

· 论著 · 罕见病 ·

## 酪氨酸血症III型的诊断与治疗一例及文献复习\*

钟丽梅<sup>1</sup> 于雯雯<sup>1</sup> 陈黎<sup>2,\*</sup>

1.汕头大学医学院(广东 汕头 515063)

2.深圳市儿童医院(广东 深圳 518000)

**【摘要】目的** 总结罕见病酪氨酸血症III型(Tyrosinemia Type III)的临床资料,为临床医生对该病的早期诊治提供帮助。**方法** 回顾分析1例酪氨酸血症III型患儿的临床特点、基因变异情况,并进行文献综述。**结果** 患儿,男,6月,主因“出生足底血筛查串联提示酪氨酸增高”到我院遗传代谢科门诊就诊。门诊检查发现患儿除串联提示酪氨酸明显增高及尿有机酸提示4-羟基苯乙酸、4-羟基苯乳酸、4-羟基苯丙酮酸显著升高外,临床情况良好,无肝大、黄疸、贫血及出血倾向,无皮肤及眼部病变,无神经精神症状及肌张力改变,无喂养不耐受等,基因检测提示HPD基因复合杂合突变,诊断酪氨酸血症III型(HPD基因变异),因患儿疾病发现早,干预及时,目前患儿治疗效果良好,发育正常。**结论** 随着串联质谱技术被纳入新生儿遗传代谢病筛查,越来越多遗传代谢病的患儿在发病早期即可以得到诊断与干预,从而有效避免患儿发生代谢危象,改善疾病预后,并有助于延长患儿寿命。

【关键词】罕见病;酪氨酸血症;HPD;4-羟基苯乙酸;4-羟基苯乳酸;4-羟基苯丙酮酸

【中图分类号】R722.11

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(No. SZSM202311005)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.001

## A Case Report and Review on the Diagnostic and Treatment Advances of Tyrosinemia Type III\*

ZHONG Li-mei<sup>1</sup>, YU Wen-wen<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2,\*</sup>

1.Shantou University Medical College, Shantou 515063, Guangdong Province, China

2.Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

**Abstract: Objective** To summarize the clinical data of Tyrosinemia Type III, a rare disease, to assist clinicians in its early diagnosis and treatment. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical features and gene variations of a pediatric patient with Tyrosinemia Type III and conducted a literature review. **Results** The patient, a 6-month-old male, visited our hospital's genetic metabolism clinic due to elevated tyrosine levels detected by tandem mass spectrometry in neonatal screening. Outpatient examination showed significantly increased tyrosine levels and elevated 4-hydroxyphenylacetate, 4-hydroxyphenyllactate, and 4-hydroxyphenylpyruvic acid in urine organic acids. However, the patient had a good clinical status with no hepatomegaly, jaundice, anemia, bleeding tendency, skin or eye lesions, neuropsychiatric symptoms, muscle tone changes, or feeding intolerance. Genetic testing revealed compound heterozygous mutations in the HPD gene, leading to a diagnosis of Tyrosinemia Type III (HPD gene variation). Timely intervention resulted in good treatment outcomes and normal development. **Conclusion** We conclude that incorporating tandem mass spectrometry into neonatal genetic metabolism screening can facilitate early diagnosis and intervention for metabolic diseases, prevent metabolic crises, and improve prognosis and life expectancy.

**Keywords:** Rare Diseases; Tyrosinemia; HPD; 4-Hydroxyphenylacetic Acid; 4-Hydroxyphenyllactic Acid; 4-Hydroxyphenylpyruvic Acid

