

第十四章 *14*

內分泌疾病



一、病因學：

副甲狀腺位於頸部的甲狀腺後方，雖與甲狀腺同屬內分泌系統，但分泌不同的荷爾蒙，主掌不同的功能，副甲狀腺主要的功能為分泌副甲狀腺素（Parathyroid hormone；PTH），經由直接或間接的作用，促使鈣離子自骨骼、腎臟及腸管等處進入到血液中，同時增加磷在尿中之排除，以維持血中鈣與磷的平衡。副甲狀腺體本身的發育不全或頸部手術的不慎切除，常是造成副甲狀腺功能低下的主因。

假性副甲狀腺低能症（Pseudohypoparathyroidism；PHP）之患者，主要是因第20號染色體20q13.3位置上的GNAS1基因（Guanine nucleotide-binding protein(G protein), alpha-stimulating activity polypeptide 1 gene；GNAS1）缺陷，導致G α s蛋白產生變異，G α s是G蛋白之 α 子單元（G protein α subunit）的一種，與體內許多生物訊息的傳遞有關，若發生變異，訊息傳遞的受器無法接受副甲狀腺素（PTH）以及其他數種荷爾蒙的刺激而導致疾病。

此症依GNAS1基因不同的突變點位與臨床表徵，可再分為三型：PHP type Ia, PHP type Ib及偽-假性副甲狀腺低能症（Pseudo-Pseudohypoparathyroidism；P-PHP）。

二、發生率：

根據臨床個案的回溯統計，日本於1997年估算該症的發生率約為

3.4/1,000,000，但目前尚未有全球發生率的統計或特定好發種族的研究。

三、遺傳模式：

位於第20號染色體20q13.3位置上的 $G\alpha_s$ 蛋白基因（GNAS1）為銘記（Imprinting）基因，因此本疾病的基本遺傳模式為具有銘記效應的孟德爾體染色體顯性遺傳。在某些組織中（例如腎臟），母源染色體上的GNAS1基因會表現 $G\alpha_s$ 蛋白，父源染色體上的GNAS1基因會受到甲基化而不表現，因此若造成GNAS1基因蛋白質序列的突變基因來自於母親，就會造成對PTH有抗性的PHP-Ia；若患者的突變基因來自父親，就會造成P-PHP，此型患者的腎臟對PTH仍有反應，因此血中的鈣離子及磷離子不會有異常，但是和PHP-Ia一樣會有AHO（Albright Hereditary Osteodystrophy）的表徵。而PHP-Ib之患者並不是GNAS1基因序列的變異，而是銘記現象出現了問題，導致GNAS1蛋白質的表達減少所造成，在一些PHP-Ib的家族中，可以找到某些缺失（Deletion），可透過體染色體顯性遺傳的方式造成銘記的異常。

四、臨床表徵：

由於患者之 $G\alpha_s$ 蛋白異常，無法對PTH產生反應，造成PTH無法在標的器官發揮作用，造成血中的PTH值升高、低血鈣及高血磷；患者可能因此產生感覺異常（Paresthesia）、肌肉痙攣、僵直、抽搐等症狀。此外，依疾病分型有以下不同的臨床表徵：

（一）PHP-Ia：

此型患者會有身材矮小、肥胖、脖子較短、白內障、眼球震顫、延遲萌牙、牙釉質發育不全 (Enamel hypoplasia)；骨骼方面的異常有短指 (趾) 症 (Brachydactyly)、第4、5手 (腳) 掌骨較短 (Short metacarpals)，其他還可能有皮下組織骨化 (Subcutaneous ossifications)、認知障礙、智能遲緩等特徵，這些特徵整體又稱為Albright遺傳性骨發育不全症 (Albright Hereditary Osteodystrophy；AHO)。

由於此症是因G α s蛋白異常所致，其他與G α s蛋白有關的激素亦可能出現功能不足的症狀，這些激素包括促甲狀腺激素 (TSH)、促性腺激素 (Gonadotropins)、生長激素 (Growth hormone) 等，可能因此造成甲狀腺功能低下及不孕等問題。

(二) P-PHP：

通常表現在PHP-Ia患者其他的家族成員身上，此型患者只有AHO的臨床表徵，但不會有對副甲狀腺素反應的異常。

(三) PHP-Ib：

此型患者大多沒有AHO的臨床表徵，但因為患者的腎臟對PTH產生抗性，會有低血鈣的症狀，同一家族之患病者其嚴重度可能不一。

五、診斷：

(一) 實驗室檢查：

除監測患者血中鈣及磷的數值外，在疾病分型上，患者需同時檢測TSH、抗利

尿激素、促性腺激素（Gonadotropins）、昇糖素（Glucagon）等。

（二）X光攝影檢查：

若出現AHO，可發現患者手掌的第4、5手（腳）掌掌骨較短，也可能出現軟組織的骨化現象。

（三）基因檢查：

可藉由分子生物技術，檢測是否帶有GNAS1的基因缺陷。

六、治療：

治療目標為維持患者體內鈣與磷的平衡，平時患者需口服鈣片與活性型維生素D3（Calcitriol），並定期抽血監測，當發生嚴重低血鈣時，可經靜脈注射補充鈣，但速度不可過快，以免造成心臟的傳導異常。

七、預後：

患者平時活動及飲食均不受限，若能及早診斷治療，維持血中鈣磷的平衡，除了可預防低血鈣及高血磷的發生，並可增加骨頭的再形塑（bone remodeling），與維持正常的骨密度。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/med/topic1940.htm>
- OMIM：<http://omim.org/entry/603233>

- Linglart A et al., A Novel STX16 Deletion in Autosomal Dominant Pseudohypoparathyroidism Type Ib Redefines the Boundaries of a cis-Acting Imprinting Control Element of GNAS. Am J Hum Genet. 2005 May ; 76 (5) : 804-14. Epub 2005 Mar 30.
- GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Bastepe M, Juppner H. Horm Res. 2005 ; 63 (2) : 65-74. Epub 2005 Feb 9. Review.

一、病因學：

家族性高膽固醇血症（Familial Hypercholesterolemia）是一罕見的遺傳性疾病，患者的膽固醇，特別是低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein；LDL），會有升高的現象，若為同合子之患者，其低密度脂蛋白之數值甚至是正常人的4-6倍。相關的致病基因有LDLR、APOB、LDLRAP1、PCSK9，其中以LDLR（LDL Receptor）與APOB（Apolipoprotein B）基因之突變較為常見。

低密度脂蛋白（LDL）可將肝臟中生成之膽固醇運送至周邊組織，也能將周邊組織的膽固醇帶回肝臟中代謝，無論在肝臟或周邊組織上皆有LDL受器（LDLR），此受器表現於肝臟或其他組織細胞中，可藉由辨認LDL上的重要分子脂蛋白元B（APOB）而與LDL結合。因此，當LDLR或APOB基因發生突變後，會使血液中的LDL無法順利代謝，導致血中的LDL濃度升高。

二、發生率：

異合子（Heterozygous）家族性高膽固醇血症之發生率為1/500-1/1,000，而同合子（Homozygous）家族性高膽固醇血症之發生率則為1/1,000,000；目前國內LDLR基因變異的發生率約為1/500，大約60%-70%有家族病史之患者屬於此基因變異，而APOB、PCSK9基因異常之發生率約為1/2,500。

三、遺傳模式：

可能導致此症之LDLR基因位於第19號染色體之19p13.1-13.3位置；APOB基因則位於第2號染色體之2p24位置；LDLRAP1基因與PCSK9基因則分別位於第1號染色體之1p36-35與1p34.1-32位置。

此症大部分為體染色體顯性遺傳，若患者經父親或母親遺傳而帶有一個基因突變，則為異合子家族性高膽固醇血症；若經父親與母親遺傳而帶有兩個基因突變，則為同合子家族性高膽固醇血症，同合子患者之症狀會較異合子嚴重許多。

四、臨床表徵：

異合子家族性高膽固醇血症之總膽固值會超過300mg/dl，必須要從青少年時期接受藥物與飲食來控制血脂；同合子家族性高膽固醇血症之患者，其總膽固值可能會超過600mg/dl，但患者的高密度脂蛋白（High Density Lipoprotein； HDL）和三酸甘油酯（Triglycerides）是正常的。其他常見的臨床表徵如下：

影響的層面	臨床表徵
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> 早熟性的心血管疾病（Premature cardiovascular disease）如心絞痛（Angina pectoris）等。 可能需要以氣球擴張術或是冠狀動脈繞道手術，來治療心臟血管狹窄以改善患者的臨床症狀。

影響的層面	臨床表徵
心血管系統（續）	<ul style="list-style-type: none"> • 心肌梗塞（Myocardial infarction）、小中風（Transient ischemic attacks；TIAs）、腦血管意外/中風（Cerebrovascular accidents / Strokes）、週邊動脈阻塞性疾病（Peripheral arterial occlusive disease；PAOD）。 • 具有早熟性動脈粥樣硬化（Premature atherosclerosis）之家族史。
身體其他部位	<ul style="list-style-type: none"> • 肌腱的黃色瘤（Tendon xanthomas）。 • 黃斑瘤（Xanthelasma），眼瞼皮膚上略隆起的黃色斑塊，內含脂類物質。 • 角膜老年環（Arcus senilis corneae），角膜周邊基質內類脂質沈著。

此症成人患者非常多，特別是有高血壓、糖尿病或過去曾罹患冠狀動脈疾病者，如能早期診斷與治療可以減低死亡率或發生心血管疾病的危險性。小孩子常在腳跟、膝、手腕出現黃色瘤才會被診斷，有時會合併角膜弓或動脈硬化產生。

五、診斷：

除了依據臨床症狀診斷外，也可藉由檢測LDLR與APOB等基因突變分析來確定診斷，此外，患者還可能符合以下幾個條件：1.可找到家族成員中其他罹病者之

突變基因；2.動脈粥狀硬化之年輕患者被發現有高膽固醇現象；3.高膽固醇患者被發現有肌腱性黃色瘤（Xanthoma tendinosum）。生化檢驗方面，可利用脂蛋白電泳分析（Lipoprotein electrophoresis）來分析各類脂蛋白之分布比例以輔助判斷。

六、治療：

治療方面有以下幾種方式：

（一）飲食控制：

生長中的患童，每日所攝取之脂肪含量應盡量小於30%，含水解纖維素飲食、水果、蔬菜有益降低血中膽固醇。

（二）降血脂藥物：

當患童之LDL超過160mg/dl時（正常值<110mg/dl）須小心評估與監控，為降低心血管疾病之發生，可合併使用膽汁酸隔離劑（Bile acid sequestrant）與Statins來治療。

（三）LDL分離術：

由於同合子家族性高膽固醇血症之患者，對於飲食及藥物治療效果常不盡理想，更進一步透過血液透析來降低體內的LDL量，亦可改善皮膚之黃色瘤及心血管病變等。

（四）肝臟移植：

移植正常之肝臟組織可發揮其排除LDL之功能，但患者須終身使用免疫抑制劑。

(五) 基因治療：

目前有一新藥Mipomersen sodium已進入臨床試驗第三階段，此藥物是一種反意核酸藥物（Antisense drug），可與脂蛋白元B（Apolipoprotein B）之mRNA結合，藉此降低肝臟中脂蛋白元B的生成，而有效減少低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）之產量。

參考資料

- <http://www.genzymeoncology.com/onc/clinical/trialdetailresults.asp?nct=NCT00607373>

一、病因學：

家族性高乳糜微粒血症（Familial Hyperchylomicronemia）是因脂蛋白脂肪酶（Lipoprotein Lipase；LPL）功能異常而導致的疾病，此症亦稱作家族性脂蛋白脂肪酶功能不良症（Familial Lipoprotein Lipase Deficiency）或第一型高脂蛋白血症（Type I Hyperlipoproteinemia）。

乳糜微粒（Chylomicron）是5種主要脂蛋白（chylomicrons、VLDL、IDL、LDL、HDL）其中的一種，可將小腸中吸收的三酸甘油酯（TG）運送到身體其他部位，再經脂蛋白脂肪酶作用，將三酸甘油酯水解後，會形成乳糜微粒殘留物（Chylomicron remnant）至肝臟代謝清除。若脂蛋白脂肪酶之功能有異，就會導致乳糜微粒的代謝發生障礙，使三酸甘油酯堆積在患者的血液中而讓血漿看起來像牛乳一般。

二、發生率：

此症之發生率約為1/1,000,000，在各種族皆有案例，但在加拿大魁北克省的某些地區有較高的發生率。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，其致病基因（LPL）位於第8號染色體

上的染色體8p22位置，患者（同型合子）的手足有25%的機會患有此症，50%的機會成為沒有症狀的帶因者，25%的機會完全正常。帶因者（異型合子）血漿中脂質的濃度大多為正常或輕微升高，若可找到患者LPL基因的突變點位，即可依此做為產前診斷之依據。

