

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳 明 原力醫學院副院長

執行秘書：邱重閔、蔡玲貞

行政秘書：林寶靜、李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E80.20/E80.21/E80.29 Porphyria 紫質症 ◎

描述

紫質症是由導致血紅素產生的化學步驟異常引起的一組疾病。血紅素是所有人體器官的重要分子，儘管它在血液，骨髓和肝臟中含量最豐富，血紅素是在血液中攜帶氧氣的蛋白質。

皮膚型紫質症，主要影響皮膚，暴露在陽光下的皮膚區域變得易碎和起泡，可能導致感染，疤痕，皮膚色素沉著和毛髮生長增加。皮膚型紫質症包括先天性紅細胞生成性紫質症，紅細胞生成性原紫質症，肝紅細胞生成性紫質症和遲發性皮膚紫質症。

急性紫質症，主要影響神經系統。這些疾病被描述為“急性”，因為它們的和症狀很快出現並且通常持續很短的時間。急性紫質症會引起腹痛，嘔吐，便秘和腹瀉；也可能會肌肉無力，癲癇發作，發燒和精神改變，如焦慮和幻覺。如果控制呼吸的肌肉癱瘓，會危及生命。急性紫質症包括急性間歇性紫質症和 ALAD 缺乏性紫質症。

紫質症也分為紅細胞生成和肝臟類型，這取決於紫質和紫質前體首先在身體內形成的破壞性化合物的位置。在紅細胞生成性紫質症中，這些化合物起源於骨髓。紅細胞生成性紫質症包括紅細胞生成性原紫質症和先天性紅細胞生成性紫質症。與紅細胞生成性紫質症有關的健康問題包括貧血症和脾腫大。其他類型的紫質症被認為是肝紫質症。在這些疾病中，紫質和紫質前體主要來源於肝臟，導致肝功能異常和肝腫瘤。

環境因素會嚴重影響紫質症的症狀發生和嚴重程度。酒精，吸煙，某些藥物，激素，其他疾病，壓力，節食或禁食都可能引發某些形式的疾病的症狀。此外，暴露於陽光下會使皮膚紫質病患者的皮膚損傷惡化。

頻率

紫質病的確切發病率尚不得而知，但全球範圍內可能有 500,000 至 1,500,000 人。總體而言，遲發性紫質單胞菌是最常見的紫質症類型。對於某些形式的紫質症，患病率是未知的，因為許多患有與疾病相關的基因突變的人從未體驗過症狀。

遺傳變化

每種形式的紫質症都來自這些基因之一的突變：ALAD，ALAS2，CPOX，FECH，HMBS，PPOX，UROD 或 UROS。

與紫質症有關的基因提供了製造生產血紅素所需的酶。大多數這些基因的突變降低了酶的活性，這限制了身體產生血紅素的量。結果，在血紅素生成過程中形成的稱為紫質和紫質前體的化合物可能在肝臟中異常積聚和其他器官。當這些物質積聚在皮膚中並與陽光相互作用時，會引起皮膚形的紫質症。當紫質和紫質前體聚集並損傷神經系統時，會發生急性形式的疾病。

遲發性皮膚紫質症，由遺傳和非遺傳因素共同引起，約 20% 的病例與 UROD 基因突變有關。其餘病例與 UROD 基因突變無關，被分類為散發性。許多因素導致遲發性皮膚紫質病的發展。這些包括肝臟中鐵含量增加，飲酒，吸煙，丙型肝炎或 HIV 感染或某些激素。HFE 基因中的突變（引起稱為血色素沉著症的鐵超負荷病症）也與紫質症有關 cutanea tarda。

遺傳模式

常染色體顯性紫質症包括急性間歇性紫質症，大多數紅細胞生成性原紫質症，遺傳性糞紫質症和多變性紫質症。儘管與一些遲發性皮膚紫質病相關的基因突變也具有常染色體顯性遺傳模式，但是具有這種紫質症形式的大多數人沒有遺傳性基因突變。