酪氨酸是一种非必需氨基酸,来源于饮食、组织蛋白或必需氨基酸苯丙氨酸的羟化,是儿茶酚胺、甲状腺激素和黑色素合成的前体<sup>[1]</sup>。酪氨酸水平的异常升高可能由肝脏疾病或酪氨酸分解代谢途径中的先天性酶缺陷引起。酪氨酸的分解代谢途径包含五步酶促反应,其中任一关键酶的功能障碍都可能导致代谢中断。由此产生的三种常染色体隐性遗传代谢病,即酪氨酸血症(HT) I型、II型和III型,均表现为血浆酪氨酸水平的升高<sup>[2]</sup>。根据酶缺陷的种类不同,分为三型:酪氨酸血症I型(tyrosinemia type I, HT-1, OMIM 276700)、酪氨酸血症II型(tyrosinemia type II, HT-2, OMIM 276600)、酪氨酸血症III型(tyrosinemia type III, HT-3, OMIM 276710)。酪氨酸血症I型是由于酪氨酸代谢过程的终末酶,延胡索酰乙酸水解酶缺陷所致;酪氨酸血症II型是由于酪氨酸转氨酶

缺乏所致;酪氨酸血症III型是由4-羟基苯丙酮酸双加氧酶(4-HPPD)的缺陷所导致(见图1)。目前,通过新生儿筛查发现的酪氨酸血症III型患者报道较少。本文报告了一例通过新生儿筛查发现的酪氨酸血症III型男孩病例,进一步进行代谢诊断、基因检测,并及时采取相关治疗措施与随访。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患儿,男,孕1产1,胎龄41+1周,因“相对头盆不称”剖宫产娩出。出生体重3.635kg,羊水清,无胎膜早破病史,生后无窒息抢救史,生后Apgar评分1分钟10分、5分钟评分10分。出生19小时后因“咽下综合征、新生儿感染”在新生儿科住院予抗感染、补液等对症支持治疗,并混合喂养(母乳+牛奶),住院治疗7天,病情好转出院。出院后一般情

【第一作者】钟丽梅,女,副主任医师,主要研究方向:儿童遗传代谢。E-mail: Hanxiao5574@126.com

【通讯作者】陈黎,女,主任医师,主要研究方向:神经遗传代谢。E-mail: chenli2000@126.com

况可，仍给予混合喂养(牛奶喂养为主)，吃奶可，精神、反应好，无呕吐、腹胀、腹泻，无嗜睡、尖叫、肢体抖动、抽搐。否认肾毒性药物使用史，否认肝炎等传染病接触史。家族史：母孕期否认接触放射性物质及使用特殊药物，父母均体健，无亲缘关系，否认家族遗传病史。生后19天主因“出生足底血筛查串联提示酪氨酸增高”到我院遗传代谢科门诊就诊。

**1.2 方法** 收集患儿的临床资料，包括体格检查、生化指标、影像学检查、串联质谱与尿有机酸分析结果，用于临床综合判断和遗传代谢病的诊治参考。在获得患儿监护人知情同意后，采集患儿及其父母的外周血样本，开展全外显子组测序与Sanger测序验证，以明确潜在致病基因变异。确诊后，给予特殊配方奶联合母乳喂养等个体化饮食干预，并开展多学科随访评估其发育及生化变化。

**2 结果**

**2.1 体格检查** 患儿体温正常，脉搏130次/分，呼吸40次/分，体重4.0kg，神清，反应好，前囟平软，颈软，皮肤红润，无皮疹及出血点，呼吸平顺，双肺呼吸音清，未闻及啰音，心音有力，律齐，各瓣膜区未闻及杂音，腹部软，未及肝脾肿大，四肢肌张力可，未引出病理征。

