

# 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病

邓小鹿 尹飞 向秋莲 刘沉涛 彭镜

(中南大学湘雅医院儿科,湖南长沙 410008)

**[摘要]** 琥珀酸半醛脱氢酶(SSADH)缺陷病是一种少见的常染色体隐性遗传病。本研究总结3例SSADH缺陷病患儿的临床资料并复习相关文献。3例患儿均为婴幼儿,主要表现为智力运动、语言发育落后,抽搐和肌张力低下。3例患儿脑电图均表现异常;2例脑MRI检查异常,表现为大脑脚对称性长T2高信号和基底节损害;3例尿液的气相色谱-质谱(GC-MS)分析均显示4-羟基丁酸增高,根据临床表现及尿液GC-MS分析确诊为SSADH缺陷病。对不明原因发育迟缓、智力运动障碍和癫痫的患儿应早期进行尿液有机酸分析,对明确诊断具有重要意义。

[中国当代儿科杂志,2011,13(9):740-742]

**[关键词]** 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病;4-羟基丁酸;儿童

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)09-0740-03

## Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

DENG Xiao-Lu, YIN Fei, XIANG Qiu-Lian, LIU Chen-Tao, PENG Jing. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Peng J, Email: pengjing4346@163.com)

**Abstract:** Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency is a rare autosomal recessive disorder. This paper reports three cases of SSADH deficiency in infants. The infants developed the symptoms including developmental delay, intellectual disability, hypotonia, hyporeflexia and seizures. The electroencephalogram (EEG) showed background slowing and focal spike discharges in all of 3 patients. Head magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated abnormalities in 2 patients, including basal ganglia damage and increased T2-weighted signal in bilateral cerebral peduncles. Urinary organic acid analysis with gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) revealed increased levels of 4-hydroxybutyrate (GHB) in 3 patients. SSADH deficiency was definitely diagnosed based on the clinical manifestations and the results of urinary organic acid analysis in the 3 children. It was concluded that early urine organic acid analysis is essential for children presenting with mental retardation, neuropsychiatric disturbance or epilepsy of unknown etiology.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):740-742]

**Key words:** Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency; 4-hydroxybutyrate; Child

## 1 概述

琥珀酸半醛脱氢酶(succinic semialdehyde dehydrogenase, SSADH)缺陷病是儿童 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)代谢性疾病中最常见的一种。1981年由Jakobs首次报告,为一种少见的常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>,至2009年全世界共报告400余例<sup>[2]</sup>,国内2例<sup>[3-4]</sup>。致病基因ALDH5A1定位于6p22<sup>[5]</sup>,40%的病例存在父母近亲婚配现象。

### 1.1 发病机制

正常生理状态下,脑内主要的抑制性神经递质GABA在GABA转氨酶作用下降解成琥珀酸半醛,

然后经SSADH催化进一步代谢形成琥珀酸进入三羧酸循环。当SSADH活性下降,琥珀酸半醛则通过琥珀酸半醛还原酶生成4-羟基丁酸(GHB),造成GHB在尿液、血清、脑脊液中大量蓄积,故本病又称4-羟基丁酸尿症。目前认为GHB和GABA均参与了SSADH缺陷病的病理过程,发病机制涉及胶质细胞神经末梢的谷氨酸-谷氨酰胺循环的失衡。本病最显著的特点是既存在神经递质GABA的代谢障碍,蓄积的产物GHB又具有神经毒性,影响包括GABA、多巴胺、血清素、乙酰胆碱在内的多个神经递质系统。