四、臨床表徵：

患者的症狀通常表現於孩童時期，並且會因高三酸甘油酯血症而伴隨腹痛、反覆的急性胰臟炎、皮膚上發疹般的黃色瘤及肝脾腫大等症狀，另外三酸甘油酯在血液中的大量堆積會造成乳糜微粒血症。

五、診斷：

在診斷方面，可檢測患者血漿中的三酸甘油酯，其數值可至2,000mg/dL，另外亦可檢測血漿中脂蛋白脂肪酶（LPL）之酵素活性，但需要在患者體內注射肝素（Heparin）使脂蛋白脂肪酶活化，且除了血漿檢體外，亦可藉脂肪組織切片（Adipose tissue biopsy）檢測其活性。而LPL基因之分子診斷可作為確診依據，約有97%的患者可發現突變的點位，另有3%的患者則可發現LPL基因的重複和缺失。

六、治療：

飲食控制為治療的方法之一，需維持患者血漿中三酸甘油酯之濃度少於2,000 mg/dl，並控制飲食中油脂的攝取量在20g/day以下，或佔每天所攝取的總能量15%以下，研究指出患者若經良好的低脂飲食控制，便能完全正常地生活，可能的併

發症如：胰臟炎、糖尿病、脂肪痢和胰臟鈣化等即使到了中年也很少發生。

患者若發生胰臟炎時，需監測其血液中三酸甘油脂的濃度，另外要避免服用會引起內生性三酸甘油脂的物質如：酒精、口服雌激素、利尿劑、Isotretinoin（青春痘用藥）、Zoloft（抗憂鬱劑）和 β 腎上腺素阻斷劑等。

七、預後：

若經適當的治療與定期監控，患者的預後通常不錯，但若沒有治療，患者常會死於胰臟炎。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/238600>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>

一、病因學：

肢端肥大症（Acromegaly）是一種分泌異常疾病，常發生於30~40歲左右的成人，是因腦下垂體長腫瘤而分泌過量的生長激素（hGH），或因其他腺體的腫瘤（如腎上腺、胰臟等）產生過量的生長激素釋素（Growth Hormone Releasing Hormone；GHRH），刺激生長激素過量生成而致病。

若患者在青春期前發病，由於骨骼尚未融合，會導致骨骼過度生長而出現巨人症；若於青春期後發病，骨骼會增寬變厚，臨床上以特殊面貌及肢端肥大為特徵，稱為肢端肥大症。

二、發生率：

根據國外的統計，此症之發生率為40/1,000,000，而每年每百萬人口，可以出現3個新病例。也就是說，台灣大約有800多位肢端肥大症的病人，每年可以看到60個左右的新病例。

三、臨床表徵：

過量的生長激素會使患者的手腳變粗、鼻子變大、眼眶突起、兩頰變寬、嘴唇變厚、舌頭變粗等，此外身體其他的器官也會變大。除了外型的變化外，由於生長激素過量，患者還會有高血壓、糖尿病、心血管疾病和骨骼疼痛的現象，特

別是膝關節，並且由於手腕韌帶變厚，會壓迫手腕神經而造成兩手發麻。

四、診斷：

由於生長激素作用緩慢，患者在外型上的特殊表徵常會被誤為年紀增長而造成的變化，導致診斷時間的延誤。診斷上，可檢測血液中的生長激素和類胰島素生長因子（IGF-1），患者的檢測數值會有升高的情形；此外，也可利用生長激素抑制測試（Growth hormone suppression test）來檢查，此法在採檢前會先讓患者喝下葡萄糖水，一般人在吸收葡萄糖後生長激素會有被抑制的現象，但是患者的生長激素數值卻不會受影響；在影像學檢查方面，藉由腦部磁振攝影可找出腫瘤所在的位置和大小。

五、治療：

在治療方面，手術仍為首要治療方法，由於診斷的時間通常會延誤，因此腦下垂體的腫瘤都已較大，手術不易清除乾淨，因此在術後生長素的濃度仍不易回到正常值，此時便需要進一步的治療。電療是術後治療的方法之一，但必需等1年以上，才能發揮治療效果，緩不濟急，此外電療會降低甲狀腺、腎上腺、性腺等功能。在等待電療發揮療效的期間，或為避免因電療產生的副作用，可使用藥物治療，口服藥物有Parlodel（Bromocriptine），但是效果並不理想，大量服用會有副作用；注射藥物有Sandostatin（Octreotide）和Somatuline（Lanreotide），效果較口服藥物理想，但是以皮下注射Sandostatin（一天三次）不太方便，現有長效

劑型的Sandostatin 和Somatuline，可以每個月或2星期注射一次，是病人的一大福音。大部份患者無法經由手術一次根治，所以必須長期追蹤和治療。

六、預後：

由於患者會合併有高血壓、糖尿病等情形，壽命會較一般人少10歲左右，而腦血管疾病的發生率則為一般人的兩倍，也是患者的主要的死因。

參考資料

- <http://www.mayoclinic.com/health/acromegaly/DS00478>
- <http://www.healthline.com/galecontent/acromegaly-1/2>

一、病因學：

兒童的生長遲緩常導因於生長激素之不足，人類生長激素由腦下垂體分泌後，須有受器（Receptor）與之結合，活化特定的蛋白酶，才能將訊息傳遞下去而發揮功能；同時，生長激素會刺激肝臟分泌類胰島素生長因子（Insulin-like Growth Factor-1；IGF-1），能執行、促進生長及再生的功能。

Laron氏侏儒症候群（Laron Syndrome）是一種生長嚴重遲緩的罕見疾病，也稱為生長激素遲鈍症候群，此症在臨床上可分為兩型，第一型是因生長激素受器之基因（Growth Hormone Receptor；GHR）缺失或突變，導致生長激素的作用受到阻礙；第二型則是因為生長激素受器後之缺陷（Postreceptor defect）所導致，目前已知的致病基因為STAT5B，STAT5B為一訊息傳遞因子，其突變會使訊息傳遞受到阻礙，便無法產生足量的IGF-1，或造成IGF-1本身的缺失。

二、發生率：

目前全球約有250個案例曾被報導。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，可能導致疾病的GHR基因位於第5號染色體5p13-p12的位置；STAT5B則位於第17號染色體的17q11.2位置。

四、臨床表徵：

Laron氏侏儒症候群的患者在臨床表現上有嚴重的生長遲緩，迷你的身材是同齡者的等比例縮小，搭配上藍色的鞏膜，外貌很像洋娃娃，但患者不同於軟骨不全症患者的頭臉身體正常但四肢短小，也與透納氏症患者窄臉、短頸的表徵不同。其他的症狀還有：骨齡延遲、馬鞍鼻、聲音音調高亢、男性生殖器較小、骨質疏鬆、肌肉發育不良、運動能力發展遲緩等症狀。

從生化檢查可發現患者會有低血糖（患嬰）及胰島素低下的情形，血漿中的生長激素通常會升高，但患者的數值差距卻非常大；患者的IGF-1量會降低，和一般生長激素缺乏的患者不同；此外生長激素結合蛋白的數值，在第一型患者有偏低的現象，在第二型患者則為正常。

五、診斷：

此症大多仍以臨床特徵來診斷，如骨齡測定、外觀、生長情形等，對於第一型患者，通常也會以較低的生長激素結合蛋白（Growth Hormone Binding Protein；GHBP）做為診斷依據，但不能完全依靠此數值來診斷，因為某些患者之數值可能是正常的。

六、治療：

目前在臨床上可使用一種人類基因重組的類胰島素生長因子-1（recombinant human IGF-1）來治療，普遍來看有不錯的療效，因為它可刺激成骨細胞的生長、

增加骨質密度、刺激肌肉細胞生長和分化、防止肌肉蛋白的降解、增加肌肉組織含量，並具有促進血液流通和細胞再生、提昇新陳代謝、增加人體整體體能的功能。對於嬰兒照護方面，要注意多加餵食，監測血糖以避免低血糖的情況發生。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/262500>
- OMIM：<http://omim.org/entry/245590>
- eMedicine：<http://emedicine.medscape.com/article/922902-overview>

一、病因學：

Kenny-Caffey氏症候群（Kenny-Caffey Syndrome；簡稱KCS）為一相當罕見的遺傳性骨骼疾病，大多數患者通常在出生時即可發現其異狀，患者的身材短小，但智能很少會受到影響。此症可分為兩型，第一型（KCS1）是因為TBCE（Tubulin-specific Chaperone E）基因突變而導致，此基因也與Sanjad-Sakati syndrome有關，此外，在某些患者身上也發現在其第22號染色體22q11.2的位置有微小缺失，第二型（KCS2）的致病原因目前則不甚清楚。

二、發生率：

此症非常罕見，目前尚未有確切的發生率統計。

三、遺傳模式：

關於Kenny-Caffey氏症候群之遺傳模式，第一型為體染色體隱性遺傳，第二型則為體染色體顯性遺傳，造成第一型的致病基因TBCE位於第1號染色體的1q42-q43位置。

四、臨床表徵：

最早被報導的個案有等比例的生長遲緩、大頭症（Macrocephaly）、低出生體重、低血鈣（Hypocalcemia）伴隨高血磷（Hyperphosphatemia）而引起手足抽搐

(Tetany) 等症狀，茲將常見的臨床表徵分型整理如下：

影響的層面	臨床表徵	
	第一型 (KCS1)	第二型 (KCS2)
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小，出生時的身長小於生長曲線的3%。 • 患者於成年期時身高約在122公分左右。 • 出生時的體重小於2,500克 • 子宮內生長障礙 • 心智及運動發展遲緩 	<ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小 • 患者的智能大多不受影響
頭臉部	<ul style="list-style-type: none"> • 前囟門延後癒合 • 蛀牙 • 小臉、小頭症、小顎畸形、低位耳、明顯的前額、眼距較寬、小眼球、前額微凸、高的髮際線、眉毛與睫毛較不明顯。 • 顱骨硬化、缺乏板障 (骨) 的間隙 (Diploic space)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 大頭症 (Macrocephaly) • 前囟門延後癒合 • 小眼球、遠視或近視、角膜或視網膜鈣化、視乳突水腫 (Papilledema)、先天性白內障。

影響的層面	臨床表徵	
	第一型 (KCS1)	第二型 (KCS2)
骨骼系統	<ul style="list-style-type: none"> • 骨齡生長較慢 • 長骨較薄，且因皮層較厚而使骨髓質腔狹窄。 • 小手小腳 • 肋骨、胸骨、肩胛骨較細、鎖骨細長。 	<ul style="list-style-type: none"> • 骨質硬化 • 長骨的皮質層較厚、骨髓腔狹窄。
內分泌系統	<ul style="list-style-type: none"> • 副甲狀腺素低下 • 低血鈣 	<ul style="list-style-type: none"> • 副甲狀腺素和抑鈣素 (Calcitonin) 低下 • 短暫性的低血鈣與低血磷
神經系統	<ul style="list-style-type: none"> • 手足抽搐 (Tetany) • 因低血鈣而引起的癲癇 	<ul style="list-style-type: none"> • 基底神經結鈣化 • 癲癇
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 貧血 • 反覆性細菌感染 • 隱睪症 (Cryptorchidism)、陰莖發育不良 	<ul style="list-style-type: none"> • 貧血

五、診斷：

此症之診斷主要仍以患者的臨床表現為依據，可抽血檢測患者有無副甲狀腺

素或血鈣低下的狀況，X光片檢查則可觀察患者有無骨骼方面的異常表徵。

六、治療：

建議患者應定期至眼科追蹤，必要時可以採外科手術治療，也應定期至遺傳科門診追蹤生長與發育情形，此外，1,25-二羥基維生素D3（1,25-dihydroxyvitamin D3）和鈣片常用於控制副甲狀腺素低下的情形。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/244460>
- OMIM：<http://omim.org/entry/127000>
- <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119058913/abstract>
- Kenny-Caffey syndrome is part of the CATCH 22 haploinsufficiency cluster.
Sabry MA, Zaki M, Abul Hassan SJ, Ramadan DG, Abdel Rasool MA, al Awadi SA, al Saleh Q. J Med Genet. 1998 Jan ; 35 (1) : 31-6.
- Bone Dysplasias, 2nd edition, p.425-427

一、病因學：

WAGR症候群是綜合有威爾姆氏腫瘤（Wilms' tumor）、虹膜缺損（Aniridia）、泌尿生殖器異常（Genitourinary anomalies）與心智遲緩（Mental retardation）四種症狀的症候群，此症是因第11號染色體短臂的11p13位置發生缺失（Deletion），造成此段區域上的基因如PAX6、WT1缺失而致病。WT1基因的產物為一種轉錄因子（Transcription factor），與泌尿生殖系統的形成有關，當此基因缺失時，會造成泌尿生殖器官的異常，與較易發生威爾姆氏腫瘤的可能性（威爾姆氏腫瘤是兒童最常見的原發性腎臟惡性腫瘤）；PAX6基因與中樞神經系統發展有關，此基因的缺失會造成眼球發育缺損，尤其是虹膜缺損與可能會有發展遲緩等症狀。

