

A型肉毒毒素治疗高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征: 1例报告

刘奕君¹ 黄真^{1,2} 席宇诚¹ 王翠¹ 李一芳¹

高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿(hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome, HHH)综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病。此病最早由 Shih 等于 1969 年报道^[1],属于尿素循环障碍性疾病,痉挛性截瘫(spastic paraparesis)为其主要临床表现^[2],国内迄今尚无对此病的报道。有关 HHH 综合征的康复治疗也未见有国内外的文献报道。本文所报告病例为经基因检测确诊为 HHH 综合征的患者,该患者因痉挛性截瘫不能独立行走,于康复医学科接受了 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)注射治疗和个体化家庭康复训练,临床效果显著,现报道如下:

1 病例资料

患儿,男性,4岁半,因智力运动发育迟缓而就诊。患儿自幼运动及智力发育较同龄儿落后,2岁时诊断为尿素循环障碍,予精氨酸和左卡尼汀治疗,运动功能无明显进步,就诊时不能独自站立和行走,双下肢紧张度高。自幼喜欢吃蔬菜,拒绝吃鸡蛋、瘦肉,营养状况欠佳。患儿系足月顺产,出生时无窒息史。父母体健,非近亲婚配,2个姐姐目前发育正常。

为缓解痉挛,提高下肢负重和移动功能,患儿于 2013 年 7 月入住康复医学科。入院查体:体重 16kg,身高 102cm。神志清楚,注意力短暂,听理解可,构音不清,会说叠音词。双上肢肌力、肌张力和功能活动基本正常。双下肢肌张力增高,改良 Tardieu 量表评测:髋外展角:R1 80°、R2 115°;腘窝角:左侧 R1 140°、R2 180°,右侧 R1 110°、R2 170°;伸膝踝背屈角:左侧 R1 18°、R2 35°,右侧 R1 10°、R2 35°。双下肢腱反射活跃,双侧踝阵挛阳性,双侧巴氏征阳性。领一手行走时呈剪刀步态,双足跟不能落地,扶墙站不能。粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)为Ⅲ级,粗大运动功能评定(gross motor function measure, GMFM)得分为 46.32 分。

辅助检查:血氨升高。血肉碱谱检查发现游离肉碱偏低。尿代谢检查发现尿嘧啶、乳清酸升高。头颅 MRI 检查:脑白质髓鞘化落后,大、小脑半球脑沟增深,胼胝体偏薄。基因

筛查:SLC25A15 基因外显子区域发现一处致病性纯合突变点。

诊断:①尿素循环障碍,HHH 综合征;②继发性肉碱缺乏症。

2 治疗经过

药物治疗:精氨酸 3g,口服,每日 1 次;左卡尼汀口服溶液 10ml,口服,每日 1 次;小儿维生素咀嚼片 1 片,嚼服,隔日 1 次。

BTX-A 注射治疗:使用每支 100U 的 BTX-A(保妥适)共 2 支,用生理盐水配制为 100U/ml 注射液 1ml,50U/ml 注射液 2ml。采用反向牵拉徒手定位法确定注射点。具体注射部位和剂量如下:左侧内收肌分 2 点注射,共 30U(0.3ml),左侧腓绳肌内侧头分 2 点注射,共 20U(0.4ml),左侧腓绳肌外侧头 10U(0.2ml),左侧腓肠肌内侧头分 2 点注射,共 20U(0.4ml),左侧腓肠肌外侧头 10U(0.2ml);右侧腓绳肌内侧头分 2 点注射,共 40U(0.4ml),余部位、剂量同左侧。

