

文章编号:1003-2754(2018)12-0257-02

中图分类号:R591.42

短篇与个案报告

以精神行为异常为首发表现的继发性甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症 1 例报告

黄刚, 周鑫华, 邹雪琴, 吴晓牧

关键词: 精神行为异常; 继发性甲基丙二酸血症; 高同型半胱氨酸血症;

甲基丙二酸血症(MMA)合并高同型半胱氨酸血症(HHcy)是一种有机酸代谢异常的疾病,其分为遗传性和非遗传性,遗传性为常染色体隐性遗传,非遗传性多为维生素B₁₂缺乏所致,两者的临床表现非常相似,复杂多样常常引起多个系统或器官的病变。现报告1例我科诊断的由于维生素B₁₂严重缺乏以精神行为异常为首发表现的继发性MMA合并HHcy。

1 临床资料

患者,女,69岁,于2018年5月3日无任何诱因出现了头晕伴视物旋转、频繁呕吐,进食少,在当地医院住院,诊断为眩晕综合征,给与治疗(具体治疗不详),头晕、呕吐症状缓解出院,出院后患者逐渐出现了整天怀疑自己胃部有问题,甚至怀疑自己患有癌症,进食进一步减少,甚至出现厌食,情绪烦躁,睡眠差,失眠。又到当地医院就诊,考虑为抑郁状态,给与了帕罗西汀治疗,症状无改善,于2018年6月22日出现了发作性肢体抖动,感心慌,偶伴有下颌抖动,每次持续时间为0.5h~1h不等,发作频率从1次/d发展到4~5次/d,于2018年7月2日从我科门诊收入住院,患者有6y的胃炎的病史,饮食较差。入院体检:神志清楚,下颌轻微抖动,颈无抵抗,四肢肌张力正常,肌力5级,腱反射减弱,病理征阴性。脑电图可见各导联可见较多散在及短程中波幅的慢波,纤维胃镜检查提示非萎缩性胃炎,头磁共振提示多发性腔隙性脑梗死(2018年7月2日),血常规:红细胞 $2.39 \times 10^{12}/L \downarrow$ ($4.80 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$) 血红蛋白 $99 g/L \downarrow$ ($130 \sim 175 g/L$) 红细胞比积 $0.281 L/L \downarrow$ ($0.38 \sim 0.508 L/L$) 平均红细胞体积 $117.6 fL \uparrow$ ($80 \sim 100 fL$) 平均红细胞血红蛋白含量 $41.5 pg \uparrow$ ($26 \sim 32 pg$) 血乳酸脱氢酶 $304 IU/L \downarrow \uparrow$ 血钾 $3.0 mmol/L \downarrow$ ($3.5 \sim 5.3 mmol/L$) 钠 $131 mmol/L \downarrow$ ($137 \sim 147 mmol/L$) 氯 $94 mmol/L \downarrow$ ($99 \sim 100 mmol/L$), 血同型半胱氨酸(Hcy) $138.9 \mu mol/L \uparrow$ ($4.0 \sim 15.4 \mu mol/L$), 血维生素B₁₂ $< 83.00 pg/ml \downarrow$ ($201-804 pg/ml$) 叶酸正常 维生素A、B₁、B₂、B₆、C、E正常,尿有机酸检查:甲基丙二酸 $139.23 nmol/mg$. 肌酐 \uparrow ($0.20 \sim 3.60 nmol/mg$. 肌酐) 丙二酸 $1.10 nmol/mg$. 肌酐 \uparrow ($0 \sim 1.0 nmol/mg$. 肌酐) 甲基枸橼酸 $8.75 nmol/mg$. 肌酐($0-1.10 nmol/mg$. 肌酐)。患者于2018年7月4日,病情加重,出现了嗜睡,2018年7月5日夜间断出现一过性呼之不应当,无肢体抽搐、牙关紧闭,持续了20 min,神志恢复到昏睡状态,于2018年7月6日再次行头

磁共振检查提示(见图1):右额叶长T₁长T₂信号,DWI呈高信号,双尾状核、豆状核、苍白球、小脑半球多发对称性的长T₁长T₂,DWI呈高信号,考虑为代谢性脑病可能。基因检测:未检测到MMA突变基因,而检测到MTHFR基因C677T及A1298C突变。本患者诊断考虑为(1)维生素B₁₂缺乏所致的继发性MMA合并HHcy;(2)MTHFR基因缺陷;(3)周围神经病;(4)巨幼细胞性贫血。给与维生素B₁₂ 500 μg肌注Bid,叶酸5 mg口服Bid,7 d后症状恢复正常,复查血Hcy恢复正常,改为甲钴胺0.5 mg口服3次/d,于2018年7月15日出院,继续口服甲钴胺和叶酸,2018年8月16日电话随访,患者一切正常,症状无反复。

