

115.酪氨酸血症

概述

酪氨酸血症 (tyrosinemia) 是由于酪氨酸代谢途径中的酶缺陷, 引起的血浆中酪氨酸浓度增高, 不同步骤的酶的缺陷可导致多种临床表现不同的疾病, 酪氨酸血症分为3种类型。酪氨酸血症 I 型, 也被称为肝肾酪氨酸血症 (hepatorenal tyrosinemia, HT-1), 为延胡索酰乙酰乙酸水解酶 (fumarylacetoacetate hydrolase, FAH) 缺陷所致, 以肝、肾和周围神经病变为特征。酪氨酸血症 II 型, 为酪氨酸氨基转移酶 (tyrosine aminotransferase, TAT) 缺陷所致, 以角膜增厚、掌跖角化和发育落后为特征。酪氨酸血症 III 型, 极为罕见, 为4-羟基苯丙酮酸双加氧酶 (hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase, HPPD) 缺陷所致, 以神经精神症状为主要表现。鉴于酪氨酸血症 I 型病例报道相对较多, 且对健康危害较大, 本文将主要介绍酪氨酸血症 I 型。

病因和流行病学

人体所需的酪氨酸是从饮食或通过氧化苯丙氨酸获得的, 除供体内合成蛋白质外, 还是多巴胺、肾上腺素和黑色素等多种物质的前体, 多余的酪氨酸通过其降解途径分解为二氧化碳和水。FAH分子量约为80kD, 是酪氨酸降解途径最末端的酶, 其编码基因位于染色体15q25.1。FAH将延胡索酰乙酰乙酸

(fumarylacetoacetate, FAA) 分解为延胡索酸和乙酰乙酸, 基因变异造成FAH合成障碍或功能缺陷, 导致前体物质FAA及其衍生物琥珀酰丙酮的堆积, 从而引起肝、肾和神经系统症状。此外, 琥珀酰丙酮还可抑制胆色素合成, 使 δ -氨基乙酰丙酸 (δ -Aminolevulinic acid, δ -ALA) 堆积, 引起卟啉症样改变。

酪氨酸血症 I 型为常染色体隐性遗传病, 发病率为1/120 000~1/100 000。美国人群的突变携带频率1/150~1/100。由于奠基者效应, 斯堪的纳维亚半岛酪氨酸血症 I 型的活产新生儿发病率约为1/74 000, 芬兰约为1/60 000。此外, 在加拿大的魁北克省, 活产新生儿发病率约为1/16 000, 携带频率约为1/66。中国尚缺少相关流行病学资料。

临床表现

酪氨酸血症 I 型依发病年龄可分为急性型、慢性型和亚急性型，以肝脏、肾脏及神经系统受累为主要表现。急性型在生后数周内发病，未经治疗多在1岁内死亡，亚急性型和慢性型患者2年生存率可达74%~96%。未得到合理治疗的酪氨酸血症 I 型的患儿肝细胞癌的发病率为17%~37%，远高于正常人群。未被发现或未治疗的慢性型儿童大多在10岁以前死亡，死因通常是肝功能衰竭、神经系统受累或肝细胞癌。

急性型起病急骤、进展迅速，以急性肝功能衰竭为主要表现，临床表现为肝脾肿大、黄疸、呕吐、腹胀、厌食、嗜睡、贫血、出血倾向及生长迟缓。患儿可能具有“煮白菜”或“烂蘑菇”的特征性气味。肝脏合成凝血因子不足，PT、APTT明显延长，凝血因子II、VII、IX、XI和XII水平降低，补充维生素K后难以纠正。肝功能衰竭可继发腹水、黄疸和消化道出血，患儿偶尔会出现持续低血糖。未治疗的患儿多于起病数周或数月内因肝功能衰竭死亡。

亚急性和慢性型在6个月至2岁起病。除肝功能损害表现外，还表现为肾小管功能损害及神经系统功能损害，常伴有生长发育迟缓。临床上可见肝硬化、肾性糖尿、氨基酸尿（范科尼综合征）、低磷血症性佝偻病等。未经治疗和急性肝衰竭后存活的患儿发展为肝细胞癌的风险较高。患儿在病程中会有急性末梢神经受累危象发生，其表现类似于急性间歇性卟啉病。常有轻微感染、食欲缺乏和呕吐等前驱症状；患儿活动减少，易激惹，但神志清楚。随即出现严重的疼痛性感觉异常，以双下肢为主，可伴有腹痛，患儿为减轻疼痛而过度伸展躯干与颈部如角弓反张状；同时伴有自主神经异常症状，如血压增高、心动过速、肠麻痹等；约1/3患儿在危象发作时出现肌张力降低甚至瘫痪，少数患儿可发生呼吸衰竭而需要呼吸机支持，可能会导致死亡。危象发作一般持续1~7天。