**2.2 实验室检查**

**2.2.1 生化检查** 甲胎蛋白AFP高达1142.82μg/L(参考范围：0~9μg/L)。肝肾功能、凝血四项、血糖、血气、心肌酶、电解质、血常规、大小便常规均无明显异常。

**2.2.2 影像学检查** 胃肠道B超、肝胆脾B超、双肾输尿管B超、头颅B超、心脏彩超均未见异常。

**2.2.3 串联质谱检测** 出生5天血液酪氨酸761.07μmol/L(参考范围：41.5~253μmol/L)，鸟氨酸、苯丙氨酸、精氨酸、瓜氨酸、蛋氨酸、脯氨酸均正常。出生19天复查酪氨酸1317.26μmol/L，琥珀酸丙酮正常。

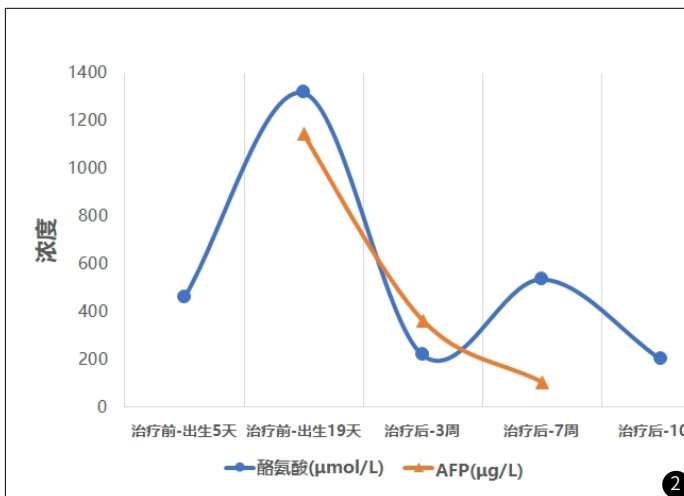
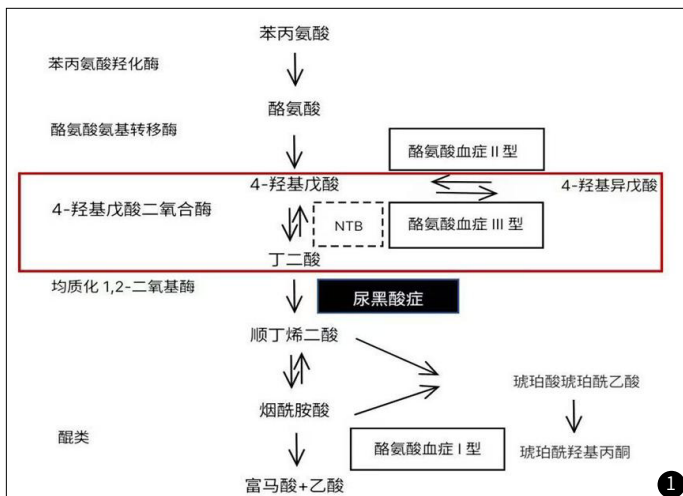
**2.2.4 尿有机酸分析** 4-羟基苯乙酸：223.24μmol/L(参考范围：1.3~139.99μmol/L)；4-羟基苯乳酸(4-HPLA)：1103.92μmol/L(参考范围：0~12.51μmol/L)；4-羟基苯丙酮酸(4-HPPA)：254.42μmol/L(参考范围：0~1.9μmol/L)；琥珀

酰丙酮无异常。

**2.3 基因变异分析** 采集患儿和表型正常的父母外周血样本，送检北京迈基诺医学检验所。通过全外显子测序及Sanger测序验证，发现：(1)患儿HPD基因c.148del(p.Leu50TrpfsTer12)(母源，ACMG分类：PVS1+PM2)及c.460G>A(p.Gly154Ser)(父源，ACMG分类：PM1+PP3)，复合杂合突变(见图4、图5)。(2)α-地中海贫血 HBA1、HBA2 基因-α3.7(父源，chr16: 223462-2273)。

