

Interesting case (HHH syndrome)

A 2-year-old girl with drowsiness and elevated liver enzymes

พญ.หรรษา ศรีพงษ์พันธุ์กุล

รศ.นพ.เสกสิต โอสถากุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ม.สงขลานครินทร์

เด็กหญิงไทยอายุ 2 ปี

อาการสำคัญ: ซึมและตับอักเสบมา 19 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 19 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยมีไข้ ไอ อาเจียน มีอาการประมาณ 1 วัน ไปที่ รพ.ใกล้บ้าน วินิจฉัย Pneumonia with mild dehydration ให้การรักษาด้วย Ampicillin 250 mg IV q 6 h จากนั้นอาการไข้ดีขึ้น แต่ระหว่างนอนรพ. ผู้ป่วยหลับเป็นส่วนใหญ่ ไม่ทำตามสั่ง บางครั้งส่งเสียงกรีดร้อง งอแงโดยไม่มีสิ่งกระตุ้นชัดเจน แพทย์จึงส่งตัวไปตรวจหาสาเหตุเพิ่ม

ที่ รพ.ศูนย์ฯ แกร็บดูซึม ๆ มีกรีดร้องเป็นบางครั้ง ตรวจร่างกายทางระบบประสาทพบว่ามี hypotonia, clonus - positive bilaterally, Babinski sign - dorsiflexion, DTR 3+ all

ผล investigations

LFT: TB 0.4 mg/dL, AST 574 and ALT 176 U/L; PTT 40.5 sec, PT 37.2 sec, INR 3.69

Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, and anti-HCV: negative

CSF profile: glucose 70, protein 15.3 mg/dL; WBC 0, RBC 40/cu mm

CSF for *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E.coli* K1: negative.

CSF (real time PCR) for enterovirus, enterovirus 71 and coxsackie virus: negative

CSF PCR for JE and Herpes virus: negative

Diagnosis: acute liver failure with hepatic encephalopathy จึงรักษาแบบประคับประคอง ให้ vitamin K และ lactulose หลังจากนั้นผู้ป่วยตื่นมากขึ้น ทำตามสั่งได้มากขึ้น ติดตาม LFT (10 วันต่อมา): AST 92, ALT 292 U/L; PTT 49.6 sec, PT 28.8 sec, INR 2.67 เนื่องจากติดตามผลเลือดพบว่ายังมี elevated liver enzymes และ coagulopathy จึงส่งตัวมาเพื่อหาสาเหตุที่ รพ. สงขลานครินทร์

แรกรับที่ รพ. มอ. (19 วันหลังเริ่มมีอาการ) ผู้ป่วยตื่นดี ไม่มีไข้ ไม่หอบเหนื่อย ไม่ซีม กินและเล่นได้ปกติ

ประวัติอดีต: บุตรคนที่ 1/1 ช่วงระหว่างฝากครรภ์มารดาไม่เจ็บป่วยและผลเลือดปกติ คลอดปกติ น้ำหนักแรกเกิด 2,700 กรัม หลังเกิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน

พัฒนาการ: ที่อายุ 2 ปี เริ่มเกาะยืน ส่งของเปลี่ยนมือได้ ยังไม่หยิบของกินเอง เริ่มพูดคำที่มีความหมายได้ 1 คำ ไม่ค่อยยอมทำตามคำสั่ง

โภชนาการ: กินข้าววันละ 3 มื้อ กินได้มีอิสระ 4-5 คำ กินนมผสมวันละ 3 ขวด ขวดละ 4 ออนซ์ กินผักใบเขียวได้ แต่ไม่ชอบกินเนื้อสัตว์

Family history: ไม่มีคนในครอบครัวมีโรคประจำตัวหรือโรคทางพันธุกรรม ไม่มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ

Physical examination

Vital signs: BT 37.5°C, PR 110/min, RR 28/min, BP 97/54 mmHg

Measurement: BW 9.4 kg (P3-10), height 86 cm (P50-75), HC 45 cm (P3)

General appearance: active and alert girl

Abdomen: no superficial vein dilatation, no abdominal distension, normal bowel sound,

liver - just palpable (span 6 cm), spleen - not palpable, no fluid thrill, no shifting dullness

