

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1420-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240528

晚发型甲基丙二酸血症 cblC 型 2 例报告及文献复习

孙萌, 周冉, 张新颖, 程亚颖
(河北省人民医院儿科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的:** 探讨 2 例晚发型甲基丙二酸血症 (MMA) cblC 型患儿的临床表型和基因型特征, 为临床早期识别 MMA 提供依据。**方法:** 收集 2 例晚发型 MMA cblC 型患儿的临床表型、生化检查结果、血尿有机酸分析、神经影像学检查、脑电图和基因型等临床资料, 并结合相关文献复习, 分析该病的特征。**结果:** 2 例患儿均为女性, 青少年期起病。患儿 1 以精神症状起病, 患儿 2 以认知障碍起病, 2 例患儿均出现双下肢无力和语言障碍。初诊时血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平均重度升高, 尿甲基丙二酸水平升高, 头颅磁共振显像均提示脑萎缩, 脑电图均提示双侧大脑半球慢波活动增多, 患儿 2 双侧额区和颞区癫痫样放电, 基因检测显示 MMACHC 基因 c.482G>A 突变。2 例患儿均给予维生素 B12 肌肉注射, 同时口服叶酸、维生素 B6、左卡尼汀和甜菜碱。2 例患儿症状均改善, 血清 Hcy 水平降低, 尿甲基丙二酸水平恢复正常。**结论:** 晚发型 MMA cblC 型表型多样, 以神经精神损害为主, 基因型以 c.482G>A 突变最为常见。血清 Hcy 水平升高和脑萎缩可作为晚发型 cblC 型患儿早期识别的生物标志物。

[关键词] 甲基丙二酸血症; 自身免疫性脑炎; 同型半胱氨酸; 脑萎缩; 基因型

[中图分类号] R596 **[文献标志码]** B

Late-onset methylmalonic acidemia CblC type: Two case reports and literature review

SUN Meng, ZHOU Ran, ZHANG Xinying, CHENG Yaying

(Department of Pediatrics, General Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **Objective:** To discuss the clinical phenotype and genotype characteristics of two pediatric patients with late-onset methylmalonic acidemia (MMA) cblC type, and to provide the basis for early clinical recognition of MMA. **Methods:** The clinical data of two pediatric patients with late-onset MMA cblC type were collected, including clinical phenotypes, biochemical detection results, blood and urine organic acid analyses, neuroimaging, electroencephalograms, genotypes and so on. The characteristics of the disease were analyzed in combination with the related literature review. **Results:** Both pediatric patients were female, with onset in adolescence. Patient 1 presented with psychiatric symptoms, while pediatric patient 2 presented with cognitive impairment. Both pediatric patients experienced weakness in both lower limbs and speech disorders. At initial diagnosis, the serum homocysteine (Hcy) levels were severely increased, the urine methylmalonic acid levels were increased, the brain magnetic resonance imaging results indicated brain atrophy, and the electroencephalogram results showed the increased slow wave activity in

[收稿日期] 2023-10-29

[基金项目] 河北省卫健委医学科学研究项目 (20230358)

[作者简介] 孙萌 (1980-), 女, 河北省石家庄市人, 副主任医师, 医学硕士, 主要从事儿童神经系统疾病和神经系统相关罕见病方面的研究。

[通信作者] 孙萌, 副主任医师 (E-mail: murmurs2007@126.com)

both cerebral hemispheres. The pediatric patient 2 exhibited epileptiform discharges in bilateral frontal and temporal regions. The genetic testing results showed the c.482G>A mutation in the MMACHC gene. Both two pediatric patients were treated with intramuscular injections of vitamin B12, along with oral folic acid, vitamin B6, levocarnitine, and betaine. The symptoms of two patients were improved, the serum Hcy levels were decreased, and the urine methylmalonic acid levels returned to normal. **Conclusion:** The phenotype of late-onset MMA cblC type is diverse, primarily involving neuropsychiatric impairment, with the c.482G>A mutation being the most common genotype. The increasing of serum Hcy levels and brain atrophy can serve as the biomarkers for the early recognition of late-onset cblC type pediatric patients.

