

## 罕見疾病--芳香族 L-胺基酸脫羧酵素

( Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC ) 缺乏症

「我家妹妹出生狀況都沒有異常，出生後不像哥哥一樣肚子餓了會哭會吵鬧，都安安靜靜的睡覺，我和爸爸覺得她很乖巧是天使。可是現在都已經 6 個月了，到現在她脖子還軟軟的、不會抬頭也不會轉頭、眼睛都像很想睡覺的樣子、手也不會抓握，也常常手用力握拳身體用力往後拱...。」

「她沒有正常孩子的發展，常有眼睛上吊、手腳僵直用力、咬唇的發作情形，發作時間越來越常一次就是好幾個小時...。」

### 什麼是 AADC 缺乏症

AADC 於 1990 年首次被英國科學家 Hyland 及 Clayton 經由腦脊髓液分析發現此超罕見體染色體隱性遺傳神經性疾病。病童因 *DDC* 基因突變，無法製造 AADC 酵素，使身體無法將 5-羥色氨酸 (5-hydroxytryptophan) 轉化為血清素 (serotonin) 及 3, 4-二羥苯丙胺酸 (L-dopa) 轉化成多巴胺 (dopamine)，進而無法轉化為腎上腺素 (epinephrine) 及正腎上腺素 (norepinephrine)。AADC 缺乏症在全球發病率並不清楚，但以目前研究指出全球約 120~140 人罹患此神經疾病，其中又以亞洲的臺灣及日本病例最多，而臺灣占 30% (2018 年止共 37 位)。根據統計 45% AADC 缺乏症病患為 IVS6+4A>T 突變點位，而臺灣 AADC 缺乏症病童多屬此突變，對於藥物治療反應並不顯著，屬於重型患者。

## AADC 缺乏症症狀

大部分臨床症狀表現因人而異，嚴重者通常有肌肉張力低、四肢動作減少、無法有發展里程碑進展、動眼危象-雙眼上翻且肩頸肌肉痙攣（oculogyric crisis, OGC）、手足徐動、易怒及睡眠障礙，其中以肌肉低張問題最常見，在動作、說話溝通等神經學方面發生障礙和嚴重漸進式腦病變，目前臺灣存活的 AADC 缺乏症病童皆有以上的臨床症狀。

嬰兒在出生時無異常症狀，統計 55%病童症狀發生平均在六個月以下、96%病童在出生一年逐漸出現餵食困難、肌肉張力低及眼瞼下垂、心跳緩慢不整、低血壓、體溫調節不穩定、腸胃症狀等自主神經功能失調。未經治療則終其一生不會有頭控能力，無法坐或站，不會講話。兩歲之後則眼動危象嚴重，出現肢體僵硬、咬牙、唾液多、無法進食或睡眠情形，發作的時間可長達 4~8 小時，發作頻率多半每三天一次。病童因為進食不良而消瘦，常見有低血糖的症狀及吸入性肺炎，需要家屬全天照顧。部分病童因嚴重的臨床症狀而需要胃造瘻甚至氣切。平均死亡年齡不滿 5 歲，原因多因器官衰竭、敗血症或肺炎等。

## AADC 缺乏症遺傳機率

AADC 缺乏症是體染色體第 7 號短臂 7p11 上的 *DDC* gene 變異造成隱性先

天性代謝異常，患病性別不分男女，例如：父親和母親皆為 AADC 缺乏症之帶因者（即等位染色體各帶一個致病基因突變），則此對父母所生的下一代每胎皆有 25% 機率為 AADC 缺乏症患者。粗估發生率約六萬分之一，但是經由新生兒篩檢所得知的發生率約為三萬分之一，顯示仍有患者可能未得到正確診斷。

## AADC 缺乏症診斷

AADC 缺乏症診斷困難常被誤認為腦性麻痺、癲癇或粒線體疾病等，與其他代謝性疾病症狀有相似之處，過去研究指出 AADC 缺乏症平均診斷年齡為 3.5 歲。患者診斷除表現臨床症狀外，也可以經腰椎穿刺抽取腦脊髓液檢查、尿液收集或是抽血檢驗相關代謝產物看看是否出現變化，最後再經由酵素活性檢查或是基因檢查作為客觀診斷工具。

## AADC 缺乏症治療方法

因 AADC 缺乏症個案數少，且每位病童對藥物反應不一，故未有相關治療準則。目前可採藥物治療來減少發作頻率及減緩嚴重度，但成效有限，同時，高劑量藥物也合併強烈副作用，臨床上常用藥物如下表，包括多巴胺促進劑、單胺氧化醣抑制劑、葉酸及維生素 B6：

