

4-羟基丁酸尿症 2 例

包新华, 王爽, 熊晖, 吴晔, 杨艳玲, 秦炯, 吴希如
(北京大学第一医院 儿科, 北京 100034)

Two Cases of 4-Hydroxybutyric Aciduria

BAO Xin-hua, WANG Shuang, XIONG Hui, WU Ye, YANG Yan-ling, QIN Jiong, WU Xi-ru

关键词: 4-羟基丁酸尿症; 苍白球病变; 智力运动发育落后

中图分类号: R725.8 文献标识码: C 文章编号: 1003-515X(2010)08-0616-02

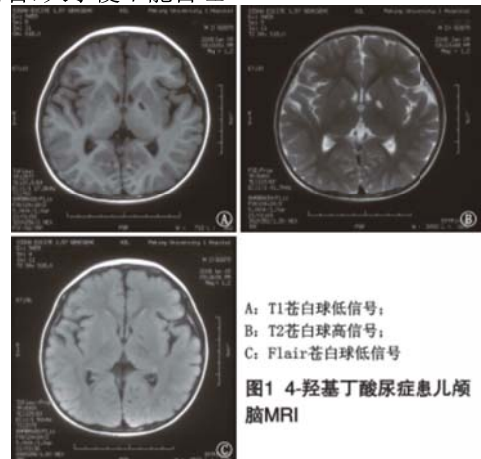
4-羟基丁酸尿症也称为琥珀酸半醛脱氢酶缺乏症, 为神经递质 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 代谢异常性疾病, 临床少见。现将本院儿科诊断的 2 例患儿的临床特征报告如下。

1 临床资料

例 1, 男, 2 岁 5 个月, 因间断发热伴运动倒退 3 个月入院。3 个月前患儿出现发热, 体温 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 不伴意识障碍, 头痛、呕吐, 2~3 d 出现走路不稳、易摔, 渐不能独走、独坐, 不能翻身, 同时肢体不自主运动增多, 头扭动, 上肢拍打身体, 睡眠时动作消失。予苯海索及其他康复治疗, 不自主运动渐消失, 可翻身、独坐、扶走。2 个月前患儿再次发热 1 d, 又出现运动障碍, 不能独坐, 扶走不稳。患儿足月产, 剖宫产, 生后有缺氧, 面色发绀。智力运动发育落后, 7 个月会坐, 1 岁 6 个月会走, 2 岁 4 个月开始说“妈、爸”, 家族史阴性。查体: 精神可, 头围 49 cm, 肌力 V 级, 肌张力减低, 意向性震颤+, 双膝腱反射弱, 病理征及脑膜刺激征阴性。辅助检查: 肝肾功能、血糖、 HCO_3^- 、阴离子间隙、血氨、铜蓝蛋白无异常, 乳酸稍高 ($3.3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。EEG、肌电图、视听诱发电位正常。颅脑 MRI 示双苍白球 T1 低信号, T2 高信号, Flair 低信号, 见图 1。尿氨基酸有机酸分析示 4-羟基丁酸显著增高, 达 $16.49\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常值为 0), 血串联质谱分析未发现氨基酸、有机酸和脂肪酸代谢异常。诊断为 4-羟基丁酸尿症。予左旋肉碱、辅酶 Q_{10} 治疗, 病情逐渐恢复, 起病至今 8 个月, 现患儿可独走 4、5 步, 牵手行走 300~400 m, 能听懂语言, 但语言发育仍差, 仅会 2 个字语言如“不饿”、“妈妈”, 用手势表达需要, 无惊厥。期间曾有过 2 次发热, 无再次运动倒退, 但发育进步速度减缓。复查尿 4-羟基丁酸降至 $10.99\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

例 2, 男, 2 岁 1 个月, 因惊厥发作、姿势异常 2 周, 动作增多 1 周入院。患儿发病前曾发热、咳嗽, 2 周前出现发作性双眼向左斜视, 头向左侧扭转, 站立原地逆时针旋转, 抱起时头后仰, 双眼上翻, 持续 4~5 min, 缓解后入睡, 每日 3、4 次。发作间期步态不稳, 行走困难。11 d 前患儿出现双上肢内收内旋, 肘关节伸直, 双下肢僵硬、内