其他紫質症以常染色體隱性模式遺傳，這意味著每個細胞中的兩個基因拷貝都有突變。通常，患有常染色體隱性病症的個體的父母各自攜帶一個突變基因的拷貝，但不顯示病症的跡象。具有常染色體隱性遺傳模式的紫質症包括 ALAD 缺乏性紫質症，先天性紅細胞生成性紫質症和一些紅細胞生成性原紫質症病例。

當紅細胞生成性原紫質症是由 ALAS2 基因中的突變引起時，它具有 X 連鎖顯性模式的繼承權。的 ALAS2 基因位於上 X 染色體，這是兩個中的一個性染色體。在女性（有兩條 X 染色體）中，每個細胞中兩個基因拷貝之一的突變可能足以導致疾病。在男性（只有一條 X 染色體）中，每個細胞中唯一基因拷貝的突變導致疾病。男性可能會比女性遭受更嚴重的疾病症狀。X 連鎖遺傳的一個特徵是父親不能將 X 連鎖特徵傳遞給兒子。

UROD 基因的突變與遲發性皮膚紫質病和肝紅細胞生成性紫質症有關。繼承 UROD 基因的一個改變拷貝的個體增加遲發性皮膚紫質症的風險。（多種遺傳因素和非遺傳因素導致這種情況。）在每個細胞中繼承 UROD 基因的兩個改變拷貝的人會發生肝紅細胞生成性紫質症。

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=QATBp9Hz6uI>

2. 彰基諮詢顧問醫師：胃腸肝膽科 -- 蘇培元醫師

3. 遺傳診斷現況與發展：

彰化基督教醫院 基因醫學部 研究員/學術副主任 馬國欽 博士

不同的紫質症，臨床症狀不盡相同，而與其有關的基因及相對應的遺傳模式也有所差異(Stein et al. 2017)，九種目前較被深入研究的紫質症，其遺傳資訊簡介如下(摘要整理於表一)：

(1) ALAD 缺乏紫質症 (5-amino-levulinic acid dehydratase deficiency porphyria, ADP)：

ADP 是一種少見的紫質症，發生原因是由於合成血色素(heme)的 Delta-aminolevulinic acid dehydratase 酵素，其 *ALAD* 基因(位於染色體 9q32)發生突變，造成酵素活性不足，使得血色素的先驅物(5'-aminolevulinic acid)堆積過多，常見症狀為急性且持續的腹痛，症狀誘發因子相當多，包括酒精、藥物等。遺傳模式為體染色體隱性遺傳(autosomal recessive inheritance)。

(2) 急性間歇性紫質症 (Acute intermittent porphyria, AIP)：

AIP 是由於合成血色素的 porphobilinogen deaminase 酵素，其 *HMBS* 基因(位於染色體 11q23.3)發生突變所導致，常見症狀為急性腹痛。AIP 為體染色體顯性遺傳(autosomal dominant inheritance)，好發於女性，且常見家族性遺傳現象，但臨床上並非所有帶因者都會出現症狀，有些個案是在接觸到誘發因子(如：嚴格節食、壓力、口服避孕藥)才發病，有些則終生無症狀。*HMBS* 常見變異型式包括基因單點突變(point mutations)、表現子(exon)缺失/重複，或是全基因的缺失/重複(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>)。

(3) 遺傳性糞紫質症 (Hereditary coproporphyria, HCP)：

HCP 是一種會同時出現急性神經內臟症狀與慢性皮膚病變的病症，主要是因為身體內的 Coproporphyrinogen oxidase 酵素活性減少，造成高量的糞紫質累積於肝臟中造成毒害，HCP 有關基因為 *CPOX*(位於染色體 3q11.2)，遺傳模式是體染色體顯性遺傳，但因外顯性(penetrance)較低，部分個案雖帶有 *CPOX* 致病突變，卻可能只有極輕微或完全無症狀。家族性的 HCP 可以透過基因檢測進行診斷與篩檢。*CPOX* 常見變異型式包括基因單點突變及基因片段缺失/重複(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/>)。

