



12-31-2007

### Argininosuccinic Acidemia: A casereport

Chih-Wei Lin

Huey-Jen Lay

I-Ju Chen

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

#### Recommended Citation

Lin, Chih-Wei; Lay, Huey-Jen; and Chen, I-Ju (2007) "Argininosuccinic Acidemia: A casereport," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 35: Iss. 4, Article 6.

DOI: [https://doi.org/10.6315/2007.35\(4\)06](https://doi.org/10.6315/2007.35(4)06)

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol35/iss4/6>

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact [twpmrscore@gmail.com](mailto:twpmrscore@gmail.com).

## 精胺丁二酸酵素缺乏症：病例報告

林致璋 賴慧貞<sup>1</sup> 陳怡如<sup>2</sup>

行政院衛生署豐原醫院復健科 行政院衛生署南投醫院復健科<sup>1</sup>  
行政院衛生署豐原醫院身心科<sup>2</sup>

尿素循環功能障礙為先天性代謝缺陷的一類，瓜胺酸血症為最常見的一種，發生機率為 1/57000；其他依序為精胺丁二酸酵素缺乏症發生率為 1/70000，共同的特徵為肝臟代謝異常而導致的血液中氨濃度升高，發病時常見的特徵為意識改變、呼吸異常、癲癇等，長期併發症包括發展遲緩、智能不足、腦性麻痺、學習障礙等。本報告描述一位精胺丁二酸酵素缺乏症的腦性麻痺案例，病人除了遺傳性酵素缺失導致高血氨症，引發上述併發症外，還有四肢運動方面運動失調。經由低蛋白飲食控制，並適度補充精胺酸、鳥胺酸等胺基酸；再加上復健治療及特殊教育的早期介入，各種發展隨著年齡仍有顯著的進步。(台灣復健醫誌 2007；35(4)：229 - 233)

**關鍵字：**尿素循環功能障礙(urea cycle disorder)，精胺丁二酸酵素缺乏症(argininosuccinic acidemia)，高血氨症(hyperammonemia)，發展遲緩(developmental delay)，腦性麻痺(cerebral palsy)

### 前 言

在復健科長期慢性病患中，常見病患合併多種慢性病。合併肝功能不良患者若發生高血氨，臨床上使用 lactulose 來排除氨；但因尿素循環代謝異常所引起的高血氨症則不常見。高血氨症(hyperammonemia)是先天代謝不良疾病，最常於新生兒時期發病。急性高血氨昏迷可能導致死亡。

我們報告一位診斷為精胺丁二酸酵素缺乏症的腦性麻痺案例，病人除了遺傳性酵素缺失導致高血氨症，引發上述併發症外，還有四肢運動方面的運動失調(ataxia)，在復健治療及特殊教育雙管齊下，定期追蹤病人在認知發展和動作方面的表現。

尿素循環(urea cycle)由六個連續的酵素反應組成，將體內的氮代謝成氨後轉化為尿素而從尿液中代謝，尿素循環功能障礙(urea cycle disorder, UCD)為先天性代謝缺陷(inborn error)的一類，根據歐洲的一項調

查發現，瓜胺酸血症(citrullinemia)為最常見的一種，發生機率為 1/57000；其他依序為精胺丁二酸酵素缺乏症(argininosuccinic acidemia, ASA)，ornithine transcarbamylase defect，carbamoyl phosphate synthetase defect 等，共同的特徵為肝臟代謝異常而導致的血液中氨濃度升高，<sup>[1,2]</sup>發病時常見的特徵為意識改變、呼吸異常、癲癇等，高血氨昏迷後的患者常遺留腦部損傷(協調不良、運動失調、張力異常、顫抖、抽筋、昏睡)、發展遲緩、學習障礙或智力障礙。

我們回顧相關文獻，以供復健科醫師面對此類病患時的治療參考。<sup>[3-5]</sup>

### 病例報告

張 XX，民國 90 年 10 月 17 日於本院出生，懷孕週數：42 週，自然產，產程順利，出生體重 3300 公克，身高 48 公分，頭圍 33 公分，出生後一分鐘 APGAR score 為 8 分；五分鐘為 9 分。出生時無羊膜早期破水，

