

高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合症的康复: 随访7年1例报告

程亚慧¹ 黄竞毓¹ 邱晒红¹ 李金玲¹ 王雨欣¹ 徐开寿^{1,2}

高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症(Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome, HHH)综合征是一类罕见的常染色体隐性遗传疾病,由编码线粒体内膜上1型鸟氨酸转运体的SLC25A15基因突变导致^[1]。迄今为止,已有20多个SLC25A15基因突变被发现,但并没有明确的基因型-表型关系^[2]。HHH综合征可以在任何年龄起病,其临床表现呈多样性^[3],其中约2/3的HHH综合征患者存在以锥体束征和痉挛性步态为特征的进行性神经功能障碍^[4]。本文报道1例血氨控制良好,主要临床表现为双下肢痉挛步态的HHH综合征患者,对其诊疗及长期随访过程进行较为详细的报告,旨在为该类患者的功能康复提供参考。

1 病例报告

患儿,男性,13岁,因“双下肢紧张,走路姿势异常”于2012年来我科就诊。患儿系第四胎第二产,足月顺产,出生体重3.35kg,否认出生后窒息缺氧史。父母体健,非近亲婚配。有一姐姐于生后1周左右死亡,原因未明。患儿16个月能独走时发现尖足步态,未予特殊处理;4岁时步态无改善,遂至我科就诊。自幼厌食高蛋白食物,喜食油类物质,过往无抽搐、呕吐、昏迷等症状。

体格检查与功能评估:身高141cm,体重26kg,精神状态、言语理解及表达可。双上肢肌力和肌张力正常,双下肢肌力IV级、肌张力增高,改良Ashworth量表(modified Ashworth scale, MAS)评级为双侧大腿内收肌1级、腓肠肌2级、小腿三头肌3级。双踝背伸被动关节活动度(passive range of motion, PROM)<5°。双下肢腱反射活跃、踝阵挛及巴氏征阳性。步行呈蹲伏步态,可独自上下台阶,稳定性欠佳,跑跳受限,蹲下起立困难。粗大运动功能评估(Gross Motor Function Measure, GMFM)中D/E功能区百分数为60.58。婴儿-初中生社会生活量表得分8分,轻度落后。2018年行韦氏智力测试,智商为63分,轻度低下。

辅助检查:6岁时发现肝功能受损,血氨、GC-MS尿有机酸分析、颅脑MRI平扫均无异常。最近一次复查肝功能和心

功能无异常;氨基酸代谢:羟脯氨酸16.8μmol/L、赖氨酸49.7μmol/L、鸟氨酸350.5μmol/L,其余均在正常范围(表1);血氨及血乳酸正常(表2);GC-MS尿有机酸分析:未见明显异常有机酸代谢产物;2018年复查头颅MRI显示轻度脑萎缩样改变(图1)。

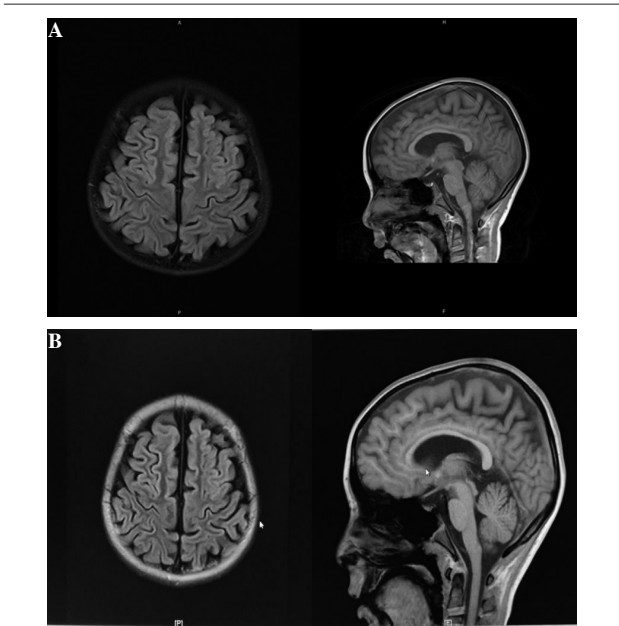
遗传学检测:患儿9岁时,经家属知情同意后对患儿家系进行人类全基因组检测,发现SLC25A15基因已知致病突变,常染色体隐性遗传,相关疾病为HHH综合征, g.13:41381512C>T, c.535C>T, p.R179X, 纯合子, 变异来源于父母, 父母均为杂合携带者。诊断为高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征、异常步态与移动。

