

视神经脊髓炎样起病的成人甲基丙二酸血症一例

李胜德 袁晶 刘鹏 崔丽英

【关键词】 视神经脊髓炎； 甲基丙二酸； 成年人； 病例报告

【Key words】 Neuromyelitis optica; Methylmalonic acid; Adult; Case reports

Adult methylmalonic acidemia presented as neuromyelitis optica: one case report

LI Sheng-de¹, YUAN Jing¹, LIU Peng¹, CUI Li-ying^{1,2}

¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcui@sina.com)

患者 男性, 26 岁, 因智力减退、小便失禁 3 个月、视力下降 1 个月, 伴双下肢麻木、无力 20 d, 于 2014 年 12 月 8 日入院。患者 3 个月前夜间突发反应迟钝、问话不答, 伴小便失禁、头晕、恶心。当地医院头部 MRI 检查显示脑萎缩; 脑电图呈轻度异常, 诊断为“抑郁症”、“病毒性脑炎”, 予抗抑郁药(具体方案不详)和地塞米松 20 mg/d 静脉滴注, 治疗 1 周, 症状仍逐渐加重。1 个月前出现视力下降、不能辨字伴反复呕吐。20 d 前出现双下肢麻木、无力, 排尿困难、尿频、尿急, 但智能较前明显好转。遂至我院就诊, 门诊以“视神经脊髓炎”收入院。患者自发病以来, 精神差、食欲下降、睡眠尚可、大便正常、体重无明显变化。既往史、个人史及家族史无特殊。

体格检查 患者体温 36.3 °C, 心率 92 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 113/71 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 语言流利, 对答切题, 时间和地点定向力稍差, 视力可数指但不能辨字, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 4 mm, 对光反射灵敏, 视野粗测无缺损; 右耳听力差, 气导信号大于骨导; 双上肢肌力 5 级, 双下肢近端 2 级、远端 0 级, 肌张力均正常; 双上肢腱反射引出、双下肢消失, 左侧掌颌反射阳性, 双侧 Babinski 征阳性。双侧踝关节轻度凹陷

性水肿。T₁₀ 水平以下深浅感觉和皮质觉均减退。跟-膝-胫试验、Romberg 征、步态姿势检查不配合。

诊断与治疗经过 实验室检查血尿便常规均未见明显异常, 血清乳酸脱氢酶(LDH) 43 U/L (0 ~ 250 U/L), γ -谷氨酰转氨酶(GGT) 水平 130 U/L (10 ~ 60 U/L), 血糖 7.90 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L), 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP) 3.68 mg/L (0 ~ 3 mg/L), 红细胞沉降率(ESR) 25 mm/h (0 ~ 15 mm/h), 丙氨酸转氨酶(ALT) 56 U/L (9 ~ 50 U/L), 肌酐(Cr) 44 μ mol/L (59 ~ 104 μ mol/L), 肌酸激酶(CK) 为 312 U/L (24 ~ 195 U/L)。感染四项[乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒螺旋体(TP)、人类免疫缺陷病毒(HIV)]、TORCH 10 项[弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 2)]均阴性。血浆乳酸为 3.68 mmol/L (0.40 ~ 2.00 mmol/L), 血浆氨为 47.60 μ mol/L (11 ~ 32 μ mol/L), 维生素 B₁₂ 为 341 pg/ml (180 ~ 914 pg/ml), 叶酸为 25.20 ng/ml (> 4 ng/ml), 血清同型半胱氨酸(Hcy) 228 μ mol/L (< 15 μ mol/L)。免疫学指标血清免疫固定电泳(IFE)、可提取性核抗原(ENA)、抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、自身免疫性抗体均呈阴性。血清水通道蛋白 4(AQP4)、视神经脊髓炎特异性自身抗体 NMO-IgG、抗神经节苷脂抗体 GM1、电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体和寡克隆区带(OB)均呈阴性。脑脊液检查 AQP4、NMO-IgG、GM1 和 VGKC 抗体均呈阴性, 寡克隆区带阳性; 细胞总数 3×10^6 /L, 蛋白定量 0.48 g/L (0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖水平 2.90 mmol/L (2.80 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物水平

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.014

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科 [李胜德, 袁晶, 刘鹏 (现在陕西省人民医院神经内科, 邮政编码: 710068), 崔丽英]; 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心 (崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcui@sina.com)