**2.4 诊断** 根据患儿临床表现、串联质谱检测及尿有机酸检查结果，结合全外显子组基因测序，最终诊断为酪氨酸血症III型(HPD基因变异)、α-地中海贫血静止型。

**治疗及随访** 初始治疗采用无酪氨酸及苯丙氨酸的特殊配方奶粉(美国雅培 Abbott Tyrex-1，蛋白当量15g/100g)联合母乳喂养，并补充维生素D3 400 IU/d。该方案治疗初期的营养摄入为：蛋白质：2.7g/kg/d；酪氨酸33mg/kg/d；苯丙氨酸28mg/kg/d。治疗3周后复查，患儿的血酪氨酸含量降至218.79μmol/L(见图2)，AFP由1142.82μg/L降至363.03μg/L(见图2)。尿4-HPPA及4-HPLA下降60%~70%(图3)，肝肾功能正常。其余检测结果为：丙氨酸氨基转移酶ALT 58U/L(参考范围：8~71U/L)、天冬氨酸氨基转移酶AST 50 U/L(参考范围：21~80U/L)；肌酐Cr 19 μmol/L(参考范围：13~33μmol/L)、血清尿素Urea 3.78mmol/L(参考范围：0.8~5.3mmol/L)。检测中发现患儿出现轻度贫血(血红蛋白Hb 104g/L)，血清铁含量偏低144.5μg/L(参考范围：23.9~336.2μg/L)，苯丙氨酸小于15μmol/L。针对这种情况我们决定调整喂养方案：母乳38%+普通婴儿配方奶29%+特殊配方奶33%(酪氨酸摄入量40mg/kg/d,苯丙氨酸60mg/kg/d)。使用的普通婴儿配方奶为荷兰皇家美素力一阶段，蛋白质含量11g/100g。方案改变后，患儿血酪氨酸增高至536.34μmol/L(见图2)，AFP下降至104.09μg/L(见图2)；尿4-HPPA为166.36μmol/L，4-HPLA为517.9μmol/L，均上升(见图3)。复查肝肾功能、电解质、凝血四项均未见异常。2.5最终患儿经小儿神经专科、皮肤科、眼科、儿童健康科的多学科会诊，评估显示目前发育各项指标均无异常。