二、發生率：

此症之發生率目前並無確切的統計，但在虹膜缺損的患者中約有1/3亦為WAGR症候群之患者；在發生威爾姆氏腫瘤的患者中，有7/1,000導因於此症。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，但患者大多為偶發性個案，是因胚胎形成早期或父母的精子、卵子在形成時發生染色體的缺失而導致，也有些患者是因父母的染

色體發生平衡轉位，但在遺傳給子代時發生不平衡轉位所致。

四、臨床表徵：

茲將常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
心智發展	大多數個案有中度至重度的心智不足。
生長發育	約有50%個案會有小頭症 (Microcephaly) 與生長不足現象。
頭臉部	嘴唇突出、下顎過小 (Micrognathia) 與外型較怪的耳朵。
眼睛	多數個案有虹膜缺損 (Aniridia)。 其他眼睛方面的症狀有先天性白內障 (Congenital cataracts)、青光眼 (Glaucoma)、眼球震顫 (Nystagmus)、眼瞼下垂 (Ptosis) 與失明 (Blindness)。
生殖系統	隱睪症 (Cryptorchidism)、尿道下裂 (Hypospadias)。
威爾姆氏腫瘤	患者發生威爾姆氏腫瘤的機率很高 (約50%)。
其他	脊柱後側彎 (Kyphoscoliosis)、腹股溝疝氣 (Inguinal hernia)、腎臟囊泡損傷、性腺退化 (Streak gonads)、性腺母細胞瘤 (Gonadoblastoma)、第五小指內彎屈曲 (Fifth finger clinodactyly) 以及心室中隔缺損等。

五、診斷：

此症可依據幾個典型的臨床表現來判斷，但是仍需透過染色體檢查其有無缺失做為確認診斷。

六、治療：

治療威爾姆氏腫瘤主要的方式是結合外科手術治療、化學治療與放射線治療，醫師會依照其病理組織型態、疾病期、年齡及病情等因素決定治療的方法。當患童已知有WT1基因的缺失時，需接受常規的腎臟超音波檢查，建議應每3個月追蹤一次，並與兒童癌症專科醫師進行諮詢與討論直到8歲。

七、預後：

患者常見的致命原因為腎臟衰竭，若患者合併有威爾姆氏腫瘤，其存活率則依病理組織的型態或腫瘤的分期而有所不同，但若早期發現與治療，並配合定期的追蹤，患者有不錯的長期存活率。

參考資料

- eMedicine：<http://emedicine.medscape.com/article/989329-overview>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=wilmstumoraniridiagenitourinaryanomaliesandmentalretardationsyndrome>

一、病因學：

腎上腺皮促素抗性症候群（ACTH Resistance Syndrome）是一群有類似臨床特徵之疾病所組成的症候群，大多數個案由遺傳因素所致，但也可能因為後天性產生ACTH接受器（ACTH receptor）之抗體而致病。腎上腺皮促素抗性症候群中包含兩個重要的遺傳性疾病：家族性甾皮素缺乏症（Familial Glucocorticoid Deficiency；FGD）與Triple A症候群（Achalasia Addisonianism Alacrima syndrome；又稱作Allgrove syndrome）。

腎上腺皮促素（ACTH）由腦下垂體分泌，主要功能在促進腎上腺皮質分泌甾皮素（Glucocorticoid），其中最主要的成分為皮質醇（Cortisol），甾皮素會抑制ACTH的分泌而形成一負回饋機制。當ACTH接受器發生異常時，便無法刺激Cortisol的分泌，使血漿中的Cortisol數值偏低，由於負回饋機制的的作用，反而會刺激ACTH的分泌，造成血漿中ACTH之數值升高。

二、發生率：

此症之發生率目前尚未有確切的統計。

三、遺傳模式：

家族性甾皮素缺乏症與Triple A症候群之遺傳模式皆為體染色體隱性遺傳，

家族性醣皮素缺乏症第一型之致病基因為MC2R（基因產物為ACTH接受器），位於第18號染色體上的18p11.2位置，家族性醣皮素缺乏症有25%導因於此基因之突變；家族性醣皮素缺乏症第二型之致病基因為MRAP，此基因位於第21號染色體上的21q22.1的位置；Triple A症候群的致病基因AAAS則位於第12號染色體上的12q13位置。

四、臨床表徵：

（一）家族性醣皮素缺乏症：

患嬰常有餵食上的問題，反覆發生嘔吐與食慾不佳的狀況，會導致某些患者之體重不易增加，若未經適當的治療，會產生醣皮素（Glucocorticoid）缺乏的腎上腺危急現象，並伴隨有反覆性的低血糖和癲癇發作等情形。此外，患者的皮膚會有色素過度沉著之現象，因為ACTH經切割後會形成 α 黑細胞促素（ α -Melanocyte-Stimulating Hormone； α -MSH），此症狀對臨床診斷亦有所幫助。

（二）Triple A症候群：

此症候群的典型特徵為：腎上腺缺失（Adrenal Insufficiency）、食道弛緩不能（Achalasia）與無淚症（Alacrima）；其他病徵則包括：心智遲緩、過度反射（Hyperreflexia）、視覺誘發電位反應有損傷的現象、肌肉無力、異常出汗、瞳孔大小不等（Anisocoria）及姿勢性低血壓等多變的神經學症狀。

五、診斷：

患者血漿中的ACTH數值偏高，但Cortisol數值有偏低的現象，而腎素（Renin）和醛固酮（Aldosterone）之數值則正常，透過病理組織切片可發現患者的腎上腺小球區（Zona Glomerulosa）之組織為正常，但負責分泌醣皮素的腎上腺束狀區（Zona Fasciculata）與網狀區（Zona Reticularis）組織卻有明顯的萎縮現象，另外，Triple A症候群中無淚症之狀況則可藉由修門氏測試（Schirmer Test）來檢查。

六、治療：

（一）低血糖（Hypoglycemia）：

此症狀應能立即診斷並給予治療，患童若週期性發生低血糖的症狀與反覆性的癲癇發作會造成腦部的損傷，由於低血糖的發生無法預測，一旦患者出現類似低血糖的現象時，應立即透過靜脈留置針給予葡萄糖。

（二）醣皮素缺乏（Glucocorticoid Deficiency）：

若懷疑患者發生腎上腺素不足的現象時，應補充醣皮素，並密切注意身體狀況，否則可能導致腎上腺危象（Adrenal Crisis），在補充醣皮素的同時也需密切監測患童生長發育的情形，避免因為過度補充醣皮素可能會阻礙正常的生長。

（三）食道弛緩不能（Achalasia）：

針對食道弛緩不能最好的治療方式為透過外科手術來矯正，術後需觀察患

者是否因為胃食道逆流或吸入性肺炎等因素而導致的肺部併發症，若產生以上症狀，需另外給予降低胃酸的藥物。

(四) 無淚症 (Alacrima)：

患童需要經常以人工淚液來緩解症狀，也需每年接受眼科醫師的專業評估。

七、預後：

此症之患者終生會有腎上腺功能缺損的現象，必須長期服用生理劑量之糖皮素患者若在發病期與較大的壓力下，補充適量的醃皮素與重新調整使用的藥物，將可有擁有正常的生活。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/202200>
- OMIM：<http://omim.org/entry/607398>
- OMIM：<http://omim.org/entry/231550>

一、病因學：

1 α -羥化酶缺乏症候群（1 α -Hydroxylase Deficiency）是一種維生素D代謝異常的罕見疾病，其主要的臨床表現為骨骼礦化（Bone Mineralization）與佝僂病（Rickets），又稱為第I型維生素D依賴性佝僂病（Vitamin D Dependent Rickets Type I）。

此症是因25-羥基維生素D3-1 α -羥化酶（25-hydroxyvitamin D3-1- α -hydroxylase）之功能發生異常而致病，此酵素主要位於腎臟的遠端小管，負責將25-羥基維生素D3（25-hydroxyvitamin D3）催化為活化態的1,25-雙羥基維生素D3（1,25-dihydroxyvitamin D3），1,25-雙羥基維生素D3能結合並活化細胞核上的維生素D受器，進而調控一連串的生理反應如血鈣的恆定、細胞複製與分化等。

二、發生率：

此症較常見於加拿大的魁北克省，約2,358個新生兒中就有1個罹患此症，帶因率約為1/26，其他地區之發生率則無確切的統計。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，致病的基因為CYP27B1，其基因產物為25-羥基維生素D3-1 α -羥化酶，位於第12號染色體上的12q13.1-q13.3位置。

四、臨床表徵：

茲將常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> 生長困難、生長遲緩
頭臉部	<ul style="list-style-type: none"> 前額凸出、顱縫較寬 長牙的時間延後、牙釉質的結構不良 (Enamel hypoplasia)
骨骼系統	<ul style="list-style-type: none"> 佝僂病 (Rickets) 骨骼疼痛、骨折機率較頻繁、骨小樑 (Bone trabeculae) 稀少、骨皮質較薄。 骨骺較寬與膨出、不規則的骨頭幹端 手腕與腳踝擴增、下肢異常 雞胸、肋軟骨交界處擴增與膨出
肌肉系統	<ul style="list-style-type: none"> 肌肉張力低下，使腹部隆起鼓出、行走與站立困難。
神經系統	<ul style="list-style-type: none"> 運動神經發展遲緩 因低血鈣而造成癲癇 情緒易怒
其他	<ul style="list-style-type: none"> 次發性的副甲狀腺高能症 低血鈣、低磷酸血症 胺基酸尿症

另外，茲將第I型與第II型維生素D依賴性佝僂病之臨床表現比較如下：

第I型維生素D依賴性佝僂病 (Vitamin D Dependent Rickets Type I)	第II型維生素D依賴性佝僂病 (Vitamin D Dependent Rickets Type II)
心智發展致病原因為腎臟中的1 α -羥化酶(1 α -Hydroxylase)缺乏。	致病原因為維生素D接受器基因缺陷。
血清中1,25-羥基維生素D3數值明顯下降，但25-羥基維生素D3數值正常。	血清中1,25-羥基維生素D3數值明顯上升。
嬰兒期佝僂病、胺基酸尿症、次發性副甲狀腺高能症。	有嬰兒期佝僂病和脫髮(Alopecia)特徵。
兩者皆有嬰兒期生長發育緩慢、手足強直、抽搐、瘦弱、骨骼畸形、癲癇等現象。	

五、診斷：

患者約在2歲前就會有臨床表現，藉由實驗室檢查可發現患者的血鈣與血磷很低、鹼性磷酸酶上升、血清中1,25-羥基維生素D3數值明顯下降，但25-羥基維生素D3數值正常等表現。

六、治療：

在治療方面，應使用大劑量的維生素D2或小劑量的1,25-羥基維生素D3，此外，亦可使用注射型的活性態維生素D3(Calcitriol；鈣賜吉)，但此藥物使用過量會造成高血鈣症，甚至會導致高尿鈣症(Hypercalciuria)，因此在初期用藥階

段，應時常偵測血中鈣與磷的數值（每星期2次），若發生高血鈣症時，應立即停止用藥。由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中，且Calcitriol對受乳嬰兒有潛在的不良反應，所以應請醫師評估，並在停止哺乳或停止用藥間作一選擇。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/264700>

一、病因學：

Kallmann氏症候群（Kallmann Syndrome）是一種特徵為性促腺激素分泌不足、性腺功能低下、嗅覺缺失或減退的罕見疾病，大部分患者常因為青春期時缺乏第二性徵的表現才發現罹患此症，但也有患者在嬰兒時期因為隱睾症或陰莖發育不良等症狀而被懷疑患病。此症目前已分為六型，其中較常見的Kallmann氏症候群第一型（KAL1）之致病原因為KAL1基因之突變，造成其轉譯的Anosmin-1蛋白發生異常而致病，Anosmin-1是一種醣蛋白，常在腦部、細胞外間質與腎臟等組織中表現，對於促性腺激素釋放激素（Gonadotropin releasing hormone；GnRH）神經元和嗅覺神經移行至下視丘的過程扮演重要的角色，所以患者除了有性腺功能低下的症狀外，還有嗅神經發育的問題，如嗅覺神經萎縮、嗅覺減退（Hyposmia）、嗅覺缺失（Anosmia）。

依可能的致病基因，目前已將Kallmann氏症候群分為KAL1、KAL2、KAL3、KAL4、KAL5、KAL6六型，其致病基因分別為KAL1、FGFR-1、PROKR2、PROK2、CHD7、FGF8，其中又以前四種基因為主。關於這些突變基因在此症中所佔的比例，KAL1基因之突變約佔5%-10%，FGFR-1基因約佔10%，PROKR2基因約佔5%，PROK2基因則小於5%。

