

## 论著·临床研究

高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征  
1 例报告并文献复习焦玉帅<sup>1</sup>, 刘文晶<sup>2</sup>, 袁兆红<sup>2△</sup>

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院儿童康复科, 山东 济宁 272029)

**[摘要]** 高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸尿症综合征(HHH 综合征)是一种罕见的常染色体隐性遗传的尿素循环障碍性疾病。该院收治了 1 例 HHH 综合征患儿, 平素挑食严重, 厌食高蛋白食物, 运动倒退, 多次实验室检查示转氨酶、血氨升高及凝血功能异常, 全外显子基因检测显示患儿携带 SLC25A15 基因 c. 521C>G(p. S174x) 纯合变异, 患儿父母均携带该基因杂合变异, 患儿经肝移植后好转。对于该类患儿建议早期进行血尿遗传代谢及基因检测以挽救患儿生命及提高其生活质量。

**[关键词]** 高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症; 尿素循环障碍; SLC25A15 基因; 病例报告

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 06. 008 **中图分类号:** R596. 1

**文章编号:** 1009-5519(2024)06-0941-03

**文献标识码:** A

**Hyperornithinemia-hyperammonia-hyperisocitrullinuria syndrome:****A case report and literature review**JIAO Yushuai<sup>1</sup>, LIU Wenjing<sup>2</sup>, YUAN Zhaohong<sup>2△</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. Department of Children's Rehabilitation, Affiliated Hospital of Jining, Medical University, Jining, Shandong 272029, China)

**[Abstract]** Hyperornithinemia-hyperammonia-hyperisocitrullinuria syndrome (HHH syndrome) is a rare autosomal recessive urea cycle disorder. A patient with HHH syndrome was admitted to the hospital with severe picky eating, anorexia of high-protein foods and exercise regression. Multiple laboratory tests showed high transaminase, elevated blood ammonia and abnormal coagulation function. The whole exon gene test showed that the child carried a homozygous mutation of SLC25A15 gene c. 521C>G(p. S174x). Both parents carried the heterozygous mutation of the gene, and the child improved after liver transplantation. For these patients, early hematuria genetic metabolism and gene detection are recommended to save lives and improve quality of life.

**[Key words]** Hyperornithinemia-hyperammonia-hyperisocitrullinuria; Disturbance of urea cycle; SLC25A15 gene; Case report

高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症(HHH), 又名 HHH 综合征(OMIM: 238970), 是一种罕见的常染色体隐性遗传的尿素循环障碍性疾病, 与 13q14 染色体上 SLC25A15 基因变异相关, 其特征是由于鸟氨酸通过线粒体内膜的运输受损, 使线粒体中鸟氨酸缺乏导致尿素循环中氨清除减少<sup>[1]</sup>。

HHH 综合征最早于 1969 年由 SHIH 等<sup>[2]</sup>报道。欧美 HHH 综合征发病率约为 1/350 000<sup>[3]</sup>, 但由于部分患儿未明确诊断即死亡, 其实际发病率可能更高, 迄今全世界报道病例仅有 100 多例, 其中大多数患者生活在加拿大、意大利或日本<sup>[4]</sup>。我国内地目前共报道了 7 例<sup>[5-9]</sup>。本文介绍了 1 例就诊于本院的 HHH 综合征患儿, 对临床资料及基因检测结果进行分析, 以提高临床医生对此类罕见病的认识, 结合文献报道如下。

**1 临床资料**

**1.1 一般资料** 患儿, 男, 2 岁零 10 个月, 因“肝移植术后 3 个月, 不会独站独走 5 个月, 确诊 HHH 综合征 7 个月”, 于 2022 年 1 月 30 日就诊于本科, 要求行康复治疗。2021 年 3 月 23 日患儿 1 岁零 11 个月时因“呕吐”就诊于本院, 偶然发现转氨酶异常升高, 2 岁零 3 个月经基因检测确诊 HHH 综合征, 2 岁零 6 个月于上海交通大学医学院附属仁济医院行“肝移植术”, 术后复查肝功能恢复正常后出院。患儿系 G4P2, 足月剖宫产, 出生体重 3 100 g, 母孕期因高血压预防性用药, 具体不详, 无产伤及窒息史。生后混合喂养, 患儿自幼睡眠不安, 夜间易醒, 每晚 4~5 次, 醒后哭闹不止。出生后 1 个月, 曾因“高胆红素血症”就诊本院儿科门诊, 予以退黄处理后逐渐好转, 随后出现反复呕吐, 每次吃奶后或改变体位后呕吐, 口服