Extremities: no flapping tremor

Neuro exam: hypotonia, motor power grade IV both sides, equal movement

DTR 3+ all, Babinski sign - dorsiflexion, ankle clonus - positive both sides

Other systems: unremarkable

Initial investigations

CBC: Hb 9.1 g/dL, Hct 28.8 %, MCV 63.6 fL, MCH 20.1 pg, MCHC 31.6 g/dL, RDW 17.5 %,

WBC 9,120/cu mm (N 25, L 62, M 10%), platelets 402,000/cu mm

Coagulogram: PTT 60.5 (N 21-30), PT 38.7 (N 10.1-12.1), TT 14.3 sec (N 15-22); and INR 3.81

Blood chemistry: BUN 6, Cr 0.15, sugar 68 mg/dL; Na 138, K 4.74, Cl 105.6, HCO₃ 18.8 mmol/L

LFT: AST 177, ALT 484, ALP 188 U/L; TP 6.8, albumin 4.1 g/dL, TB 0.55, DB 0.31 mg/dL

Plasma ammonia 124 μ mol/L (N 12-66), lactate 25.4 mg/dL (N 4.5-18)

Urine and serum ketone: negative

Problem lists:

- Acute liver failure with hepatic encephalopathy
- Global developmental delay
- Iron deficiency anemia

Discussion:

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 2 ปี หลังจากมีไข้ ไอ เริ่มมีอาการซึม นอนหลับมากขึ้น และมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ตรวจเลือดพบว่า ค่า AST, ALT สูงร่วมกับมีค่าการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้หลังจากให้ vitamin K ในรายนี้จึงเข้าได้กับ acute liver failure with hepatic encephalopathy หลังให้ supportive treatment อาการทางสมองดีขึ้น ผู้ป่วยตื่นมากขึ้น

ในผู้ป่วยรายนี้มีข้อสังเกต คือ ไม่มีภาวะเหลืองร่วมด้วยในขณะที่มี acute liver failure จึงต้องคิดถึงโรคกลุ่ม Reye หรือ Reye-like syndrome^{1,2} และเนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติไม่ชอบรับประทานเนื้อสัตว์ และมีปัญหา global developmental delay ทุกด้าน ร่วมกับแนวโน้ม BUN ค่อนข้างต่ำ ไม่มีปัญหาเรื่อง hypoglycemia และตรวจไม่พบ urine/serum ketone ทำให้คิดถึงโรคทาง metabolic liver disease ในกลุ่ม urea cycle defect³ ที่สามารถมาแสดงอาการแบบ Reye-like syndrome เช่นในผู้ป่วยรายนี้ได้ การวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ดังแสดงในย่อหน้าถัดไป

Differential diagnoses:

1. Reye-like syndrome

- Urea cycle defects
- Organic acidemia
- Mitochondrial disorders
- Fatty acid oxidation defects

2. Other genetic disorder: Wilson disease

Further investigations:

Eye examination: no KF ring, no cataract

Serum ceruloplasmin 21 mg/dL, 24-hour urine copper 0.011 mg/dL

ANA < 1:80 (negative)

Abdominal ultrasound: hepatic parenchymatous disease, no focal hepatic lesion

Comprehensive metabolic test

Acylcarnitine profile: normal

Amino acids: methionine 47.4 $\mu\text{mol/L}$ (N 7.57-32.29), ornithine 256.3 $\mu\text{mol/L}$ (N 41.41-183.08)

Plasma amino acid: ornithine 377 nmol/mL (N 22-97)

Urine amino acid: homocitrulline 241 $\mu\text{mol/L}$ (N 11-158), ornithine 148 $\mu\text{mol/L}$ (N <70)

Whole exome analysis: heterozygous variants in *SLC25A15*

Diagnosis:

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น Hyperornithinemia - hyperammonemia - homocitrullinuria syndrome (HHH syndrome)³⁻⁴ เนื่องจากผลตรวจทางพันธุกรรมพบความผิดปกติที่ *SLC25A15* ซึ่งเข้าได้กับโรคนี้ และเมื่อส่งตรวจทาง biochemical profile พบว่ามีระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ผลการตรวจ plasma amino acid พบระดับ ornithine สูงและผล urine amino acid พบ homocitrulline สูง ซึ่งช่วยยืนยันการวินิจฉัย