诊疗及随访过程:患儿初次至康复科就诊至今已随访7年。经长期以家庭为中心的康复干预和随访,患儿运动功能较前明显改善,但近年来处于平台期。治疗目标以提高运动技能为主,改善社会参与度。治疗原则以家庭康复为中心,定期至医院复诊调整治疗方案。康复干预以牵伸下肢痉挛肌群、下肢功能性力量训练和任务导向型训练为主,辅以A型肉毒毒素注射、机器人辅助步行训练、物理因子治疗及矫形器等。在进行功能评估、制定干预计划时,对家属进行宣教,让其了解疾病特点和患儿存在的功能障碍,理解每个治疗项目的关键点和注意事项,保证后续家庭康复的有效性。并对因疾病产生的消极心理给予疏导。每个阶段的治疗包括2周门诊治疗和半年家庭康复。门诊治疗每天90min左右,包括物理因子治疗和运动疗法。家庭康复建议每次30min,2次/日。7年随访的前半段,患儿及家属的依从性较高,家庭康复训练量足够,运动功能显著改善。2016年1月复诊时,患儿运动功能出现一定幅度的退步,有蹲伏步态。考虑与患儿学业活动增加,训练量不足有关。标准化评估后,对下肢痉挛肌群进行A型肉毒毒素注射,并调整康复方案,患儿运动功能也相应改善。2018年以来,患儿下肢痉挛程度及蹲伏步态明显加重,粗大运动功能评分也逐渐下降,但仍较基线水平高,见图2。结合内分泌科医生的建议及查阅到的相关文献中的报道^[4],患儿或可通过肝移植进一步治

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.08.018

1 广州市妇女儿童医疗中心康复科,广州市,510120; 2 通讯作者
第一作者简介:程亚慧,女,初级治疗师; 收稿日期:2021-12-13

图1 头颅MRI检查结果



A. 2015年4月,头颅MRI检查结果显示平扫未见明确异常;
B. 2018年3月,患儿最近一次行头颅MRI检查,结果显示双侧大脑半球脑沟弥漫性增宽,呈脑实质轻度萎缩样改变。

表1 血浆氨基酸分析 (μmol/L)

	2018.01	2018.07	2018.11	2019.01	2019.07	2020.01
鸟氨酸	135.2 ↑	284.5 ↑	222.2 ↑	334.9 ↑	161.1 ↑	350.5 ↑
苯丙氨酸	28.8 ↓	19.6 ↓	42.0	34.9	47.8	42.1
酪氨酸	32.1 ↓	32.6 ↓	51.5	31.1 ↓	46.5	41.3
赖氨酸	13.1 ↓	46.5 ↓	30.1 ↓	30.7 ↓	18.9 ↓	49.7 ↓
谷氨酸	33.1	23.8 ↓	63.7	21.9 ↓	42.9	32.0
丝氨酸	77.5	33.8 ↓	92.2	84.5	92.6	77.8
甘氨酸	158.0	78.2 ↓	178.2	112.2 ↓	139.7	139.7
苏氨酸	45.6	27.1 ↓	47.4	37.2 ↓	47.0	55.1
丙氨酸	243.1	114.4 ↓	238.6	198.7 ↓	326.5	322.3
缬氨酸	101.7	76.8 ↓	149.9	127.5	117.4	105.7
异亮氨酸	24.2	11.4 ↓	31.7	30.5	39.6	31.2
羟脯氨酸	34.4	17.9 ↓	38.9	14.0 ↓	11.4 ↓	16.8 ↓
天冬酰胺	37.2	39.5	48.2 ↑	36.9	35.4	41.7

疗;考虑到家庭因素,该患儿暂未采取此建议,目前仍以家庭功能训练及定期复诊为主要治疗手段。

2 讨论

高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征患者由于鸟氨酸转运受阻影响后续代谢活动,最终导致血氨升高。血氨持续增高,与脑细胞中的谷氨酸结合形成谷氨酰胺,使脑细胞渗透压升高,出现脑水肿的急性期改变。慢性期可表现为脑皮质萎缩、脑室系统扩大、髓鞘生成不良等^[4]。临床特征为发病年龄(从新生儿期到成年期)、临床表现(嗜睡、昏迷、易怒、进食困难、拒绝富含蛋白质的食物、呕吐、发