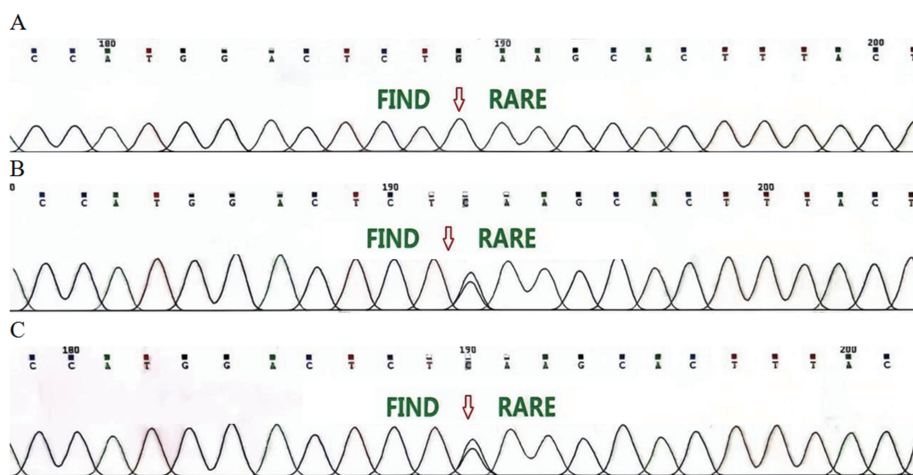
“枯草杆菌二联活菌颗粒”调节肠道菌群治疗, 呕吐减轻, 但易反复, 出生后 4 个月出现腹泻。早期发育同同龄儿。1 岁零 2 个月会独走, 会叫爸、妈, 2 岁零 5 个月出现运动功能倒退, 走路不稳, 易摔倒, 吐字欠清晰, 挑食严重, 喜食米、面类食物, 厌食肉、蛋、鱼虾等高蛋白食品。父母体健, 非近亲结婚, 否认家族遗传代谢病史, 否认家族肝胆疾病病史。有一同胞姐姐, 2 岁零 6 个月夭折。

体格检查: 神志清楚, 精神好, 营养中等, 样貌无特殊, 呼吸平稳, 语言表达不清, 双眼球无震颤, 瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 心肺无明显异常, 腹软, 双下肢肌张力高, 四爬欠协调, 扶站尖足, 扶走下肢有时交叉, 踝阵挛阳性, 巴氏征阳性。

**1.2 检查** 患儿 1 岁零 11 个月时, 血丙氨酸转氨酶 (ALT) 331 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 63 U/L, 血氨 127.1  $\mu\text{mol/L}$ , 甲胎蛋白 15.70 ng/mL, 铜蓝蛋白

0.177 g/L。患儿 2 岁零 2 个月时, 血 ALT 1 208.9 U/L, AST 1 163.6 U/L, 血氨 135.1  $\mu\text{mol/L}$ 。血串联质谱检测: 鸟氨酸增高 266.78  $\mu\text{mol/L}$ , 瓜氨酸正常, 尿乳清酸显著增高; 尿液气相色谱/质谱检测: 尿嘧啶 (112.5 mmol/mol) 及乳清酸 (385.88 mmol/mol) 显著增高; 头颅磁共振成像 (MRI) 显示双侧脑室后角上方髓质区异常信号, 考虑脑白质髓鞘化终末区域。部分凝血活酶时间 83.1 s, 凝血酶原时间 41.90 s, 凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) 3.52, 患儿存在凝血功能障碍。患儿 2 岁零 3 个月时 Gesell 评估适应性 84 分, 大运动 88 分, 精细动作 81.5 分, 语言 95 分, 个人-社交 89 分。

