

# 【酪胺酸血症第一型及第二型 Tyrosinemia type I and type II】

## 一、前言

酪胺酸 (Tyrosine) 是人體一種非必須胺基酸，主要來自於飲食攝入及苯丙胺酸 (phenylalanine) 代謝。造成血漿中酪胺酸升高的原因可能來自於數種疾病，包括：新生兒的暫時性酪胺酸血症 (Transient tyrosinemia of the newborn, TTN)、遺傳性酪胺酸血症第一型 (Hereditary tyrosinemia I)、酪胺酸血症第二型 (tyrosinemia II；又稱為 Richner-Hanhart syndrome)、酪胺酸血症第三型 (tyrosinemia III)。新生兒的暫時性酪胺酸血症是由於代謝酪胺酸的酵素尚未成熟所致，多半發生在早產兒身上，會隨著酵素的成熟而獲得改善，不會有後遺症。

酪胺酸血症第一型與第二型在臨床上完全不同，第一型的患者主要有肝腎方面的病變；第二型的患者會有腳趾、手掌、腳底過度角質化的情況，也會有智力問題。

酪胺酸血症第一型主要是因為延胡索醯乙醯乙酸水解酵素 (fumarylacetoacetate hydrolyase, FAH) 的缺乏所造成。FAH 的缺乏使得酪胺酸的代謝受到阻礙，導致延胡索醯乙醯乙酸 (fumarylacetoacetate) 的堆積，無法轉變成延胡索酸 (fumarate) 和乙醯乙酸 (acetoacetate)。大量累積的延胡索醯乙醯乙酸轉變成琥珀醯丙酮 (succinylacetone；SA)，存在於病患的血漿及尿液中。累積的 SA 造成肝臟傷害；也會抑制 omega-aminolevulinic acid (omega-ALA) hydrolase 的作用，而導致類似急性紫質症 (acute intermittent porphyria) 之神經症狀。

目前已知 FAH 基因位於人體第 15 對染色體的長臂上 (15q23-q25)，屬於自體隱性遺傳。對病患肝細胞的 DNA 序列進行定序分析顯示，有 34 個基因突變點與 FAH 的缺乏有關。

## 二、發生率

酪胺酸血症在美洲與歐洲的發生率為十萬分之一至十二萬分之一。加拿大魁北克省及挪威、芬蘭的發生率更高，魁北克最高的發生率為一千八百四十六分之一，挪威及芬蘭為六萬分之一。

## 三、症狀

急性酪胺酸血症：

這種情況的嬰兒會有一種進行快速且猛爆性的病程，若不及時治療，患者將會迅速死亡。通常在出生後幾週至 6 個月大的時候發作，患者常有食慾不振、嘔吐、腹瀉、腹脹及低血糖黃疸及腹水等病徵，身上有類似甘藍菜的味道；並會造成生長遲緩、焦慮不安、發燒及肝腫大的現象，同時會有黑便、吐血、血尿和淤血等溶血的表現，接著會造成腎小管功能失調 (renal tubular dysfunction)，次發性佝僂症 (rickets)、肝脾腫大等症狀。有些病患會有神經方面的疾病及低張力的現象。這些神經方面的疾病可能伴隨著更嚴重的併發症，例如有時會有類似急性間歇性吡咯紫質沉積症 (acute intermittent porphyria) 之症狀發生、神經末梢病變所造成的肌肉無力症和高血壓。隨著病情的加劇，黃疸、水腫、腹部積水、嗜

睡、昏迷、肝衰竭、甚至死亡等現象都會發生。

慢性酪胺酸血症：

症狀與急性酪胺酸血症相仿，症狀與發病時間較晚，大多數患者在一歲之後才發病。佝僂症、肝腎障礙、高血壓、神經系統障礙為臨床症狀，通常可能於 10 歲左右發現肝癌。

#### 四、診斷

產前檢查：

如已知前一胎或父母雙方酪胺酸血症的基因突變點，可抽孕婦的羊水細胞，進行基因突變點的分析。亦可檢測羊水中 SA 的濃度，看是否過高。

採取孕婦的絨毛膜或羊水細胞，加以增殖培養。待收取一定數量的細胞後，測量細胞內 FAH 的活性，看是否有 FAH 缺乏的現象。

血液檢測：

目前最具公信力的酪胺酸血症檢驗法是定量血液及尿液中的 SA 及其前趨物的濃度。這個方式雖然敏銳，但仍有少部分病患的 SA 濃度偏低，此時，就要以檢測培養細胞的 FAH 活性來作為診斷的輔助。受到基因多變性的影響，一個健康個體的培養細胞也可能出現 FAH 低活性的現象。同樣地，患者的肝臟檢體也可能因為細胞培養時出現基因回復（reversed）的情形，以致於獲得了高活性 FAH 的假象。因此，FAH 酵素活性檢測法僅能作為診斷時的參考，而不能作為診斷的唯一憑據。

#### 五、治療

飲食控制：

採用低蛋白飲食及搭配無苯丙胺酸和酪胺酸的特殊奶粉，以限制這兩個胺基酸的攝取量，使其量足夠提供身體正常生長所需。藉由飲食控制，因腎小管功能障礙所產生的病徵，幾乎可以完全回覆正常。但肝臟的疾病與惡性瘤的產生則無法藉此來獲得治療與預防，因此當肝臟嚴重受損或腫瘤產生時，仍須靠其他如肝臟移植等方式來改善病況。

肝臟移植

當移植的肝臟發揮功能，病患的酵素缺失現象就會獲得改善，長久的效果比單純以飲食控制來得好。肝臟移植之後可以正常的飲食，不需要特別限制。不過患者尿液中仍檢測的出 SA，認為是腎臟所引起的。肝臟移植後對於腎臟的長時間預後情況仍不清楚。

NTBC 治療：

2- (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl) -1,3-cyclohexanedione (NTBC) 可以阻止  $\rho$ -羥基苯丙酮酸 ( $\rho$ -hydroxyphenylpyruvate) 轉變成黑尿酸 (homogentisate)，減少 SA 的產生。研究顯示 NTBC 可以改善臨床症狀及生化上的異常。由於酪胺酸的濃度會因為 NTBC 的使用而增加，因此，飲食的控制仍是必須的。

長時期使用 NTBC 的相關研究已經被提出討論，特別是 NTBC 與肝癌發生率間的關聯性，目前尚無定論。愈早使用 NTBC，則嚴重的異常就愈不易出現。到目前為止，NTBC 尚無任何副作用的報導。

#### 支持性治療

對於急性發病的病患而言，支持性的處理是必要的。病患通常缺乏鉀離子與磷酸鹽，因此，需要適時適量的補充。此外，凝血因子、鈣離子、白蛋白、磷酸鹽、電解質和酸鹼的平衡都需要受到嚴密的監控與矯正。當病患處於急性發作的情況下，酪胺酸與苯丙胺酸的攝取量就必須盡量降低到最少。增加維他命 D 可用來治療佝僂症；病患如有感染，需要馬上控制感染並加以處理。

#### 參考資料：

- 1) [www.meadjohnson.com](http://www.meadjohnson.com) : Tyrosinemia.
- 2) [www.meadjohnson.com](http://www.meadjohnson.com) : Hereditary Tyrosinemia.
- 3) [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com) : Tyrosinemia.
- 4) The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols 3<sup>rd</sup> Edition. Tyrosinemia Type Ia and Ib.50-65.

國泰綜合醫院小兒科 黃正宏醫師審稿  
遺傳諮詢員 鍾尹楨、謝佳君編譯