Treatment and progression:

เนื่องจากเมื่อแรกแรกที่ รพ. สงขลานครินทร์ ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีมากขึ้น ไม่ซึม จึงให้การรักษาในช่วงระหว่างรอผล investigation ทาง metabolic liver disease ด้วยวิธีปรับระดับประคอง โดยจำกัดอาหารกลุ่มโปรตีนให้กินไม่เกิน 10 g/day (< 1 g/kg/day) เนื่องจากสงสัยโรคกลุ่ม urea cycle defect และให้ยาระบาย Lactulose 10 mL/day (1 mL/kg/day) ระหว่างรักษาตัวใน รพ. พบว่าแนวโน้มค่าการทำงานของตับเริ่มลดลง ผู้ป่วยไม่มีอาการทางสมอง จึงอนุญาตให้กลับบ้านและติดตามอาการเป็นผู้ป่วยนอก โดยยังคงให้ผู้ป่วยจำกัดอาหารกลุ่มโปรตีน และกินยา

ระบาย Lactulose ต่อเนื่อง ระหว่างติดตามอาการพบว่าผู้ป่วยไม่ซึม แขนงโน้มค่าการทำงานของตับลดลงแต่ยังไม่กลับสู่ค่าปกติ

ต่อมาเมื่อผลตรวจเลือดพบว่า เข้ากับโรค HHH syndrome (ประมาณ 11 เดือนหลังจากมา รพ.) จึงเพิ่มการรักษาโดยให้ L-citrulline 250 mg/kg/day และ sodium benzoate 250 mg/kg/day หลังจากนั้นติดตามการรักษาที่ 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา พบว่าระดับ ammonia ในเลือดลดลง จึงให้หยุดยาระบาย Lactulose ได้ และที่ประมาณ 4 สัปดาห์หลังเริ่มยา ค่าการทำงานของตับกลับมาใกล้เคียงค่าปกติ พัฒนาการมีแขนงโน้มเริ่มดีขึ้น โดยเฉพาะทางด้าน gross motor ผู้ป่วยเริ่มเดินได้ดีขึ้น ติดตามระดับ ammonia ในเลือดพบว่าอยู่ในระดับปกติ นานประมาณ 3 เดือน จึงหยุดยา sodium benzoate และติดตามค่าเลือดหลังหยุด sodium benzoate 1 เดือน พบว่าระดับ ammonia ในเลือดยังคงปกติ

ได้ให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองถึงความจำเป็นต้องได้ L-citrulline ร่วมกับจำกัดอาหารกลุ่มโปรตีนตลอดชีวิต และแนะนำให้สังเกตอาการทางสมอง พัฒนาการ ร่วมกับการติดตามระดับ ammonia ในเลือดและค่าการทำงานของตับเป็นระยะ ดังแสดงในตารางด้านล่างนี้

ส่วนปัญหาเรื่อง prolonged INR นั้น ได้ร่วมปรึกษากับ hematologist คิดถึงสาเหตุจากตัวโรคที่พบว่ามี การขาด factor VII, X, XI และ anti-thrombin III ร่วมด้วยได้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่เคยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติ หรือเลือดออกแล้วหยุดยาก จึงแนะนำสังเกตอาการและหลีกเลี่ยงกิจกรรมที่เสี่ยงต่อการได้รับบาดเจ็บ

CASE PROGRESSION	Tx: Na Benzoate, Citrulline					Off Na Benzoate			
	Day 1	Day 10	Day 14	Day 56	Day 233	Day 330	Day 358	Day 421	Day 456
Blood sugar (mg%)	68	86	89	86	-	-			
NH3 (µg/dL)	124	-	-	-	-	176	45	44	46
ALP (U/L)	188	313	359	250	284	551	767	252	252
AST (U/L)	177	1017	284	105	144	99	43	43	44
ALT (U/L)	484	2025	1056	301	266	216	32	44	34
TP (g/dL)	6.8	7	7	6.8	6.6	6.3	6.7	6.7	6.7
ALB (g/dL)	4.1	4.3	4.4	4.1	4.2	4.3	4.1	4.3	4.3
TB / DB (mg/dL)	0.5 / 0.3	0.8 / 0.3	0.9 / 0.4	0.6 / 0.3	1.1/0.4	0.9/0.3	0.5/0.2	0.7/0.2	0.7/0.2
GGT (U/L)	-	-	-	26	-	-	-		
INR	3.81	3.31	2.7	-	2.32	-	-	2.15	2.09
Hb (g/dL)	9.1	9.8	-	-	12.7	-	-	-	-
BUN / Cr (mg/dL)	6 / 0.15	8 / 0.14	9/0.16	-	-	-	-	-	-

Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome

Synonym:

- HHH syndrome
- Triple H syndrome
- ORNT1 deficiency
- Ornithine carrier deficiency
- Ornithine translocase deficiency

HHH syndrome เป็นกลุ่มโรควงจรรูเรียผิดปกติ (urea cycle defect) ที่พบได้น้อยมาก มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมลักษณะ autosomal recessive เกิดการกลายพันธุ์ที่ยีน *SLC25A15* or *ORNT1* ส่งผลทำให้การขนส่ง ornithine เข้าสู่ mitochondria ได้ลดลง ทำให้มีการคั่งของ ornithine และ homocitrulline เพิ่มขึ้น และส่งผลให้มีการคั่งของ ammonia ตามมา โดยความชุกของโรคอยู่ที่ $<1:1,000,000$ ⁴⁻⁵

อาการและอาการแสดง⁴⁻⁵

- Neonatal onset (~8%)
 - Hyperammonemia - begin 24-48 hours after the first feeding
 - lethargy, somnolence, food refusal, vomiting, tachypnea with respiratory alkalosis, and/or seizures

- Infantile, childhood, and adult onset (~92%)
 - Chronic neurocognitive deficits (limb hyperreflexia with Babinski sign, spastic gait, cerebellar signs, myoclonic seizures, muscle weakness, buccofaciolingual dyspraxia and psychiatric disorders, cognitive defect (74%))
 - Acute encephalopathy: secondary to hyperammonemic crisis
 - Chronic liver dysfunction: unexplained elevation of liver transaminases
 - with or without coagulopathy
 - with or without hyperammonemia and protein intolerance

การตรวจและวินิจฉัย³⁻⁵

- Biochemical diagnosis
 - Episodic or postprandial hyperammonemia
 - Persistent hyperornithinemia
 - Persistent urinary excretion of homocitrulline**
- Molecular diagnosis
 - Identification of biallelic pathogenic variants in *SLC25A15*
- Other investigations
 - Blood coagulation studies
 - deficiency of factor VII, X, XI, and anti-thrombin III
 - Study of intracellular mitochondrial transport of radiolabelled 14C-ornithine in cultured skin fibroblasts
 - 75%-80% reduction in ornithine transport

การรักษา³⁻⁶

1. ช่วงอาการกำเริบเฉียบพลัน

1.1) งดอาหารกลุ่มโปรตีนในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก

1.2) ลดระดับของแอมโมเนียในเลือด

- Sodium benzoate, begins with 250 mg/kg, then 250-500 mg/kg/24 h

- Sodium phenylacetate 250 mg/kg

- Arginine 200-600 mg/kg/24 h

หากแนวโน้มยังไม่สามารถลดระดับแอมโมเนียในเลือดได้ พิจารณา hemodialysis

1.3) แก้ไขสาเหตุอื่นๆที่ส่งผลทำให้มีระดับ ammonia ที่สูงเพิ่มขึ้น เช่น การติดเชื้อ การขาดสารน้ำ หรือการอดอาหาร (fasting status)

1.4) ให้สารน้ำที่มีส่วนประกอบของ dextrose และ lipid อย่างเพียงพอ เพื่อให้ได้ปริมาณพลังงาน

รวมประมาณ 100-120 kcal/kg/day และรักษาระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 100-150 mg/dL

** โดยทั่วไปโรค HHH syndrome มักจะตอบสนองได้ดีต่อการให้สารน้ำที่เพียงพอ ซึ่งจะช่วยลดระดับ ammonia ในเลือดได้ โดยบางรายอาจไม่จำเป็นต้องให้ยาเพื่อลดระดับ ammonia

1.5) เผื่อระวังและป้องกันภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง: hyperventilation, นอนยกศีรษะสูง 30° และจำกัดสารน้ำไม่ควรเกิน 80% maintenance fluid/day