### 1.2 临床表现

SSADH缺陷病主要在婴幼儿期起病,平均发病

[收稿日期]2011-03-02;[修回日期]2011-04-18

[作者简介]邓小鹿,女,博士研究生。

[通信作者]彭镜,主治医师。

年龄为11个月(0~44个月)<sup>[2]</sup>。Pearl等<sup>[6]</sup>对70例SSADH缺陷病的分析显示,常见的症状(按频率由高到低依次排列)为发育延迟、智力障碍、肌张力低下、行为异常、癫痫、共济失调和反射减退,其中语言发育落后最为突出。新生儿期的症状包括呼吸困难、嗜睡和喂养困难。年长儿常表现为行为异常和精神障碍如过度活跃、焦虑、睡眠障碍和攻击行为,可能与多巴胺和血清素代谢异常有关。半数患儿存在癫痫表现,最常见强直阵挛发作,其次为非典型失神发作和肌阵挛发作<sup>[7]</sup>。45%的患儿存在睡眠紊乱,主要表现为白天嗜睡,入睡或维持睡眠困难,脑电图显示浅睡眠增加和快速动眼期缩短<sup>[8]</sup>。10%的患儿有退行性改变和锥体外系功能障碍,包括舞蹈症、肌阵挛和张力失常<sup>[9]</sup>。与其他遗传代谢疾病不同,SSADH缺陷病病程进展相对缓慢,仅有极少数早期起病的患儿表现为急性起病、进行性加重,临床症状有抽搐、舞蹈症、肌阵挛、视神经萎缩和张力失常等,在婴儿期即死亡<sup>[10]</sup>。

### 1.3 诊断及鉴别诊断

本病临床表现缺乏特异性,致病基因突变多,且基因型和表型的关联性不强,易被漏诊和误诊。尿液中GHB增高是SSADH缺陷病的生化特征,为诊断的重要依据。但GHB是极不稳定的化合物,常规的总离子气相色谱-质谱(GC-MS)可能出现假阴性结果,故应进行多次尿液GC-MS分析或加用选择离子监控(selective ion monitoring, SIM)质谱筛查提高诊断率。血清和脑脊液的GHB、GABA浓度增高有助于诊断。SSADH缺陷病病人脑脊液GHB平均水平为449 μmol/L(正常<3 μmol/L),总GABA平均水平为29.3 μmol/L(正常<12.2 μmol/L),谷氨酰胺平均水平为337 μmol/L(正常357~750 μmol/L)<sup>[2]</sup>。半数患者EEG表现多种背景异常和痫样特征。头颅MRI示双侧苍白球T2高信号是本病的特征性影像学改变,双侧皮层下白质、小脑齿状核和脑干也可累及<sup>[11]</sup>。质子磁共振波谱(PMRS)可以发现脑白质和灰质中的内生性GABA和GHB水平升高,GABA升高的水平常较GHB明显,提示脑实质的GABA升高在SSADH缺陷病的发病机制中可能起到更重要的作用。外周淋巴细胞和皮肤成纤维细胞的SSADH活性降低及基因突变检测可进一步确诊。

SSADH缺陷病应与表现为运动智力障碍的脑瘫、脆性X染色体综合征及GABA转氨酶缺陷病鉴别。GABA浓度增高同时导致其他的代谢产物如戊二酸、己二酸和辛二酸增高,由于常规GC-MS的GHB结果常为阴性,易误诊为其他的代谢疾病,日

本报道的第一例SSADH缺陷病就曾误诊为戊二酸尿症,但戊二酸尿症的SSADH酶活性不出现下降,可以协助鉴别诊断。另外,还应与表现为双侧苍白球病变的有机酸尿症特别是甲基丙二酸血症鉴别。

### 1.4 治疗

本病目前无特效药物,以对症及支持治疗为主。卡马西平和拉莫三嗪可用于抗癫痫治疗,而丙戊酸由于抑制SSADH酶活性而禁忌使用。苯二氮卓类、氟西汀和利他灵可以帮助控制非癫痫症状如焦虑和攻击行为。氨己烯酸(vigabatrin)是GABA转氨酶的不可逆抑制剂,理论上可以抑制脑内GHB生成,部分患儿的语言障碍、行为异常、惊厥症状在服用氨己烯酸后得到改善。然而,对氨己烯酸的疗效和长期临床效果存在争议,大剂量(每日75 mg/kg)应用可能诱发癫痫和脑电图异常,部分病人出现不可逆的视野缺损<sup>[12]</sup>,但小剂量(每日20~30 mg/kg)应用能缓解部分病人的症状而不引发副作用<sup>[13]</sup>。SGS-742是GABA(B)受体的拮抗剂,动物实验发现其可以提高SSADH突变小鼠的认知水平如注意力、反应时间、视觉信息处理和记忆能力<sup>[2]</sup>,而且二期临床试验也得到了类似的结果,为SSADH缺陷病的治疗提供了新的可能。

