

MMACHC 基因变异的甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症合并呼吸衰竭 3 例

郑玉灿¹ 徐鹏宏² 吴珍² 毕研龙² 周兆群²

¹南京医科大学附属儿童医院消化科, 南京 210008; ²南京医科大学附属儿童医院急诊科, 南京 210008

通信作者: 周兆群, Email: zzzzqq1972@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.05.020

甲基丙二酸血症(又称为甲基丙二酸尿症)合并高同型半胱氨酸血症(又称为高同型半胱氨酸尿症, combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, MAHC)是一组常染色隐性遗传疾病,由两种来源于钴胺素(维生素 B12)的辅酶(腺苷钴胺素和甲钴胺)合成障碍导致^[1]。该病包含多种基因致病性变异导致的不同类型,其中 cblC 型 MAHC (OMIM 277400)是细胞内钴胺素代谢障碍中最为常见的类型,而 MMACHC 基因致病性变异是 MAHC 最为主要的病因,约占总数的 80%^[2]。欧美国家报道 MAHCC 发病率约 1:46 000~200 000,而在中国发病率更高,约为 1:3 220~21 488^[3-6]。其临床表型多样,无特异性,波及神经、泌尿、心血管、消化、血液等多个系统,但呼吸系统受累少见^[2]。

呼吸衰竭是我国儿童 PICU 常见的危重症,约占危重患儿总数的 27%,病死率约 17%^[7]。尽管近年来呼吸机及体外膜肺氧合技术的进步及应用降低了呼吸衰竭的病死率,但呼吸衰竭病因学的明确仍是诊治关键^[8]。随着二代测序技术的发展,越来越多的遗传代谢性疾病被认识到会以临床危象的形式表现出来。

本文总结 2018—2021 年南京医科大学附属儿童医院以呼吸衰竭为首发表现的 MAHCC 患儿临床特点、影像学表现、分子诊断、治疗及预后情况以提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2018 年 1 月至 2021 年 12 月南京医科大学附属儿童医院收治的呼吸衰竭为首发表现的 MAHCC 患儿为研究对象。本研究经南京医科大学附属儿童医院医学伦理委员会批准(审批号:202205052-1),监护人签署书面知情同意书。

纳入标准:(1)以呼吸系统症状为首发表现;(2)符合呼吸衰竭诊断:PaO₂<60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[9];(3)根据尿有机酸、血同型半胱氨酸检测及基因诊断明确为

MAHCC 患儿^[10]。排除标准:引起呼吸衰竭的其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 回顾性收集临床资料 (1)一般情况:性别、年龄、家族史;(2)临床症状:主诉、阳性体征;(3)实验室检查:血常规、血生化、血气分析、血同型半胱氨酸、尿有机酸、胸部 X 线片、胸部高分辨率 CT(HRCT)、心脏超声等;(4)基因诊断结果;(5)治疗及预后情况。

1.2.2 基因检测及变异分析 采集患儿及其一级亲属外周静脉血各 2 mL,提取外周血基因组 DNA 进行全外显子组测序,过程由北京全谱医学检验实验室完成。经分析筛选得到可疑的变异位点,Sanger 法对先证者及一级亲属进行变异位点的验证。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南(2015 版)判断变异的致病性^[11]。

2 结果

2.1 临床症状

共纳入 3 例患儿,2 例男童,1 例女童,起病年龄分别为 1 岁 8 月、13 岁 5 月及 4 岁 6 月,非早发型,家族史无特殊。临床特征总结见表 1。气促为 3 例患儿的主要表现,合并口唇发绀 1 例;3 例患儿均合并肺动脉高压,1 例合并心包积液;2 例患儿有泌尿系统受累,1 例表现为微量蛋白尿,1 例表现为左肾重复畸形及混合型红细胞尿;2 例患儿有明显面色苍白、苍黄;2 例患儿伴有消化系统受累,1 例伴腹泻、腹胀,1 例伴有轻度黄疸;2 例患儿伴乏力、活动耐力下降,2 例精神萎靡,1 例合并营养不良;3 例患儿均未见抽搐、意识障碍等神经系统表现。

2.2 实验室检查

患儿行尿甲基丙二酸测定、血同型半胱氨酸测定,均明显增高(见表 2)。3 例患儿血气分析均表现为明显的低氧血症,PaO₂/FiO₂ 192~233 mmHg(见表 2),无二氧化碳