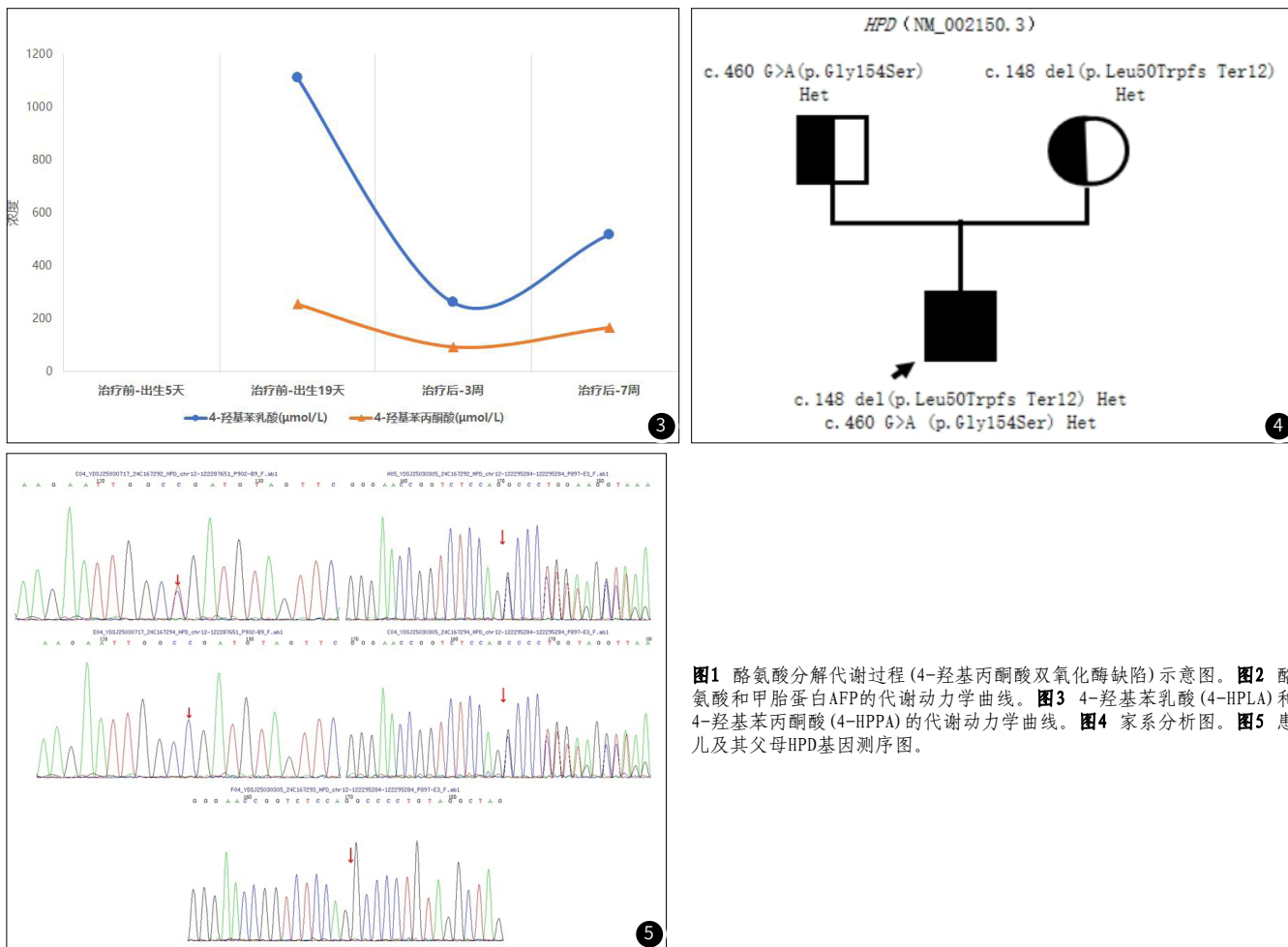


图1 酪氨酸分解代谢过程(4-羟基丙酮酸双氧化酶缺陷)示意图。图2 酪氨酸和甲胎蛋白AFP的代谢动力学曲线。图3 4-羟基苯乳酸(4-HPLA)和4-羟基苯丙酮酸(4-HPPA)的代谢动力学曲线。图4 家系分析图。图5 患儿及其父母HPD基因测序图。

### 3 讨论

酪氨酸血症III型是三种酪氨酸血症中最罕见的亚型，目前该疾病的临床谱仍不明确，我国患病率也尚未统计。与I型(OMIM 276710, 肝-肾型)/II型(OMIM 276600, 眼-皮肤型)不同，目前全球仅有20余例酪氨酸血症III型病例报道，且疾病的临床谱具有异质性。已报道的患者或表现为智力障碍，或表现为神经系统症状<sup>[3-6]</sup>，而通过新生儿筛查发现的其他患者则无症状<sup>[7]</sup>。因此很难归纳酪氨酸血症III型的症状。

酪氨酸血症III型是由HPD基因(12q14-qter)突变引起，该基因编码4-羟基苯丙酮酸双加氧酶(4-HPPD)<sup>[8]</sup>。4-HPPD酶存在于哺乳动物的肝脏和肾脏中，参与酪氨酸酮酸的氧化，并通过涉及脱羧、氧化和重排的反应生成尿黑酸<sup>[9]</sup>。HPD基因位点的突变与两种不同的疾病相关：以常染色体隐性方式遗传的酪氨酸血症III型，以及以常染色体显性方式遗传的霍乱素尿症。酪氨酸血症III型的生化特征是体液中酪氨酸积聚，酪氨酸衍生物(4-羟基苯乙酸、4-羟基苯乳酸(4-HPLA)、4-羟基苯丙酮酸(4-HPPA))大量排泄到尿液中<sup>[10]</sup>。如本例患者血浆中酪氨酸及尿中4-羟基苯乳酸(4-HPLA)、4-羟基苯丙酮酸(4-HPPA)明显升高(图2~图3)。而国外已报道的多数患者表现出神经系统发育异常表现，包括智力障碍、学习困难、阅读障碍、注意力缺陷、多动、行为障碍、共济失调、小头畸形、肌张力低下和癫痫，但所有患者肝功能和肾功能均正常，无皮肤或眼部异常，