旋, 持续 3~4 min 缓解, 此症状仅发生于清醒期。病情逐渐加重, 1 周前全身瘫软, 不能竖头, 不能翻身, 肢体动作增多, 伸舌频繁, 不会吸奶, 不会咀嚼, 对外界指令无反应。患儿第 1 胎, 第 1 产, 生后哭声微弱。智力运动发育落后, 4 个月会抬头, 8 个月会翻身, 1 岁会坐, 1.5 岁会走路, 2 岁说“爸爸、妈妈”。家族史阴性。查体: 仰卧位, 四肢不自主动作增多, 伴张口发“啊、啊”声, 不能竖头, 不能独坐, 头围 47 cm, 右下肢肌力弱于左侧, 肌张力低下, 腹壁反射、提睾反射未引出, 膝反射对称引出, 病理征、脑膜刺激征阴性。辅助检查: 肝肾功能、血糖、 HCO_3^- 、阴离子间隙、血氨、铜蓝蛋白无异常, 乳酸稍高 ($3.2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。3 次脑脊液检查, 1 次正常, 2 次蛋白轻度增高 (分别为 $0.50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.68\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。腹部 B 超正常, 药物睡眠状态下 EEG 无异常, 头颅 CT 示苍白球区低密度, MRI 示双侧苍白球 T1 低信号, T2 高信号。尿代谢检查示尿 4-羟基丁酸显著增高, 达 $52.19\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 诊断为 4-羟基丁酸尿症。住院期间患儿发热、烦躁、哭闹, 动作增多, 阵发性肌张力增高, 反复抽搐, 予氟啶噻醇、苯海索、甲钴胺、左旋肉碱、苯巴比妥治疗。诊断明确后自动出院。发病至今 1 a 7 个月, 现患儿仅用苯巴比妥抗癫痫治疗, 未用其他药物, 目前抽搐每日 5~7 次, 智力、运动差, 不会翻身, 不会独坐, 无语言, 大小便不能自理。



A: T1苍白球低信号;
B: T2苍白球高信号;
C: Flair苍白球低信号
图 1 4-羟基丁酸尿症患儿颅脑 MRI

2 讨论

4-羟基丁酸尿症为常染色体隐性遗传性疾病, 是由琥珀酸半醛脱氢酶缺乏所致, 其致病基因 *Aldh5A1* 位于

6p22。琥珀酸半醛脱氢酶参与了 GABA 的代谢过程,首先 GABA 在 GABA 转氨酶的作用下,形成琥珀酸半醛,然后在琥珀酸半醛脱氢酶的作用下形成琥珀酸,参与三羧酸循环。琥珀酸半醛脱氢酶缺乏时,琥珀酸半醛经旁路形成 4-羟基丁酸,血、尿、脑脊液中 4-羟基丁酸显著增多,过量的 4-羟基丁酸对神经系统产生毒性作用。本病主要的临床特征:(1)运动发育落后;(2)语言功能障碍,为本病非常突出的问题;(3)肌张力低下;(4)轻度至中度智力低下;(5)惊厥,约 50% 患者存在惊厥,EEG 可有背景活动减慢及□样放电;(6)反射减弱或消失;(7)共济失调;(8)行为问题,如孤独症样表现,年长儿往往存在焦虑、幻觉;(9)运动过度;(10)新生儿期问题,约 13% 患儿存在早产、吸吮无力,呼吸困难等问题^[1-3]。此 2 例患儿的临床表现与之非常相符,都存在新生儿期的问题,有智力运动与语言发育的落后,均在 2 岁后起病,并以发热为诱因,起病后运动功能显著倒退,出现不自主运动和肌张力不全的锥体外系症状,其中 1 例共济失调,另 1 例有惊厥发作,均存在肌张力低下,1 例反射减弱。2 例患儿发病期均无代谢紊乱,如酸中毒、低血糖、高血氨等,这也是本病的共同特征^[3]。另外,2 例患儿颅脑影像学改变非常一致,均为局限性的苍白球病变,而苍白球病变是本病最常见的影像学改变,Pearl 等^[4]诊断的 5 例患儿均有此影像学异常,除此之外,部分患者还可见到大脑与小脑蚓部萎缩,皮质下白质、齿状核、脑干病变^[1-2]。因此,双侧对称性的苍白球病变是本病的另一个突出特征,可以作为 4-羟基丁酸尿症诊断的重要提示。