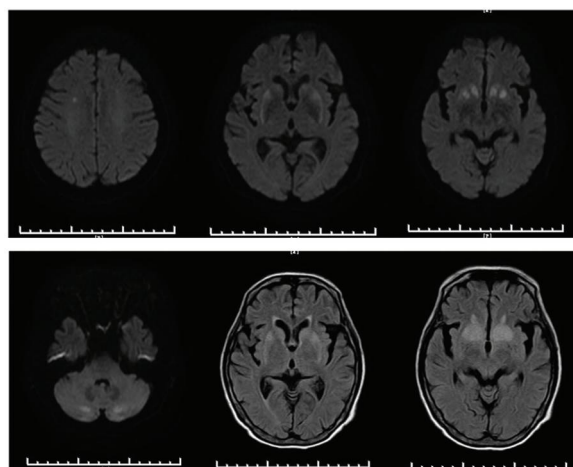


图1 头磁共振(A、B、C、D为DWI序列E、F为FLAIR序列)右额叶长T₁长T₂信号,DWI呈高信号,双尾状核、豆状核、苍白球、小脑半球多发对称性的长T₁长T₂,DWI呈高信号。

2 讨论

MMA合并HHcy是由于维生素B₁₂代谢异常所致的一种严重的多系统受损的代谢异常性疾病,其分为遗传性和非遗传性,遗传性为先天性维生素B₁₂代谢缺陷病,分为cblC型、

收稿日期:2018-11-13;修订日期:2018-12-28

作者单位:(江西省人民医院神经内科,江西 南昌 330006)

通讯作者:吴晓牧,E-mail:wuxm79@163.com

cbID 型、cbIF 型和 cbIJ 型,我国最常见是 cbIC 型,是由于 MMACHC 基因的突变所致,该疾病的生化标志物是血浆、尿液中的甲基丙二酸升高和血浆中的总 Hcy 升高,非遗传性为继发性的,主要由于摄入不足、吸收不良、需求量增加、特殊药物治疗等导致维生素 B₁₂ 缺乏所致,又称维生素 B₁₂ 缺乏病。维生素 B₁₂ 缺乏之所以会引起 Hcy 及甲基丙二酸升高,主要是由于维生素 B₁₂ 参与了这两种代谢产物清除途径,Hcy 通过两种主要途径代谢^[1]: (1) 甲基化途径 (2) 转硫途径。在甲基化的途径中维生素 B₁₂ 和叶酸起到非常重要的作用,因此,叶酸和维生素 B₁₂ 的缺乏会影响 Hcy 的正常代谢。甲基丙二酸的代谢需要通过线粒体酶转化为甲基丙二酰辅酶 A,然后转化为琥珀酰辅酶 A,所述线粒体酶起作用需要腺苷钴胺素形式的维生素 B₁₂,不需要叶酸,因此,血浆和尿液中甲基丙二酸的含量仅在维生素 B₁₂ 缺乏时上升,但在叶酸缺乏时不上升。与 Hcy 一样,甲基丙二酸水平随维生素 B₁₂ 缺乏程度不断变化,总的来说,血浆维生素 B₁₂ 和甲基丙二酸之间存在负相关^[2]。有研究^[3]证实血清维生素 B₁₂ < 150 pmol/L 时,90% 患者会出现甲基丙二酸增高。因此,维生素 B₁₂ 缺乏可以导致 MMA 合 HHcy。

维生素 B₁₂ 是重要的辅酶,其缺乏可以导致血液系统、神经系统及代谢等损害,引起与 HHcy、恶性贫血、MMA、血管性痴呆、抑郁症、阿尔茨海默病等疾病,其中引起精神异常、抑郁症比较少见,本患者以精神行为异常为首表现,主要表现为妄想症和厌食症,并还误诊为抑郁状态并给予了抗抑郁治疗,但是效果不好,病情进一步发展加重,最后考虑是由于维生素 B₁₂ 缺乏及高甲基丙二酸所致,因为维生素 B₁₂ 参与血液系统中的红细胞发育和成熟,确保脑神经细胞的氧供应、维持中枢周围髓鞘神经的正常代谢、保持神经纤维的完整性,使脑功能维持在正常状态。维生素 B₁₂ 缺乏,可能出现精神异常、抑郁症的表现。另外,有文献报道 MMA 能引起精神症状,2015 年 Liu 等^[4]报告了 1 例以厌食症和妄想症为最初症状的迟发性 cbIC 的患者,2017 年 Wu 等^[5]报道了一对以躁狂性抑郁为首表现并基因证实为晚发型 cbIC 的兄弟患者,因此 MMA 也会引起精神症状及抑郁症的表现,但是比较少见。

