



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



甲基丙二酸血症



消化遗传内分泌科



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



你了解甲基丙二酸血症吗？





四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



定义

所以这些都是什么意思？



甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是一种最常见的有机酸血症，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(VitB12)代谢缺陷所致。

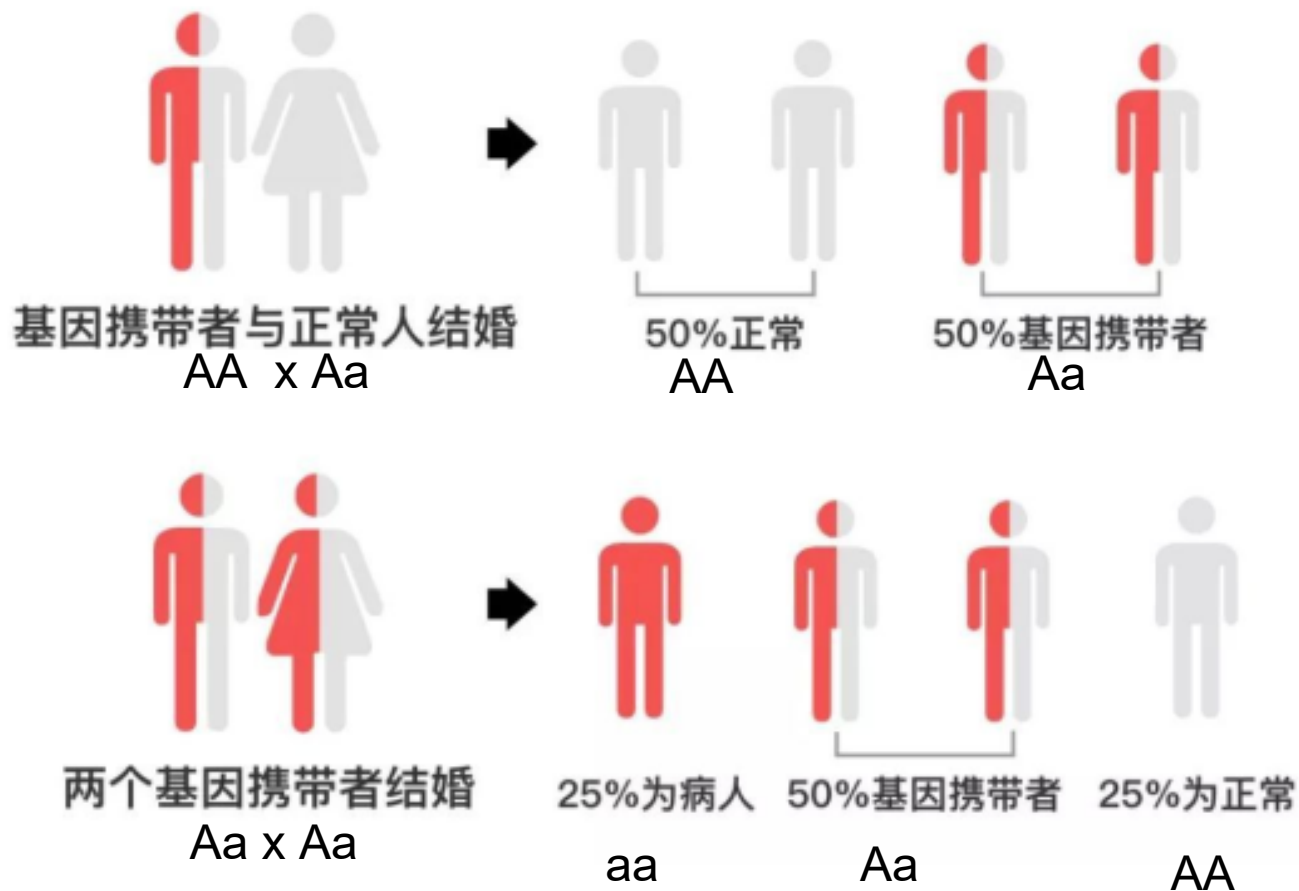


四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

常染色体隐性遗传



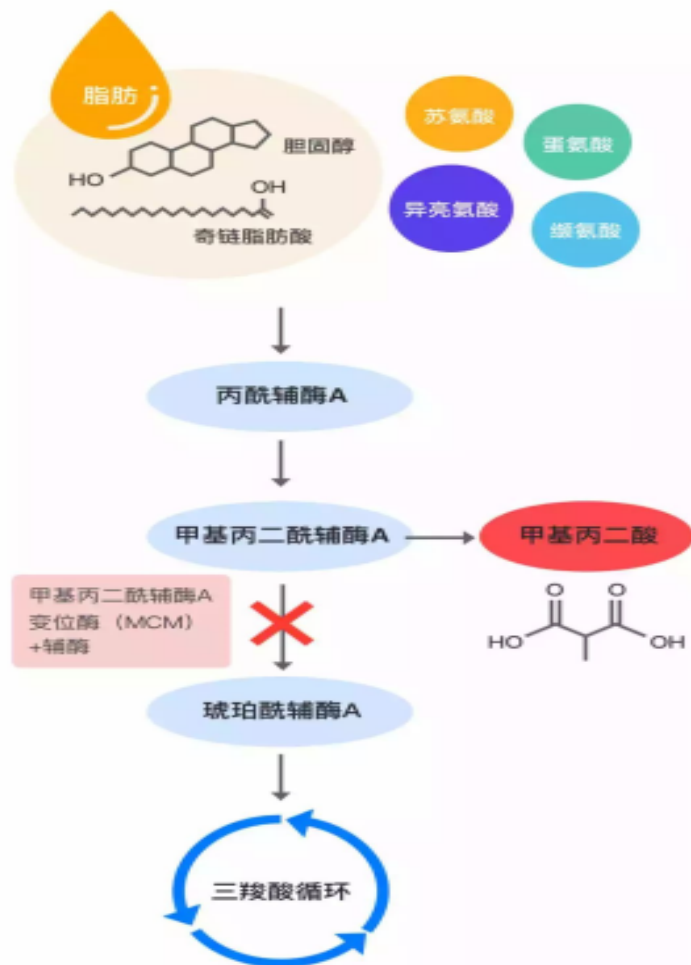


四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

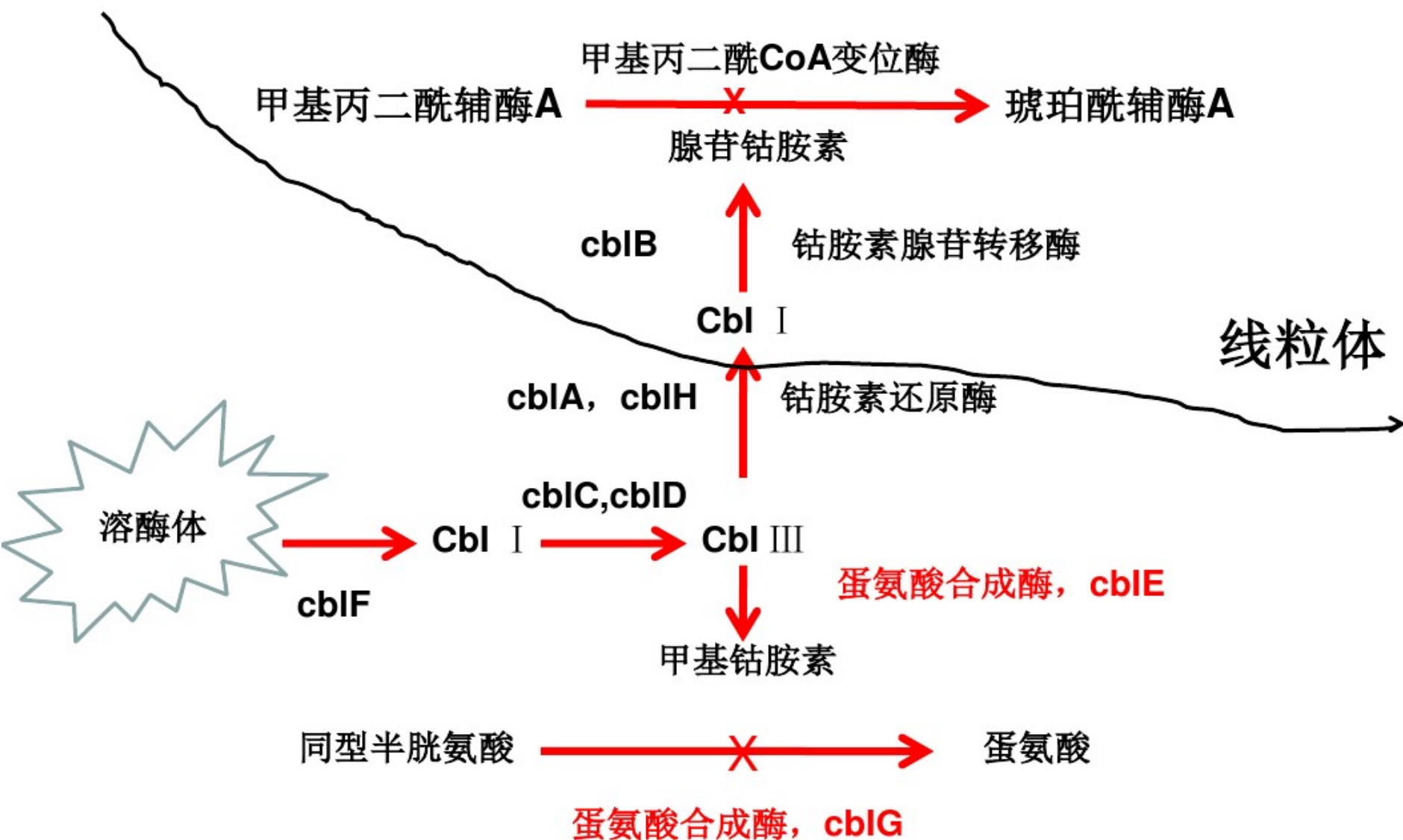
West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