辅助检查

1.血常规可见贫血、血小板减少、白细胞减少等脾功能亢进表现。肾脏受累可出现糖尿、蛋白尿。生化检查血清转氨酶正常或轻度异常，血胆红素升高，表现为肝性黄疸，血浆白蛋白降低，碱性磷酸酶增高，低磷血症也较常见。凝血功能检查PT、APTT延长、INR升高，凝血因子II、VII、IX、XI水平降低。甲胎蛋

白水平显著升高。

2.串联质谱法进行血氨基酸、琥珀酰丙酮检测以及气相色谱-质谱法进行尿有机酸分析和琥珀酰丙酮检测是诊断酪氨酸血症 I 型最重要的检查方法。血酪氨酸浓度增高，也可出现苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸和丙氨酸等增高。需要注意的是，新生儿早期或脐带血中酪氨酸水平往往正常。尿氨基酸排出量增高，以酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸和组氨酸等为主，系因肾小管再吸收率降低所致。尿有机酸分析可检测到酪氨酸代谢物，包括4-羟基丙酮酸、4-羟基丙乳酸和4-羟基苯乙酸的排出量增加。琥珀酰丙酮作为诊断本病的“金指标”，可以通过以上方法在血、尿标本中进行检测，发现琥珀酰丙酮升高具有极大的诊断价值，但是要注意与血串联质谱法相比，尿气相色谱-质谱法可能出现假阴性结果。部分患儿也可以检查到 δ -ALA排出量明显增高。

3.对FAH基因突变进行检测，可发现FAH双等位基因突变，首先选择基因测序，目前已经发现的致病突变包括错义突变、无义突变、剪切位点突变等多种形式。临床支持酪氨酸血症的患儿，如果测序未发现双等位基因突变则需要进一步进行FAH基因的缺失/重复分析

4.对淋巴细胞或培养的皮肤成纤维细胞中FAH活性进行测定，如明显下降或缺失也可以确诊。

5.影像学检查B超可见肝大、肝内密度不均或局灶损害，脾大、肾脏增大或回声增强也很常见。慢性型患者长骨X线片可见典型佝偻病样改变。

6.产前诊断可用2种方法。

(1)测定羊水中的琥珀酰丙酮含量，当羊水中含量 $>60\text{nmol/L}$ 时即为异常，一般在怀孕12~18周即可诊断。

(2)基因检测，如果家系中FAH基因突变的位点已经确定，首选基因检测为产前诊断的方法。

诊断

酪氨酸血症 I 型临床表现不具有特异性，确诊需要通过临床表现结合特殊的实验室检测。

1.临床表现有肝肿大，伴或不伴有黄疸，甲胎蛋白显著增高，发病较晚的患

者可见范科尼综合征，低磷血症性佝偻病。

2.血酪氨酸增高，尿多种氨基酸排出增高，4-羟基苯丙酮酸、4-羟基苯乳酸、4-羟基苯乙酸增高。

3.血或尿琥珀酰丙酮增高。

4.基因检测发现*FAH*致病性突变。

鉴别诊断

酪氨酸血症 I 型需要与其他酪氨酸血症、其他代谢性肝病、细菌或病毒感染、肾小管酸中毒、维生素D缺乏性佝偻病等多种疾病鉴别。急性神经系统危象要和脑出血、脑水肿、中枢神经系统感染、急性间歇性卟啉症相鉴别。

酪氨酸血症 II 型和 III 型患者均不会产生琥珀酰丙酮等有源性代谢产物，因此都没有肝、肾损害，而以皮肤、角膜病变为主。酪氨酸血症 II 型由 TAT 缺陷引起，患者血浆酪氨酸水平显著升高而其他氨基酸的水平正常。尿有机酸分析发现酪氨酸代谢产物 4-羟基丙酮酸、4-羟基丙乳酸和 4-羟基苯乙酸的排泄增加以及存在少量的 N-乙酰酪氨酸和 4-酪胺。患者发育落后，因酪氨酸沉淀于角膜引起角膜增厚及顽固性树枝状角膜炎，患者的掌跖有疼痛的角化过度的斑块。酪氨酸血症 III 型由 HPPD 缺陷引起，极为罕见，血酪氨酸升高，尿中酪氨酸代谢产物排出增加，临床表现以发育、认知落后和神经精神症状为主。限制酪氨酸和苯丙氨酸的饮食可改善预后。