患儿 2 岁零 3 个月时, 采用高通量测序技术进行全外显子组分析, 基因检测结果显示, 患儿携带 SLC25A15 基因 c.521C>G (p.S174x) 纯合变异, 经 Sanger 验证, 父母均携带该基因杂合变异, 见图 1。



注: 患儿及其父母 SLC25A15 基因部分测序图, 箭头指突变所在位点的碱基信号。A. 患儿 c.521C>G 纯合变异; B. 患儿父亲 c.521C>G 杂合变异; C. 患儿母亲 c.521C>G 杂合变异。

图 1 SLC25A15 基因 Sanger 测序图

**1.3 诊断** 患儿自幼睡眠不安、夜醒频繁、嗜睡、呕吐、腹泻, 实验室检查示转氨酶异常升高, 血氨增高, 多次保肝治疗后, 转氨酶仍异常, 考虑遗传代谢病, 完善代谢检查显示尿嘧啶及乳清酸显著增高, 血瓜氨酸正常, 鸟氨酸增高, 高度怀疑尿素循环障碍疾病: 鸟氨酸氨基酰基转移酶缺乏症或 HHH 综合征。鸟氨酸氨基酰基转移酶缺乏症是尿素循环障碍最常见类型, 为 X 染色体连锁遗传性疾病<sup>[10]</sup>, 经基因检测明确, 该患儿 SLC25A15 基因突变, 确诊为 HHH 综合征。

**1.4 治疗** 患儿 2 岁至 2 岁零 6 个月, 主要治疗方案为低蛋白饮食 [1 g/(kg·d)], 降氨治疗, 补充所需营养物质: 口服精氨酸粉剂、苯甲酸钠、瓜氨酸、谷胱甘肽、联苯双酯滴丸、左卡尼汀改善代谢, 但效果欠佳, 血清 ALT 波动于 80~383 U/L, AST 波动在 50~166 U/L, 复查代谢显示尿嘧啶 55 mmol/mol  $\uparrow$ , 乳清酸 139.8 mmol/mol  $\uparrow$ , 并出现神经系统症状及言语障碍。患儿 2 岁零 6 个月时顺利接受原位肝移植手术治疗。术后患儿代谢逐渐恢复正常水平, 目前

于本科行康复治疗, 智力及运动逐渐进步。

## 2 讨论

尿素循环障碍是一组以高氨血症为主要表现的遗传代谢性疾病, 根据起病年龄不同, 尿素循环障碍可分为新生儿期起病的早发型尿素循环障碍和新生儿期后起病的迟发型尿素循环障碍。早发型尿素循环障碍预后差, 病死率可高达 24%, 存活者多遗留不可逆性神经系统后遗症; 迟发型尿素循环障碍病死率为 11%<sup>[11]</sup>, 多有潜在的诱发因素<sup>[12]</sup>, 如过量摄入蛋白质、过量体育锻炼、感染、全身麻醉手术、分娩等, 以及丙戊酸、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、吠塞米、水杨酸类等药物摄入也会诱发。

HHH 综合征是尿素循环障碍中较为少见的一种类型, 主要是由于 SLC25A15 基因突变导致鸟氨酸转移蛋白 1 (ORNT1) 功能缺陷, 使鸟氨酸无法转运至线粒体内, 从而不能与氨甲酰磷酸反应, 积累的氨甲酰磷酸与赖氨酸缩合形成高瓜氨酸, 导致高瓜氨酸尿症, 或通过胞质嘧啶生物合成途径, 导致尿中乳清酸

和尿嘧啶的排泄增加。另外,尿素循环受阻,造成高氨血症,引起脑损害及肝损害。总之,高鸟氨酸血症、高氨血症和高瓜氨酸尿症是 HHH 综合征的病理特征,通常伴血浆或尿液中乳清酸水平升高<sup>[13]</sup>。SLC25A15 基因编码 ORNT1,其突变可分布于整个 SLC25A15 基因,包括多种突变类型,到目前为止,已经在 HHH 综合征患者中发现了 33 种突变<sup>[14]</sup>,本病例患儿分子特征显示 SLC25A15 基因 c. 521C>G(p. S174x)纯合变异。