二、發生率：

此症之發生率約為1/10,000-1/86,000，男女發病比例約5：1，除了透過家族遺傳而患病外，也有許多偶發性的個案。

三、遺傳模式：

Kallmann氏症候群第一型（KAL1）之遺傳模式為X染色體隱性遺傳，致病的KAL1基因位於Xp22.3；KAL2、KAL4為體染色體顯性遺傳，致病的基因分別是位於第8號染色體8p11.2-p11.1上的FGFR-1（纖維芽細胞生長因子接受體-1）基因，和位於第3號染色體3p21.1上的PROK2基因；KAL3主要為體染色體隱性遺傳，但也有顯性遺傳的案例，致病的PROKR2基因位於第20號染色體上的20p13位置。

四、臨床表徵：

影響的層面	臨床表徵
生長發育	• 青春期延遲與智力遲緩
行為表現	• 80%之患者有嗅覺缺失症（Anosmia）和嗅覺減退（Hyposmia）、耳聾、色盲及肌肉不由自主的聯帶運動（Synkinesia）。
頭臉部	• 顱部中軸異常、眼距過窄、高弓顎與唇顎裂。
神經系統	• 嗅球發育不全、運動癱瘓、腦部共濟失調以及痙攣性麻痺。

影響的層面	臨床表徵
泌尿生殖系統	<ul style="list-style-type: none"> • 腎臟發育不全 • 性腺發育不全 (Hypogonadism)、陰莖較小、睪丸萎縮 (Testicular atrophy)、隱睪症、類無睪症 (Eunuchoid)。 • 女性有無月經症和乳房發育緩慢
內分泌系統	<ul style="list-style-type: none"> • 下視丘及腦下垂體功能低下 (Hypothalamo-pituitary hypofunction)，且伴隨有下視丘分泌的促性腺激素釋放激素 (GnHR) 分泌減少。
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 先天性心臟病、男性女乳症 (Gynecomastia)、弓形足 (Pes cavus)、魚鱗癬 (Ichthyosis)。

五、診斷：

醫師會以抽血檢查之結果和臨床表現等來診斷，在患者的血清中，黃體激素 (LH) 與濾泡刺激激素 (FSH) 之分泌量為正常或偏低、性荷爾蒙偏低 (男性的睪脂酮 < 100 ng/dL；女性的二羥雌性素 < 50 pg/mL)。其他相關的檢查還有 GnRH 刺激性測試 (GnRH stimulation test)、嗅覺功能測試等，在核磁共振檢查中，患者的腦下垂體與下視丘為正常，有些患者可能有嗅球 (Olfactory bulbs) 發育不全的情形，此外，國內外也有研究機構可進行 KAL1、FGFR-1、PROKR2、PROK2 基因之突變分析。

六、治療：

此症若能及早診斷並接受治療，適時補充患童的性腺荷爾蒙，將有助於患童的性器官發育，對於男性患者，可給予人類絨毛膜性腺激素（Human Chorionic Gonadotropin；HCG）、睪脂酮（Testosterone）來維持第二性徵，或使用FSH來促進精子形成。

女性患者因為無月經，子宮也無法正常發育（比一般正常人較小），屬於較棘手的不孕症（Infertility）病因，所以對於女性患者可給予女性荷爾蒙，以維持第二性徵與引導月經產生，合併使用FSH來促進卵子形成及子宮發育，再施行人工授孕以達受孕的目的，需有耐心與充足的經濟支持。

七、預後：

因為性腺發育不全的問題，可透過荷爾蒙替換治療來改善，患者的預後通常不錯，但若有其他併發症，如先天性心臟病等，其預後則視這些症狀的嚴重程度而有所不同。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/308700>
- OMIM：<http://omim.org/entry/147950>
- OMIM：<http://omim.org/entry/244200>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>

第十五章 *15*

不正常細胞增生（瘤）



01

神經纖維瘤症候群

Neurofibromatosis

一、病因學：

神經纖維瘤症候群（Neurofibromatosis）是一種遺傳性疾病，患者的中樞與周邊神經系統都可能受到侵犯，且除了神經外胚層的構造外，身體的中胚層及內胚層構造亦可能受到影響。此症分為兩型，第一型較為常見，第二型只佔所有神經纖維瘤症的1/10，並屬於政府所公告的罕見疾病。

神經纖維瘤第一型（NF1）又稱為Von Recklinghausen disease，發生病變的地方以周邊神經為主，臨床上以多發性表皮腫瘤與咖啡牛奶斑（café au lait spots）為最大特徵；此症是因NF1（Neurofibromin-1）基因之突變所致，其基因產物為Neurofibromin-1蛋白，與抑制Ras蛋白的訊息傳遞路徑有關，當突變發生後，會造成細胞不正常的生長，進而形成腫瘤。

神經纖維瘤第二型（NF2）發生病變的地方以中樞神經（腦與脊髓）為主，尤其是雙側聽神經的神經腫瘤，皮膚症狀則較輕微；造成此症之基因為NF2，其產物為Neurofibromin-2蛋白（或稱為Merlin），是細胞骨架蛋白的一員，當細胞間相互接觸時可抑制細胞的複製，若發生突變後也會導致腫瘤的發生。

二、發生率：

依目前全球性的統計在新生兒中，NF1的發生率約為1/3,000，NF2的發生率

約為1/33,000-40,000，目前尚未有針對台灣地區發生率之統計資料。

三、遺傳模式：

NF1與NF2皆為體染色體顯性遺傳，NF1的致病基因位於第17號染色體上的17q11.2位置，約有一半的患者是因自發性突變而患病；NF2之致病基因則位於第22號染色體上的22q12.2位置。對於已找到突變點位的患者，可依此作為其他家族成員診斷或產前診斷的依據。

四、臨床表徵：

患者的症狀因人而異，目前尚未有預測病情嚴重程度的方法，即使屬於同一家族的患者，臨床表現也會有所不同，依不同的分型介紹如下：

（一）神經纖維瘤第一型（NF1）：

1. 皮膚色斑（咖啡牛奶斑； café au lait spots）：雖然普通人也可能有2-3個皮膚色斑，但是95%-100%之神經纖維瘤患者會有6個以上的咖啡牛奶斑，這些色斑不一定會在幼童身上出現，而是在患童的成長過程中慢慢顯現，這些色斑也不會引起病徵，其數量與病情的嚴重性也無直接關係，有些患者的腋窩、腹股溝等處會有雀斑。
2. 神經纖維瘤（Neurofibroma）：這些良性皮下瘤是由神經和纖維組織形成，可在任何年齡出現，一般來說，在兒童期並不常見，在青少年期或懷孕期則會增加。

3. **虹膜斑塊 (Lisch nodule ; 李氏結節)**：眼睛虹膜上的色素斑塊並不明顯，須要用特殊的裂隙燈作詳細的眼科檢查才能看到，這些斑塊在兒童期並不常見，但90%-100%之成人患者均有此等斑塊，這些色素斑塊並不會引起病徵。
4. **特殊學習困難**：30%-50%之患童在某些學習領域上會有特殊的困難，例如：讀寫障礙，小肌肉協調困難，這些兒童並非智障兒童，他們的智力正常，只要經過詳細的評估，便能確定他們的強項和弱點，在教育上輔以恰當的幫助。
5. **脊柱側彎**：10%-20%之患童會有脊柱側彎的問題，於兒童或青少年期尤為明顯，此問題應小心監視，小部分（5%）可能需要手術矯正。
6. **頭大身短**：50%患者的頭看來並非明顯巨大，只在檢查時發現，30%患者的身材比其家人矮小。
7. **容貌和心理問題**：由於皮膚色斑和神經纖維瘤的影響，部份患者對自己的容貌不滿，甚至產生自卑等心理問題，其實部份影響容貌的神經纖維瘤，可透過整形外科手術切除。

其他較為少見的問題：

1. **叢形神經纖維瘤 (Plexiform neurofibroma)**：這是一種良性的神經纖維瘤，但它會使附近的組織增生，引致面形不平均或肢體增生，臉上的叢形神經纖維瘤多在出生時或幼兒期已變得明顯。
2. **骨骼發育不良 (2%)**：患者有碟骨發育不良 (Sphenoidal wing dysplasia) 或假關節 (Pseudoarthrosis) 之症狀，多在幼兒期發現或變得明顯。

3. **視神經膠質瘤 (Optic glioma)**：這是一種眼底神經腫瘤，大約5%會造成問題而需接受治療，假如有視覺問題、眼睛痛楚、凸眼或荷爾蒙問題，應及早向醫生查詢和接受詳細的檢查。
4. **癌症 (Cancer)**：這是一種可能的併發症，其實這種危險性並非很高，約只有5%之患者會發展為癌症，若纖維瘤（尤其是叢形神經纖維瘤）異常增生或變得痛楚，有嚴重或持續頭痛、嘔吐、抽搐、視覺問題、行為問題等，應及早就醫和接受詳細的檢查，以便及早接受治療。
5. **血壓高**：可能因為腎血管狹窄或嗜鉻細胞瘤而引起，可利用藥物和手術治療。

(二) 神經纖維瘤第二型 (NF2)：

1. **聽力**：患者初期會有聽力喪失、耳鳴及平衡問題，是因神經鞘瘤壓迫聽神經所導致。
2. **眼睛**：約1/3患者單側或雙側的視力會受到侵犯，患者於青少年期會有皮質性白內障 (Cortical cataract)、水晶體後囊下混濁 (Posterior subcapsular lenticular opacities)、視網膜缺陷瘤 (Retinal hamartoma) 等，但不會有虹膜斑塊 (Lisch nodule) 的發生。
3. **皮膚**：偶有咖啡牛奶斑與神經纖維瘤。
4. **神經系統**：腦膜瘤 (Meningioma)、神經膠質瘤 (Glioma)、前庭神經鞘瘤 (Vestibular schwannoma)，患者亦可能有頭痛、運動失調等症狀。
5. **其他**：臉部肌肉無力、癲癇。

五、診斷：

此症可依臨床表徵為診斷依據，茲將此症之診斷，依據美國國家衛生院之標準分型整理如下：

分型	神經纖維瘤第一型 (NF1)	神經纖維瘤第二型 (NF2)
說明	需符合以下7點症狀中的任2點	符合以下症狀中任1點
診斷依據	<ul style="list-style-type: none"> • 咖啡牛奶斑：須大於6個以上，而其大小有一定的限制，青春前期須大於0.5公分，於青春期後須大於1.5公分。 • 神經纖維瘤：兩個以上，或有一個叢狀神經纖維瘤。 • 在腋下或鼠蹊部的皮膚有雀斑 • 視神經膠瘤 • 虹膜斑塊：兩個以上。 • 骨骼病兆：如脊椎側彎、鼻竇骨發育不良、長骨的硬骨部分變薄或假關節的形成。 • 一等親中有NF1之病史 	<ul style="list-style-type: none"> • 兩側第8對腦神經聽神經瘤：可藉腦部電腦斷層或核磁共振來檢查。 • 一等親中（父母、手足或子女）有NF2之病史，且患者有單側聽神經瘤或以下6點中任2點： <ul style="list-style-type: none"> • 腦膜瘤 • 室管膜瘤 (Ependymoma) • 神經纖維瘤 • 神經膠質瘤 • 神經鞘瘤 (Schwannoma) • 青春型白內障

除了藉臨床表現來診斷外，亦可藉由相關的基因檢查來診斷，若已找到患者的突變基因，可藉此作為其他家族成員之診斷，或產前診斷的依據。

六、治療：

雖然尚未有藥物或手術可根治此症，但經由適當的治療仍可解決此症所引起的各種問題，例如外科整型或矯正手術、脊柱手術、教育評估、腫瘤治療等。此症之患者，都應定期作詳細的身體檢查，以便監測可能發生的併發症，並及早治療。

到目前為止，此症仍以症狀治療為主，某些腫瘤可能基於外觀或引起疼痛、壓迫等理由而加以切除，然而切除後也可能復發或長得更多，對於此症患者，大家應付出同情與關懷，但千萬不要以異樣的眼光去看待，患者皮膚上的腫瘤雖然看似可怕，但是它們絕不會傳染，也不用害怕與患者接觸。

參考資料

- OMIM, NF1：<http://omim.org/entry/162200>
- OMIM, NF2：<http://omim.org/entry/101000>

一、病因學：

視網膜母細胞瘤（Retinoblastoma）是一種罕見的眼部腫瘤，是因胚胎時期視網膜細胞中的Rb基因產生病變所致，Rb基因是一種腫瘤抑制基因，藉由與轉錄因子（Transcription factor）E2F結合來控制細胞的週期，當視網膜細胞中的Rb基因突變後，就會使其生長失去調控而產生腫瘤。

