。辅助检查, 胸片: 双肺下野渗出病灶, 腹部 X 线检查未见明显异常; 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 368 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 442 U/L, γ -谷氨酰转肽酶 102 U/L, 总蛋白 51.68 g/L, 球蛋白 14.55 g/L, 肾功能、电解质检测未见异常; CRP 49.2 mg/L; 血常规: WBC $3.75 \times 10^9/L$, RBC $2.92 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 90 g/L, 血小板 $51 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 52.0%, 淋巴细胞 42.9%。免疫球蛋白轻链 kap 1.41 g/L, 其余各项正常; 血气分析提示代谢性酸中毒。入院后给予抗感染、纠酸补碱对症治疗, 因患儿营养发育明显落后, 伴多脏器功能损害, 进行遗传代谢性疾病检查(血、尿串联质谱检测), 结果提示丙酰肉碱与乙

酰肉碱比值增高, 伴游离肉碱降低; 同型半胱氨酸浓度增高, 考虑为 MMA 伴同型半胱氨酸血症, 给予维生素 B₁₂(1 mg, 肌内注射, 1 次/d), 左旋肉碱(500 mg, 静脉滴注, 1 次/d)治疗, 5 d 后复查血串联质谱, 结果示明显好转, 提示为维生素 B₁₂治疗有效型, 后期坚持给予维生素 B₁₂、叶酸、左旋肉碱及甜菜碱治疗, 未特殊限制饮食, 定期复查相关指标, 现患儿血尿串联质谱已无异常, 同型半胱氨酸基本正常。目前患儿 1 岁 6 个月, 生长发育及智能发育轻度落后于同龄儿。

2 讨论

MMA 伴同型半胱氨酸血症是中国人群中 MMA 中最常见的类型^[2], 分为 cblC、cblD 和 cblF 型, 以 cblC 型最常见。cblC、cblD 或 cblF 缺陷, 一方面, 可造成维生素 B₁₂不能转化为脱氧腺苷钴胺素, 继而使线粒体内甲基丙二酰辅酶 A 变位酶活性下降, 引起甲基丙二酸大量堆积, 导致 MMA; 另一方面, 使维生素 B₁₂不能转换成甲基钴胺素, 使蛋氨酸合成酶活性下降, 引起体内同型半胱氨酸蓄积。本病临床表现常无特异性, 常见症状有喂养困难, 呕吐, 呼吸急促, 肝、肾损害, 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, 同时可见免疫功能低下等^[3]。早发型多于 1 岁内发病, 常有严重神经系统症状、伴发血液系统及胃肠道功能障碍。本病婴儿时期常被误诊为围产期脑损害、败血症等疾病。本例患儿第 1 次入院时被诊断为败血症, 直到患儿第 2 次住院才考虑到遗传代谢性疾病, 继而完善相关检查确诊。目前国内大多数市级医疗机构对先天代谢性疾病的生化检测手段匮乏, 易导致该类疾病的诊治延误。在临幊上, 对于不明原因的惊厥、酸中毒、发育落后及呼吸困难、喂养困难、血液系统损害等患儿应及时早进行相关检查, 以期早期诊断。

大多数 MMA 伴同型半胱氨酸血症患儿维生素 B₁₂治疗效果显著, 由于甲基丙二酸、丙酸等有机酸蓄积、生成相应酯酰化肉碱, 导致肉碱消耗增加, 补充肉碱可促进脂酰肉碱排泄, 增加机体对自然蛋白的耐受性, 不仅有助于急性期病情控制, 亦可有效改善预后。本例患儿经维生素 B₁₂、叶酸、左旋肉碱治疗后, 临床症状及生化指标均迅速改善, 智力、运动、发育仅轻度落后于同龄儿童。

MMA 一经确诊, 应给予大剂量维生素 B₁₂治疗, 同时应限制蛋白质摄入, 保证足够的能量供应, 急性期还应积极补液、纠正脱水及酸中毒, 必要时进行腹膜或血液透析。而 MMA 合并同型半胱氨酸血症患者自身蛋氨酸合成障碍, 特殊饮食治疗将进一步加重蛋氨酸缺乏。因此, 在确诊 MMA 后, 应检测血同型半胱氨酸水平, 以便制定诊疗方案。针对单独甲基丙二酸血症患者的特殊奶粉不适于合并同型半胱氨酸血症患者。对于确实需要者, 在使用过程中应监测血液中蛋氨酸浓度, 以防蛋氨酸缺乏^[2]。

MMA 患儿的预后主要取决于疾病类型、发病早晚以及治疗的依从性。对 MMA 应早发现、早治疗, 同时有必要将其列

[△] 通讯作者, E-mail: yujingjing62666@163.com

入遗传代谢病检查范围之内,以提高患儿的生存率与生活质量。产前诊断也非常重要,尤其有近亲婚史或有不明原因婴幼儿死亡家族史者,应予高度重视并定期进行产前遗传性疾病筛查,一旦疑诊本病,可予维生素 B₁₂预防性治疗。

参考文献

- [1] Thiele J, Van Raamsdonk JM. Gene discovery in methylmalonic aciduria and homocystinuria [J]. Clin Genet, 2006, 69(5): 402-

• 个案与短篇 •

急性红白血病(M6)引起血型抗原减弱 1 例

康晓珍, 魏寿忠, 林桂花

(福建医科大学附属宁德市医院输血科, 福建宁德 352100)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.073