## 2 病例报告

例1:患儿,女,6个月,因发育落后,发作抽搐5月余就诊。患儿为第2胎第2产,足月剖宫产,出生时无窒息史,新生儿期表现嗜睡,抽搐1次,生后50 d时尿GC-MS分析示GHB显著增高(为对照的1291倍),伴戊二酸、3-脱氧己糖酸、2-脱氧己糖酸和4,5-二羟基己酸增高;EEG背景以混合慢波为主,见多灶性尖、棘波发放。血GC-MS分析报告C18-OH的水平升高,颅脑MRI示大脑脚对称性长T2高信号。诊断为4-羟基丁酸尿症。给予免乳糖饮食,氨己烯酸和左乙拉西坦治疗,病情无明显改善。3月龄时出现易哭闹,喂养困难,5月龄时仍有癫痫发作,发作较频繁,每日十余次。易惊,食欲差,易呛咳。家族中无类似病史,父母非近亲结婚。体查:竖头不稳,不会翻身,不易逗笑,不追光追声,可见眼震,毛发稀少,头围42 cm,前囟平软1 cm×1 cm,心肺检查(-),肝肋下3 cm,脾未及,肌张力降低,腱反射可引出。双侧Babinski's征(+).

例2:患儿,女,1岁3个月,因智力运动发育落后就诊。患儿为第2胎第2产,足月剖宫产,无窒息,6月能坐,现不会走,偶尔叫爸爸、妈妈,表现多

动,喜伸舌头,1岁出现抽搐1次。父母非近亲结婚。其兄8岁,学习困难,2岁会走及说话,曾抽搐1次。体查:头围45 cm,体重10 kg,四肢肌力差,肌张力低下,膝反射减弱。实验室检查:血乙酰肉碱增高,血氨71  $\mu\text{mol/L}$ (正常值20~60  $\mu\text{mol/L}$ ),甘油三酯和胆固醇下降;尿GC-MS分析示GHB增高,为对照的48.5倍,戊二酸、己二酸、异戊酰甘氨酸、3-羟基戊二酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸浓度增高,脑MRI示基底节损害,脑电图异常;诊断为4-羟基丁酸尿症,生物素缺乏症。给予生物素、维生素B1、左旋肉碱、辅酶Q10等治疗,无智力运动倒退,但发育进步速度减缓。

例3:患儿,女,1岁,因反复抽搐3 d入院。抽搐表现为双眼凝视,持续数秒可缓解,发作前尖叫,头背后仰。患儿为第1胎第1产,足月剖腹产,出生时无窒息史,7月抬头,至今不能独坐,不会叫爸妈。父母非近亲结婚,家族中无类似病史。体查:意识模糊,前囟2 cm  $\times$  2 cm,四肢肌力、肌张力下降,双侧膝反射迟钝,病理征阴性。辅助检查:肝肾功能、电解质、血氨、脑脊液常规生化及免疫全套、脑脊液染色均正常,短程脑电图、颅脑MRI未见异常。视频脑电图监测到临床发作伴同期EEG改变,睡眠期额极、右枕区尖棘波偶发。尿GC-MS分析示GHB增高(为对照的76.6倍),诊断为4-羟基丁酸尿症。明确诊断后自动出院。