此症患者約有60%為偶發性個案，另外40%則與遺傳有關，美國的Alfred Knudson醫師於1971年提出雙重打擊假說（Two-Hit Hypothesis），認為視網膜細胞需要受到兩次基因突變的打擊才會發生病變，因此，對於偶發性的患者而言，其Rb基因之突變也許會發生於胚胎時期或出生後，如此在同一個視網膜細胞中先後出現的Rb基因突變就會導致病變；而對於遺傳性的患者而言，此突變可能在父母的精卵形成時發生，或遺傳自父親或母親，若患者在出生後，其視網膜細胞中另一個原為正常的Rb基因亦發生突變，即會造成病變。多數患者在出生時無異狀，大約有80%之患者在3~4歲左右才被診斷出來。

偶發性的患者多半並無罹患此症的近親，但遺傳性的患者，其家族中通常不只一人罹病，患者的父母可能是患者或帶有一個Rb基因的突變，這類患者較常出現兩側性的視網膜母細胞瘤，且其發病年齡也較單側性腫瘤早些，約為1~2歲左右。

二、發生率：

在美國每年約可發現250~500個新個案，而全球性的統計方面，發生率約為1/15,000~20,000，在台灣此症之發生率約佔兒童惡性腫瘤的2.5%。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，造成此症的Rb基因位於第13號染色體上的13q14.1-q14.2位置。

在遺傳諮詢方面，若能發現患者Rb基因的突變或缺失，對於其父母、手足或下一代的遺傳諮詢將有很大的幫助，若在未知有無Rb基因突變的狀態下，患者的手足與下一代之罹病率，將依據有無家族病史和患者腫瘤的表現而有所不同，茲將其整理如下表：

視網膜母細胞瘤之表現			家族病史	患者手足之罹 病率	患者下一代之罹 病率
雙側	單側				
	多發性	單發性			
V			無	2%	50%
	V		無	1%~2%	6%~50%
		V	無	~1%	6%
		V	有	變異很大	變異很大
V			有	50%	50%

資料來源：GeneReviews

四、臨床表徵：

患者最早出現的症狀是於瞳孔處出現白點，看來像貓眼一樣，突然出現斜視是其次常見的症狀，偶而可以看到眼球發炎、紅腫，至於視力的喪失，若只有單側，常常難以察覺。若合併有青光眼的症狀，會引起眼睛的疼痛，若擴散到眼球外面，眼睛會漸突出紅腫、出血，若腫瘤細胞轉移至骨頭內、腦部或其他部位，則會引起厭食、體重減輕、噁心、嘔吐等症狀。

由於視網膜母細胞瘤有可能轉移到骨骼等組織，因此需不定期做頭部電腦斷層掃描與骨骼掃描，以確定腫瘤有無轉移的現象。遺傳性的視網膜母細胞瘤與雙眼均受侵犯的患者很容易得到次發性癌症，其中以骨癌最多，次常見的則為肺癌與乳癌；而偶發性的患者，產生次發性癌症的機率則和一般人大致相同。

五、診斷：

此症相關的檢測方法有：

- (一) **眼底鏡檢查**：通常即可診斷出本病。
- (二) **眼球超音波檢查**：若因視網膜剝離或出血，眼底鏡檢查有困難時，超音波可顯示眼球後方有無腫瘤。
- (三) **眼窩電腦斷層攝影**。
- (四) **核磁共振檢查**：若腫瘤已擴散至眼球外，對於視神經、腦部、蜘蛛膜下腔及軟部組織是否有被侵犯的診斷則最為有用。

(五) **基因檢查**：檢測Rb基因是否有突變或缺失，除了可做為診斷依據外，亦可以此作為家族遺傳諮詢與產前診斷的依據，但是對於偶發性的患者而言，只能在患處（體細胞）找到其突變基因，而無法利用周邊血液檢體來檢測；對於遺傳型的患者而言，在其周邊血液細胞中，也許可以找到一個突變的Rb基因。

六、治療：

在治療方面，需視患者為單側或雙側的神經母細胞瘤、視力殘存程度，腫瘤是否還侷限在眼球內、腫瘤細胞是否擴散至視神經、腦部等而有不同的治療計劃。

(一) 外科手術：

1. **眼球摘除術**：這是最不得已的方法，一般在保守治療失敗、腫瘤引起青光眼或已無殘存視力時才會施行眼球摘除術，眼球摘除的6個星期後即可施行裝義眼手術。
2. **冷凍治療**：只適用於較前方的小腫瘤（小於0.3公分），或在放射線治療後復發的腫瘤。
3. **雷射治療**：可用於後方的小腫瘤（小於0.3公分），但較大腫瘤則無效。

(二) **放射線治療**：其目的在局部腫瘤的控制並保留視力，因此只要有希望保

留視力，且腫瘤仍侷限在眼球內，原則上應用放射線治療而不做眼球摘除術。

(三) 化學治療：效果較不佳且短暫，若腫瘤已轉移會採取此治療法。

七、預後：

腫瘤若只侷限於眼球內，一般預後良好，至少90%以上的患者可長期存活，一般而言，視神經或脈絡膜受到侵犯的患者其預後較差，若兩眼均長腫瘤的患者易產生次發性腫瘤，長期存活率較差，因此長期且定期的追蹤非常重要。

參考資料

- OMIM：Retinoblastoma <http://omim.org/entry/180200>
- GeneReviews：Retinoblastoma <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>

一、病因學：

Beckwith-Wiedemann氏症候群（Beckwith Wiedemann Syndrome；簡稱BWS）是一種先天過度生長的疾病，通常患者出生時，即是身材較一般嬰兒大型的大寶寶，在出生前即可能發生過度生長的情形，出生後可能發生新生兒低血糖，並伴隨有巨舌、內臟腫大、半邊肥大等臨床表徵，此外在耳朵上可能出現特殊的摺痕跟小凹陷。

此症多數為基因變異的偶發個案，只有少數案例為家族遺傳所致，以基因的缺陷而言，約有80%的患者可於第11號染色體短臂的末端區域發現異常，並與基因表現的銘記效應（Imprinting）有關。正常來說，我們會從父母雙方各遺傳到一條11號染色體，在11號染色體上大部分的對偶基因（Allele）皆可被表現，但是某些基因要遺傳自父親才會被表現，遺傳自母親的同一基因卻會因為高度甲基化（Hypermethylation）而處於關閉狀態，反之亦然。以造成BWS的IGF2基因為例，正常的狀況下，遺傳自父親的IGF2基因會被表現，遺傳自母親的IGF2則會被甲基化，但是若兩個IGF2的對偶基因都表現時就會造成疾病。

BWS是因為11p15.5位置上的基因缺陷，導致銘記效應機制發生異常而致病，目前認為可能與此區域上的IGF2（父親來的染色體表現）、KCNQ10T1（又稱LIT1；父親來的染色體表現）、H19（母親來的染色體表現）、CDKN1C（又稱

p57KIP2；母親來的染色體表現）及KCNQ1（KVLQT1；母親來的染色體表現）等基因的缺陷有關，由於此區域的基因涉及細胞週期與生長控制，因此這些基因的缺陷將造成患者生長上的異常。

二、發生率：

疾病的整體發生率於新生兒中約為1/13,700，而國內發生率目前未明。

三、遺傳模式：

85%的BWS患者為無家族史的偶發案例，10%~15%的BWS患者有家族病史，並為體染色體顯性遺傳模式。依BWS患者家族史的有無，及基因檢測結果的不同，將有不同的罹病風險推估：

佔所有BWS患者的比例 (%)	家族史	基因檢測結果	患者手足的罹病風險	患者下一代的罹病風險
~85%	無	患者帶有低甲基化 (Hypomethylation) 的KCNQ1OT1缺陷基因。	可能為低	可能為低
		患者為11p15位置上的父源單親二體症 (Paternal UPD)。	相當的低	相當的低

佔所有BWS患者的比例 (%)	家族史	基因檢測結果	患者手足的罹病風險	患者下一代的罹病風險
~85%	無	患者和父母親任一方帶有CDKN1C基因的缺陷。	≤50%。	≤50%。若患者為女性其下一代之罹病率約為50%；若患者為男性，其下一代之罹病率則<50%。
~10%-15%	有	患者有CDKN1C基因突變。	若母親有此突變，其手足罹病的風險為50%；若父親有此突變，其手足罹病風險會升高，但確切的機率仍待評估；若父母皆無此突變，則手足之患病率極低。	下一代罹病的機率約為50%。

佔所有BWS患者的比例 (%)	家族史	基因檢測結果	患者手足的罹病風險	患者下一代的罹病風險
~10%-15%	有	患者沒有CDKN1C基因突變。	其手足罹病率高達50%。	若患者為女性其下一代之罹病率約為50%；若患者為男性，其下一代之罹病率則<50%。

四、臨床表徵：

目前在臨床診斷上主要依患者的臨床表徵而定；臨床表現相當多樣，以下所列各為主要及次要的表徵，一般來說當個案符合2項主要及1項次要表徵，即符合臨床診斷。

主要表徵	次要表徵
<ul style="list-style-type: none"> • 家族案例：至少有一位家族成員符合BWS的臨床診斷。 • 過度生長 (Macrosomia)：通常身高體重>97%的生長曲線。 • 耳垂摺痕/耳廓上的小凹陷 • 巨舌 (Macroglossia) • 臍澎出、疝氣 	<ul style="list-style-type: none"> • 羊水過多 (Polyhydramnios) • 早產 (Prematurity) • 新生兒低血糖 (Neonatal hypoglycemia) • 臉部鮮紅斑痣 (Facial nevus flammeus) • 血管瘤 (Hemangioma)

主要表徵	次要表徵
<ul style="list-style-type: none"> • 腹部臟器腫大：可能為肝、脾、胰、腎及腎上腺。 • 胚胎腫瘤：以發生於腎臟的威爾姆氏瘤（Wilms' tumor）最為常見，其次為發生於肝臟的肝母細胞瘤（Hepatoblastoma）。 • 半邊肥大（Hemihyperplasia）：單側或部分的身體或肢體生長過速。 • 腎上腺巨細胞症（Adrenal cytomegaly）。 • 腎臟異常：可能有結構性異常、腎臟腫大與腎結石。 • 顎裂（較少見） 	<ul style="list-style-type: none"> • 特殊的臉部特徵 • 心臟異常（較少見） • 腹直肌分離（Diastasis recti） • 骨齡超前（Advanced bone age）

五、診斷：

茲將相關的檢驗項目整理如下：

檢驗項目	檢測結果	檢測率
染色體檢查/ 螢光原位雜交法（Karyotype/ FISH）	染色體發生重複，轉位或倒位等變異	1%~2%
衛星區域分析（Microsatellite analysis）或甲基化分析（Dual methylation analysis at DMR1 and DMR2）	11p15位置上的父源單親二體症（Paternal UPD）	10%~20%

檢驗項目	檢測結果	檢測率
甲基化分析 (Methylation analysis)	KCNQ1OT1 (Lit1, DMR2) 基因發生低甲基化 (Hypomethylation)	50%~60%
	H19基因發生甲基化 異常 (Methylation abnormalities)	7%
基因序列分析 (Sequence analysis)	CDKN1C基因突變	在無家族史的 偶發個案中為 5%~10%。 在體染色體顯性 遺傳個案中為將 近40%。

六、治療：

在治療上依患者臨床表徵的不同而有不同的治療方式：

臨床表徵	治療方式
臍澎出/疝氣	<ul style="list-style-type: none"> • 臍澎出通常在出生不久即可進行手術 • 疝氣手術可視需要再決定

臨床表徵	治療方式
頭臉部	<ul style="list-style-type: none"> • 可尋求整形外科醫師、齒顎矯正醫師、語言治療師等專業醫療小組的評估與定期追蹤。 • 舌頭生長會隨時間趨於緩和，下顎的空間也漸能容納過大的舌頭，但若有礙語言發展、進食或呼吸，可經外科手術矯正；此項手術通常在2~4歲時進行。
低血糖	<ul style="list-style-type: none"> • 尤其是在患者剛出生一週內，需密集監測以預防低血糖的發生。 • 首要治療為葡萄糖靜脈灌注，視低血糖程度增加餵食次數或服用胰島素抑制劑Diazoxide穩定血糖值，以保持任何時間的血糖值能維持在60mg/dL以上。
半邊肥大	<ul style="list-style-type: none"> • 若半邊肥大的問題，導致雙腳長度不對稱，可接受復健科評估，以視需要製作矯正鞋。 • 若雙腳明顯的長度不一，可經外科手術矯正，此項手術通常在青春期，長腿骨的發育成熟後再進行，以免術後雙腳的長度因生長而再造成誤差。
威爾姆氏瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 須接受腎臟切除手術，並視情況輔以化學治療或放射線治療，術後通常只要另一側腎臟正常，便足以有效發揮功能。

