

先天代谢病代谢危象的急诊识别和处理

首都医科大学附属北京儿童医院
高恒淼

病例1

- 女，4岁，2011-5-12，9:30就诊
 - 因嗜睡1天就诊，呕吐1次，不发热
 - 平素不喝奶，病前曾喝奶约200ml，未过保质期
 - 查体：嗜睡，呼吸略显深大，脉搏有力、四肢稍凉，CRT 3s，心肺腹、神经系统无异常
-

病例1

- 血气: pH 7.24, BE -15.8mmol/L, Lac 3.4mmol/L, Glu 3.5mmol/L
 - 血氨: 89mmol/L
 - 血常规、尿常规、血生化、毒物筛查: 无明显异常
 - 初步诊断: 嗜睡呕吐待查: 代酸; 先天性代谢病?
 - 纠酸禁食后意识好转, 继续补液后嗜睡消失
 - 尿筛查和血串联质谱
 - 19日: 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏?
-

病例2

- 患儿女，7月，因黄疸15天、腹胀、呕吐4天于2010-8-4，17:20就诊
 - 外院
 - 肝脏B超示肝大
 - 肝炎病毒均阴性
 - 查体：意识模糊，反应弱，全身皮肤黄染，心肺无异常，肝肋下5cm，脾未及。
 - 血气：pH 7.21，BE -18.5mmol/L, Glu 2.8mmol/L, Lac 2.5mmol/L
-

病例2

- 血生化: AST 1680IU/L, ALT 2541IU/L, TBil 283.5 μ mmol/L, DBil 116.4 μ mmol/L
 - 血氨: 107.6 μ mmol/L
 - 初步诊断: 急性肝衰竭、肝性脑病: 先天代谢病?
 - 尿筛查和血串联质谱
 - 拒绝住院, 在急救室予保肝、禁食、补液、左卡尼汀等治疗 2天后回当地
 - 大约1月后
 - 患儿已死亡
 - 中链乙酰辅酶A脱氢酶缺乏?
-

病例3

- 男，1岁10月
 - 2011-3-27，2:10至我院内科急诊
 - 主诉：发热1天、呕吐2次，抽搐1次。
 - 1:20于当地医院予安定4mg静注后抽搐停止，入睡
 - 2:10：到内科急诊后，值班医生立刻查看：
 - 似处于睡眠状态
 - 呼吸平稳
 - 面色红润
-

病例3

- 2:48: 就诊过程中突然呼吸心跳停止，开始CPR
 - 2:51:
 - 血糖：低于血糖仪低限
 - 静脉血血气：pH 7.242，PCO₂ 49.6mmHg，PO₂ 38mmHg，BE-6mmol/L
 - 2:52~3:08: 持续心肺复苏；反复静脉注射10%GS；持续静滴葡萄糖；监测血糖
 - 3:15: 复查血糖8.1mmol/L；继续心肺复苏
-

病例3

- 5:15, 家长表示接受患儿死亡, 停止抢救
 - 2010年5~7月因发育迟缓就诊于我院神经科:
 - 血生化、乳酸: 大致正常
 - 血氨: 65 μ mmol/L
 - MRI: 脑沟著明, 额颞顶蛛网膜下腔略宽
 - OT、PT指导; 左卡尼汀、五维赖氨酸口服
 - 死亡讨论意见: 最大可能为先天代谢病
-

先天性代谢疾病-定义

- 先天性代谢病（**inborn errors of metabolism, IEM**），也称遗传性代谢病（**inherited metabolic diseases**）
 - 因基因缺陷导致其编码的酶类缺乏或异常
 - 代谢底物不能按正常途径进行代谢
 - 有毒的中间代谢产物聚积：血氨、有机酸.....
 - 正常的代谢产物减少：葡萄糖.....
 - 多为单基因隐性遗传
-

先天性代谢疾病-概况

- 是一组疾病，已知超过**1000**种
- 单一病种发病率低
- 总发病率约为**1:4000~1:5000**
- 重病患儿中发病率更高

- 上海复旦大学儿童医院: 1.95%

Weihua Sun et al. Clinica Chimica Acta 412 (2011) 1270–1274

- Sainte-Justine Hospital, Montreal, Canada: 2.2%

Philippe Jouvét, et al. Eur J Pediatr (2007) 166:461–465

- 医生认识不足，不清楚其表现和如何诊断
-

先天性代谢疾病-分类

Table 1 - Clinical classification of inborn errors of metabolism⁵

| | |
|------------|--|
| Category 1 | Involving a functional system |
| Category 2 | Affecting metabolic pathways common to a great number of cells or organs |
| Group 1 | Defects in the synthesis or catabolism of complex molecules |
| Group 2 | Defects in the intermediary metabolism |
| Group 3 | Deficiencies in energy production or utilization |

先天性代谢疾病-分类

Disorders of protein metabolism

- Amino acidopathies
- Organic acidopathies
- Urea cycle defects

Disorders of carbohydrate metabolism

- Carbohydrate intolerance disorders
- Glycogen storage disorders
- Disorders of gluconeogenesis and glycogenolysis

Fatty acid oxidation defects

Lysosomal storage disorders

Mitochondrial disorders

Peroxisomal disorders

先天性代谢疾病-分类

□ Disorders that result in toxic accumulation

- Disorders of protein metabolism
- Disorders of carbohydrate intolerance
- Lysosomal storage disorders