### 3 诊断思维

本组3例患儿均处于本病高发年龄,临床表现与文献报道相符,主要表现为智力运动、语言发育落后,抽搐和肌张力低下。1例患儿有眼球运动障碍,1例有好动、亢奋的表现,2例出现腱反射减弱。3例患儿脑电图均表现异常,1例头颅MRI示大脑脚对称性长T2高信号,1例示基底节损害。由于本病临床表现复杂且缺乏指向性,通常由尿GC-MS筛查检出。因此,对不明原因发育迟缓、智力运动障碍和癫痫的患儿应提高对有机酸尿症的警惕,尽早进行尿液GC-MS分析,且应多次复查,避免误诊和漏诊。

SSADH缺陷病是有机酸尿症中较少见的一种,突出的特点为神经系统症状,特别是智力运动发育落后,病程进展相对缓慢,缺乏这一类疾病常见的代谢紊乱表现,如代谢性酸中毒、高氨血症、低血糖、心力衰竭和呕吐<sup>[3]</sup>。GHB在酸性条件下由于内酯化

作用很难检测到,而确诊依赖尿有机酸分析发现大量的GHB,所以重复多次的尿有机酸分析是必要的。部分GHB在体内分别经 $\alpha$ -氧化和 $\beta$ -氧化形成2,4-二羟基丁酸和3,4-二羟基丁酸,均经尿液排泄,也是GC-MS尿液筛查诊断SSADH缺陷病的靶物质<sup>[3]</sup>。对于有家族史的高危胎儿可以通过检测羊水细胞和绒毛膜的SSADH活性及羊水的GHB含量进行产前诊断。

### [参 考 文 献]

- [1] Jakobs C, Bojasch M, Mönch E, Rating D, Siemes H, Hanefeld F. Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism[J]. Clin Chim Acta, 1981, 111(2-3):169-178.
- [2] Pearl PL, Gibson KM, Cortez MA, Wu Y, Carter Snead O 3rd, Knerr I, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: lessons from mice and men[J]. J Inherit Metab Dis, 2009, 32(3):343-352.
- [3] 赵小朋,柳国胜,宋元宗.琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病一例[J].中华儿科杂志,2003,41(9):719.
- [4] 崔湘君,袁宝强.4-羟基丁酸尿症1例报道并文献复习[C]//第六届江浙沪儿科学术会议暨儿科学基础与临床研究进展学术班论文汇编.杭州:浙江省科学技术协会,2009.
- [5] Trettel F, Malaspina P, Jodice C, Novelletto A, Slaughter CA, Caudle DL, et al. Human succinic semialdehyde dehydrogenase. Molecular cloning and chromosomal localization[J]. Adv Exp Med Biol, 1997, 414:253-260.
- [6] Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski MA, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Neurology, 2003, 60(9):1413-1417.
- [7] Knerr I, Gibson KM, Murdoch G, Salomons GS, Jakobs C, Combs S, et al. Neuropathology in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Pediatr Neurol, 2010, 42(4):255-258.
- [8] Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The pediatric neurotransmitter disorders[J]. J Child Neurol, 2007, 22(5):606-616.
- [9] Pearl PL, Capp PK, Novotny EJ, Gibson KM. Inherited disorders of neurotransmitters in children and adults[J]. Clin Biochem, 2005, 38(12):1051-1058.
- [10] Rahbeeni Z, Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, al Nasser M, al Odaib A, et al. 4-Hydroxybutyric aciduria[J]. Brain Dev, 1994, 16(suppl):64-71.
- [11] Lee WT, Weng WC, Peng SF, Tzen KY. Neuroimaging findings in children with paediatric neurotransmitter diseases[J]. J Inherit Metab Dis, 2009, 32(3):361-370.
- [12] Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy[J]. Epilepsia, 2009, 50(2):184-194.
- [13] Leuzzi V, Di Sabato ML, Deodato F, Rizzo C, Boenzi S, Carducci C, et al. Vigabatrin improves paroxysmal dystonia in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Neurology, 2007, 68(16):1320-1321.

(本文编辑:王庆红)