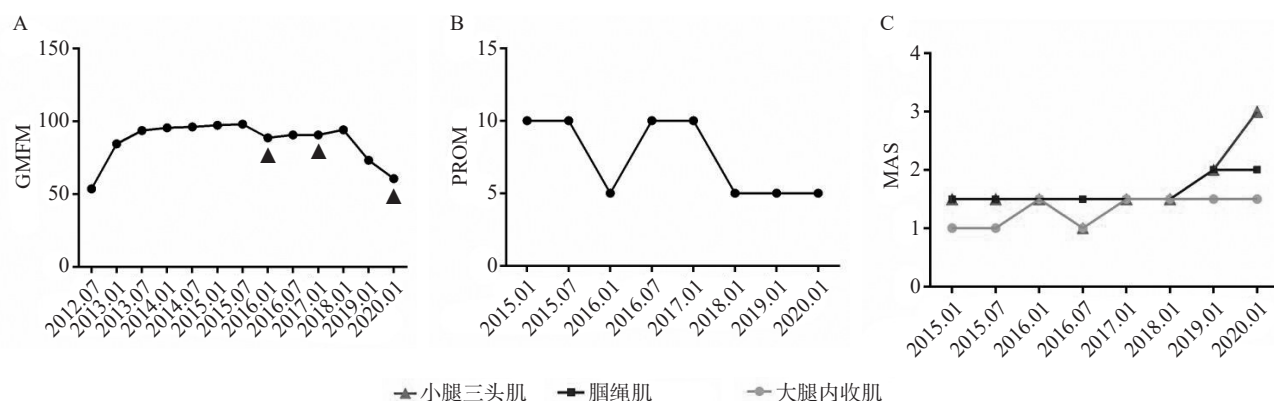
表2 生化指标分析

	2018.01	2018.07	2018.11	2019.01	2019.07	2020.01
血氨 (mmol/L)	34	16	16.6	42.9	26.8	18.0
乳酸 (mmol/L)	1.5	1.7	1.50	2.71 ↑	1.7	1.7
丙氨酸氨基转氨酶 (U/L)	26	70 ↑	45	39	37	56 ↑
天门冬氨酸氨基转氨酶 (U/L)	29	47	35	38	29	26
肌酸激酶 (U/L)	264	233	207	240	232	189
肌酸激酶同工酶 (U/L)	18	23	31 ↑	26	23	23
乳酸脱氢酶 (U/L)	230	245	267	271	227	220
尿素 (U/L)	45.6	27.1 ↓	47.4	37.2 ↓	47.0	55.1
高密度胆固醇 (mmol/L)	2.19 ↑	2.17 ↑	1.92 ↑	1.85 ↑	1.82 ↑	2.19 ↑
低密度胆固醇 (mmol/L)	1.99	2.31	1.94	2.44	1.77	1.99
前白蛋白 (mg/L)	180.0 ↓	180.0 ↓	193.7 ↓	220	210.0	180.0 ↓

育不良、间歇性共济失调、癫痫发作、痉挛性双瘫和不同程度的智力障碍)和发展结果(从轻度精神发育迟滞到严重精神运动迟滞或早期死亡)的巨大差异^[2]。据报道,HHH综合征最严重的形式是新生儿期出现嗜睡、肌张力减退、癫痫发作发展为昏迷甚至死亡;也有慢性进展型,其特征是患者厌恶富含蛋白质的食物、出现不同程度的智力障碍和/或认知倒退以及运动障碍^[3]。而痉挛性瘫痪和其他锥体束征是HHH综合征长期随访病例中经常报告的症状,即使是在代谢控制良好的患儿中也是如此^[2]。HHH综合征患儿头颅MRI的异常表现主要包括脑和小脑轻度萎缩、白质改变、囊性病变和钙化以及弥漫性脑水肿^[5]。