其他代谢性肝病需要注意半乳糖血症、遗传性果糖不耐受、果糖 1, 6 双磷酸酶缺乏症、C 型尼曼匹克病、肝豆状核变性、新生儿血色病、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、线粒体细胞病变、先天性糖基化障碍等。这些疾病在临床上都有急性或慢性肝损伤，甚至肝功能衰竭的表现，通过血氨基酸、肉碱谱及尿氨基酸、有机酸分析，特别是血、尿琥珀酰丙酮水平测定可以进行鉴别。

治疗

酪氨酸血症 I 型是一种可治疗的遗传代谢病，HPPD 抑制剂尼替西农（2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1, 3-cyclohexanedione, NTBC）可防止毒性极大的马来酰乙酰乙酸、延胡索酰乙酰乙酸及其旁路代谢产物琥珀酰丙酮蓄积，从而减轻肝肾功能损伤，使症状得到缓解，明显改善远期预后，提高生存率，并可降低肝细胞癌的发生率。一旦诊断酪氨酸血症 I 型，应尽快开始 NTBC 治疗，美国 FDA 推荐的起始剂量为 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分两次给药。可根据患者具体情况增减用药剂量，1 岁以上病情稳定的患者也可尝试每日用药 1 次。NTBC 副作用少见，主要包括短暂的血小板和（或）中性粒细胞计数减低，无须干预即可好转。

不论急性型抑或慢性型患儿，都应采用低酪氨酸、低苯丙氨酸饮食，此两种氨基酸的摄入量均应 $<25\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。特别是在接受 NTBC 治疗后，血酪氨酸水平持续升高，为避免角膜损伤，必须严格限制饮食中的酪氨酸和低苯丙氨酸摄入。

在 NTBC 用于治疗酪氨酸血症 I 型之前，唯一有效的治疗方法是肝移植。对于严重的肝功能衰竭、对 NTBC 治疗无效或有肝细胞恶性改变的证据的儿童，应准备进行肝移植。肝移植后需要长期的免疫抑制治疗，同时移植后的患者需接受小剂量 $[0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ NTBC 治疗，防止由于血浆和尿中琥珀酰丙酮的持续存在而导致的肾损伤。

其他的治疗主要是对症支持治疗，特别是发生肝功能衰竭时，需要使用血液制品纠正出血倾向，急性神经系统危象可能需要呼吸支持。

诊疗流程（图115-1）

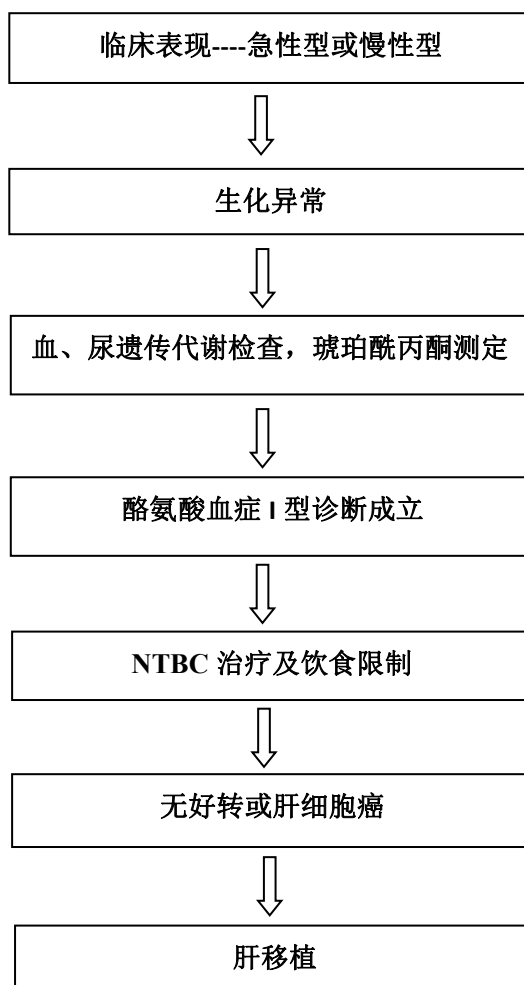


图115-1 酪氨酸血症诊疗流程

参考文献

- [1] 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京:人民卫生出版社, 2015: 51-54.
- [2] www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?term=genereviews
- [3] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*, 2017, 19(12)
- [4] 韩连书,叶军,邱文娟,张惠文,王瑜,季文君,高晓岚,李晓燕,金晶,顾学范.血尿

琥珀酰丙酮检测在酪氨酸血症 I 型诊断中的应用[J].中华儿科杂志,2012,50(2):126-130.

[5] 杨楠,韩连书,叶军等.尼替西农治疗2例酪氨酸血症 I 型的效果分析并文献复习[J].临床儿科杂志,2011,29(12):1178-1181.