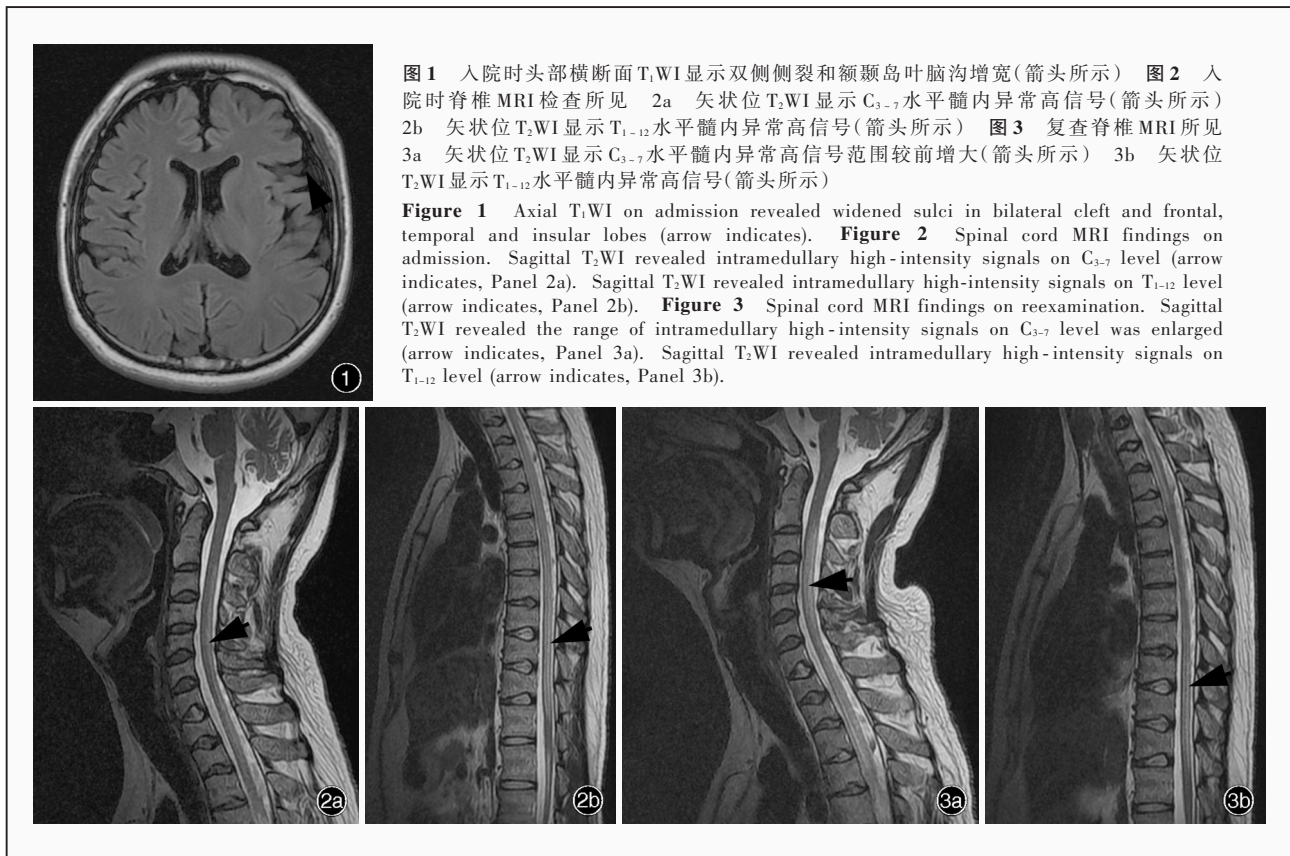


图1 入院时头部横断面T₁WI显示双侧侧裂和额颞岛叶脑沟增宽(箭头所示) 图2 入院时颈椎MRI检查所见 2a 矢状位T₂WI显示C₃₋₇水平髓内异常高信号(箭头所示) 2b 矢状位T₂WI显示T₁₋₁₂水平髓内异常高信号(箭头所示) 图3 复查颈椎MRI所见 3a 矢状位T₂WI显示C₃₋₇水平髓内异常高信号范围较前增大(箭头所示) 3b 矢状位T₂WI显示T₁₋₁₂水平髓内异常高信号(箭头所示)

Figure 1 Axial T₁WI on admission revealed widened sulci in bilateral cleft and frontal, temporal and insular lobes (arrow indicates). **Figure 2** Spinal cord MRI findings on admission. Sagittal T₂WI revealed intramedullary high-intensity signals on C₃₋₇ level (arrow indicates, Panel 2a). Sagittal T₂WI revealed intramedullary high-intensity signals on T₁₋₁₂ level (arrow indicates, Panel 2b). **Figure 3** Spinal cord MRI findings on reexamination. Sagittal T₂WI revealed the range of intramedullary high-intensity signals on C₃₋₇ level was enlarged (arrow indicates, Panel 3a). Sagittal T₂WI revealed intramedullary high-intensity signals on T₁₋₁₂ level (arrow indicates, Panel 3b).