表 1 MAHCC 合并呼吸衰竭患儿的临床症状及随访情况

指标	患儿 1	患儿 2	患儿 3
性别	男	女	男
就诊年龄	1 岁 8 月	13 岁 5 月	4 岁 6 月
主诉	气促、精神差 3 d	气促、乏力 2 月余	口唇发绀 7 d
既往病史	1 岁 2 月手足口病后纳差，体重下降 1.5 kg；1 岁 6 月缺铁性贫血	无	1 月龄高胆红素血症，贫血
个人史	G2P2，足月剖宫产	G1P1，足月顺产	G2P2，足月顺产
家族史	父母及 10 岁姐姐体健	父母、10 岁妹妹及 5 月弟弟体健	父母、9 岁姐姐体健
受累脏器			
呼吸系统	气促	气促	口唇发绀、气促
循环系统	肺动脉高压	肺动脉高压	肺动脉高压伴有心包积液
泌尿系统	微量白蛋白尿	左肾重复畸形，混合型红细胞尿	无
血液系统	面色稍苍白	无	面色苍黄
神经系统	无	无	无
消化系统	腹泻、腹胀	无	黄疸
其他系统	精神萎靡、纳差、皮下脂肪菲薄	活动耐力下降	乏力、纳差、活动耐力下降、皮下水肿
随访时间	2 个月	12 个月	3 个月
结局	1 岁 10 月死于感染后代谢危象	反复呼吸道感染，仍活动耐力差	反复呼吸道感染

表 2 MAHCC 合并呼吸衰竭患儿实验室及基因检查结果

患儿	动脉氧分压 (mmHg)	二氧化碳分压 (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	肺动脉压力 (mmHg)	血红蛋白 (g/L)	尿甲基丙二酸 (mmol/mol 肌酐)	血同型半胱氨酸 (μmol/L)	变异类型	变异区域	核苷酸变化	氨基酸变化	来源
1	57.3	30.3	192	48	92	126.3	423.3	MMACHC 复合杂合	exon1 exon4	c.80A>G c.658_660delAAG	p.Gln27Arg p.Lys220del	父亲 母亲
2	58.2	32.4	233	58	125	72.8	109.4	MMACHC 复合杂合	exon1 exon1	c.1A>G c.80A>G	p.Met1Val p.Gln27Arg	父亲 母亲
3	46.5	20.6	221	60	74	259.4	271	MMACHC 复合杂合	exon1 exon4	c.80A>G c.609G>A	p.Gln27Arg p.Trp203Ter	父亲 母亲

滞留。另外，2 例患儿合并贫血，血红蛋白最低为 74 g/L；1 例患儿合并轻度黄疸，总胆红素 41.36 μmol/L，结合胆红素 15.7 μmol/L；1 例患儿尿微量白蛋白 21.1 mg/L；1 例患儿尿酸 678 μmol/L，肌酐 84 μmol/L。

胸部影像学资料见图 1 所示，患儿 1 胸片两肺纹理增多增粗，见片絮影；胸部 HRCT 见条絮影及网格样改变。患儿 2 胸部 HRCT 表现为两肺间质增厚，弥漫小片絮状磨玻璃影。患儿 3 胸片两肺片絮状密度增高影，胸部 HRCT 见两肺透亮度欠均匀，弥漫性小斑片状、结节状密度增高影。3 例患儿行心脏超声检查，提示不同程度的肺动脉高压，其中 2 例合并三尖瓣返流，1 例合并心包积液。3 例患儿均行头颅 CT 或头颅 MRI，未见明显异常。

2.3 基因检测结果

患儿均行全外显子组测序，发现 MMACHC 基因复合杂合变异，家系情况见图 2 所示。3 例患儿共携带 4 种变异：c.1A>G、c.80A>G、c.609G>A、c.658_660delAAG，均为既往已报道的变异。ACMG 评级为致病性变异。

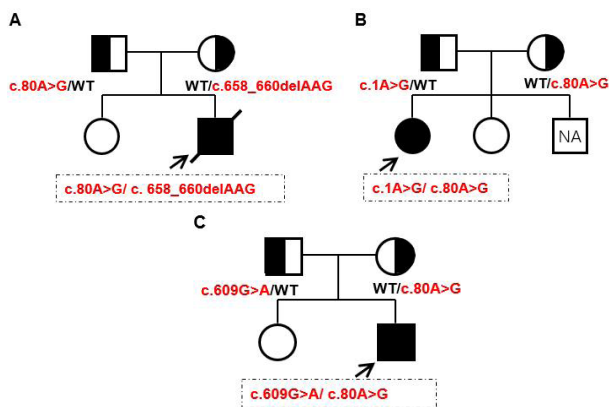
2.4 治疗及预后

所有患儿确诊后均给予羟钴胺肌肉注射，甜菜碱、亚叶酸钙、左卡尼丁口服，合并感染时予抗生素治疗感染，



A：患儿 1 胸部 X 线片示两肺纹理增多增粗、片絮影；B：患儿 1 胸部 HRCT 示条絮影及网格样改变；C、D：患儿 2 胸部 HRCT 示两肺间质增厚、弥漫小片絮状磨玻璃影；E：患儿 3 胸部 X 线片示两肺片絮状密度增高；F：患儿 3 胸部 HRCT 示两肺弥漫性小斑片状、结节状密度增高