本例HHH综合征患儿以异常步态为首诊原因,而后发现肝功能受损,定期至内分泌科复诊,采取规律的药物治疗和低蛋白饮食,肝功能和血氨控制良好,鸟氨酸高出正常范围较多。患儿曾被诊断为痉挛型脑性瘫痪,基因检测结果出来后确诊为HHH综合征。首次头颅MRI显示无明显异常,2018年复查时发现轻度脑萎缩现象(图1)。对本病例存在的运动障碍进行功能评估,主要包括下肢痉挛程度、踝关节背伸被动关节活动度、运动功能、步态和认知能力(韦氏智力测试)等。康复治疗需长期进行,故采取以家庭为中心的康复方案,保证足够的训练量,同时进行长期随访。常规随访以线上询问与交流为主,1次/月,询问家属自觉患儿近期的功能情况、家庭训练的实施情况、训练过程中的困难与疑问并给出指导建议;线下随访为每半年1次医院面诊,对

图2 运动功能、肌张力及关节活动度评定情况



各个随访时间点患儿的情况:A.运动功能得分,▲患儿此时接受了A型肉毒毒素注射治疗;B.双侧踝关节背伸被动关节活动度;C.双下肢痉挛程度。GMFM,粗大运动功能评估;PROM,被动关节活动度;MAS,改良式Ashworth量表。

患儿进行功能评估与调整治疗方案。康复目标以提高运动技能和促进参与为主,治疗方案以下肢牵伸和功能性力量训练为主,辅以物理因子治疗和矫形器等^[6-9]。当因疾病的进行性发展或训练量不足而出现功能倒退,下肢痉挛及异常步态加重时,应及时调整康复方案。如按照标准化指南对痉挛肌群进行A型肉毒毒素注射以减轻痉挛,为后续功能康复提供良好的时间窗^[10];将夜间佩戴的踝足矫形器调整为白天也可佩戴;机器人辅助步行训练更能直接让患儿体验正确的步行模式。同时对家属及患儿的心理状态给予积极干预,与其讨论病情,将关注点转移至提高功能及社会生活能力。培养患儿的兴趣爱好,如该患儿喜欢画画,可借此提升自我价值并增加与同伴的交流,提高社会参与度。

对于本病例在7年长期随访后期出现功能倒退的原因,考虑为以下两点,其一,患儿后期学业增加导致训练时间压缩、训练量减少;其二,与疾病本身进展过程中的神经系统退行性病变有关。根据以往文献提示^[3],在HHH综合征中,常可见异常线粒体,提示线粒体水平的功能缺陷;高氨血症可能参与中枢神经系统的发病机制,因为它会导致活性氧产生增加和自由基清除酶活性降低,从而导致神经退行性病变;然而,高氨血症本身不太可能是该疾病病理生理学的唯一原因,因为早期诊断并维持良好代谢控制和正常血浆氨水平的患儿在最初诊断数年后也会出现进行性神经功能障碍,因此,其他代谢因素包括持续或急性鸟氨酸累积和高瓜氨酸血症,也可能会导致神经系统症状。本病例长期血氨控制好,鸟氨酸高出正常水平较多,较为符合最后一种情况。

临床上对于有类似双下肢痉挛症状的患者应尽早确诊,尽早干预。在诊疗过程中识别痉挛以外的症状至关重要,病史和检查中的“红旗征”可以指导进一步的诊断步骤,而明确的诊断依赖于临床模式的识别、实验室和影像学检查,以及基于二代测序的分子检测^[11]。先天性代谢缺陷如HHH综合

征是儿童和成人痉挛性截瘫的一个罕见且常被忽视的原因,运动神经元和皮质脊髓束具有长轴突和高能量需求,较容易受到代谢缺陷的影响。大多数由先天性代谢缺陷引起的痉挛性截瘫出现在儿童期,也有些可能在成年期出现且表现为较为轻度的表型。识别这些病例往往具有挑战性,起病早的病例通常会如本文中病例一样被误诊为“脑瘫”,直到明确其进展性临床特征或进行分子检测^[3]。早期发现可以改善预后,特别是在存在特定治疗的情况下,并且可以为遗传咨询和预期指导提供信息。

目前大多数已发表的HHH综合征相关文章多为阐述新变异型的临床、分子和功能数据及神经功能障碍的发生机制^[12-14],对于疾病带来的运动功能障碍的诊治提及甚少的现状,对本病例进行较详细的诊疗过程报告,可为该类患者的功能康复提供参考。