KEYWORDS Methylmalonic acidaemia; Autoimmune encephalitis; Homocysteine; Brain atrophy; Genotype

甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA) 是我国先天性有机酸代谢异常中最常见的疾病。我国新生儿筛查^[1]显示: 河南、河北、山东和山西省 MMA 患病率达 1/4 000。大样本多中心回顾性研究^[2]显示: 全国范围内河北省 MMA 患者最多。根据酶缺陷的类型, MMA 分为甲基丙二酰辅酶缺陷型 (Mut 型) 及其辅酶维生素 B12 (钴氨素) 代谢障碍型 (cbl 型) 两大类。cbl 型包括 cblA、cblB、cblC、cblD 和 cblF 等亚型。cblC 型是钴氨素代谢障碍中最常见的类型, 常并发血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平升高。cblC 型根据发病年龄分为早发型和晚发型, 1 岁以后发病者为晚发型, 以 MMA 伴血清 Hcy 水平升高常见^[3], 多以神经系统损害起病, 但临床表型并无特异性。国内外晚发型病例报道较少关注以神经精神损害起病的青少年女性患儿, 此类患儿初诊时易误诊为自身免疫性脑炎, 从而延误诊治影响预后。本研究回顾性分析本院经基因检测确诊的 2 例晚发型 MMA cblC 型青少年女性患儿的临床资料, 为提高临床医生对晚发型 MMA 的认识提供依据。

1 临床资料

1.1 研究对象来源和资料收集

收集 2021 年 10 月和 2023 年 2 月本院收治的 2 例以神经精神症状起病的青少年女性患儿临床资料, 经血尿有机酸检测和基因检测确诊为晚发型 MMA cblC 型。记录 2 例患儿的一般资料, 如年龄、性别、生长发育史和家族史, 总结其首发临床表现。除血生化常规检查外, 2 例患儿均进行脑脊液常规、生化检查和自身免疫性脑炎相关抗体检测, 头颅磁共振显像和脑电图检查, 血串联质谱分析和尿气相色谱-质谱联用有机酸分析, 经患儿及其监护人知情同意后进行遗传代谢病基因检测。本研究通

过本院伦理委员会批准, 伦理审批号: (2022) 科研伦审第 (168) 号。

1.2 患儿临床表型

2 例患儿均为女性, 患儿 1 发病年龄为 15 岁, 患儿 2 发病年龄为 13 岁。2 例患儿的生长发育史和家族史均未见异常。2 例患儿起病前均性格内向, 不善与人交际, 学习成绩中等。患儿 1 以精神症状起病, 随后出现双下肢无力, 行走不稳, 语言障碍, 病程 40 d。患儿 2 以认知障碍起病, 表现为理解力和记忆力下降, 学习困难, 情感淡漠, 伴双下肢无力, 交流性语言明显减少甚至缄默, 病程 30 d。2 例患儿均未出现癫痫发作、共济失调、周围神经病变及视力减退等症状。

1.3 辅助检查

1.3.1 血生化和脑脊液检查 2 例患儿均存在轻中度贫血, 血清 Hcy 水平均重度升高 ($>30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[4], 患儿 2 初诊时血清 Hcy 水平高达 $217.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2 例患儿血清维生素 B12、叶酸、血氨和乳酸水平均正常。患儿 1 串联质谱分析结果显示: 血清丙酰肉碱 (又称 C3-羟丁酸, 简称 C3)、C3/乙酰肉碱 (acetyl-carnitine, Acar) (简称 C2) 比值和蛋氨酸水平正常。患儿 2 血清 C3 水平和 C3/C2 比值升高, 血清蛋氨酸水平正常。2 例患儿尿气相色谱-质谱联用有机酸分析结果显示: 尿甲基丙二酸均升高。2 例患儿脑脊液常规和生化检查均未见异常, 自身免疫性脑炎相关抗体如 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl D aspartic acid receptor, NMDAR) 抗体等检测结果均阴性, 寡克隆区带阴性。见表 1。

1.3.2 神经影像学检查与脑电图检查 2 例患儿头颅磁共振显像均显示脑萎缩, 见图 1。2 例患儿脊髓磁共振显像未发现病变。患儿 2 颅脑磁共振血管造影未发现病变。2 例患儿脑电图均提示双侧大