图 1 MAHCC 合并呼吸衰竭患儿胸部影像学表现



A: 患儿 1 家系图; B: 患儿 2 家系图; C: 患儿 3 家系图

图 2 MAHCC 合并呼吸衰竭患儿家系图

急性期给予鼻导管吸氧。患儿 1 及 3 曾给予持续气道正压吸氧。患儿 1 同时使用西地那非、氢氯噻嗪、螺内酯、维生素 D；患儿 2 同时口服西地那非；患儿 3 同时口服西地那非、波生坦、螺内酯、氢氯噻嗪。随访情况见表 1 所示，患儿 1 于 1 岁 8 月就诊于本院治疗后症状改善出院；出院 2 个月后 1 岁 10 月因感染后代代谢危象，放弃治疗死亡。患儿 2 治疗后症状改善，时有呼吸道感染，仍活动耐力差。患儿 3 治疗后症状改善，仍有反复呼吸道感染。

3 讨论

MMACHC 基因位于 1p34.1，全长约 13.8 kb，编码长度 3 049 bp，编码含 4 个外显子 282 个氨基酸的氰钴胺还原酶^[1]。该蛋白位于细胞胞浆，通过催化氰钴胺还原合成腺苷钴胺素及甲基钴胺素，而甲基钴胺素为蛋氨酸合成的辅酶，协同催化同型半胱氨酸转化为蛋氨酸^[1-2]。故当 MMACHC 基因缺陷时，体内甲基丙二酸和同型半胱氨酸均升高导致合并型的甲基丙二酸血症^[1-2]。该基因于 2002 年首次被发现，2006 年明确为导致 MAHCC 的病因^[1]。截至 2022 年 3 月，HGMD 数据库共收录变异 94 种，其中错义或无义变异 51 种，剪接变异 6 种，小片段缺失 22 种，小片段插入 9 种，插入缺失 1 种，大片段缺失 4 种，大片段插入或重复 1 种。本研究中患儿的 4 种变异均为既往已报道变异，其中 c.609G>A 为我国最常见的变异^[12]。

MAHCC 临床表现多样，主要包括：营养不良、生长迟缓，小头畸形，抽搐、意识障碍等神经系统异常，血细胞减少，黄斑病变，肝肾功能不全等，但呼吸系统受累少见^[2]。近年来，国内外陆续出现 MAHCC 合并弥漫性肺病的报道，且报道中合并弥漫性肺病的病例均存在肺动脉高压，但并非所有肺动脉高压的 MAHCC 患者均存在弥漫性肺病的表现^[13-14]。报道中患者胸部 HRCT 表现为小叶中心磨玻璃结节伴小叶间隔增厚^[13]，与本研究的患者类似；但

既往病例中，未明确提及存在呼吸衰竭情况。本研究中的患儿氧分压均小于 60 mmHg，无二氧化碳潴留，呈 I 型呼吸衰竭表现，这可能因本研究中存在合并感染而导致氧合障碍的加重。MAHCC 引起肺动脉高压的原因可能与同型半胱氨酸对内皮的损伤有关，内皮损伤后肺毛细血管通透性增加，导致血栓的形成和肺小静脉闭塞^[15]。目前 MAHCC 引起肺部病变的原因不明，但亦有可能与肺小血管病变相关，这也与 MAHCC 的肺部影像学改变吻合^[13,15]。诊断方面，胸部 X 线无法区分感染和弥漫性肺病，胸部 HRCT 检查有助于特征性多发边缘模糊的小叶中心磨玻璃样结节改变^[13]。对于呼吸衰竭患儿及时完善胸部 HRCT 是寻找病因的重要步骤。而对于不明原因弥漫性肺病，及时完善血尿代谢筛查、外显子基因检测是明确病因的重要手段。本研究中的患儿通过 HRCT 检查、尿有机酸测定、血同型半胱氨酸测定、全外显子测序明确诊断。