注射后第 2 天患儿双下肢痉挛程度明显减轻,改良 Tardieu 量表评测:髋外展角:R1 100°、R2 115°;腘窝角:左侧 R1 150°、R2 180°,右侧 R1 146°、R2 180°;伸膝踝背屈角:左侧 R1 25°、R2 35°,右侧 R1 16°、R2 35°。可扶墙站,领一手行走时双下肢基本无交叉,足跟落地。出院前对患儿进行两次康复训练,并对其家长进行家庭康复训练指导,包括注射肌肉的牵伸,躯干和下肢的功能性肌力训练,站立平衡训练和步行训练等,同时佩戴踝足矫形支具。注射后每隔约 3—6 月进行一次随访评估,了解家庭训练情况、患儿功能状态并调整康复治疗方

案。注射后 2 个月时患儿 GMFCS 从Ⅲ级进阶为Ⅱ级,即从独站不能到可以独立行走,站立平衡达到Ⅱ级。注射后 8 个月时其双下肢痉挛程度略有加重,行走时有挺肚、摇摆,但 GMFM 在半年内提高 8.18 分,站立平衡达到Ⅲ级。注射后第 2 年其双下肢痉挛情况逐渐明显,但功能仍在进步,可独立上下楼梯,连续行走 20min,跌倒次数减少,行走耐力和稳定性提高。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.023

1 北京大学第一医院康复医学科,北京,100034; 2 通讯作者

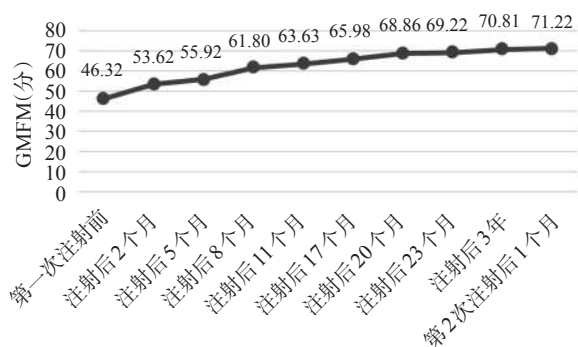
作者简介:刘奕君,女,博士研究生,住院医师; 收稿日期:2016-09-14

注射后第3年患儿身高于1年内增长15cm,出现快走时足跟不能落地,伴右足内翻下垂和轻度内旋,有时双足靠拢。改良Tardieu量表评测:髋外展角:R1 80°、R2 115°;腓窝角:左侧R1 125°、R2 160°,右侧R1 120°、R2 155°;伸膝踝背屈角:左侧R1 5°、R2 30°,右侧R1 -10°、R2 25°;屈膝踝背屈角:左侧R1 10°、R2 35°,右侧R1 5°、R2 25°。由于患儿即将入学读书,家长希望改善步态,提高行走能力,于患儿7岁时行第二次BTX-A注射治疗。第二次注射时体重为20kg,共用300U BTX-A,用生理盐水配制为100U/ml注射液2.6ml,50U/ml注射液0.8ml。胫后肌采用外周神经电刺激仪(江苏苏云医疗器材有限公司,SY-708A型)定位,余注射点仍采用反向牵拉徒手定位法确定。具体注射部位和剂量如下:左侧内收肌分2点注射,共20U(0.4ml),左侧腓绳肌内侧头分2点注射,共40U(0.4ml),左侧腓肠肌内侧头分2点注射,共40U(0.4ml),外侧头10U(0.1ml),左侧比目鱼肌分2点注射,共20U(0.2ml);右侧腓肠肌外侧头20U(0.2ml),右侧胫后肌30U(0.3ml),余部位、剂量同左侧。

注射后第6天双下肢痉挛程度明显减轻,改良Tardieu量表评测:髋外展角:R1 118°、R2 127°;腓窝角:左侧R1 140°、R2 180°,右侧R1 150°、R2 180°;伸膝踝背屈角:左侧R1 26°、R2 30°,右侧R1 15°、R2 32°;屈膝踝背屈角:左侧R1 32°、R2 42°,右侧R1 20°、R2 36°。行走时足跟落地,右足内翻下垂好转。在第二次注射前和注射后5周分别对患儿进行了步态分析(GAITRite®电子步道),注射后患儿步频增加,步速加快,步宽变窄,步幅长变异性减小。