投稿日期：96 年 5 月 17 日 修改日期：96 年 8 月 30 日 接受日期：96 年 9 月 19 日

抽印本索取地址：賴慧貞醫師，行政院衛生署南投醫院，南投縣 540 南投市復興路 478 號

電話：(049) 2248487 e-mail：lee.chunghl@msa.hinet.net

無胎便吸入現象；出生後第二天餵奶有嘔吐情形。出生四天後因為嘔吐、黃疸、抽筋、意識不清以及血液中氨濃度上升，緊急於台中榮民總醫院接受血液透析。出生時先天性代謝異常篩檢高胱胺酸尿症(homocystinuria)疑似陽性(1.0 mg/dl)，但複檢為陰性。患者於台中榮民總醫院接受檢驗，確定為精胺丁二酸酵素缺乏症後，給予苯丁酸鈉(sodium phenylbutyrate)與精胺酸(arginine)等治療後，病情轉趨穩定後出院。民國 92 年曾因肝炎住院治療。目前採用低蛋白質飲食與胺基酸補充治療，並於門診定期追蹤。患者無家族史，有 1 位小 2 歲的妹妹，身體健康並無發展遲緩現象。

病患於一歲一個月時至本院復健科求診。當時四肢張力較低；粗動作發展已可自行左右翻身，可獨坐數分鐘，但無爬行能力，無法站立；精細動作以掌心抓握為主；語言發展，對簡易口語命令無法遵從，無有意義語言文字；視覺接觸尚可。物理治療施以爬行動作訓練、坐姿平衡、跪坐、站立平衡及步行訓練。職能治療施以手眼協調訓練、手部精細動作訓練、身體協調及感覺統合訓練。因病患易哭鬧，曾終止復健治療一段期間。3 歲 4 個月時已可以用極不穩定的步態短距離行走(兩腳間距不寬，墊腳尖，軀幹前傾，以較強的伸肌張力作類似酒醉或巴金森氏病之步態，愈走愈急)，無法雙腳跳躍或上下樓；兩手可於中線轉換玩具，患者慣用左手，可以拳握大玩具但無法握筆或塗鴉，右手有明顯觸覺防禦；注意力極短(數秒)，仍無法配合口語指令有意義語言發展。此階段物理治療繼續加強平衡、跪坐、蹲姿及步行訓練；職能治療加強手眼協調訓練、手部精細動作訓練、身體協調及感覺統合訓練。語言治療除注意力訓練，也加強口語聽能訓練。

5 歲 4 個月左右轉介至信望愛兒童發展中心接受特殊教育。粗動作發展評估仍以腳尖行走，左右轉身容易跌倒，不能原地轉圈，以類似巴金森氏病之步態行走，但步態再急也不易跌倒，顯然已發展出不穩定動態平衡技巧；上下樓梯需兩手扶物，大部分時間為兩腳一階上樓，少有一腳一階；下樓為兩腳一階，重心明顯前傾，仍需扶物。精細動作發展：雙手協調尚可，右手有強烈觸覺防禦，拇指習慣握於四指內；兩手慣用大拇指以外的四指夾取物品，無法用手指與手掌握住物品，大拇指不能依序和其他手指互碰，無法用大拇指和食指側面夾取小東西。溝通能力：有適當的哭笑，對於聲音和他人的語言有反應，能分辨他人的表情，可聽懂簡單的指令，會發出聲音但無有意義的字句出現。認知能力：專注力差(仍為數秒)，會受到