MAHCC 的管理目标是降低血浆甲基丙二酸和同型半胱氨酸的浓度，并将血浆蛋氨酸维持正常以改善代谢紊乱^[2]。治疗主要是早期及时肠外补充羟钴胺 [婴儿 1.0 mg 起始，逐渐加量至 0.3 mg/(kg·d)]、甜菜碱 [250 mg/(kg·d)，分 3~4 次]、叶酸（成人每日 1.0 mg）^[2,10]。根据临床症状、血同型半胱氨酸浓度、甲基丙二酸浓度、血浆蛋氨酸调整剂量^[2,10]。发生代谢危象时用含 10%~12.5% 的高糖等渗溶液进行容量置换，补充碳酸氢钠纠正酸中毒^[2]。本研究中的患儿还因肺动脉高压接受了针对肺动脉高压的治疗西地那非、波生坦，在既往的研究中提示针对肺动脉高压的治疗需联合羟钴胺及甜菜碱的使用，而单独使用无效^[13]。患儿 1 确诊后 2 个月因感染诱发代谢危象，家长放弃治疗而死亡。患儿 2 和患儿 3 均通过治疗症状改善，脱离吸氧正常生活，但间断呼吸道感染，仍长期随访中。饮食上，一般 MAHCC 患者能够耐受正常饮食，不建议将单纯型甲基丙二酸血症患者的低蛋白饮食应用于 MAHCC 患儿^[2]。

综上所述，MMACHC 基因变异导致的 MAHCC 可以呼吸衰竭、弥漫性肺病为主要表现并伴肺动脉高压。对不明原因呼吸衰竭患者完善胸部 HRCT 检查警惕 MAHCC 特征性肺部表现，对可疑患者及时行血尿代谢筛查及基因检测有助于疾病的早期诊断及早期治疗，并为家系成员提供遗传咨询依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

[1] Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, et al. Identification of the gene

- responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 93-100. DOI: 10.1038/ng1683.
- [2] Sloan JL, Carrillo N, Adams D, et al. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism[M/OL]// Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/>.
- [3] Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(4): 315-321. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.04.001.
- [4] Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 99(2): 116-123. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.09.008.
- [5] Zhou W, Li HZ, Wang CX, et al. Newborn screening for methylmalonic acidemia in a Chinese population: molecular genetic confirmation and genotype phenotype correlations[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 726. DOI: 10.3389/fgene.2018.00726.
- [6] Wang T, Ma J, Zhang Q, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou, China: disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a Chinese population[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1052. DOI: 10.3389/fgene.2019.01052.
- [7] 胡晓光, 喻文亮, 钱素云, 等. 危重呼吸衰竭患儿的救治与转归[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(5): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.05.004
- [8] 张育才, 周益平, 崔云, 等. 体外膜肺氧合挽救儿童难治低氧性呼吸衰竭疗效的初步观察[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6): 788-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.008.
- [9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2713-2714.
- [10] Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(1): 21-48. DOI: 10.1007/s10545-016-9991-4.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [12] Liu MY, Yang YL, Chang YC, et al. Mutation spectrum of MMACHC in Chinese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(9): 621-626. DOI: 10.1038/jhg.2010.81.
- [13] 唐晓蕾, 杨海明, 刘辉, 等. 以弥漫性肺疾病为突出或首发表现的甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(8): 620-624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.010.
- [14] Gupta A, Kabra M, Gupta N. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria presenting as pulmonary hypertension[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(12): 1244-1246. DOI: 10.1007/s12098-021-03938-8.
- [15] Liu JR, Tang XL, Zhou CJ, et al. Cobalamin C deficiency presenting with diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary microangiopathy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(6): 1481-1486. DOI: 10.1002/ppul.24781.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 姜宇婷)

原发性甲状旁腺功能亢进致重症急性胰腺炎合并多处病理性骨折 1 例

李想¹ 陈飞扬² 韩小彤¹ 谭正¹ 向江³ 余方¹

¹湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)急诊医学科, 长沙 410000; ²湖南师范大学附属第一医院, 长沙 410001; ³张家界市中医医院急诊医学科, 张家界 427000

通信作者: 韩小彤, Email: 744953695@qq.com

基金项目: 湖南省自然科学基金科卫联合项目(2021JJ70018)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.05.021

急性胰腺炎是由多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应。甲状旁腺功能亢进是指甲状旁腺分泌过多的甲状旁腺激素, 导致钙磷等代谢紊乱, 可危害全身多个系统。原发性甲状

亢所致的急性胰腺炎在临床上并不常见, 国内外报道相对比较少。笔者在临床工作中发现 1 例原发性甲状旁腺功能亢进导致的重症急性胰腺炎合并多处病理性骨折, 现报道如下。