122 mmol/L(120~132 mmol/L);细胞学无明显异常;髓鞘碱性蛋白(MBP)0.72 nmol/L(<0.55 nmol/L);细菌和真菌涂片、抗酸染色阴性。尿液有机酸检查甲基丙二酸0.40 μmol/L(基准值0.001 μmol/L)、甲基柠檬酸0.23 μmol/L(基准值0.028 μmol/L)、丙酮酸为0.15 μmol/L(基准值0.001 μmol/L);血液有机酸检查同型半胱氨酸为30.79 μmol/L[敏路思(北京)医学检验有限公司,5~20 μmol/L]、丙酰肉碱9.61 μmol/L(0~3.58 μmol/L)。头部MRI显示脑萎缩(图1),颈胸椎MRI显示C₃₋₇和T₁₋₁₂水平髓内异常信号(图2)。脑电图呈中度异常。肌电图呈四肢周围神经源性损害。脑干听觉诱发电位(BAEP)显示双侧中枢性损害。视觉诱发电位(VEP)呈双侧视觉通路损害。双下肢交感皮肤反应(SSR)异常。B超显示膀胱残留尿量增多。眼科检查双眼神经纤维层发薄,双眼未见明显色素改变。口腔科会诊不能诊断为干燥综合征(SS)。2014年12月16日予叶酸5 mg(3次/d×13 d)口服、甲钴胺1 mg(1次/d×4 d)或0.50 mg(1次/d×8 d)肌肉注射、腺苷钴胺0.50 mg(1次/d×8 d)肌肉注射、左卡尼汀1 g(3次/d×8 d)口服,双下肢症状逐渐好转,住院16 d,出院时视力无明显恢复,右下肢肌力4级、左下肢4级,目前仍

在恢复中,右侧感觉平面在T₁₂~L₁水平、左侧降至L₃水平,双下肢无水肿。复查头部和颈胸椎MRI显示脑萎缩;C₃₋₇水平髓内异常信号范围较前扩大(图3a),增强扫描略见斑片状强化;T₁₋₁₂水平髓内异常信号范围基本同前(图3b)。血清同型半胱氨酸74.40 μmol/L。1个月后随访,患者可独立行走,无大小便障碍。基因检测显示:MMAB;NM_052845;c.542C>T;p.Ala181Val;CDS7;Het;错义突变,未发现该位点致病性的相关文献报道,临床意义未明。

讨 论

甲基丙二酸血症(MMA)伴高同型半胱氨酸血症多见于胎儿或婴儿,多系统受累,病情较重;成人发病者罕见,症状多变,易误诊。该例患者甲基丙二酸血症诊断明确,为先天性有机酸代谢异常中最常见类型,是多种原因致体内甲基丙二酸蓄积的总称。遗传性甲基丙二酸血症包括甲基丙二酰辅酶A变位酶(MCM)基因mut缺陷及其辅酶维生素B₁₂代谢障碍,均为常染色体隐性遗传。Mut基因完全缺陷为mut⁰型、部分缺陷为mut⁻型。维生素B₁₂代谢障碍包括5种类型,其中2种为腺苷钴胺素(AdoCbl)合成缺陷即线粒体钴胺素还原酶(CblA)缺乏和线

粒体钴胺素腺苷转移酶(CblB)缺乏,3种为胞质和溶酶体钴胺素代谢异常所致腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成缺陷(CblC, CblD, CblF)。Mut⁰型、mut⁻型、CblA型和CblB型临床症状类似,仅表现为甲基丙二酸血症。CblC型、CblD型和CblF型患者生化特点为甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症。根据患者对维生素B₁₂的治疗反应,临床可以分为维生素B₁₂反应型和不反应型。反应型多为辅酶合成缺陷,包括CblA型、CblC型、CblD型、CblF型和约半数CblB型;不反应型多为mut基因缺陷。除上述遗传缺陷外,转钴胺素II缺陷、慢性胃肠疾病与肝胆疾病、长期素食、特殊药物治疗均可导致维生素B₁₂缺乏,引起甲基丙二酸血症。