2. การดูแลในระยะยาว (เป้าหมาย: ให้ระดับ ammonia ในเลือดอยู่ในระดับปกติ)

2.1) จำกัดอาการกลุ่มโปรตีนให้เท่ากับความต้องการตามวัย

2.2) Medications: L-Citrulline 100-250 mg/kg/day (Max 6 g/day) หรือ

L-Arginine 100-200 mg/kg/day (Max 6 g/day)

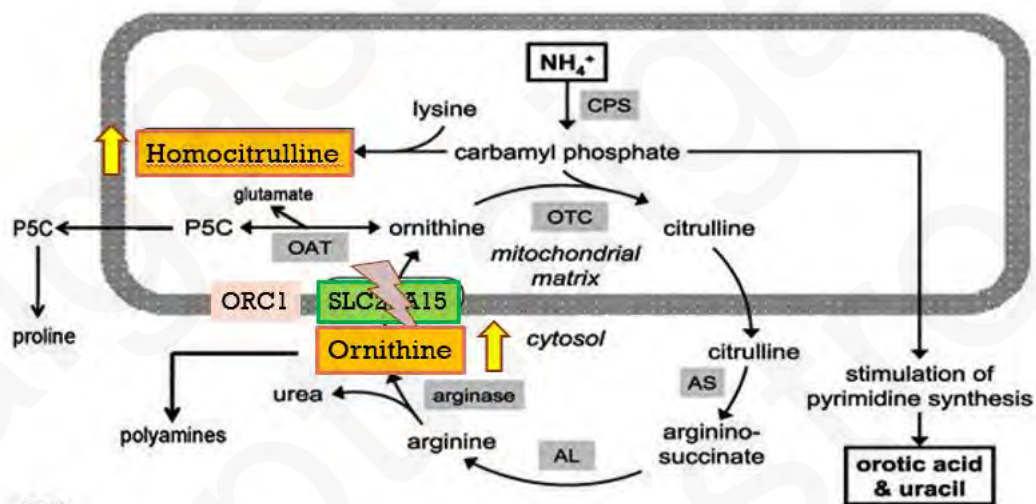
2.3) สามารถแนะนำให้รับวัคซีนตามวัยได้

2.4) ให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับตัวโรค และการดูแลผู้ป่วยหากมีภาวะเจ็บป่วยหรือกินได้น้อย รวมถึงให้คำแนะนำในการสังเกตอาการทางสมอง

2.5) แนะนำให้ดูแลติดตามกับ สหแพทย์ ได้แก่ แพทย์เฉพาะทางสาขาโรคทางเดินอาหารและตับ แพทย์เฉพาะทางสาขาโภชนวิทยา และแพทย์เฉพาะทางสาขาเวชพันธุศาสตร์

Prognosis⁴⁻⁵

ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับ ammonia scavengers (L-citrulline หรือ L-arginine) ร่วมกับการจำกัดอาหารกลุ่มโปรตีนตลอดชีวิต โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดังกล่าวอย่างเหมาะสมและต่อเนื่อง จะพบว่าไม่มีปัญหาเรื่อง hyperammonemia ที่กลับเป็นซ้ำอีก นอกจากนี้ ค่าการทำงานของตับมักจะกลับสู่ค่าปกติได้หลังเริ่มรักษาไม่นาน ส่วนอาการทางระบบประสาทจะตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันในแต่ละคน



KEY
 AL = arginosuccinic acid lyase
 AS = arginosuccinic acid synthase
 CPS = carbamyl phosphate synthase
 OTC = ornithine transcarbamylase
 OAT = ornithine aminotransferase
 P5C = Δ^1 pyrroline-5-carboxylate

รูปแสดงวงจรยูเรียและตำแหน่งความผิดปกติของโรค HHH syndrome⁵

References

1. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and Reye-like syndrome.
Pediatr Neurol 2008; 39: 198-200.
2. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye and Reye-like syndrome.
Cell Biochem Funct 2008; 26: 741-6
3. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision.
J Inherit Metab Dis 2019; 42: 1192-230.
4. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, et al.
The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.
Orphanet J Rare Dis 2015; 11; 10-29.
5. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. 2012 May 31 [Updated 2020 Feb 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/>
6. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1660-70.