参考文献

- [1] Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, et al. The hyperornithinemia- hyperammonemia- homocitrullinuria syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10(1):29.
- [2] De Bruyne P, Verloo P, Van Hove JLK, et al. Successful liver transplantation in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome: Case report[J]. Pediatr Transplant, 2020, 25(6):e13943.
- [3] Panza E, Martinelli D, Magini P, et al. Hereditary spastic paraplegia is a common phenotypic finding in Arg1 deficiency, p5cs deficiency and hhh syndrome: three inborn errors of metabolism caused by alteration of an interconnected pathway of glutamate and urea cycle metabolism[J]. Front Neurol, 2019, 10:131.
- [4] 关函, 丁圆, 李东晓, 等. 高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征三例诊疗研究[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6):

- 428—432.
- [5] Hoshino Y, Kodaira M, Matsuno A, et al. Reversible leukoencephalopathy in a man with childhood-onset hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome[J]. *Intern Med*, 2021.
- [6] Bovend'Eerd TJ, Newman M, Barker K, et al. The effects of stretching in spasticity: A systematic review[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(7):1395—1406.
- [7] Chen Y, He L, Xu K, et al. Comparison of calf muscle architecture between Asian children with spastic cerebral palsy and typically developing peers[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190642.
- [8] van der Salm A, Veltink PH, Ijzerman MJ, et al. Comparison of electric stimulation methods for reduction of triceps surae spasticity in spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(2):222—228.
- [9] Rosenberg M, Steele KM. Simulated impacts of ankle foot orthoses on muscle demand and recruitment in typically-developing children and children with cerebral palsy and crouch gait[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0180219.
- [10] Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:9—37.
- [11] Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Pearl PL. Childhood-onset hereditary spastic paraplegia and its treatable mimics[J]. *Mol Genet Metab*, 2021;DOI:10.1016/j.ymgme.2021.06.006
- [12] Zanatta Â, 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.
- [13] Viegas CM, Tonin AM, Zanatta A, et al. Impairment of brain redox homeostasis caused by the major metabolites accumulating in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome in vivo[J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(4): 521—530.
- [14] Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, et al. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(13—14):1151—1155.

(上接第 1107 页)

- 2016, 36(4):295—299.
- [19] Al-Mulla MR, Sepulveda F. Novel feature modelling the prediction and detection of sEMG muscle fatigue towards an automated wearable system[J]. *Sensors (Basel)*, 2010, 10(5):4838—4854.
- [20] El Gharib AZG, Berretin-Felix G, Rossoni DF, et al. Effectiveness of therapy on post-extubation dysphagia: clinical and electromyographic findings[J]. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*, 2019, 12:1179550619873364.
- [21] Crary MA, Baldwin BO. Surface electromyographic characteristics of swallowing in dysphagia secondary to brainstem stroke[J]. *Dysphagia*, 1997, 12(4):180—187.
- [22] Endo H, Ohmori N, Chikai M, et al. Effects of age and gender on swallowing activity assessed by electromyography and laryngeal elevation[J]. *J Oral Rehabil*, 2020, 47(11):1358—1367.
- [23] Koyama Y, Ohmori N, Momose H, et al. Detection of swallowing disorders using a multiple channel surface electromyography sheet: a preliminary study[J]. *J Dent Sci*, 2020, 16(1):160—167.
- [24] Daniels SK, Foundas B. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization[J]. *Dysphagia*, 1999, 14(2):85—92.
- [25] Li Q, Minagi Y, Hori K, et al. Coordination in oropharyngeal biomechanics during human swallowing[J]. *Physiol Behav*, 2015, 147:300—305.
- [26] Ishida R, Palmer JB, Hiimae KM. Hyoid motion during swallowing: factors affecting forward and upward displacement[J]. *Dysphagia*, 2002, 17(4):262—272.
- [27] Park MW, Lee D, Gil Seo H, et al. Reliability of suprahyoid and infrahyoid electromyographic measurements during swallowing in healthy subjects[J]. *Korean Dysphagia Soc*, 2021, 11: 28—136.
- [28] Ono T, Iwata H, Hori K, et al. Evaluation of tongue-, jaw-, and swallowing-related muscle coordination during voluntarily triggered swallowing[J]. *Int J Prosthodont*, 2009, 22(5):493—498.
- [29] Park D, Lee HH, Lee ST, et al. Normal contractile algorithm of swallowing related muscles revealed by needle EMG and its comparison to videofluoroscopic swallowing study and high resolution manometry studies: a preliminary study[J]. *J Electromyogr Kines*, 2017, 36:81—89.