表1 2例晚发型MMA cblC型患儿实验室检查结果

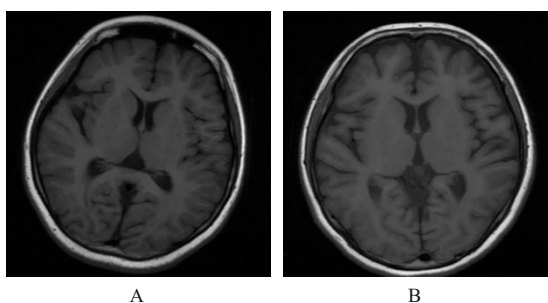
Tab. 1 Laboratory examination results of late-onset MMA cblC type in 2 pediatric patients

Examination	HGB [$\rho_B/(g \cdot L^{-1})$]	VitB12 [$\rho_B/(ng \cdot L^{-1})$]	Hcy [$c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$]	Ammonia [$c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$]	Lac [$c_B/(mmol \cdot L^{-1})$]	C3 [$c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$]
Patient 1	86	1 084.0	62.0	25	1.82	5.77
Patient 2	106	860.1	217.4	23	1.25	2.73

Examination	C3/C2	Methylmalonic acid [$c_B/(mmol \cdot L^{-1})$]	CSF		Genotype
			WBC($\times 10^9 L^{-1}$)	NMDAR	
Patient 1	0.77	170.5	4	—	c.482G>A c.271dupA
Patient 2	0.16	21.2	1	—	c.482G>A c.615C>A

HGB: Hemoglobin; VitB: Vitamin B; Lac: Lactic acid; C3: Propionylcarnitine; C2: Acetylcarnitine; CSF: Cerebrospinal fluid; WBC: White blood cell; “—”: Negative.

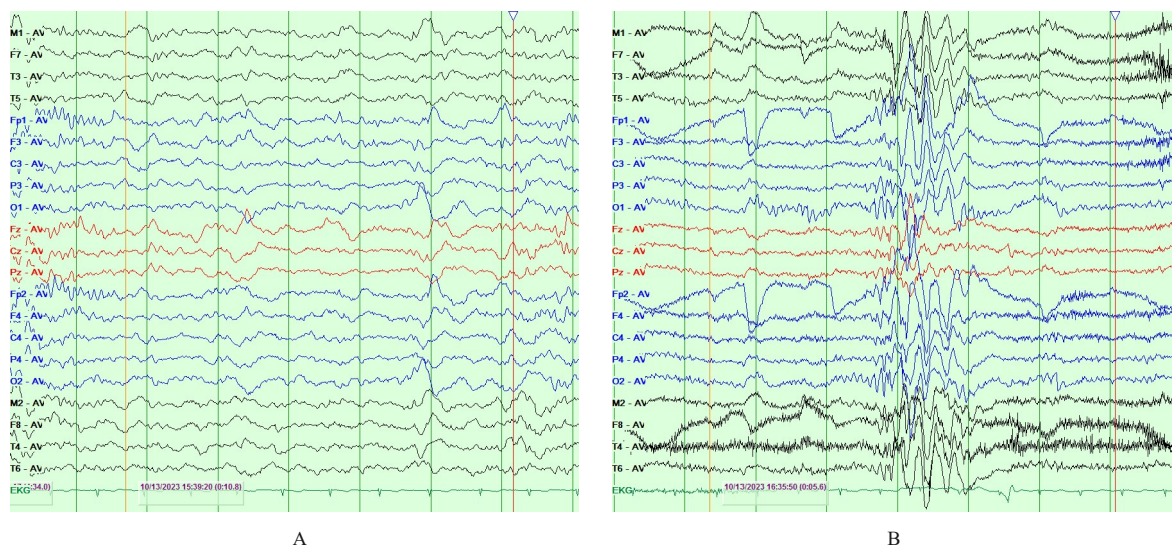
脑半球慢波活动增多, 患者2双侧额区和颞区癫痫样放电, 见图2。



A: T1WI of patient 1; B: T1WI of patient 2, manifesting varying degrees of deepening cerebral and widening ventricular system.

图1 2例晚发型MMA cblC型患儿头颅MRI图像

Fig. 1 Brain MRI images of two pediatric patients with late-onset MMA cblC type



A: Pediatric patient 1; B: Pediatric patient 2.