但尚未描述经典表型<sup>[3,7]</sup>。

根据2001年的一项纳入13例酪氨酸血症III型患者的综述总结，最常见的长期并发症是智力障碍(9例，75%患者)。5例通过新生儿筛查确诊，3例存在精神运动发育迟缓，其中3例在确诊后开始低酪氨酸和苯丙氨酸饮食，2例无症状，分别在13个月和5岁5个月时表现正常发育。1例在婴儿早期出现精神运动发育延迟，但4岁时显示平均发育商(DQ)为89(格里菲斯精神发育量表)，5岁时发育评估仍落后于同龄儿童。1例在8个月龄时发现发育迟缓后开始治疗，7岁时存在学习困难。另1例未治疗者出现智力轻度障碍。8例新生儿期后确诊患者中有7例(86%)出现神经系统异常，这7例患者中，1例通过低蛋白饮食治疗三年，神经症状恢复，后续发育正常<sup>[7]</sup>。

另一篇关于诊断酪氨酸血症III型两姐弟的文献综述介绍，其弟弟通过新生儿筛查确诊，并于生后1月龄开始低蛋白饮食及无酪氨酸及苯丙氨酸混合物治疗，酪氨酸血症值控制在300μmol/L以下，早期精神运动发育正常，3岁时始出现发育落后，5岁诊断注意缺陷多动障碍(ADHD)，随访至7岁发育评估(韦氏儿童智力量表)显示智商(IQ)78，言语智商81，操作智商82。其姐姐8岁时确诊，自确诊后开始饮食治疗，并维持酪氨酸水平低于300μmol/L。15岁时发育评估(韦氏儿童智力量表)显示总IQ分数为68，言语IQ分数为68，操作IQ分数为77<sup>[11]</sup>。而2015年波兰的一篇文献报道，一名发育正常且无神

经系统体征的11岁女孩在检查复发性蛋白尿过程中,因为实验室检测发现酪氨酸增高,被确诊酪氨酸血症III型。然而,其肾脏并发症是否与酪氨酸血症III型相关尚不明确<sup>[12]</sup>。

我国至今只报道三例酪氨酸血症III型患者(其中包括文章本例)。这三例均是通过新生儿筛查确诊。例1基因检测发现HPD基因存在杂合c.460G>A(p.G154S)突变,未涉及治疗,具体预后不详<sup>[13]</sup>。例2基因分析显示HPD基因存在复合杂合突变c.731C>T(p.A244V)和c.656C>T(p.T219M),于1月龄开始治疗(母乳+不含酪氨酸及苯丙氨酸奶配方奶),酪氨酸血值控制在176 $\mu$ mol/L~400 $\mu$ mol/L,随访至20月龄时,除语言轻度滞后,大运动、精细运动、适应行为和个人社交能力均正常<sup>[14]</sup>。

从以上多个研究中可以得出,大多数患者是在新生儿期后通过神经系统异常而被诊断的,但目前还没有足够的证据证明是否是酪氨酸血症导致神经系统症状。为了避免对这一疾病的认知偏差,关于该种疾病的治疗、管理和预后,需要收集和更多的从新生儿筛查发现的患者的信息,以便对HPPD缺乏的后果、脑损伤机制以及这种罕见酪氨酸血症形式患者的长期结局进行更进一步研究。我们还可以看到,在以上病例中,通过对新生儿筛查确诊且处于无症状期的患者早期及时干预治疗,其在神经和行为结局方面预后会更好,并且不要过早停止治疗,就如同苯丙酮尿症患者的治疗方案。

目前,全球针对酪氨酸血症III型的治疗没有相关科学共识及指南,在不同国家或同一国家内酪氨酸血症的饮食管理也均存在差异,这与疾病的罕见性、多样性及管理经验有限相关。一些酪氨酸血症III型患者在幼儿期后无需严格饮食限制,仍能维持血酪氨酸浓度在治疗范围内<sup>[11-12]</sup>,尚无系统证据比较不同饮食系统的优劣。2022年英国一篇关于酪氨酸血症的饮食管理的多中心研究共识指出<sup>[15]</sup>,对于所有酪氨酸血症患者的饮食管理采用蛋白质或酪氨酸/苯丙氨酸限制饮食,定期监测血液酪氨酸和苯丙氨酸浓度来评估个体对蛋白质或酪氨酸/苯丙氨酸摄入的耐受性,并将酪氨酸治疗参考范围维持在200~400 $\mu$ mol/L,苯丙氨酸浓度 $\geq$ 50 $\mu$ mol/L,认为是安全可靠的<sup>[16]</sup>。