患儿3年来粗大运动功能评定情况见图1。

图1 粗大运动功能评定情况



3 讨论

HHH综合征是先天性尿素循环障碍中较少见的类型。以“高鸟氨酸血症高氨血症同型瓜氨酸尿症”、“HHH综合征”为关键词检索中国知网、万方和维普数据库,以“HHH syndrome”、“hyperornithinemia hyperammonemia homocitru-

linuria syndrome”为关键词检索pubmed数据库。截至2015年,在世界范围内有111例患者确诊患有此病,国内尚无确诊病例的文献报道。有关HHH综合征的康复治疗也未见有国内外的文献报道。该病临床表现差异大,轻者可为发育迟缓,重者可出现昏迷,以痉挛性步态和锥体束损害体征为表现的进行性神经系统损害是该病的临床特点^[3]。位于染色体13q14上的SLC25A15基因的突变导致了HHH综合征的发生。该基因编码位于线粒体内膜的鸟氨酸转运体,其突变导致鸟氨酸转运障碍,引起高鸟氨酸血症、高氨血症和同型瓜氨酸尿症^[4]。高氨血症会对发育中的大脑造成不可逆性损伤,导致大脑皮质萎缩、脑室增宽和脱髓鞘等^[5],过多的鸟氨酸和同型瓜氨酸也会造成脑细胞的氧化应激损伤和死亡^[6-7]。上述生化改变是诊断HHH综合征的重要依据,SLC25A15基因突变分析为确诊手段。HHH综合征的治疗主要是通过限制蛋白质摄入、补充精氨酸或瓜氨酸以及口服苯甲酸盐等治疗控制血氨水平并预防肝损害,但上述治疗对痉挛性瘫痪并没有改善作用^[2-3]。本例患儿接受了低蛋白饮食以及精氨酸、左卡尼汀和复合维生素制剂等治疗,但运动功能的改善不明显。针对其痉挛的特征,通过A型肉毒毒素注射治疗取得了显著效果,考虑主要与以下因素有关:

首先,该患儿接受了康复医学科和儿科的综合诊治。儿科对饮食的控制以及精氨酸和营养素的补充保证了患儿病情处于较稳定的状态。由于蛋白质摄入受限,该患儿还出现了继发性肉碱缺乏症,及时的肉碱补充也为康复治疗奠定了良好的基础。

其次,BTX-A注射治疗严格按照相关的国际指南和共识^[8-9],选择注射适应证和重复注射的时间点。虽然目前BTX-A在儿童神经病学领域主要用于痉挛型脑性瘫痪的治疗,但对于一些遗传和代谢性疾病所致痉挛或肌张力障碍,只要符合适应证,也可通过BTX-A注射治疗改善症状,提高功能^[10-11]。入院后,通过对患儿痉挛情况和功能状态的评估与分析,确定双下肢痉挛为导致其不能独立行走的主要因素,故对其行BTX-A注射治疗,注射后很快建立了步行能力。注射后8个月时患儿痉挛程度虽有加重,但功能仍在进步,鉴于还存在力弱的表现,故未进行重复注射。注射后第3年,患儿面临入学问题,痉挛影响其社会参与,故进行了第二次BTX-A注射治疗,注射后患儿步态改善,行走能力提高,并实现了入学目标。由此可见,为达到理想的BTX-A注射治疗效果,每次注射前应对患者的身体功能与结构以及活动和参与等情况进行全面评估和分析,在确定痉挛为限制其功能进步的关键因素时进行注射治疗。此外,对于有力弱表现的代谢性疾病患者,在治疗痉挛的同时还需权衡肌力问题。