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2014)10-1375-02

血型是由人体第 9 号染色体长臂血型基因控制,一般不会轻易改变,但在某些白血病、肝硬化、恶性肿瘤等疾病患者体内可能会出现 ABO 血型抗原减弱。笔者在进行血型鉴定时发现 1 例急性红白血病(M6)患者的正、反定型不符,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,女,67岁,于 2013 年 4 月无明显诱因出现“心悸、乏力,活动后加剧,偶感头晕”,就诊于福建某省级医院,经相关检查后诊断为“急性红白血病(M6)”。血型为 AB 型,建议化疗,被患者拒绝,院外服用“维甲酸、达那唑及叶酸”治疗。2013 年 8 月 16 日,患者以“心悸、乏力加重,伴有皮疹”来本院就诊,血常规示:血红蛋白 92.0 g/L, 血小板 $6 \times 10^9 / L$, 血涂片发现幼稚红细胞,直接抗人球蛋白试验及不规则抗体筛查均显示为阴性。申请输注血小板 10 U 治疗。血型微柱法检测提示正、反定型不符,行进一步鉴定。

1.2 主要仪器与试剂 主要仪器:ORTHO AutoVue Innovia 全自动血型仪(美国强生公司);主要试剂:抗 A、抗 B、抗 H 血型定型试剂购自上海血液生物医药有限责任公司,ABO 试剂红细胞为本科自制,血型鉴定卡购自美国强生公司,Diamond LISS/Coombs 低离子/抗人球蛋白卡购自瑞士 Diamond 公司,酸放散试剂购自长春博迅生物技术有限责任公司。

1.3 ABO 血型鉴定 用含枸橼酸钠抗凝剂的真空采血管抽取静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 于全自动血型仪进行血型检测。试管法正、反定型参照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)

1.4 吸收放散试验 取患者洗涤后的压积红细胞与效价调整为 32 的抗 A、抗 B 血清等量混合,于 4 ℃冰箱内吸收 1 h, 收集吸收液,取压积红细胞加等量生理盐水置 56 ℃水浴中放散 10 min, 离心取上清液,即放散液,测定吸收液及放散液的抗 A、抗 B 抗体效价。

2 结 果

血型仪鉴定血型为 A 型。在试管法正定型中,患者红细胞与抗 A 血清出现 3+,与抗 B 血清在显微镜下可观察到弱凝集,红细胞与抗 B 血清在玻片上 1 min 后出现弱凝集。吸收试验显示,其上清液与 Ac 反应为阴性,抗 B 抗体效价为 16;56 ℃热放散 10 min 后,放散液抗 A 抗体效价为 32,抗 B 抗体效价 2,证实该患者有 A、B 抗原的存在。

3 讨 论

ABH 抗原变异已被认为是髓系白血病常见的症状,国内、

403.

- [2] 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[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(7): 513-517.
[3] 顾学范,叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003.

(收稿日期:2014-01-12)

外均有报道^[1]。少数患者红细胞 ABO 血型正、反定型不相符^[2],然而对其发生机制尚未明确。有文献报道,白血病发病过程中出现的血型抗原减弱,可能与体内血型基因突变有关,人类病毒致癌基因 c2abl 位于第 9 号染色体上的 q34 位点,而 ABO 血型抗原表达基因位点也位于此处。Reid 等^[3]认为,由于血型基因突变可导致形成血型抗原的相应酶活性减低,阻断 H 抗原向 A、B 抗原转化,使血型抗原减少。但多数学者认为,ABO 血型变异的机制是急性髓细胞白血病患者白血病细胞异常增生,使正常红系细胞增生相对受到抑制,红细胞的代谢受到干扰^[4]。由于红细胞血型物质随红细胞的成熟而不断增强,若红系成熟受到抑制,可造成 ABH 抗原物质减弱或红细胞表面抗原的密度和分布发生异常,不利于抗原、抗体结合^[4-5]。

本例患者正定型血型仪检测时 B 抗原不凝集,可能与患者红细胞及白细胞两系同时恶性增生,红细胞成熟障碍有关,使红细胞膜表面的血型 B 抗原减弱,导致红细胞与抗 B 血清反应减弱;还可能与强生血型鉴定卡中的血清抗体效价有关。因此,在进行 ABO 定型时,必须严格按照操作规程进行正、反定型,尽可能减少人为因素、亚型、不规则抗体、抗原减弱或抗体缺失而引起的血型鉴定错误。在出现正、反定型不符时,应排除仪器、试剂及人为因素,结合病史进一步分析,必要时进行基因分型,确保安全、有效输血。

参考文献

- [1] 聂心教,许秀英. 慢性粒细胞白血病引起血型抗原减弱 1 例[J]. 临床血液学杂志, 1995, 8(3): 138.
[2] Bianco T, Farmer BJ, Sage RE, et al. Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies[J]. Blood, 2001, 97(11): 3633-3639.
[3] Reid ME, Bird GW. Associations between human red cell blood group antigens and disease[J]. Transfus Med Rev, 1990, 4(1): 47-55.
[4] Hafner V, Coatmelec M, Niculescu R. Temporary changes and permanent changes in the erythrocyte blood-group antigens in malignant hemopathies[J]. Rom J Intern Med, 1997, 34(3/4): 183-188.
[5] Olsson ML, Chester MA. Frequent occurrence of a variant O1 gene at the blood group ABO locus[J]. Vox Sang, 1996, 70(1): 26-30.

(收稿日期:2014-02-09)