随着串联质谱技术在新生儿筛查领域的普及,越来越多的遗传代谢病在发病前得到诊断,及时干预可以避免急性代谢危象和不可逆损害的发生。酪氨酸血症III型作为一种可治性遗传代谢病,主要的治疗方法是控制天然蛋白质的摄入,给予低苯丙氨酸、酪氨酸的配方营养粉饮食治疗。对于临床高度怀疑的遗传代谢病,高通量基因检测显得尤为重要,其结果将有助于临床明确诊断、指导治疗、并为遗传咨询和产前诊断提供依据。

## 参考文献

[1] Russo P A, Mitchell G A, Tanguay R M. Tyrosinemia: a review[J]. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2001, 4: 212-221.

- [2] Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of tyrosine metabolism[J]. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 2012: 265-276.
- [3] Cerone R, Holme E, Schiaffino M C, et al. Tyrosinemia type III: diagnosis and ten-year follow-up[J]. *Acta Paediatrica*, 1997, 86 (9): 1013-1015.
- [4] Standing S J, Dunger D, Ruetschi U, et al. P50-Tyrosinaemia type III detected by neonatal screening[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1998, 21 (2): 25.
- [5] Rüetschi U, Cerone R, Pérez-Cerda C, et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III[J]. *Human Genetics*, 2000, 106: 654-662.
- [6] Tomoeda K, Awata H, Matsuura T, et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria[J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, 71 (3): 506-510.
- [7] Ellaway C J, Holme E, Standing S, et al. Outcome of tyrosinaemia type III[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2001, 24 (8): 824-832.
- [8] skeleli G, Bilgeç M D, Arici C, et al. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II): a case report of delayed diagnosis with pseudodendritic corneal lesion[J]. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2011, 53 (6): 692-694.
- [9] Miranda B A, Rocha A C H, Arantes R R, et al. Bilateral recurrent pseudodendritic keratopathy as the initial manifestation of tyrosinemia type II[J]. *Ophthalmic Genetics*, 2022, 43 (2): 282-284.
- [10] Cerone R, Holme E, Schiaffino M C, et al. Tyrosinemia type III: Diagnosis and ten-year follow-up[J]. *Acta Paediatrica*, 1997, 86 (9): 1013-1015.
- [11] Barroso F, Correia J, Bandeira A, et al. Tyrosinemia type III: a case report of siblings and literature review[J]. *Revista Paulista de Pediatria*, 2020, 38: e2018158.
- [12] Szymanska E, Sredzinska M, Ciara E, et al. Tyrosinemia type III in an asymptomatic girl[J]. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 2015, 5: 48-50.
- [13] Zhao D, Tian Y, Li X, et al. Variant analysis of HPD genes from two families showing elevated tyrosine upon newborn screening by tandem mass spectrometry (MS/MS) [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2020, 33 (4): 563-567.
- [14] Han D, Wang L, Zhao C, et al. Novel HPD mutation p. A244V compound with p. T219M causing tyrosinemia type III in a Chinese girl and review of the genotype-phenotype spectrum[J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2024, 12 (1): e2298.
- [15] Daly A, Adam S, Allen H, et al. UK Dietary practices for tyrosinaemias: time for change[J]. *Nutrients*, 2022, 14 (24): 5202.
- [16] van Dam E, Daly A, Venema-Liefaard G, et al. What is the best blood sampling time for metabolic control of phenylalanine and tyrosine concentrations in tyrosinemia type I patients? [J]. *JIMD Reports*, Volume 36, 2017: 49-57.

(收稿日期: 2025-08-15)

(校对编辑: 翁佳鸿)