最后,BTX-A注射后的功能训练是提高功能、维持疗效的关键。在对患儿的随访过程中,家长也反映训练与功能提

高密切相关。英国国家卫生与临床优化研究所(national institute for health and clinical excellence,NICE)^[8]在2012年的临床指南中建议:应用主动的任务导向性训练以改善运动功能,鼓励个体及其父母或照护者将训练融入日常生活中。该患儿生活在农村,在训练设计时还充分考虑了患儿的日常生活环境,通过设计简单易行的训练方法,确保训练易于实施、坚持。

综上所述,本例患儿在药物治疗的基础上,通过接受A型肉毒毒素注射治疗及个体化家庭康复训练,建立了独立行走的能力且其功能持续进步,7岁时实现入学目标,说明A型肉毒毒素注射治疗代谢性疾病如HHH综合征所致的痉挛性瘫痪具有可行性。

参考文献

- [1] Shih VE, Efron ML, Moser HW. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria. A new disorder of amino acid metabolism associated with myoclonic seizures and mental retardation[J]. *Am J Dis Child*, 1969, 117(1): 83—92.
- [2] Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 32.
- [3] Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, et al. The hyperornithinemia- hyperammonemia- homocitrullinuriasyndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 29.
- [4] Camacho JA, Obie C, Biery B, et al. HHH syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter[J]. *Nat Genet*, 1999, 22(2): 151—158.
- [5] Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 56(1): 183—197.
- [6] Zanatta A, Rodrigues MD, Amaral AU, et al. Ornithine and homocitrulline impair mitochondrial function, decrease antioxidant defenses and induce cell death in menadione-stressed rat cortical astrocytes: potential mechanisms of neurological dysfunction in HHH syndrome[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9): 2190—2198.
- [7] Viegas CM, Busanello EN, Tonin AM, et al. Dual mechanism of brain damage induced in vivo by the major metabolites accumulating in HHH[J]. *Brain Res*, 2011, 1369: 235—244.
- [8] Muggleston MA, Eunson P, Murphy MS. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2012, 345: e4845.
- [9] Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2006, 10(5-6): 215—225.
- [10] Moawad EM, Abdallah EA. Botulinum toxin in pediatric neurology: switching lanes from death to life[J]. *Glob Pediatr Health*, 2015, 2: 1—9.
- [11] 王玮, 黄真. A型肉毒毒素治疗耳聋肌张力障碍综合征1例报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(9): 846—848.
- [12] Subramaniam P, Babu KL, Rodriguez A, et al. Relation of salivary risk factors to dental caries in children with cerebral palsy[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2010, 34(4): 355—360.
- [13] Sinha N, Singh B, Chhabra KG, et al. Comparison of oral health status between children with cerebral palsy and normal children in India: A case-control study[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2015, 19(1): 78—82.
- [14] 姜艳平, 侯梅, 窦坦凤, 等. 脑瘫患儿吞咽障碍及其与粗大运动功能分级的关系[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(12): 1169—1171.
- [15] 侯梅, 姜艳平, 杨会娟. 脑瘫患儿吞咽障碍和口运动特点及其临床评定[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(12): 953—955.

(上接第830页)

- [8] Roberto LL, Machado MG, Resende VL, et al. Factors associated with dental caries in the primary dentition of children with cerebral palsy[J]. *Braz Oral Res*, 2012, 26(5): 471—477.
- [9] Santos MT, Ferreira MC, Mendes FM, et al. Assessing salivary osmolality as a caries risk indicator in cerebral palsy children[J]. *Int J Paediatr Dent*, 2014, 24(2): 84—89.
- [10] Santos MT, Ferreira MC, Guaré RO, et al. Gingivitis and salivary osmolality in children with cerebral palsy[J]. *Int J Paediatr Dent*, 2016, 26(6): 463—470.
- [11] Subramaniam P, Mohan Das L, Babu KL, et al. Assessment of salivary total antioxidant levels and oral health status in children with cerebral palsy[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2014, 38(3): 235—239.