### AADC 缺乏症臨床上常用藥物

藥物名稱	作用	副作用
Leucovorin Calcium (Folina <sup>®</sup> ) 芙琳 亞	多量多巴胺的前驅物 L-dopa 在代謝過程中需 消耗葉酸。	腹瀉、噁心、嘔吐、胃炎、倦怠感、 皮疹、搔癢、喘鳴。
Pergolide (Celance <sup>®</sup> ) 協良 行 Bromocriptine (Parlodel <sup>®</sup> ) 保乳 調	以增加體內多巴胺量。	嗜睡、幻覺、失眠、頭痛、便秘、 口乾、噁心嘔吐、無力、姿位性低 血壓。
Selegiline HCL (Parkryl <sup>®</sup> ) 巴可癒	抑制分解體內少量多巴 胺和血清素。	噁心、口乾、腹痛、睡眠障礙。
Artane (BHL <sup>®</sup> ) 顫立靜	減少出汗量，並改善肢體 肌張力障礙。	口乾、便秘、排尿困難。
L-dopa (Sinemet <sup>®</sup> ) 心寧 美	增加多巴胺前驅物。	噁心、嘔吐、失眠、幻覺、精神混 亂。

Folic acid	補充消耗之葉酸。	
Pyridoxine (Beesix®)	幫助刺激 AADC 的酵素功能。	胃部不適、頭痛、睡意。

## 基因治療

基因治療目前正進行衛生福利部核准的臨床試驗，是將腺病毒載體（adeno-associated virus vector serotype 2; AAV2）攜帶正常 AADC 基因（稱 AAV-hAADC-2），透過立體定位手術方式將載體注射至腦部殼核（putamen），補充病童腦部多巴胺產量，解除缺乏多巴胺症狀，緩解動眼危象的頻率及強度。治療流程為術前評估，包括入院進行血液、尿液、心電圖及核磁共振等檢查及定位、進行物理評估、語言評估，並照會神經內外科進行手術前評估；手術當天病童在全身麻醉下，由神經外科醫師執行將 AAV-hAADC-2 注射入殼核，再進行電腦斷層及核磁共振以確認有無合併症發生，術後入加護病房觀察，穩定後轉回病房，約手術一周後即可返家；日後每三個月定期於門診追蹤進行語言、物理評估；每一年入院進行抽血、尿液檢查、脊髓液檢查及正子攝影等術後評估。追蹤目前已進行基因治療之病童在發展里程碑進展、體重、運動肌力及行走、認知與動作配合部分有成效。

## 結語

AADC 缺乏症為罕見疾病屬重大傷病又合併身心功能障礙，一旦孩子診斷出此罕見疾病對家長心理調適、家中支持系統等皆面臨重大衝擊。家庭成員可透過遺傳諮詢服務進行基因檢測避免罕病發生。在早期診斷方面 AADC 缺乏症可藉由「新生兒先天代謝異常篩檢」（簡稱「新生兒篩檢」）篩檢加選 AADC 芳香族-胺基酸類脫羧基酵素缺乏症以早期診斷介入治療。在照護方面面臨許多挑戰，AADC 缺乏症病童常見的動眼危象發作時需要減少刺激、給予氧氣及藥物協助度過發作時間；因病童自主神經系統失調會有血壓不穩等情況發生，照顧者需要學習或熟悉急救資源，另外，復健科、牙科、語言治療、物理職能治療等跨團隊的共同合作、社福機構協助支持家庭的需求、「財團法人罕見遺傳疾病基金會」及參與 AADC 缺乏症病友間的聯誼活動也可協助家庭正向面對疾病，共同度過困難。

## 參考資料

1. 衛生福利部國民健康署（2015，1 月）。什麼是罕見疾病。取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1023>
2. AADC 照護手冊
3. Kojima, K., Nakajima, T., Taga, N., Miyauchi, A., Kato, M., Matsumoto, A., ... & Ono, S. (2019). Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*, 142(2), 322-333. <https://doi.org/10.1093/brain/awy331>
4. Lee, N. C., Chien, Y. H., & Hwu, W. L. (2019). A review of aromatic l-amino

- acid decarboxylase (AADC) deficiency in Taiwan. *Am J Med Genet*, 181(2), 226-229. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31670>
5. Wassenberg, T., Molero-Luis, M., Jeltsch, K., Hoffmann, G. F., Assmann, B., Blau, N., ... Opladen, T. (2017). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0522-z>
6. Wiznitzer, M. (2017). Gene therapy for children with AADC deficiency. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 1(4), 250-251. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30124-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30124-4)

護理部護理師 楊馥菱

護理部護理長 柯雅齡