□ Disorders of energy production, utilization

- Fatty acid oxidation defects
 - Disorders of carbohydrate utilization, production
 - Mitochondrial disorders
 - Peroxisomal disorders
-

先天性代谢疾病-概况

- 发病时间：任何年龄，新生儿、婴幼儿更多见
 - 影响因素：毒物积累或能量缺乏的程度
 - 临床表现：缺乏特异性表现
 - 病死率：发病越早，病情越重，病死率越高
-

先天性代谢疾病-临床表现

- ❑ **IEMs can affect any organ system and usually do affect multiple organ systems**
 - ❑ **Manifestations vary from those of acute life-threatening disease to subacute progressive degenerative disorder**
 - ❑ **Progression may be unrelenting with**
 - Insidious with slow degeneration over decades
 - Episodic with intermittent decompensations and asymptomatic intervals
 - Rapid life-threatening deterioration over hours, days or weeks-**metabolic crisis**
-

先天性代谢疾病-代谢危象

□ **Metabolic crisis is caused by**

- Energy deprivation: low blood sugar
- Cellular Intoxication: build-up of toxic substances in the blood
- Mixture of the two

□ **Metabolic crises happen more often in people with**

- Defects of glucose homeostasis (20)
 - Defects of amino acids (10)
 - Defects of fatty acid oxidation (20)
 - Defects of or organic acids (20)
 - Defects of Peroxisomes
 - Others
-

先天性代谢疾病-代谢危象

- **They are often triggered by things like**
 - Illness or infection
 - Going without food for a long time
 - In some cases, heavy exercise.
 - **Common symptoms of a metabolic crisis are**
 - Poor appetite, nausea, vomiting, diarrhea
 - Extreme sleepiness, irritable mood and behavior changes
 - If not treated, breathing problems, seizures, coma, and sometimes even death can occur in a few hours
-

先天性代谢疾病代谢危象-诊断

- 关键是要考虑到先天代谢病可能
 - 代谢危象的常见表现
 - 提示先天代谢病的辅助检查
 - 先天代谢病的筛查和确诊检查
 - 在除外其他疾病后应考虑IEM
 - 不需记住各种物质的代谢途径
 - 不需记住各种代谢中的酶类的名字
-

先天性代谢疾病代谢危象-诊断

□ 提示可能为IEM的症状:

- 平时貌似健康，突然发病，迅速恶化，在几个小时到几周内出现危及生命的严重情况
 - 惊厥伴/不伴肌张力减低，特别是难以控制的惊厥
 - 有特殊的异常气味
-

先天性代谢疾病代谢危象-诊断

- 出现下列情况，特别是与前述症状同时存在时，强烈提示IEM可能：
 - 持续或反复呕吐
 - 生长发育迟缓
 - 呼吸暂停、呼吸减慢或呼吸窘迫
 - 黄疸或肝脏肿大
 - 嗜睡或昏迷（特别是反复出现）
 - 家族中，特别是兄弟姐妹中有不明原因的新生儿、婴幼儿死亡史；或有相似疾病患者
 - 父母为近亲结婚
-

先天性代谢疾病代谢危象-诊断

□ 化实验室检查

- 血气分析
- 血糖
- 血乳酸、丙酮酸
- 血氨
- 肝功能

□ 影像

- MRI或CT: 脑部对称性异常
-

先天性代谢疾病代谢危象-诊断

□ 筛查: 阴性不能除外

- 尿筛查: 有机酸

- 干血片串联质谱: 氨基酸和乙酰肉碱

□ 特异性诊断

- 组织活检或尸检: 肝、肌肉、脑、骨髓

- 皮肤活检成纤维细胞培养测定酶活性

- 基因诊断

先天性代谢疾病代谢危象-治疗

□ 治疗原则

- 减少代谢的前体物质
 - 提供充足的热量和液体
 - 清除有毒的代谢产物
 - 提供代谢的辅助因子
-

先天性代谢疾病代谢危象-治疗

- 如病情不稳定：ABCs
 - 纠正急性代谢失偿
 - 补充不足：低血糖、代酸、脱水等
 - 促进毒性代谢产物排泄
 - 药物
 - 左卡尼汀、甘氨酸可促进有机酸排泄
 - 醋乙酸苯酯、苯甲酸钠、丁酸苯酯促进氨排泄
 - 血液净化：氨、有机酸等
-

先天性代谢疾病代谢危象-治疗

- 适当禁食：暂停摄入蛋白质、碳水化合物
 - 大剂量维生素：VitB1、B2、B12、B6、叶酸、生物素
 - 保证液体、热量摄入（葡萄糖）
 - 诊断后提供特异治疗
-

先天性代谢疾病代谢危象-小结

- 发病率约为1:4000~1:5000，重病患者约2%
 - 发病机制：有毒产物堆积、能量产生减少
 - 临床表现：貌似健康，突然恶化；食欲减退、呕吐、腹泻、嗜睡、昏迷、抽搐、呼吸改变，甚至猝死
 - 辅助检查线索：
 - 低血糖
 - 高AG代酸：乳酸、丙酮酸
 - 血氨增高
 - 诊断：尿筛查、干血片串联质谱
 - 治疗：
 - ABCs
 - 纠正低血糖、酸碱平衡紊乱
 - 清除有毒代谢产物
-

THANKS
FOR YOUR ATTENTION!