图2 晚发型MMA cblC型患儿的脑电图

Fig. 2 Electroencephalograms of two patients with late-onset MMA cblC type

1.3.3 基因检测 2例患儿均检测到MMACHC基因杂合突变。患儿1基因型为c.482G>A (p. R161Q)和c.271dupA (p. R91Kfs*14); 患儿2基因型为c.482G>A (p. Arg161Gln)和c.615C>A (p. Tyr205Ter)。家系验证结果显示: 患者父母均为单一杂合携带者, 患儿2同胞弟弟未携带致病基因。

1.4 治疗方法和随访

2例患儿确诊后均给予维生素B12肌肉注射, 同时口服叶酸、维生素B6、左卡尼汀和甜菜碱治疗, 神经精神症状和双下肢无力症状均明显改善, 均未出现癫痫发作。定期随访, 复查血清Hcy水平均明显降低, 尿甲基丙二酸水平均恢复正常。患儿2在治疗1个月后改为羟钴胺治疗, 10 mg, 每周2次肌肉注射, 治疗3个月后复查血清Hcy水平逐渐降至 $15 \mu mol \cdot L^{-1}$ 。见图3。血清C3水平、C3/C2比

值和尿甲基丙二酸水平正常; 治疗 6 个月后头颅磁共振显像未见异常, 脑电图慢波活动消失, 双侧额区仍可见癫痫样放电。

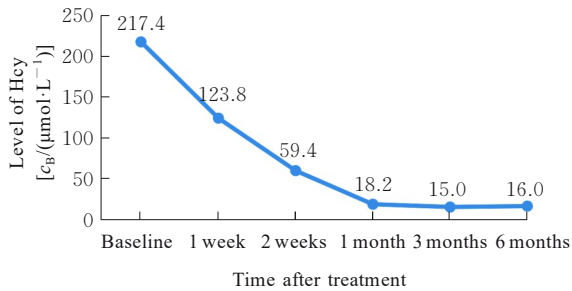


图 3 患儿 2 治疗前后血清 Hcy 水平

Fig. 3 Levels of serum Hcy of pediatric patient 2 before and after treatment

2 讨论

根据是否伴随血清 Hcy 水平升高, MMA 分为单纯型 MMA 和合并型 MMA。合并型 MMA 是我国 MMA 患者最主要类型, 占 60%~80%, 其中以 cblC 型最为常见, 临床表型复杂。我国 MMA cblC 型患者基因型与欧美国家明显不同^[5]。与早发型患者比较, 晚发型患者更为罕见, 可在既往健康的青少年或成年人中发病, 主要以神经系统症状、认知障碍和精神障碍起病, 临床上易误诊为自身免疫性脑炎、神经系统脱髓鞘疾病或精神分裂症等, 延误治疗时机。

本研究中患儿 1 以精神障碍起病, 患儿 2 以认知障碍起病, 初诊时均疑诊为自身免疫性脑炎。自身免疫性脑炎主要临床表现包括精神行为异常、认知障碍、近事记忆下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、不自主运动、意识水平下降、昏迷和自主神经功能障碍等脑功能受损的表现。儿童和青年女性多见抗 NMDAR 脑炎, 其症状最为多样, 核心的 6 项主要症状: ①精神行为异常或认知障碍; ②言语障碍; ③癫痫发作; ④运动障碍/不自主运动; ⑤意识水平下降; ⑥自主神经功能障碍或中枢性低通气^[6]。晚发型 MMA 最常见的症状亦为精神行为异常、认知障碍、语言障碍和癫痫发作等脑功能受损症状^[7], 早期易误诊为抗 NMDAR 脑炎。有文献^[8]报道 1 例成年患者发生急性脑病伴下肢轻瘫症状, 诊断为自身免疫性脑炎并接受糖皮质激素治疗。本研究中 2 例患儿为青少年女性, 初诊时均首先考虑抗 NMDAR 脑炎, 均进行了脑脊液相关

自身免疫性抗体检测, 结果均为阴性。2 例患儿均进行了血清 Hcy 检测, 发现 Hcy 重度升高, 从而提示可能为遗传性代谢性疾病, 完善有机酸代谢检测后诊断为 MMA, 并通过基因检测明确诊断为 MMACHC 基因突变所致 MMA cblC 型。