(4) 異位型紫質症 (Variegate porphyria, VP)：

VP 與 HCP 症狀類似，都會同時出現急性神經內臟症狀與慢性皮膚病變，其病因是由於合成血色素的 Protoporphyrinogen oxidase 酵素，其 *PPOX* 基因(位於染色體

1q23.3)發生變異所導致，為體染色體顯性遺傳，遺傳變異常見型式包括基因單點突變、表現子缺失/重複，或是全基因的缺失/重複，另外，在南非族群中，已知有一突變熱點 c.175C>T(p.Arg59Trp) (Meissner et al. 1996) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/>)。

(5) 先天性紅血球合成性紫質症 (Congenital erythropoietic porphyria, CEP) :
CEP 的病因主要有兩個，第一個是由於合成血色素的 Uroporphyrinogen III cosynthase 酵素，其 *UROS* 基因(位於染色體 10q26.2)發生變異而致病，模式屬於體染色體隱性遺傳；第二個則是由於產生 Erythroid transcription factor/GATA-binding factor 1 的 *GATA1* 基因(位於染色體 Xp11.23)發生變異所導致，模式屬於 X-連鎖隱性遺傳(X-linked recessive)，由於男性只有一條 X 染色體，因此由於 *GATA1* 基因變異所導致的 CEP 幾乎都為男性病患，在女性，因具有 2 條 X 染色體，因此多數帶因者並無明顯臨床症狀 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154652/>)。

(6) 緩發性皮膚病變紫質症 (Porphyria cutanea tarda, PCT) :
PCT 是所有紫質症中相對常見的，皮膚會產生水泡的光敏感症狀，患者以男性為主。病因是因為由於合成血色素的 Uroporphyrinogen decarboxylase 酵素發生問題，使得血色素的先驅物堆積過多而致病。約有 20% 的病人是由遺傳的因素而來，是製造 uroporphyrinogen decarboxylase 的 *UROD* 基因(位於染色體 1p34.1)發生突變，模式屬於體染色體顯性遺傳；另外，約有 80% 的患者並無家族史，屬於多因素遺傳(Multifactorial inheritance)，其他基因的參與或是環境因素都有可能導致 PCT 症狀的產生(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143129/>)。

(7) 肝性紅血球性原紫質症 (Hepatoerythropoietic porphyria, HEP) :
HEP 與 PCT 都是因為由於 *UROD* 基因發生變異所導致。但是，HEP 是由於兩個 *UROD* 對偶基因(alleles)同時都發生變異，形成同合子(Homozygote)或複合異合子(Compound heterozygote)，這與 HEP 導因於單一 *UROD* 異合子(heterozygote)有所不同。

(8) 血球合成性原紫質症 (Erythropoietic protoporphyria, EPP) :
EPP 是由於血色素產生步驟中最後一個 Ferrochelatase 酵素發生問題所導致，Ferrochelatase 是由 *FECH* 基因(位於染色體 18q21.31)所生成，因此 EPP 與 *FECH* 基因變異有關，早期研究認為 EPP 為體染色體顯性遺傳，但後來確認 EPP 應是體染色體隱性遺傳(Went and Klasen 1984)，意即在兩個 *FECH* 對偶基因(alleles)上同時都具有變異(Morais et al. 2011)。臨床上，男女患者比例差不多 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/>)。

(9) X 染色體-連鎖原紫質症 (X-linked protoporphyria, XLP) :
XLP 臨床症狀與 EPP 相似，但 XLP 是由於染色體 Xp11.21 上的 *ALAS2* 基因發生

變異所導致，模式為 X-連鎖顯性遺傳，因此好發於男性病患，在女性，僅在一條 X 染色體上的 *ALAS2* 對偶基因上發生變異，則臨床症狀依個案差異而有所不同，部分女性甚至無明顯臨床症狀。近來研究顯示約 2% 具有 EPP 症狀的病人，其實際罹患的疾病為 XLP，其基因變異則好發於 *ALAS2* 基因上的第 11 個表現子 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121284/>)。