维生素 B₁₂ 缺乏所致的继发性 MMA 合并 HHcy 国内期刊报道的比较少,多为母亲维生素 B₁₂ 缺乏影响了婴幼儿,而老年人发病更少,虽然据统计老年人维生素 B₁₂ 不足非常普遍,有研究^[6,7]显示维生素 B₁₂ 水平常常是随着年龄增长而降低,这在老年人中更为常见,因为老年人消化功能减退,再加上不合理节食,导致维生素 B₁₂ 摄入吸收障碍,另外,慢性胃肠与肝胆疾病、长期使用二甲双胍降糖等也会导致维生素 B₁₂ 缺乏。本患者血清维生素 B₁₂ 极低,推测可能是患者长期饮食较差,由于眩晕导致频繁呕吐影响进食,可能出现维生素 B₁₂ 缺乏,表现为妄想症和厌食症,导致了患者饮食更差,导致血清的维生素 B₁₂ 浓度进一步下降,病情进一步加重,表现为精神行为异常,甚至神志不清,头磁共振显示为双侧尾

状核和苍白球受累,脑电图异常,血清中的 Hcy 及尿甲基丙二酸、甲基枸橼酸明显升高,巨幼细胞性贫血,基因检测没有发现遗传性甲基丙二酸血症的相关基因,而只提示 MTHFR 基因 C677T 及 A1298C 突变。因此,本患者诊断考虑为维生素 B₁₂ 缺乏所致的继发性 MMA 并 HHcy。MTHFR 基因编码亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR),该基因的多态性导致 MTHFR 不耐热,活动减少,活动的减少可能会减少 5-甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 的浓度,并最终提升 Hcy 水平^[1],因此, MTHFR 基因的多态性主要影响了 Hcy 的代谢而不影响甲基丙二酸代谢,本病 Hcy 升高考虑是 MTHFR 基因多态性和维生素 B₁₂ 缺乏共同结果。

维生素 B₁₂ 缺乏所致 MMA 合并 HHcy 的治疗主要是给予大剂量维生素 B₁₂,能够快速降低甲基丙二酸和 Hcy,改善症状,本患者使用了 7 d 大剂量的维生素 B₁₂ 及叶酸后,症状明显改善,同型半胱氨酸恢复到正常水平,以后给予了甲钴胺及叶酸口服,患者目前症状无反复。

综上,患有维生素 B₁₂ 缺乏所致的 MMA 合并 HHcy 成人患者少见,由于各种各样的症状,早期诊断具有挑战性,正确的诊断很重要,因为及时治疗通常可以改善临床,当具有高血清同型半胱氨酸水平的成人患者 (尤其有摄入不足、吸收不良、使用二甲双胍治疗病史的患者) 出现神经精神症状时,常见的神经系统疾病无法解释,需要考虑继发性的 MMA 合并 HHcy,但是还需要与迟发性 cbIC 病相鉴别。

[参考文献]

- [1] Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B₁₂ deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China[J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(3): 147-153.
- [2] Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B₁₂ status and for monitoring the efficacy of intervention strategies[J]. Food Nutr Bull, 2008, 29(2 Suppl): S52-S63.
- [3] Meertens L, Díaz N, Solano L, et al. Serum homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in venezuelan elderly[J]. Arch Latinoam Nutr, 2007, 57(1): 26-32.
- [4] Liu YR, Ji YF, Wang YL, et al. Clinical analysis of late-onset methylmalonic acidemia and homocystinuria, cbIC type with a neuropsychiatric presentation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(4): 472-475.
- [5] Liu YR, Ji YF, Wang YL, 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 (Engl), 2017, 130(4): 492-494.
- [6] Barnabé A, Aléssio AC, Bittar LF, et al. Folate, vitamin B₁₂ and Homocysteine status in the post-folate fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center[J]. Nutr J, 2015, 14: 19.
- [7] 冯晓婷. 维生素 B₁₂ 缺乏与相关疾病的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(1): 96-99.