Hcy 是一种由蛋氨酸代谢而产生的含硫氨基酸。蛋氨酸被蛋氨酸腺苷转移酶腺苷酸化成为 S-腺苷甲硫氨酸, 提供甲基后再转化为 S-腺苷同型半胱氨酸, 被 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶水解为 Hcy。Hcy 可以通过胱硫醚 β 合酶转硫为半胱氨酸, 或通过依赖钴胺素的蛋氨酸合酶重新甲基化为蛋氨酸。氰钴胺素在细胞中转化为腺苷钴胺素和甲基钴胺素, 甲基钴胺素为 Hcy 再甲基化过程中蛋氨酸合酶的辅助因子, 催化 Hcy 合成蛋氨酸。故钴胺素代谢障碍可导致 Hcy 在体内堆积, 出现高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy)^[9]。HHcy 对神经系统损伤的可能机制: Hcy 可能通过作用于 NMDAR, 改变谷氨酸能递质传递, 对神经细胞产生毒性, 促进神经细胞凋亡和氧化应激, 导致线粒体功能障碍和胞质中多种酶的激活, 引起细胞代谢紊乱及功能障碍, 从而对神经系统造成损伤^[10]。HHcy 与卒中、癫痫、认知障碍、阿尔茨海默病、脑萎缩和帕金森病等多种神经系统疾病的发生有密切关联, 降低血清 Hcy 水平可明显改善患者神经系统症状。研究^[11]显示: 青少年非遗传性 HHcy 患儿并不会出现认知障碍, 故本文作者认为血清 Hcy 水平异常升高可作为早期识别 MMA 伴 Hcy 血症 cblC 型与非遗传性神经系统疾病的血清生物标志物。

MMA 患者神经影像学特征是脑发育不良和脑组织损伤, 以脑萎缩最为常见, 表现为脑白质减少、脑外间隙增宽、皮质萎缩、脑室系统增宽、髓鞘形成延迟或髓鞘发育不全以及胼胝体变薄和基底节对称性异常信号等。晚发型 MMA 患者的影像学表现还包括脊髓萎缩等异常^[12]。MMA 最常见的影像学表现是脑萎缩, YANG 等^[13]总结了 37 例 MMA 患儿头颅磁共振显像, 40.5% 呈现脑萎缩表现。雷如意等^[14]报道 3 例晚发型甲基丙二酸尿症 cblC 型患者均出现脑萎缩。本研究中 2 例晚发型患儿头颅磁共振显像均呈现脑萎缩表现, 而脊髓磁共振显像未发现病灶。抗 NMDAR 脑炎患者头颅磁共振显像可无明显异常, 或仅有皮质下点片状 FLAIR 高信号^[6], 并未出现脑萎缩表现。故本文

作者认为颅脑影像提示脑萎缩可作为区别晚发型MMA与其他获得性脑功能损伤的特点。

晚发型MMA cblC型的致病基因MMACHC于2006年由加拿大学者LERNER-ELLIS等^[15]确定,该基因位于1p34.1,包括5个外显子,编码282个氨基酸的辅酶蛋白,主要功能为催化氰钴胺素还原脱氢并合成腺苷钴胺素和甲基钴胺素。国内关于MMACHC基因突变患者的大样本研究^[16-17]表明:基因突变位点不同,患者的发病年龄、临床表型、生化结果、影像学表现和预后等可能存在差异。国内学者^[16, 18-20]认为:MMACHC基因突变病例中基因型c.482G>A多见于晚发型患者。国内研究^[16]总结了75例MMACHC基因c.482G>A突变患者的临床表型,结果显示:该基因型与晚发型MMA cblC型相关,患者多在青少年期起病,对羟钴胺的治疗效果优于其他突变类型。c.482G>A为错义突变,导致第161号氨基酸由精氨酸变为谷氨酰胺,对MMACHC蛋白结合钴胺素影响较小,当该突变表现为早发型时,患者的临床症状相对较轻^[21-22]。本文作者曾诊治1例经新生儿筛查发现的MMACHC基因c.482G>A突变患儿,经维生素B12治疗已随访1年,智力和运动发育正常,各项代谢指标均正常。本研究中2例患儿均存在c.482G>A突变,且临床表型与既往报道^[16]的该突变类型的临床表型相似。治疗后随访,2例患儿神经精神症状均明显改善,但未恢复至发病前水平,血清Hcy水平明显降低,尿甲基丙二酸恢复正常。由此可见,开展新生儿筛查可在临床发病前发现MMA患儿并给予相应的治疗,有助于改善其预后,临床发病后即使积极治疗也收效甚微^[17]。