由於不同的紫質症所牽涉的基因種類不同，因此，進行遺傳診斷前，建議先進行完整的臨床診查(如：一般理學、尿液及血液生化檢查)，確認是屬於哪一種紫質症。特定的紫質症，可以針對特定的基因進行遺傳分析，但是不同的個案或個案家庭，其基因變異種類會有所差異，臨床上很難使用單一方法就可以進行全面性的遺傳篩檢，例如針對單點突變，使用一般的 DNA 定序方法或許足夠，但若是針對大小不同的基因片段缺失/重複，則可能需採用及時定量擴增技術(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)、多重連接探針擴增技術(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)，或是基因晶片(DNA microarray)。對於部分紫質症患者臨床症狀可能不明顯，或與不同的紫質症的症狀相互重疊，在臨床上很難立即判定其疾病種型，現階段較為可行的方法是針對可能的基因分別進行遺傳檢測，其缺點是耗時及耗力，近來，隨著次世代定序技術(Next generation sequencing, NGS)的演進及相關費用的下降，可針對多個紫質症基因所設計的目標區域定序組合(Targeted multiple-gene sequencing panel)進行全面性的定序分析，此種檢測策略可望成為該類疾病遺傳診斷的新趨勢 (<https://www.fulgentgenetics.com/Porphyria-Disorders/>)。

參考資料：

- Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG, Meissner DM, Kirsch RE, Dailey HA. A. R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 1996;13:95 – 7.
- Morais P, Mota A, Baudrier T, Trigo F, Oliveira JP, Cerqueira R, Palmeiro A, Tavares P, Azevedo F. Erythropoietic protoporphyria: a family study and report of a novel mutation in the FECH gene. *Europ J Derm* 2011;21:479-483.
- Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176(4):527-538.
- Went LN., Klasen EC. Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann. Hum Genet* 1984;48:105-117.

表一、紫質症類型、相關基因、遺傳模式及主要症狀。

紫質症類型	缺失酵素	基因	染色體位置	遺傳模式	主要症狀
ALAD 缺乏紫質症 5-amino-levulinic acid dehydratase deficiency porphyria (ADP)	Delta-aminolevulinic acid dehydratase	<i>ALAD</i>	9q32	體染色體隱性	急性神經內臟症狀
急性間歇性紫質症 Acute intermittent porphyria (AIP)	Porphobilinogen deaminase	<i>HMBS</i>	11q23.3	體染色體顯性	急性神經內臟症狀
遺傳性糞紫質症 Hereditary coproporphyria (HCP)	Coproporphyrinogen Oxidase	<i>CPOX</i>	3q11.2	體染色體顯性 (與較低外顯性)	1. 急性神經內臟症狀 2. 皮膚病變 (對光敏感)
異位型紫質症 Variegate porphyria (VP)	Protoporphyrinogen oxidase	<i>PPOX</i>	1q23.3	體染色體顯性 (多數個案)	1. 急性神經內臟症狀 2. 皮膚病變 (對光敏感)
先天性紅血球合成性紫質症 Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	1. Uroporphyrinogen III cosynthase 2. Erythroid transcription factor	1. <i>UROS</i> 2. <i>GATA1</i>	10q26.2 Xp11.23	1. 體染色體隱性 2. X-連鎖隱性	皮膚病變 (對光敏感)
緩發性皮膚病變紫質症 Porphyria cutanea tarda (PCT)	Uroporphyrinogen decarboxylase (~50% deficiency)	1. 2. 多因素影響	<i>UROD</i> 1p34.1	1. 體染色體顯性 2. 多因素遺傳	皮膚病變 (對光敏感)
肝性紅血球性原紫質症 Hepatoerythropoietic porphyria (HEP)	Uroporphyrinogen decarboxylase (~90% deficiency)	<i>UROD</i>	1p34.1	兩個 <i>UROD</i> 對偶基因 (alleles) 都發生變異	皮膚病變 (對光敏感)
血球合成性原紫質症 Erythropoietic protoporphyria (EPP)	Ferrochelatase	<i>FECH</i>	18q21.31	體染色體隱性	皮膚病變 (對光敏感)
X-連鎖原紫質症 X-linked protoporphyria (XLP)	5'-aminolevulinic synthase 2/erythroid ALA-synthase	<i>ALAS2</i>	Xp11.21	X-連鎖顯性	皮膚病變 (對光敏感)