臨床表徵	治療方式
<p>胚胎性腫瘤 (Embryonal tumors)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 在肝母細胞瘤 (Hepatoblastoma) 的早期檢測上，可於出生頭幾年，檢測血中 α 胎兒蛋白 (AFP) 的數值，然而需注意的是，有的患者在1歲前的AFP值會較為偏高。 • 患者8歲前，一般建議宜每3個月接受腹部超音波檢查。 • 若在影像學的檢查上，未發現到異常的變化，可於一個月後再追蹤其AFP及肝功能等值，以評估其變化；如果數值沒有下降，應再進行進一步的檢查，以確定無潛在腫瘤的發生。 • 在神經母細胞瘤 (neuroblastoma) 的檢測上，因胸部X光及尿液VMA及VHA定量檢查的成效不高，因此未列入一般建議的檢查項目。
<p>其他</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 對於腎臟超音波檢查正常的患者，應每半年或一年評估尿中鈣與肌酐酸的比例 (Calcium/Creatinine ratio)，以防腎功能的惡化。

參考資料

- eMedicine : <http://www.emedicine.com/ped/topic218.htm>
- GeneReview : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394>

一、病因學：

淋巴血管平滑肌肉增生症（Lymphangiomyomatosis；簡稱LAM）為一罕見的平滑肌細胞不正常增生疾病，會造成肺部、肋膜、縱隔腔、胸管及腹膜後腔的平滑肌細胞不正常增生，此症僅發生於女性，患者大多於青春期及孕齡期發病，平均發病年齡為33歲。造成此症的原因至今不明，約有10%-20%的患者被發現會同時合併發生結節硬化症（Tuberous Sclerosis Complex；TSC），結節硬化症為顯性遺傳，會侵犯多重器官包括中樞神經系統、眼睛、皮膚、腹部器官（特別是腎臟）和肺部；但淋巴血管平滑肌肉增生症並不會侵犯中樞神經系統、眼睛與皮膚，且尚無明確之家族遺傳現象。

二、發生率：

此症之發生率尚未有明確的統計，在美國已有500例以上的患者，其病例數仍在增加，於歐洲和日本也只有零星的個案，此疾病在台灣非常罕見，過去數十年來僅有零星的個案被報告，目前尚未有確切的統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式目前仍不明確。

四、臨床表徵：

患者常出現的臨床表徵如下：

- (一) 呼吸困難
- (二) 咳嗽、胸痛
- (三) 氣胸 (Pneumothorax)
- (四) 乳糜性肋膜積水 (Chylous pleural effusion)
- (五) 腎臟的血管脂肪瘤 (Angiomyolipomas)

五、診斷：

要早期診斷LAM是很困難的，因它的症狀與其他肺部疾病相似，例如氣喘、肺氣腫、支氣管擴張等，患者常因為氣胸引起胸痛及呼吸困難而就醫時，才被診斷出罹患此疾病，若要做出確切的診斷，需經過下列各項詳細的檢查，並排除其他致病的因素。

- (一) 實驗室檢查。
- (二) 胸部 X光檢查。
- (三) 肺功能檢查。
- (四) 高解析度電腦斷層檢查 (High-resolution CT scan)：需有經驗之醫師進行判讀。
- (五) 肺部病理切片 (Lung biopsy)。
- (六) 淋巴或其他腫瘤病灶之病理切片 (Biopsy of lymph node or other mass)。

六、治療：

(一) 支持性療法：

1. 氧氣使用：疾病逐漸惡化並影響肺功能時，即需要使用氧氣維生。
2. 吸入型乙型交感神經興奮藥物，例如：Bricanyl、Ventolin、Berotec等，可減緩呼吸道阻塞之症狀。
3. 氣胸及反覆性氣胸：可進行胸管引流治療及肋膜沾粘手術。
4. 胸管阻塞導致乳糜性肋膜積水：可進行肋膜積水引流治療，但反覆性的積水引流可能會導致白蛋白和淋巴球流失。

(二) 荷爾蒙治療：

肌肉注射Medroxyprogesterone (Provera) 或口服Progesterone藥物，但效果尚未被證實。

(三) 肺臟移植：

當患者出現呼吸衰竭症狀，且須長期使用氧氣維持其生命時，則建議進行肺臟移植手術。

七、預後：

患者若沒有接受肺移植手術，一般於診斷後的10年內會因呼吸衰竭而死亡，最近的研究報告指出，78%的患者之存活年限為8.5年。

參考資料

- Anne E. Tattersfield, M.D. Lymphangiomyomatosis. American journal of respiratory and critical care medicine 2006 ; 173 : 1-3.
- Jay H. Ryu etc. The NHLBI Lymphangiomyomatosis Registry Characteristics of 230 Patients at Enrollment. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 : 105-111.
- Joel Moss, M.D., etc. NHLBI Workshop Summary : Report of workshop on Lymphangiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 159 : 679-683.
- Takateru Izumi, M.D. Pulmonary Lymphangiomyomatosis-Past, Present and Future-. Internal Medicine 2000 ; 39 (9) : 683-684.
- Simon Johnson. Lymphangiomyomatosis : clinical features, management and basic mechanisms. Thorax 1999 ; 54 : 254-264.

第十六章 *16*

外觀異常



一、病因學：

愛伯特氏症（Apert Syndrome）是一種因顱縫早期閉合引起尖顱和併指的一種先天性疾病，因此又稱為尖頭併指（趾）畸形第一型（Acrocephalosyndactyly type 1）。由於患者的人字縫和冠狀縫過早閉合，所以會有頭顱狹小、頭顱呈錐型之特徵，另外，此症也會有併指（趾）的症狀，特別是第2、3指最易受到侵犯，合併的程度從皮膚、軟組織到骨頭都可能發生，這些特徵在患者一出生時即可觀察的到。

此症是因為纖維母細胞生長因子接受體2（Fibroblast Growth Factor Receptor 2；FGFR2）基因突變所致，FGFR2蛋白位於細胞膜上，可與生長激素結合進而催化下游的生化反應，尤其是與胚胎時期骨骼的生長有關，造成將分化為頭、手、腳等部位未成熟的細胞異常，而導致相關的疾病。其他因為FGFR2基因突變而造成的疾病還有克魯松氏症候群（Crouzon Syndrome）、Pfeiffer氏症候群（Pfeiffer Syndrome）、Jackson-Weiss Syndrome等。

二、發生率：

此症之男女患病比率大致相同，依美國的統計，此症之發生率在新生兒中約為1/65,000-1/100,000，並且約佔顱縫早閉個案中的4.5%；此症在亞洲的發生

率較高，在新生兒中約為22.3/1,000,000，而目前尚未有台灣地區確切的統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，致病的FGFR2基因位於第10號染色體上的10q25-q26位置，大多數患者為偶發性個案，其父母的基因為正常，但在精卵形成的過程中發生FGFR2的突變而致病。患者不分男女，下一代皆有50%機率為正常，另有50%機率患病；若雙親皆正常，再次生下罹病者的機率非常低。

四、臨床表徵：

患者在臨床上的特徵為併指（趾），其姆指（趾）較寬大，手指的指間關節緊連，但手掌與手指間的關節則正常；臉部的特徵為寬頭、凸眼、鼻子短小且額鼻交界處凹陷，由於臉部的凹陷使鼻喉空間減少，會造成呼吸道阻塞，使患者常需以嘴巴來呼吸，進而造成口部附近的畸形，患者的大腦胼胝體與大腦皮質邊緣葉部位可能會有異常，有些學者認為這些異常可能會造成不同程度的智能障礙，茲將其他可能出現的症狀整理如下：

分期	臨床表徵
嬰兒期	<ul style="list-style-type: none"> • 顱縫早期閉合（Craniosynostosis）引起尖顱和併指 • 眼球突出（Exophthalmos）、眼距過寬（Ocular hypertelorism） • 過寬的拇指（Broad thumbs）、短手指、過大的腳趾

分期	臨床表徵
兒童期	• 牙齒咬合不正
青春期	• 嚴重的青春痘
其他可能的臨床表現	
<ul style="list-style-type: none"> • 不同種類的心臟缺損 (Various heart defects) • 心室中隔缺損 (Ventricular septal defect) • 肺動脈閉鎖 (Pulmonary atresia) • 開放性動脈導管 (Patent ductus arteriosus) • 食道氣管竇管 (Tracheoesophageal fistula) • 幽門狹窄 (Pyloric stenosis) • 多囊腎 (Polycystic kidneys) • 雙角形子宮 (Bicornate uterus) • 水腦症 (Hydrocephalus) • 耳朵感染 (Ear infections) • 睡眠呼吸暫止 (Sleep apnea) 	

另外，茲將各類與FGFR2相關的顱縫早閉症候群 (Craniosynostosis Syndrome) 之症狀比較整理如下表：

疾病名稱	姆指	手	腳趾	腳
克魯松氏症候群 (Crouzon syndrome)	正常	正常	正常	正常
Jackson-Weiss syndrome	正常	多變的	較寬、往內側偏移	跗骨異常

疾病名稱	姆指	手	腳趾	腳
愛伯特氏症 (Apert syndrome)	手指融合	骨併指	腳趾融合	骨併趾
Pfeiffer syndrome	較寬、往內側偏移	多樣的短指症	較寬、往內側偏移	多樣的短指症

資料來源：GeneReviews

五、診斷：

臨床上頭顱、手指、腳趾等處的表徵可藉由影像學檢查如X光片、電腦斷層掃描、核磁共振等來檢查，此外，還可利用FGFR2的基因檢查來診斷。

六、治療：

患者因為顱縫早閉而限制其腦部生長，隨著腦部的生長腦壓也會提高，此時藉由外科手術可減低腦部壓力，至於手術施行的最佳時機，則需由專科醫師評估後進行。若患童需早期接受治療，可於出生後的3個月~2歲間進行顱縫癒合的切除、眼眶上緣及額骨的前移；若患者的眼球突出嚴重，則需考慮做整片顱顏的前移；3歲後可進行手指分離術及併指分離術。

七、預後：

目前並無根治的方法，外觀畸形需進行手術來進行重建，此外還需與精神科、物理治療、職能治療、遺傳諮詢等醫護人員配合，以共同協助患者。

參考資料

- OMIM : Apert Syndrome

<http://omim.org/entry/101200>

- GeneReviews : FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>

一、病因學：

每個人都有一張獨特的臉龐，與臉孔相關的構成基因更是相當的繁複，直到1990年開始，相關的基因研究才有重要的突破，其中尤以「纖維母細胞生長因子接受體（Fibroblast Growth Factor Receptor）基因群」最受矚目，這個基因群一共有FGFR1、FGFR2及FGFR3三個主要成員，和骨骼、軟骨、頭顱、臉龐之形成與正常發育有相當密切的關係，只要其中一個發生突變，就會造成種種的頭面部異常或特定的骨骼、軟骨異常。克魯松氏症候群（Crouzon Syndrome）的致病原因在1994年首度被發現，是因FGFR2基因的變異所導致，隨後又有新的研究指出FGFR3的特殊位置突變會導致合併黑色棘皮症的克魯松氏症候群（Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans；CAN）。

二、發生率：

依美國的統計，此症之發生率在新生兒中約為1/60,000，並且約佔顱縫早閉個案中的4.8%，目前尚未有台灣地區確切的統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，但是大多數的患者為偶發性個案，致病的FGFR2和FGFR3基因分別位於第10號染色體上的10q25-q26位置和第4號染色

體上的4p16.3位置。

四、臨床表徵：

茲將常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
頭部	<ul style="list-style-type: none"> • 顱縫早期閉合 (Craniosynostosis)。 • 顏面骨骼發育不良，而呈現出特別的頭面部特徵，頭頂部位常呈尖突狀或前後較為扁平（頭圍因此較常人為小）。
臉部	<ul style="list-style-type: none"> • 臉部正中部分發育不良。 • 眼球外突、眼眶較淺、常有內斜視或眼瞼下垂、兩眼距離較寬 • 鼻基部平塌。 • 下巴大多呈戽斗狀、上唇較短而下唇鬆垮下垂、上顎窄而高拱、上排的牙齒因上顎骨發育不良而延遲萌出，而且長出的牙齒也顯得擁擠零亂。
眼睛	<ul style="list-style-type: none"> • 眼睛因眼球長期外突，且眼皮無法完全閉合，常會導致結膜炎或角膜炎。 • 約有45%的患者會有視力問題，15%左右的患者可能產生視神經萎縮，而使視覺嚴重受損。 • 眼眶較淺，常有內斜視或眼瞼下垂。
耳朵	<ul style="list-style-type: none"> • 外耳道較狹小且聽小骨發育有問題，有50%左右的患者會有或輕或重的傳音性失聰。
關節	<ul style="list-style-type: none"> • 少數患者會有肘關節僵硬，不能靈活運動的情形。