综上所述,晚发型MMA cblC型患者临床表型多样,以神经精神损害为主。青少年女性患儿早期易误诊为自身免疫性脑炎,仔细询问病史可发现患者发病前性格内向、不善交际和学习成绩欠佳,为晚发型患者临床发病前的特点。晚发型cblC型患者以MMACHC基因c.482G>A位点突变最为常见。当既往身体健康的青少年出现不明原因的神经精神症状时,亦应考虑遗传代谢病的可能,血清Hcy水平升高和脑萎缩可作为晚发型MMA cblC型患者早期识别的生物标志物。由于本研究纳入病例数较少,还有待于收集更多的病例进行大样本研究。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孙萌参与论文选题设计、临床资料收集和论文撰写,周冉和张新颖参与患者随访和文献整理,程亚颖参与基因检测结果分析和论文审校。

[参考文献]

- [1] 包新华. 儿童神经病学(第3版/配增值)[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- [2] 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.
- [3] 王赏, 刘艳茹, 胡文涛, 等. 迟发型甲基丙二酸血症22例[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3661-3662.
- [4] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.
- [5] WANG C, LI D, CAI F Y, et al. Mutation spectrum of MMACHC in Chinese pediatric patients with cobalamin C disease: a case series and literature review[J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(10): 103713.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949.
- [7] 裴晓蕊, 马敬红. 11例晚发型甲基丙二酸血症的临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(4): 342-343.
- [8] BROX-TORRECILLA N, ARHIP L, MIGUÉLEZ-GONZÁLEZ M, et al. Late-onset methylmalonic acidemia and homocysteinemia[J]. Nutr Hosp, 2021, 38(4): 871-875.
- [9] BROX-TORRECILLA N, ARHIP L, MIGUÉLEZ-GONZÁLEZ M, et al. Late-onset methylmalonic acidemia and homocysteinemia[J]. Nutr Hosp, 2021, 38(4): 871-875.
- [10] MOUSTAFA A A, HEWEDI D H, EISSA A M, et al. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition[J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 343.
- [11] SUN S Q, JIN H, RONG Y, et al. Methylmalonic acid levels in serum, exosomes, and urine and its association with cblC type methylmalonic acidemia-induced cognitive impairment[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1090958.
- [12] CHEN T, GAO Y A, ZHANG S D, et al. Methylmalonic acidemia: neurodevelopment and

- neuroimaging[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1110942.
- [13] YANG L F, GUO B, LI X, et al. Brain MRI features of methylmalonic acidemia in children: the relationship between neuropsychological scores and MRI findings[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13099.
- [14] 雷如意, 刘艳茹, 籍扬飞, 等. 晚发型甲基丙二酸血症 cbIC 型三例临床特点和基因分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 101-106.
- [15] LERNER-ELLIS J P, TIRONE J C, PAWELEK P D, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 93-100.
- [16] 鄂慧妹, 韩连书, 叶 军, 等. 甲基丙二酸血症 MMACHC 基因 c.482G>A 突变患者临床资料及随访分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(7): 581-585.
- [17] 于 玥, 凌诗颖, 帅瑞雪, 等. 720 例甲基丙二酸血症 MMACHC 基因 c.609G>A 突变患者临床特征及随访分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(4): 436-443.
- [18] 段晓慧, 郝 莹, 顾卫红, 等. 晚发型甲基丙二酸血症 cbIC 型家系快速诊断、治疗与随访[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(6): 411-418.
- [19] 赵玉英, 焉传祝, 亓法英, 等. 晚发型钴胺素 C 缺陷病临床及分子遗传学特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(11): 863-870.
- [20] WU L Y, AN H, LIU J, et al. Manic-depressive psychosis as the initial symptom in adult siblings with late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinemia, cobalamin C type [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(4): 492-494.
- [21] 李文杰, 魏超平, 吕金峰, 等. cbIC 型甲基丙二酸血症 23 例患儿临床及基因特点分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(6): 10-12, 21.
- [22] MOREL C F, LERNER-ELLIS J P, ROSENBLATT D S. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cbIC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(4): 315-321.