4.營養團隊之建議：

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 主任—蔡玲貞

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 營養師—麥庭瑜

目前紫質症飲食主要是以支持性療法，依病人症狀給予適當的治療。患者發生腹痛和嘔吐時，勿禁食或節食，以防止引起更嚴重的橫紋肌溶血症，導致 creatine phosphokinase(CPK) 值上升，可能會增加引發腎臟衰竭的可能性，臨床上腸胃道症狀可以利用少量多餐的方式來進食，必要時給予注射靜脈點滴，以達到足夠營養。如果處於急性紫質症時，建議增加攝取碳水化合物的量，一歲以上、成人、和老年人建議每日 130 公克或以上；而懷孕或哺乳中的女性也需要增加碳水化合物的量。雖然可能發作引發一些短期病徵，也應適當攝取熱量和碳水化合物。如急性紫質症病人有減重之需求，在醫療團隊密切監測下才可執行，以免誘發疾病症狀的產生。針對貧血之狀況，會建議補充適量紅肉(豬、牛、羊肉)和富含維他命 C 水果，包括芭樂、鳳梨、奇異果等。目前研究未指出特定營養補充劑可緩解此疾病所造成的臨床表徵，目前最好的照顧為飲食要均衡，給予個別化適當營養及飲食修正，有助於維持健康狀態。

文獻參考：

- 1.財團法人罕見疾病基金會-紫質症
- 2.陳昱彰、張翌君、黃學揚、魏春生、郭力誠. (2015) 紫質症的治療與文獻探討; 臨床藥物治療學 31(1), 91-95.
3. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC): Porphyria. NIH Publication No14-4632. 20140226 last update. 2014.07.21. <http://digestive.niddk.nih.gov/DDISEASES/pubs/porphyria/index.aspx>

5.中醫及自然醫學之建議：

中醫師-邱重閔

中醫治療紫質症的原則類似西醫，短期症狀出現均以症狀治療為主。

1. 比如皮膚曬陽光容易出現水泡，中醫認為肺經(肺主皮毛)蘊有濕熱，外來陽光刺激引發體內濕熱毒欲透出，故出現水泡或破潰之皮膚，此時用藥即針對肺經濕熱來來改善。
2. 又比如飲酒、疲勞、有肝炎病毒帶原者等可能出現黃疸，此時中醫即按照黃疸的辨證處理，視其膚色亮或暗、診脈滑盛或濡軟、觀其整體精神狀況，判斷分型後給予適當利肝退黃之中藥。
3. 最棘手當為 AIP(Acute Intermittent Porphyria)，肌肉無力或自律神經失調現象(心搏過速、心悸失眠)，甚至急性癲癇症狀都是須要立即處理的，肌肉無力須要健脾益氣、自律神經失調則須補腎強心或溫腎利水，癲癇發作則視其誘發因子而解決之，比如溫差過大引起即須解表散寒、調和營衛，或外風引動內痰則須化痰清熱定驚，總之須對因下藥。

由於紫質症病因為體內產生 porphyrin 及其前驅物過多，須儘可能提高人體代謝能力來移除之，故減少身體不必要的消耗能量，加強自然新陳代謝是重點。皮膚症狀為主的 HCP、VP、EPP、PCT 患者，中醫認為清肺經濕熱的關鍵在健脾與運動，雖然要避光，強化飲食消化與代謝能力即可減少肺經濕熱蘊積。容易肝病相關症狀的患者則避免熬夜過勞與飲酒，這點保健觀念與西醫完全一致。肌無力與自律神經失調患者保養上最為要求，除了飲食運動以外，更著重精神狀態的安定放鬆，最好練習一些靜心養氣的活動，比如氣功、靜坐、瑜珈、太極等，方能有效穩定體質。