影響的層面	臨床表徵
神經系統與智力	<ul style="list-style-type: none"> 由於頭骨骨縫過早癒合，顱內空間不敷逐漸成長的大腦所需，所以常會引起頭痛、顱內壓升高、嘔吐等神經症狀，少數（約10%）患者會有原因不明的痙攣發作，不過患者的智能大多為正常。

五、診斷：

透過X光片檢查，可發現患者顱部最主要的冠狀縫及矢狀縫均有過早癒合的現象，有時連後腦杓的人字縫也提早癒合，產生一條條明顯骨化的紋路，顱骨本身也因顱內壓較高的緣故，而出現一個個像被手指頭按壓的痕跡，有30%患者之頸椎呈現異常，莖突舌骨韌帶鈣化（Calcification of stylohyoid ligament）的現象相當普遍，約佔85%，也有不少患者的鼻中隔彎曲或有鼻咽腔狹窄的情況。

除了影像學檢查外，也可以藉基因突變分析來診斷，目前已發現的變異基因均為點突變（Point mutation），在FGFR2基因上較常見的突變有C342Y、Y340H、S351C；而FGFR3基因則以P250R較常見，若找到患者的突變基因，可依此做為產前診斷的依據。

六、治療：

在治療方面，一般而言並不需要積極的療法，只需定期追蹤，注意患者有無腦壓過高或水腦等狀況，必要時可採藥物控制或開刀裝分流管以減低腦壓；視力及聽力的檢查非常重要，以便早期找出有障礙的患者，並即早給予矯正，才不

會影響患者的學習狀況；齒列矯正及顱顏整形手術則視患者的個別狀況而定，需要經專家仔細的評估，再妥善的計劃治療時程，以免弄巧成拙，產生不必要的困擾。

七、預後：

患者的預後會依其臨床表現的嚴重程度而有所不同，但是大多數的患者在悉心的照顧及良好的自我調適下，均有不錯的正常生活，壽命也與一般人無異。

參考資料

- OMIM：Crouzon Syndrome
<http://omim.org/entry/123500>
- eMedicine：Crouzon Syndrome
<http://emedicine.medscape.com/article/942989-overview>
- Kenneth Lyons Jones, M.D. Baker. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation (1997). U.S.A: Saunders.

一、病因學：

羅素西弗氏症（Russell Silver Syndrome；簡稱RSS）是一種罕見的先天疾病，主要特徵為身材矮小，且通常在身體兩側呈現左右不對稱的情形。早在1953及1954由Silver醫師及Russell醫師分別報告了一群在子宮內生長遲滯（Intrauterine Growth Retardation；IUGR）的兒童，同時具有身材矮小、臉小呈三角形、低位耳、小指彎曲等特徵的疾病，因此命名為Russell Silver Syndrome又稱為Silver Russell Syndrome或Silver Syndrome。

此症的致病原因並不單純，在病因學上RSS有多種遺傳模式，患者通常沒有家族史，普遍上均為家族中的單一案例。目前最為人所知的致病機轉主要是以第11號染色體上的H19基因低甲基化（Hypomethylation）（約佔20%-65%），和第7號染色體母源單親二體症（Maternal uniparental disomy；matUPD7）為主，另有少於1%的RSS患者在染色體17q25處有重組現象，近來有研究報告指出，染色體的微小片段缺失亦可能導致此症，例如第15號染色體上15q26.3位置的微小缺失，造成其上與生長相關的IGF1R基因缺失，或第22號染色體的22q11.2位置、X染色體上的Xq21.31等區域的缺失等。

二、發生率：

依全球之統計，目前已有超過400個案例被報導過，其發生率約為

1/3,000~1/100,000，目前尚未有台灣地區的確切統計資料。

三、遺傳模式：

此症患者大多為家族中的偶發性個案，其遺傳模式較為複雜，可能有第7號染色體母源單親二體症，另外也有體染色體顯性與隱性的遺傳模式。

四、臨床表徵：

此病主要有三個臨床特徵：子宮內出現身材矮小、兩側骨骼不對稱以及小指短且內彎。生長遲緩源自出生前的子宮內生長遲滯（Intrauterine Growth Retardation；IUGR），出生後也是生長遲滯（Failure to thrive）；典型的RSS患者會身材矮小，出生時的體重會比平均值低2個標準差，出生後的體重及身高也會比平均值低2個標準差。因骨骼發育不對稱，患者可能有頭部、軀幹與四肢骨骼的左右不對稱，其中以四肢最明顯；此外，患者有異常的臉部特徵，臉小呈三角形使前額顯得突出，或因小臉顯得上半部的頭比較大，下巴偏小等，但頭圍都在正常範圍內。

其他可能發生的臨床表徵還有：在嬰兒及幼兒時骨骼發展不成熟，前囟門較晚閉合、藍鞏膜、易出汗，尤其頭與上半身；胃食道逆流、肌肉張力較低、男嬰可能有隱睪。第二和第三足併指，脊椎異常，薦骨尾骨缺乏。皮膚會有咖啡牛奶斑、禁食過久易低血糖（尤其10個月大~2、3歲間更明顯）、骨齡延遲、部分患者有生長激素缺乏、有些人青春期會提早、部分患童可能有發展遲緩（包括運動及認知）及學習障礙，但大多數智能正常。其他還有先天性心臟病、泌尿系統異

常（腎臟結構異常、後尿道瓣、尿道下裂）、腫瘤（顱咽管瘤、睪丸精細胞瘤、肝癌、和Wilms瘤）等。

五、診斷：

（一）臨床診斷（原則是基於臨床特徵為主）：

- 出生時體重比平均值低2個標準差。
- 出生後生長的體重及身高比平均值低2個標準差。
- 成比例的身材矮小，骨齡發展遲緩。
- 頭圍正常，常有偽水腦現象（Pseudohydrocephalus）。
- 典型的臉部特徵如寬顯的前額、小且三角形臉、下巴小窄。
- 四肢長度不平衡。
- 其他有助於診斷的特徵，如第五手指彎斜、併指、咖啡牛奶斑、二手臂長度較身高短。

（二）其他檢測：

- 細胞遺傳學檢查：有些患者在染色體17q25處有重組的現象，或在其他區域有微小的缺失。
- 放射線骨骼檢查：要排除骨骼的發育不良而造成類似RSS現象，可由X光檢查骨齡發展是否遲緩。
- 分子遺傳學檢查：主要有H19基因甲基化分析（檢出率約為35%），與檢測有無第7號染色體母源單親二體（matUPD7）（檢出率約為7%~10%），其他關於

GRB10、PEG1/MEST、ICR1等基因檢查則尚處於臨床研究階段。

檢驗方法	遺傳機制	患者的比率	意義
第7號染色體的多型性標記分析	第7號染色體母源單親二體	約7%~10%	可供臨床診斷
甲基化分析	H19基因甲基化分析	35%	
染色體重組分析	分析基因所在位置	<1%	研究用
序列分析或甲基化分析	GRB10突變分析	<1%	
	MEST基因序列分析	<1%	
	ICR1基因序列分析	未知	
	IGF2基因序列分析	未知	
序列分析	H19序列分析	未知	

參考資料：GeneReviews

六、治療：

對於此病並無特殊治療法，只能給予症狀治療，治療主要係著重於身高及生長，仔細地觀察及注意生長速率是很必需的；對於身高方面，可考慮給予生長激素治療，但無法改善肢體長短不均的現象，兒童期給與生長激素仍不易達到正常身高，國外成人平均身高男生約149.5公分，女生約138公分。

對於腳長短不一的狀況，下肢長短腳情形若超過3公分以上，則必須進行治療，否則會導致代償性的脊柱側彎。初始的治療可穿加高跟的鞋子，年紀稍長時，下肢長度不一致的情形可藉由牽引骨生成術（Distraction osteogenesis）或是

生長板融合術 (Epiphysiodesis) 來矯正。

患者在6個月~3歲間易發生空腹低血糖，故這期間若有生病時，應多吃與攝取足夠的葡萄糖，低血糖現象是在治療上一個重要的課題，患童的皮下脂肪較少，所以長時間的治療，例如動手術時，會有比較高的危險產生急性低血糖。

若患者合併有顱顏異常，可在孩童時期經由小兒牙醫來治療，或是於成人時期施行牙齒矯正。對於某些較嚴重的唇顎裂或下顎過小的病人，則建議應由一個全方位的顱顏手術專家小組來進行治療。

胃腸部分的異常則需加以積極治療，需以鋇劑攝影、內視鏡及酸鹼度 (pH) 測定等方式來評估食道炎之情形。建議以防止食道胃酸逆流 (Gastroesophageal reflux) 的餵食姿勢或餵以較濃稠的食物，避免高油脂食物如巧克力、咖啡等。若傳統保守療法不見成效時則需施以制酸劑 (通常會使用氫離子泵浦抑制劑，例如 Omeprazole 或 Patoprazole)，目的在減少胃酸分泌，較嚴重的個案則必須施行手術例如胃底摺疊術 (Fundoplication) 來加以改善。

患嬰若出現低張力現象則會有發育遲緩的可能性，此時早療系統及物理治療的介入是必要的，同時必須小心地觀察是否有語言上說跟聽的問題，若有任何遲緩現象，也要快速地求助於聽語治療。因為身體上任何的異常或較為矮小也都會造成孩童對自我身體形象的敏感，這些因素在其自信心、同儕關係及社交技巧上扮演很重要的角色。因此適當的心理諮商將有助於孩童的成長。

七、預後：

兒童期雖常纖瘦，體重不足，但青春期後逐漸改善，還是可以成為一個健康的人，但成人還是比一般人稍矮；而大部分典型的患者並不會影響智力。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/ped/topic2099.htm>
- OMIM：<http://omim.org/entry/180860>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
- Submicroscopic genomic alterations in Silver-Russell syndrome and Silver-Russell-like patients. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Puoskari M, Fransson I, Simola KO, Lipsanen-Nyman M, Kere J. J Med Genet. 2009 Sep 14.

一、病因學：

狄蘭吉氏症候群（Cornelia de Lange Syndrome；簡稱CDLS）是一種先天性疾病，出生時或出生後不久就可發現其疾病特徵，患者的臉部與常人不同，其眉毛為一字眉，且跨越至鼻樑根部、頭髮向下長至額頭處與頸背處、睫毛通常很長，所以臉部特徵為此症的最大特點。

大多患者為偶發性個案，依目前已知的致病基因可將此症分為三型，第一型患者約佔半數以上，其致病基因為NIPBL（Nipped-B-like）；第二型較第一型少見，症狀也較輕微，致病的基因為SMC1A；第三型患者更為少見，其致病基因為SMC3，患者的症狀也較輕微。這幾個基因的產物皆為黏著蛋白複合體（Cohesins complex）的組成物之一，黏著蛋白複合體具有多個次單位，可將兩條染色體黏在一起，直到細胞分裂後期才分開。

二、發生率：

此症的發生率約1/10,000-1/50,000，目前尚未有台灣地區的統計。

三、遺傳模式：

其遺傳模式會依致病的基因而有所不同，若突變的為第5號染色體5p13.1位置的NIPBL基因和第10號染色體10q25位置的SMC3基因，則為體染色體顯性遺傳；

若是位於X染色體上Xp11.22-p11.21位置的SMC1A基因發生突變，則屬於X染色體顯性遺傳。

四、臨床表徵：

影響的層面	臨床表徵
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> • 出生前後發育遲緩、出生體重偏低、餵食困難、身材矮小，男性患者的身高大約為156公分，女性患者約為131公分。
臉部異常	<ul style="list-style-type: none"> • 為患者最典型的特徵，包括一字眉（雙側的眉毛會自中線合併並延伸至鼻中橋，同在眼球上方形成拱橋狀）、眼睫毛長而彎曲、前後髮際低、嘴角向下、鼻樑低、鼻子短而鼻尖向前、上顎高度拱形、下頷細小、長牙慢或缺牙、長人中、上唇薄、低位耳等。 • 眼睛方面有眼瞼下垂（Ptosis）、眼球震顫（Nystagmus）、高度近視（Myopia）等症狀。 • 頭圍較小與小頭症（Microcephaly）
骨骼肌肉系統異常	<ul style="list-style-type: none"> • 肢體的缺失或部分肢體缺失，通常是手指、手部或前臂。 • 手肘彎曲、小手、小腳。 • 短指（趾）、小姆指向內彎曲（Clinodactyly）、手指彎斜、第二和第三腳趾併趾。