HHH 综合征可在任何年龄段发病,且临床表现的严重程度存在显著差异,并且没有明显的基因型-表型相关性,即使在同一致病性变异的纯合子患者中,其临床表现和结果也是不一样的。在急性期出现肝炎样呕吐、肝衰竭、神志不清和昏迷等表现;在慢性期多表现为嗜睡、癫痫发作、智力低下、痉挛性截瘫、小脑共济失调、学习困难、凝血因子缺陷和对富含蛋白质食物的厌恶。嗜睡和昏迷是最常见的早发症状,而运动和行为功能障碍通常与晚发或疾病进展阶段有关<sup>[15]</sup>。大多数患者都会出现锥体束功能障碍的症状,从下肢反射亢进、Babinski 征阳性、痉挛步态到完全呈现痉挛性截瘫。还经常存在小脑功能障碍,伴共济失调、构音障碍、眼球震颤、精细运动协调性差和震颤<sup>[16-17]</sup>。

本例患儿表现出锥体束受累的症状,主要表现为踝阵挛阳性、巴氏征阳性、肌张力增高。总的来说,HHH 综合征的临床表现主要是因为氨及尿素循环的毒性中间产物堆积造成的。当血氨浓度超过 100  $\mu\text{mol/L}$  时,就可对中枢神经系统,特别是发育中的大脑产生毒性作用,主要是对氨基酸代谢、神经传导、能量代谢、氧化应激、信号转导通路造成影响。随着血氨浓度增高,L-谷氨酸脱氢酶催化  $\alpha$ -酮戊二酸和氨结合生成谷氨酸,三羧酸循环因  $\alpha$ -酮戊二酸的减少而受抑制,脑组织 ATP 生成减少,破坏脑细胞能量转换及传递,导致神经精神疾病,引起脑功能障碍,严重时出现昏迷<sup>[10]</sup>。

HHH 综合征诊断困难,临床症状和生化改变均缺乏特异性,从而导致延误诊断。对于任何年龄段出现的不明原因厌食蛋白类食物、保肝治疗转氨酶仍升高、反复血氨高并出现精神运动迟缓或倒退和锥体束综合征的患者,需要详细问诊,尽早完善血尿代谢筛查及基因检测,SLC25A15 基因变异是该病的确诊标准。

治疗 HHH 综合征最重要的目的是降血氨、预防脑损伤。有 3 个关键措施,即低蛋白质饮食、药物干预(氨清除剂)及营养干预(如 L-瓜氨酸或 L-精氨酸),确保生理需要,同时平衡氨的摄入<sup>[11]</sup>。在发病早期,选择合适的方案给予干预治疗,代谢可稳定,不会造成肝损害及高氨血症,但不会预防及缓解精神运动迟缓和锥体束综合征等症状,因此通过肝移植或肝细胞移植替代酶活性是一种公认的治疗措施,以提高患儿的生活质量<sup>[18]</sup>。本例患儿在考虑遗传代谢病后,首先进行药物和饮食控制,但代谢长期控制在一定范围

内是非常困难的,由于后续代谢控制不佳,并进一步出现精神运动发育倒退,遂进行肝移植,以避免进一步的代谢失代偿和随后的持续发育倒退。但是肝移植是一种高风险的手术,可能会有危及生命的并发症及长期不良反应,需要终身免疫抑制治疗。活体肝移植还需克服器官短缺和相关伦理问题。本例患儿肝移植术后恢复了正常的蛋白质摄入,代谢控制情况良好,血氨、氨基酸水平及尿液瓜氨酸排泄正常。

因此,在快速进展的肝病患儿中,尤其神经运动发育倒退的患儿,怀疑存在先天性代谢异常的,建议早期进行血尿遗传代谢及基因检测,早期识别和治疗可挽救患儿生命及提高其生活质量。