周圍聲音的干擾而無法持續專心聽別人說話，或專心看著一事物，所以步行時橫衝直撞，不會注意障礙物。有物體恆常性和空間感，不會在幾樣東西間做選擇，可區分自我。96 年 3 月貝利嬰幼兒發展測驗(Balley test)評估病人的心智發展年齡(DA)相當於 11 個月大，預估智力 17，屬於重度智能不足。社會情緒：對陌生人有排斥感，與成人和同儕互動尚可，但情緒控制不穩，無法表達情緒和想做的事，不會表達大小便感覺。經病童母親、特教老師、物理、職能、語言治療師開完個別教育計畫協調會(Individual Education Program, IEP)後，此階段訓練以協同教學為主；有一時段由物理治療師、職能治療師及特教老師協同教學，活動設計由數位病童輪流完成，以訓練病童等待、預期、粗動作改善及右手抓握、拋物、手眼協調能力，無形中發現病童情緒穩定有顯著改善，人際互動也相對增加。另一時段由語言治療師、職能治療師及特教老師協同教學，以右手聽指令完成動作，期望加強聽覺及口語表達能力、降低右手觸覺防禦，並訓練前三指抓物技巧；強化注意力集中能力。患者於學期末個別教育計畫檢討會(IEP 檢討會)再評估，發現右手觸覺防禦有明顯改善；兩手仍不習慣指握；可聽懂較複雜的指令，仍無有意義的字句出現。專注力有明顯改善(數分鐘)，所以步行時會注意障礙物。社會互動改善明顯，會主動牽老師的手，以手指物表達需求或要求大小便協助。整體進步速度雖慢，團體配合度有顯著改善。預計可於學齡順利轉銜小學特教班。

## 討 論

精胺丁二酸酵素缺乏症發生原因為 argininosuccinate lyase (ASL) 缺陷，<sup>[6]</sup>發生率約為 1/70000，其遺傳方式為自體隱性遺傳，<sup>[7]</sup>主要可分為早發型和晚發型，<sup>[8]</sup>早發型通常在出生後幾天內發病，症狀為高血氨造成的食慾不振、嘔吐、精神差、嗜睡，若無適當治療會惡化產生抽筋、肌肉張力下降、呼吸困難、昏迷，甚至嚴重至死亡，長期併發症會造成認知和發展遲緩、智力障礙、運動協調異常等情形。<sup>[9]</sup>本病例屬早發型，家族中無其他類似病例；父母亦無近親結婚證據。雖然出生後第一次發病即及早接受治療，仍有極重度智力發展障礙及運動協調異常(ataxia)，可以推斷神經系統損傷起始於胚胎期；可能初發於基因異常表現，或續發於高血氨症。晚發型通常在孩童時期被診斷，症狀包括成長遲緩、行為異常與學習障礙，亦有報告發現肝腫大、髮質易碎等情形。<sup>[9-11]</sup>

精胺丁二酸酵素缺乏症診斷有下列幾種方法：(1)

血液或尿液採樣中測得 argininosuccinic acid 之存在；<sup>[10]</sup>(2)皮膚或其他組織內纖維母細胞的 ASL 活性下降；(3)以基因檢測方式找出突變的 AL gene。<sup>[12]</sup>此外，測量孕婦羊水中的 argininosuccinate 濃度或絨毛膜組織中 ASL 酵素的活性是可信度高且迅速的檢測，在懷孕 8-12 週即可對高危險性的孕婦進行篩檢。<sup>[13]</sup>

尿素循環功能障礙的患者會產生腦部損傷(協調不良、運動失調、張力異常、顫抖、抽筋、昏睡)、發展遲緩、學習障礙或智力障礙等後遺症。神經病理學上的發現包括腦室擴大、大腦萎縮、髓鞘形成延後，以及 Alzheimer type II astrocytosis，Butterworth RF 指出，此類病人腦中 muscarinic cholinergic receptor 數量減少的情況與 Alzheimer disease 相似，其機轉可能與高血氨抑制丙酮酸鹽(pyruvate)和  $\alpha$ -草醯戊二酸鹽( $\alpha$ -oxoglutarate)的氧化，進而造成乙醯基副酶(acetyl-CoA)合成不足，與大腦能量的缺乏有關。<sup>[4]</sup>