病因



- 甲基丙二酸是异亮氨酸、蛋氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、胆固醇和奇数链脂肪酸分解代谢途径中甲基丙二酰辅酶A的代谢产物。
- 正常情况下在MCM及VitB12的作用下转化生成琥珀酸，参与三羧酸循环。MCM缺陷或VitB12代谢障碍导致甲基丙二酸蓄积，引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多脏器损伤。

甲基丙二酸血症发病机制





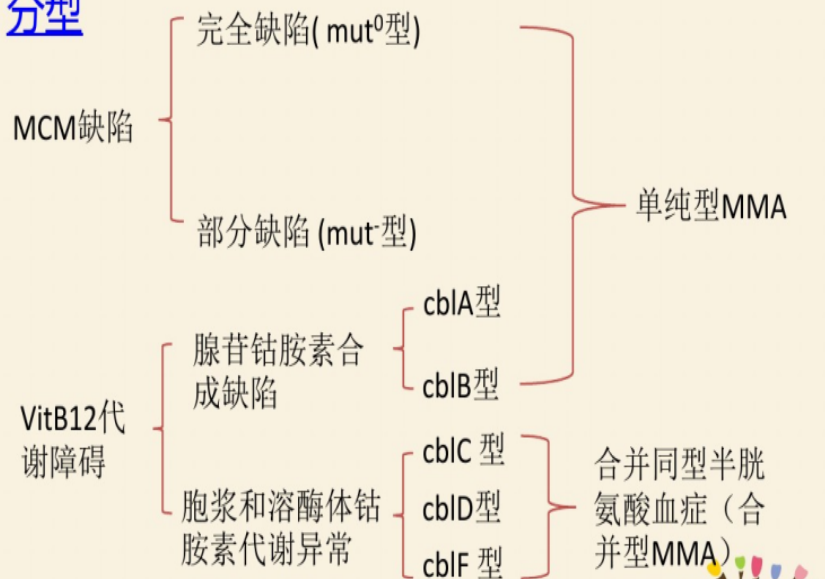
四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

分型

分型



分为**MCM缺陷**和**辅酶钴胺素代谢障碍**两类。

✓ **MCM缺陷**分为无活性者为 mut^0 型，有残余活性者为 mut^- 型。

✓ **辅酶钴胺素代谢障碍**包括6类：

2种为腺苷钴胺素合成缺陷(CblA,CblB,CblH)

3种为胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常

(CblC,CblD,CblF)。这3种类型患者除有甲基丙二酸血症外，还伴有同型半胱氨酸血症，是中国甲基丙二酸血症患者中的常见类型。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



分型

MMA新生儿期发病最常见的类型，多由于变位酶缺陷引起。出生时可正常，但迅速进展为嗜睡、呕吐并有脱水，出现代谢性酸中毒、呼吸困难、肌张力低下并发脑病，死亡率极高。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

VitB12负荷试验

- 连续3 d肌肉注射VitB12 1 mg / d，若症状好转，生化异常改善，则为VitB12有效型。无改善者则为无效型
- cblC、cblD、cblF型多为VitB12有效型，cblA、cblB型部分有效。
- 其中cblC型患儿最常见，主要表现为巨幼红细胞贫血、生长障碍及神经系统症状。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床诊断

由于个体差异较大，临床误诊率较高，对于原因不明的呕吐、惊厥、**酸中毒**、肌张力异常、发育落后、呼吸困难等患儿应及早进行有关检查，**尿酮体**测定、血气分析、血氨、血糖、心肌酶谱等一般生化检查均有助于诊断。**气相色谱**2质谱联用分析尿、血、脑脊液有机酸定量检测是确诊本症的关键方法。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床----常见表现



常见的有喂养困难、呕吐、呼吸急促、惊厥、肌张力异常、嗜睡、智力、运动落后或倒退。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床—急性表现