## 参考文献

- [1] CAMACHO J A, OBIE C, BIERY B, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter[J]. Nat Genet, 1999, 22(2): 151-158.
- [2] SHIH V E, EFRON M L, MOSER H W. 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.
- [3] SUMMAR M L, KOELKER S, FREEDENBERG D, et al. The incidence of urea cycle disorders[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110(1/2): 179-180.
- [4] SOKORO A A H, LEPAGE J, ANTONISHYN N, et al. Diagnosis and high incidence of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome in northern Saskatchewan[J]. J Inher Metab Dis, 2010, 33 Suppl 3: S275-S281.
- [5] 毛莹莹, 陈倩, 姬辛娜, 等. SLC25A15 基因复合杂合突变致 HHH 综合征 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(10): 794-797.
- [6] 关函洲, 金颖, 李梦秋, 等. 肝移植治疗鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征一例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2021(1): E317.
- [7] 高静, 刘晓景, 崔岩, 等. 高氨血症-高鸟氨酸血症-同型瓜氨酸尿综合征患儿的临床及遗传学分析 1 例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2022(1): E6602.
- [8] 关函洲, 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): 428-433.
- [9] 刘奕君, 黄真, 席宇诚, 等. 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[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(7): 833-835.

Clin Oncol Educ Book, 2019, 39:400-410.

- [6] CHOI E J, CHO Y U, HUR E H, et al. Clinical implications and genetic features of clonal cytopenia of undetermined significance compared to lower-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(4):703-712.
- [7] CARGO C A, ROWBOTHAM N, EVANS P A, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression [J]. *Blood*, 2015, 126(21):2362-2365.
- [8] MALCOVATI L, CAZZOLA M. The shadowlands of MDS: Idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:299-307.
- [9] MALCOVATI L, GALLÌ A, TRAVAGLINO E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia [J]. *Blood*, 2017, 129(25):3371-3378.
- [10] JAJOSKY A N, SADRI N, MEYERSON H J, et al. Clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) with dysplasia is enriched for MDS-type molecular findings compared to CCUS without dysplasia [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(4):500-507.
- [11] KWOK B, HALL J M, WITTE J S, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance [J]. *Blood*, 2015, 126(21):2355-2361.
- [12] WIMAZAL F, FONATSCH C, THALHAMMER R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: The diagnostic interface [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(11):1461-1468.
- [13] STEENSMA D P. The clinical challenge of idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS) [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(6):536-542.
- [14] JAIN M, TRIPATHI A. ICUS/CCUS/CHIP: Basics & beyond [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(10):915-920.
- [15] OSMAN A E W G. When are idiopathic and clonal cytopenias of unknown significance (ICUS or CCUS)? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021(1):399-404.

(收稿日期:2023-07-29 修回日期:2023-12-20)

(上接第 943 页)

- [10] HELMAN G, PACHECO-COLÓN I, GROPMAN A L. the urea cycle disorders [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34(3):341-349.
- [11] BATSHAW M L, TUCHMAN M, SUMMAR M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1/2):127-130.
- [12] SUMMAR M L, MEW N A. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia; Urea cycle defects and related disorders [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2):231-246.
- [13] ZANATTA A, VIEGAS C M, TONIN A M, et al. Disturbance of redox homeostasis by ornithine and homocitrulline in rat cerebellum: A possible mechanism of cerebellar dysfunction in HHH syndrome [J]. *Life Sci*, 2013, 93(4):161-168.
- [14] PALMIERI F. Mitochondrial transporters of the SLC25 family and associated diseases: A review [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(4):565-575.
- [15] PALMIERI F, SCARCIA P, MONNÉ M. Diseases caused by mutations in mitochondrial carrier genes SLC25: A review [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):655.
- [16] KIM S Z, SONG W J, NYHAN W L, et al. Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(13/14):1151-1155.
- [17] OLIVIERI G, PRO S, DIODATO D, et al. Corticospinal tract damage in HHH syndrome: A metabolic cause of hereditary spastic paraplegia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):208.
- [18] KIDO J, MATSUMOTO S, HÄBERLE J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(6):1311-1322.

(收稿日期:2023-04-22 修回日期:2023-11-21)