在神經影像學方面，目前並無相關報告，Takanashi 等人在 2003 年的報告指出，3 例 urea cycle disorder 病患(1 對姐妹為 carbamyl phosphate synthetase I deficiency 與 1 位患有 ornithine transcarbamylase deficiency 的男孩)的腦部核磁共振影像可發現幾乎一致的表現：兩側豆狀核(lentiform nuclei)與腦島(insula)、perirolandic region 的損傷，推測可能緣自於出生後高血氨造成的腦部灌流不足所致。<sup>[14]</sup>此外，ornithine transferase deficiency 的患者腦部有明顯麩胺醯(glutamine)濃度上升情形，此情況而在治療後明顯改善。<sup>[15]</sup>本病例並無影像學方面的檢查，但日後若有追蹤可預期會有類似的發現。

在治療方面，目標在於控制血中氨濃度於正常範圍，目前的治療方式為低蛋白飲食以減少氨的產生，並適度補充精胺酸(arginine)、鳥胺酸(ornithine)等胺基酸<sup>[16-18]</sup>。當血液中的氨濃度超過正常值的 3-4 倍時，可以考慮以血液透析的方式快速降低氨的濃度，<sup>[16]</sup>Mori 等人曾提出病例報告，發現即使維持病人血液中的氨濃度於正常範圍，肝臟切片還是可以發現進行性的肝硬化。<sup>[19]</sup>Scaglia 等人亦於 2004 年指出，此類病患易罹患慢性肝炎，可能進而導致肝硬化。<sup>[20]</sup>故定期追蹤肝功能與肝臟切片亦是此類病患長期追蹤的方向之一。肝臟移植用於飲食治療以及胺基酸補充後血液中氨濃度仍偏高，而臨床症狀無改善者。<sup>[21]</sup>

本病例報告為回溯性描述，故早期神經學檢查，包含原始反射缺乏詳細記錄，稍欠完整。但其後的追蹤，發現患童雖有顯著的運動協調不良，卻能在早期(三歲)即發展出獨特的步態平衡；隨後的飲食及藥物控制、一對一復健治療、協同教學，更克服包括觸覺防

禦、手眼無法協調、注意力缺失及社會人際適應力等問題。

在預後方面，在確定診斷後及早開始治療對於病患的發展和運動協調有一定程度的改善，<sup>[22]</sup>即使此類患者的智商通常偏低，飲食治療仍有助於維持智商的穩定。<sup>[23]</sup>本病例長期接受飲食治療，並定期血液追蹤，對於持續復健治療及特殊教育的進步情形有絕對性的影響。治療人員在治療過程亦需協助觀察患者生理及精神狀況，必要時應提醒門診追蹤。

## 結 論

尿素循環功能障礙為新生兒先天性異常疾病的一類，可經由藥物及飲食控制改善或延緩病情惡化。患童所伴隨的發展障礙、神經系統異常及智力障礙不一。復健治療及早期特殊教育的介入可以促進兒童發展。本病例除重度智能障礙、情緒障礙、肢體張力異常，還伴隨肢體動作失調(ataxia)，復健治療早期介入益顯重要。特殊教育，尤其協同教學的適時介入，對於病童未來的教育轉銜也有極大幫助。由於盛行率偏低，尿素循環功能障礙目前尚未涵蓋在新生兒篩檢內，根據統計，有 50% 此類病患在發病時曾被誤診為敗血症。<sup>[5]</sup>復健科醫師雖非處理此類病患之第一線醫療人員，對此類疾病也需有基本認識與了解，除了為病患提供復健治療方面之照顧外，也能給予病患適當的醫療諮詢與協助。

## 參考文獻

1. Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142:113-20.
2. Kamoun P, Fensom AH, Shin YS, et al. Prenatal diagnosis of the urea cycle diseases: a survey of the European cases. *Am J Med Genet* 1995;55:247-50.
3. Pridmore CL, Clarke JT, Blaser S. Ornithine transcarbamylase deficiency in females: an often overlooked cause of treatable encephalopathy. *J Child Neurol* 1995; 10:369-74.
4. Butterworth RF. Evidence for a central cholinergic deficit in congenital ornithine transcarbamylase deficiency. *Dev Neurosci* 1998;20:478-84.
5. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective

- analysis. *J Pediatr* 1999;134:268-72.
6. Yu B, Howell PL. Intragenic complementation and the structure and function of argininosuccinate lyase. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1637-51.
  7. Tanaka T, Nagao M, Mori T, et al. A novel stop codon mutation (X465Y) in the argininosuccinate lyase gene in a patient with argininosuccinic aciduria. *Tohoku J Exp Med* 2002;198:119-24.
  8. Widhalm K, Koch S, Scheibenreiter S, et al. Long-term follow-up of 12 patients with the late-onset variant of argininosuccinic acid lyase deficiency: no impairment of intellectual and psychomotor development during therapy. *Pediatrics* 1992;89:1182-4.
  9. Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81:S58-62.
  10. Odent S, Roussey M, Journel H, et al. Argininosuccinic aciduria. A new case revealed by psychiatric disorders. *J Genet Hum* 1989;37:39-42.
  11. Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, et al. Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Med Genet* 1991;40:211-3.
  12. Valik D, Miner PT, Jones JD. First U.S. case of adenylosuccinate lyase deficiency with severe hypotonia. *Pediatr Neurol* 1997;16:252-5.
  13. Mandell R, Packman S, Laframboise R, et al. Use of amniotic fluid amino acids in prenatal testing for argininosuccinic aciduria and citrullinaemia. *Prenat Diagn* 1996;16:419-24.
  14. Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1184-7.
  15. Connelly A, Cross JH, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Pediatr Res* 1993;33:77-81.
  16. Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1069-80.
  17. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81:S86-91.
  18. Singh RH, Rhead WJ, Smith W, et al. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin* 2005;21:S27-35.
  19. Mori T, Nagai K, Mori M, et al. Progressive liver fibrosis in late-onset argininosuccinate lyase deficiency. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:597-601.
  20. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr* 2004; 134:S2775-82.
  21. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005; 11:1332-42.
  22. Lee B, Goss J. Long-term correction of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S62-71.
  23. Maesrti NE, Brusilow SW, Clissold DB. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335:855-9.

# Argininosuccinic Acidemia: A Case Report

Chih-Wei Lin, Huey-Jen Lay,<sup>1</sup> I-Ju Chen<sup>2</sup>

Departments of Rehabilitation Medicine, and <sup>2</sup>Psychiatry, Fong-Yuan Hospital,  
Department of Health, Executive Yuan, Taichung;

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Nantou Hospital, Department of Health, Executive Yuan, Nantou.

Urea cycle disorder (UCD) is one of inborn error diseases. Citrullinemia is the most common disease (1/57000) among them, followed by argininosuccinic acidemia (ASA) (1/70000). The common characteristic of UCD is hyperammonemia induced by the abnormal liver function. Common symptoms at the onset of diseases include altered consciousness, respiratory insufficiency and seizures. Developmental delay, mental retardation, cerebral palsy, and learning disability are common findings in long-term follow-ups. In this report, we give an account of a patient with ASA. Besides the aforementioned symptoms and long-term sequelae, this patient also has the problem of ataxia. However, the patient's conditions and developments improved with age as she was given a low-protein diet supplements of arginine and ornithine and early intervention of rehabilitation programs and special education. ( Tw J Phys Med Rehabil 2007; 35(4): 229 - 233 )

**Key words:** urea cycle disorder, argininosuccinic acidemia, hyperammonemia, developmental delay, cerebral palsy

---

Address correspondence to: Dr. Huey-Jen Lay, Nantou Hospital, Department of Health, Executive Yuan, No.478, Fusing Road, Nantou City, Nantou County 540, Taiwan.

Tel: (049) 2248487 e-mail : lee.chunghl@msa.hinet.net