急性期可见昏迷、呼吸暂停、代谢性酸中毒、酮症、低血糖、高乳酸血症、高氨酸血症、肝损害、肾损害，严重时脑水肿、脑出血。



四川大學

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床—神经系统表现

多于婴儿期出现智力、运动落后，肌张力低下。

变位酶缺陷患者常较钴胺素代谢异常患者神经系统损害出现早，并且严重。

少数钴胺素代谢异常所致良性甲基丙二酸尿症患者可于成年后发病，甚至终身不发病。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床—其他表现

- 肝脏明显肿大，肝功异常
- 骨质疏松较为常见
- 肾功能损害：肾小管酸中毒、间质性肾炎、高尿酸血症
- 血液系统异常多见巨幼细胞性贫血、粒细胞减少，血小板减少
- 少数患者合并口炎、舌炎、角膜溃疡、一过性糖尿病等
- 婴儿常表现为相似面容：高前额、宽鼻梁、内眦赘皮、三角形嘴



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

实验室检查

一般检查可见代谢性酸中毒、乳酸增加、电解质紊乱，白细胞、血红蛋白及血小板减少，血糖降低、血氨升高、尿酮体及尿酸升高，肝肾功能异常

特殊检查通过气相色谱~质谱检测尿、血、脑脊液中有机酸和串联质谱检测血丙酰肉碱(C3)是**确诊本症的首选方法**。

酶学分析可通过皮肤成纤维细胞、外周血淋巴细胞或肝组织纤维母细胞酶活性检测及互补实验等分析确定MMA酶缺陷类型。

基因检测 基因突变分析是MMA分型**最可靠的依据**。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

其他辅助检查

影像学检查 甲基丙二酸血症患儿脑CT、MRI扫描常见对称性基底节损害

病理活检 脑组织病理分析可见脑萎缩、弥漫性神经胶质细胞增生

脑电图 近来发现MMA伴惊厥患儿脑电图主要出现高峰节律紊乱，无惊厥患儿脑电图为局灶性样放电和慢波背景

产前诊断 妊娠12—16周时可测定培养羊水细胞或绒毛膜细胞中MCM活性以及钴胺素代谢物



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床治疗

MMA急性期治疗

甲基丙二酸血症急性期治疗应以**补液、纠酸**为主，同时应限制蛋白质摄入，供给适当的热量。如果出现低血糖，补充10%的葡萄糖溶液，若持续高氨血症(血氨 $>600\mu\text{mol} / \text{L}$)。则需要通过腹透或血液透析去除毒性代谢物。为稳定病情可用左旋肉碱 $100 \sim 300 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d})$ ，静滴或口服；VitB12 $1 \text{ mg} / \text{d}$ ，肌注，连续 $3 \sim 6 \text{ d}$



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

临床治疗

饮食治疗原则是低蛋白、高能饮食，减少毒性代谢产物蓄积。使用不含异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸和蛋氨酸的特殊配方奶粉。VitB12无效型患儿以饮食治疗为主



英国的纽迪西亚公司是最早研发代谢问题专用奶粉的公司。他们针对1岁以下、1岁至8岁和8岁以上，研发了三款不同的奶粉，还有一款综合维生素矿物质补充奶粉。这些奶粉内四种氨基酸被人为的剥除。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

药物治疗

- **VitB12**用于VitB12有效型的长期维持治疗，肌内注射1 mg，每周1—2次，部分患儿可口服甲基钴胺素500—1000ug / d
- **左旋肉碱**：促进甲基丙二酸和酯酰肉碱排泄，增加机体对天然蛋白的耐受性，常用剂量为50 ~ 100mg / (kg·d)，急性期可增至300 mg / (kg·d)
- **甜菜碱**：用于合并同型半胱氨酸血症患儿，500 ~ 1000mg / d
- **叶酸**：用于合并贫血或同型半胱氨酸血症患儿，10 ~ 30 mg / d
- **VitB6**：12—30mg/d口服。
- **胰岛素或生长激素**：可增加蛋白及脂质合成并改善体内代谢



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital

预后

- ✓ 主要取决于**疾病类型、发病早晚**以及**治疗的依从性**。
- ✓ 维生素B12有效型预后较好，其中cblA型预后最好，70%健康生存
- ✓ 维生素B12无效型预后不佳，muto型预后最差，60%死亡，40%发育显著迟缓。
- ✓ 新生儿发作型患儿死亡率达80%，迟发型患儿临床进程较稳定且程度较轻。



四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



再问一遍---你了解甲基丙二酸血症吗?





四川大学

华西第二医院 | 华西妇产儿童医院

West China Second University Hospital / West China Women's and Children's Hospital



THANKES