该例患者为晚发型甲基丙二酸血症^[1],成年起病,亚急性病程,突出表现为视神经和脊髓受累,出现短暂性认知功能障碍和精神异常;血清和脑脊液AQP4阴性,脑脊液常规、生化、细胞学及感染和免疫学指标均无特殊。有机酸筛查甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平明显升高。二者升高可累及大脑皮质、脊髓、视神经和周围神经。病程初期表现为头晕、智力下降,伴小便失禁,头部MRI显示脑萎缩,可能是甲基丙二酸血症和高同型半胱氨酸血症的神经系统毒性所致^[2],同时甲硫氨酸缺乏可能导致核酸合成障碍;小便失禁考虑脊髓受累可能。病程中出现行走困难和视物模糊逐渐加重,病变部位累及视神经和脊髓,类似视神经脊髓炎发病。(1)首先考虑视神经脊髓炎,不支持点为认知功能障碍和精神异常较少见于视神经脊髓炎病程中^[3],血清和脑脊液AQP4均呈阴性^[4],而且轻度脑萎缩也无法用该病解释。(2)急性播散性脑脊髓炎(ADEM),多呈急性起病,常发生于感染、出疹、疫苗接种后,临床可表现为大脑弥漫性损害症状如意识障碍、精神异常、癫痫发作等,也有局灶性损害表现,以偏瘫、偏盲、视力障碍和共济失调多见,少数累及脑膜,有脑膜刺激征、呕吐等症状;累及锥体外系、脊髓等亦可出现相应症状,但该例患者病程演变不符,影像学检查未见颅内病灶。(3)既往诊断为“病毒性脑炎”和“抑郁症”,激素冲击治疗无效,病情加重至视力仅可数指和下肢麻木、无力。(4)自身免疫性疾病,如白塞病(BD)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征等均可累及视神经和脊髓,但该例患者缺乏自身免疫性疾病的其他表现,免疫学指标均呈阴性,亦为不支持点。基于上述诸多不支持点,需考虑临床少

见疾病,尤其该例患者为青年,病程中智能改变呈波动性,血清同型半胱氨酸水平明显升高,此时诊断方向宜调整为遗传代谢性疾病。有机酸筛查提示甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平明显升高,理论上可导致视神经和脊髓长节段受累;也可解释下肢腱反射消失和肌电图提示的周围神经受累^[5],二者均升高多为共同代谢通路受损所致,国人多为MMACHC基因导致CblC缺乏^[1],进而影响甲钴胺和腺苷钴胺形成,而二者为甲基丙二酸和同型半胱氨酸代谢反应的辅酶^[2,5]。该例患者基因检测未发现已知或疑似致病性突变,但不能排除钴胺素代谢共同通路受损所致可能性;疾病分型诊断依靠基因检测,现考虑该例患者分型未明。

因此,如果青年或成年人出现无法解释的神经系统症状,特别是认知功能障碍、精神异常和周围神经症状,治疗无效甚至加重时,应将甲基丙二酸血症列为鉴别诊断。筛查尿液甲基丙二酸和血清同型半胱氨酸水平,是鉴别甲基丙二酸血症的重要步骤^[6]。明确诊断和分型应依靠基因检测。但在实际工作中,实验室指标即可诊断甲基丙二酸血症,推荐羟钴胺、甲钴胺、腺苷钴胺、甜菜碱和叶酸联合治疗,可加用左旋肉碱^[7]。上述治疗措施均对晚发型和维生素B₁₂反应型甲基丙二酸血症患者有一定程度缓解,但总体预后不佳^[1,5]。

参 考 文 献

- [1] Wang F, Han LS. Progresses of diagnosis and therapy in methylmalonic academia. Lin Chuang Er Ke Za Zhi, 2008, 26: 724-727. [王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展. 临床儿科杂志, 2008, 26:724-727.]
- [2] Carrillo - Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type: I. Clinical presentations, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis, 2012, 35:91-102.
- [3] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol, 2007, 6:805-815.
- [4] Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. Brain Pathol, 2013, 23:661-683.
- [5] Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. J Inherit Metab Dis, 2011, 34:127-135.
- [6] Wang X, Sun W, Yang Y, Jia J, Li C. A clinical and gene analysis of late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, in China. J Neurol Sci, 2012, 318(1/2):155-159.
- [7] Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B₁₂ deficiency: methylcobalamine, Cyanocobalamine, Hydroxocobalamine? Clearing the confusion. Eur J Clin Nutr, 2015, 69:1-2.

(收稿日期:2015-09-13)