尿 4-羟基丁酸增高是琥珀酸半醛脱氢酶缺乏的特异性指标,为本病诊断的重要依据,外周血白细胞中琥珀酸半醛脱氢酶活性降低及 Aldh5A1 基因突变可进一步确诊本病。羊水中 4-羟基丁酸水平、绒毛细胞中酶活性测定及基因突变分析已用于本病的产前诊断。氨基己酸作为 GABA 转氨酶抑制剂,已广泛地应用于本病的治疗,可减少 4-羟基丁酸的产生,但仅部分病例有效^[2]。惊厥的治疗可选卡马西平、拉莫三嗪等,由于丙戊酸有可能抑制残余酶的活性,不推荐使用。生酮饮食对动物模型有效,使其在惊厥、运动功能等方面有所改善^[1-2]。本病为缓慢进展或静止性脑病,大部分患者病情稳定,随年龄增长,语言、步态有所改善,但 10% 患者病情进展,出现锥体外系表现,如肌张力不全、舞蹈手足徐动、肌阵挛等。成年患者往往存在突出的语言与精神问题如焦虑、注意力不集中、视听幻觉等^[3]。

参考文献:

- [1] Lee WT, Weng WC, Peng SF, et al. Neuroimaging findings in children with paediatric neurotransmitter diseases [J]. *J Inher Metab Dis*, 2009, 32 (3): 361 - 370.
- [2] Pearl PL, Gibson KM, Cortez MA, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Lessons from mice and men [J]. *J Inher Metab Dis*, 2009, 32 (3): 343 - 352.
- [3] Crutchfield SR, Haas RH, Nyhan WL, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Phenotype evolution in an adolescent patient at 20-year follow-up [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50 (11): 880 - 881.
- [4] Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency [J]. *Neurology*, 2003, 60 (5): 1413 - 1417.

(收稿日期: 2010-02-03)

(本文编辑: 周二强)

《实用儿科临床杂志》关于参考文献的规定

论文(包括病例报告)均应有参考文献,且引文应充分。其中近 3 a 国外期刊、统计源或中文核心期刊刊出的文献应占 70% 以上。尽量引用相关数据库中的中外文献,少引用教科书,勿引用非公开发行的书刊资料。论著类论文参考文献在 15 条以上,综述类论文参考文献在 20 条以上,短篇报道在 8 条以上。须附参考文献首页复印件。参考文献著录格式采用顺序编码制即温哥华格式,按照参考文献在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字和方括号在相应处右上角依次标注(如^[1])。参考文献的作者不超过 3 位者全部引出,超过 3 位者仅列出前 3 位,并加“等”(中文)或“et al”(英文)。国内外作者均为姓在前,名在后;外文作者的姓首字母大写,但拉丁文姓字母均大写;名用大写,但应缩写,不加缩写点。外文刊名均采用斜体,以《中外医药期刊缩写名手册》中的格式为准;中文刊名用全名。每条参考文献均需著录起止页码。参考文献按引用的先后顺序标注于文末,例如:[1] 李双杰. 肝炎病毒感染与心肌病 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24 (13): 968 - 970. [2] 杨思源. 小儿心脏病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 125 - 161. [3] Kaiser J. Putting the fingers on gene repair [J]. *Science*, 2005, 310 (5756): 1894 - 1896. [4] Herring JA. Tachdjian's pediatric orthopedics [M]. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002: 1561 - 1565. [5] 王明亮. 关于中国学术期刊标准化数据库系统工程的进展 [EB/OL]. <http://www.cajcd.edu.cn/pub/wml.txt/980810-2.html>, 1998-08-16/1998-10-04. 析出文献著录格式,例如:[6] 陈国华, 方建培. 幼年型类风湿关节炎 [M]//李文益, 陈述权. 小儿内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 838 - 842. [7] Howard ER. Biliary atresia: Etiology management and complications [M]//Howard ER, Stringer MD, Colombani PM, et al. Surgery of the liver, bile ducts and Pancreas in Children. 2nd ed. London: Arnold Publishers, 2002: 103 - 182.