影響的層面	臨床表徵
腸胃和呼吸系統異常	<ul style="list-style-type: none"> 胃食道逆流、食道或幽門狹窄、腸胃扭轉、多膽汁、先天性橫膈膜疝氣。
神經發展和社交技巧	<ul style="list-style-type: none"> 輕度至中度的智能障礙，在學習和語言方面有困難。 某些患者有痙攣、自閉與自傷的情形。
其他	<ul style="list-style-type: none"> 傳導性或神經性失聰、外耳道狹窄或閉鎖、多毛症（Hirsutism）等。

五、診斷：

在診斷上主要仍以臨床表現為主，例如臉部的特殊表徵、生長與智能遲緩、肢體的異常、多毛症等；分子診斷方面，目前可針對NIPBL與SMC1A進行基因突變分析。其他檢查還有聽力檢查、眼科檢查及常規血液計數等，因為曾有報告指出患者會有血小板減少症。

六、治療：

此症尚未有治癒的藥物，早期需監測餵食問題、聽力缺損、先天性心臟疾病及泌尿系統異常等相關問題，發展遲緩與智力障礙的問題可以經由早期復健治療，若無嚴重異常情況出現，患童可以正常的生存，但須密切監測呼吸阻塞、突發之嚴重心臟疾病以及腸胃相關等重大事件發生，這些皆為可能導致死亡的原因。

參考資料

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>
- Genetics Home Reference :
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=corneliadelangesyndrome>
- OMIM : <http://omim.org/entry/122470>
- eMedicine : <http://emedicine.medscape.com/article/942792-diagnosis>

一、病因學：

X脆折症（Fragile X Syndrome）是僅次於唐氏症，最常造成智能障礙的疾病之一。但是唐氏症有95%並非遺傳所致，而此症卻是一種遺傳性疾病。致病的FMR1基因在1991年被發現，由於此基因的三核苷酸CGG重覆過度擴增，導致其發生高度甲基化（Hypermethylation）現象，使FMR1基因無法順利轉譯出FMRP蛋白而致病。

正常狀況下，FMR1基因會穩定的由親代傳給子代，此基因序列上的CGG重覆低於54時，會穩定地傳承給子代；若CGG重覆在55-200間，則稱為「前突變（Premutation）」，其本身並無症狀，但經由女性傳至下一代時，CGG可能會進一步擴增，而變成「全突變（Full mutation）」，CGG重覆會大於200甚至數千次之多，而導致子女罹患此症。

二、發生率：

根據國外的調查，此症在男性的發生率約為1/4,000，在女性則為1/8,000；女性帶因率約為1/130-1/250，男性的帶因率約為1/250-1/800；被診斷為智能遲緩的男性個案約有10%和3%的女性個案為此症之患者。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為X染色體顯性遺傳，致病的FMR1基因位於X染色體長臂的Xq27.3位置。具有「前突變」的母親通常不會有症狀，下一代約有50%的機率會一樣帶有「前突變」或擴展成「全突變」而致病；具有「前突變」的父親，其下一代若為女兒，100%都會帶有「前突變」而成為帶因者，兒子則都是正常的；若帶有「前突變」的孕婦，可藉FMR1基因分析進行產前診斷。

四、臨床表徵：

患者在幼兒時期通常會有過動、注意力不集中、類似自閉、心智發展異常等情形發生，男性患者有臉型瘦長、耳形扁大、青春期後睪丸為正常人兩倍大的表現。女性患者的症狀通常較少，程度也較輕微，可能會有關節過度伸展、頭部與臉部的特殊表徵，這些生理特徵在女性患者可單獨發生，而不會合併有學習及行為障礙。茲將相關的臨床表現整理如下表：

大致的分期	臨床表徵
常見的生理特徵	<ul style="list-style-type: none"> • 長而窄的臉部、大頭、柔軟而突出的大耳朵、突出的下顎、寬闊的鼻樑延伸至鼻尖、高而拱起的上顎。 • 可能會有眼睛虹膜呈淡藍色、眼翼贅肉、眼瞼下垂、近視、遠視、斜視、眼球震顫等。
出生	<ul style="list-style-type: none"> • 有結締組織發育不良的現象，所以可能造成全身肌肉張力較低及關節過度伸展、關節較不穩定、扁平足的現象。 • 還可能有心臟方面的問題，如二尖瓣脫垂。

大致的分期	臨床表徵
青春期後	<ul style="list-style-type: none"> • 通常會有巨睪的現象 • 臉部較長與巨睪症會開始變得明顯
其他併發症	<ul style="list-style-type: none"> • 疝氣、關節脫臼，以及較少見的脊柱側彎以及手指前端較大。 • 男性患者要特別小心重覆發作的中耳炎，所以注意中耳的狀況及聽力的問題是特別重要的。 • 大約有20%的患童可能會有癲癇，部份患童會發現有腦部構造或生理構造的異常，如腦室過大或小腦異常等。 • 約80%的男性患童與30%的女性患童有智能遲緩或不足的現象。 • 合併有感覺統合異常及注意力不足。

五、診斷：

在診斷方面，可利用分子技術檢測FMR1基因的CGG重覆次數，若CGG重覆次數在200以上，可進一步利用南方點墨法（Southern Blot）來確認，並藉此檢測基因被甲基化的情形，因為曾有案例雖具有「全突變」，卻缺乏臨床表徵，因為FMR1基因沒有被高度甲基化的現象。

六、治療：

此症患者可以透過早期特殊療育計劃得到改善，而且根據專科醫師的經驗，患者年紀愈小，愈早接受早期療育的治療，其治療效果也愈好，部分嚴重的行為

問題可使用藥物來治療。

七、預後：

此症患者的臨床表現差異大，一般來說女性患者的預後較男性患者佳。由於患者多半有智能方面的障礙，日常生活可能會需要旁人的協助。

參考資料

- eMedicine：<http://emedicine.medscape.com/article/943776-overview>
- OMIM：<http://omim.org/entry/300624>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=fragilexsyndrome>

一、病因學：

CHARGE聯合畸形（CHARGE Syndrome）是一種合併有眼組織缺損（Coloboma）、心臟缺損（Heart defects）、後鼻孔閉鎖（Atresia of the choanae）、生長與發展遲緩（Retarded growth and development）、生殖泌尿系統異常（Genital abnormalities）、耳朵異常（Ear anomalies）的症候群，其缺陷發生在胎兒發展的第三週，因為各種組織的結構未能發展完全而導致，感官系統也常被影響，使患者的視力與聽力有減退的情形發生。

患者大多為沒有家族病史的偶發性個案，於新生兒或胎兒時期就可發現異常與診斷，目前已知有過半數的患者是因為CHD7基因（染色質域螺旋酶DNA結合蛋白7；Cromodomain Helicase DNA-Binding Protein 7）發生突變，或因為染色體的轉位（Translocation）、重組（Rearrangement）、缺失（Deletion）影響到CHD7基因而致病，此蛋白可參與染色質重組（Chromatin remodeling）過程中的基因調控，此外，有研究指出SEMA3E基因之突變也會造成此症，其他相關的致病原因仍有待進一步的研究。

二、發生率：

此症的發生率約為1/8,500-1/10,000，目前尚未有台灣地區的統計。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，致病的CHD7基因位於第8號染色體長臂的8q12.1位置。患者大多為偶發性個案，鮮少有家族性遺傳的案例，若患者有CHD7基因之突變，但父母為正常，患者的手足罹患此症的機率很低，約為1%-2%，症狀較輕微且帶有CHD7基因突變的個案，下一代罹患此症的機率為50%；較嚴重的個案可能不具生育能力。

四、臨床表徵：

此將CHARGE聯合畸形的各表徵整理如下表：

影響的層面	臨床表徵
眼組織缺損 (Coloboma)	<ul style="list-style-type: none"> 發生率約佔80%-90%，會出現小眼症和虹膜、視網膜、眼球的脈絡膜等的缺損。 眼球先天裂開或難以閉合，結果會導致視網膜或視神經異常的現象和視覺喪失，尤其是視野上半部的區域會特別明顯。 外科手術無法治癒眼球先天裂開的現象，但是眼鏡可以改善視覺上的敏銳度，患童對於光線會特別敏感，所以建議無論在室內或室外都應配戴太陽眼鏡以遮蔽光線的照射。
心臟缺損 (Heart defects)	<ul style="list-style-type: none"> 約80%的患童在出生時即可發現心臟方面的缺損，而且大多為複雜性先天性心臟病。常見的心臟缺損類型為Conotruncal異常（包括法洛氏四重症）、主動脈阻斷、房室管缺損（AV canal defect）等。

影響的層面	臨床表徵
後鼻孔閉 (Atresia of the choanae)	<ul style="list-style-type: none"> 發生率約佔50%-60%，患童從後鼻孔到喉嚨的通道較狹窄或被阻斷，可藉單次或多次的外科手術來矯正。
發展遲緩 (Retarded growth and development)	<ul style="list-style-type: none"> 大多數患者出生時的生長狀況皆在平均值內，但是因為心臟與營養攝取的問題或因為生長激素缺乏，患童的成長會漸漸小於平均值。 大多數患者也會有發育遲緩的情形，通常是因為視覺或聽覺喪失所導致，有些患者還有心智遲緩或腦部畸形的現象。
生殖泌尿系統異常 (Genital abnormalities)	<ul style="list-style-type: none"> 男性患者有隱睪症與較小的陰莖，而女性患者的陰蒂也會較小。 也許可藉由賀爾蒙治療，使患者進入青春期之階段。 腎臟或泌尿道方面的異常。
耳朵異常 (Ear anomalies)	<ul style="list-style-type: none"> 患童的耳朵可能會較短且寬，幾乎沒有或較小的耳垂，因耳朵的軟骨結構較鬆散，所以會較一般人柔軟，約80%-85%患者被發現有聽力喪失現象。

其他相關的症狀還有唇顎裂、氣管-食道瘻管或閉鎖 (Tracheo-esophageal fistula or atresia)、顏面麻痺 (Facial palsy)、吞嚥的問題、身體抵抗力較差、癲癇、小頭畸形、腦下垂體異常等。

五、診斷：

在診斷方面，主要的臨床診斷依據有眼組織缺損、後鼻孔閉鎖、顱神經異常

和耳朵異常，若患者符合這4項表徵，或符合其中的3項外加3項其他的次要表徵即可作為診斷。除此之外，可藉由基因序列分析，檢測有無CHD7基因的突變，約有60%-70%的患者可找到突變點位，若沒有結果，還可進一步利用螢光原位雜交法（FISH）檢測有無染色體的微小缺失等情形。

六、治療：

目前尚未有任何治癒的方法，僅能針對症狀治療，就身體結構的異常而言，後鼻孔閉鎖、顎裂與心臟缺損皆能以外科手術來治療；類固醇治療可以調節生殖器官異常的問題，助聽器與眼鏡的使用能改善聽力與視力喪失的問題。

七、預後：

患者於新生兒或嬰兒時期有較高的死亡風險，特別是合併有雙側的後鼻孔閉鎖、中樞神經系統異常、發紺性先天性心臟病和食道閉鎖的患者其死亡率較高。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/214800>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=chargesyndrome>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>
- eMedicine：<http://emedicine.medscape.com/article/942350-overview>

一、病因學：

Aarskog-Scott氏症候群（Aarskog-Scott Syndrome；簡稱AAS），又名Faciodigitogenital Syndrome或Faciogenital Dysplasia，於1970年首先被提出，主要造成的問題有身材矮小，並合併有肌肉骨骼和生殖器方面的異常。目前已知的致病基因為FGD1，此基因所轉譯的蛋白（Faciogenital Dysplasia Protein）與胚胎的正常發育有關，若基因發生突變，便會造成胚胎發育的異常進而產生此症。

二、發生率：

目前全球已報告的個案將近有100個。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為X染色體性聯隱性遺傳，致病的FGD1基因位於X染色體短臂的Xp11.21位置。患者幾乎皆為男性，女性帶因者的下一代若為男性，罹患此症的機率約為50%，下一代若為女性，雖然都不會有症狀，但有50%機率為帶因者；男性患者仍有生育能力，下一代若為女性則都是帶因者，若為男性則皆為正常人。

四、臨床表徵：

患者在新生兒期就有明顯的症狀，並以臉部、四肢骨骼與生殖器官為主，茲將其臨床表現整理如下表：

影響的層面	臨床表徵
<p>臉部</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 前額很寬且骨縫脊明顯，臉通常圓圓的。 • 70%的患者有美人尖 • 有些患者的頭會稍大，角膜也較大。 • 患者90%會有眼距過寬、50%眼瞼下垂、70%有前傾的鼻孔，人中很長。 • 眼睛檢查可發現的異常包括眼底血管扭曲、斜視、眼球肌麻痺等等。 • 耳廓形狀異常，最常見的是寬厚的耳垂。 • 上頷骨常發育不良
<p>肌肉骨骼</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 出生時大小正常，但一兩年內就會出現生長遲緩的現象，大部分成年患者的身高都小於三個百分比。 • 手指腳趾都短短的，70%的患者指間有輕微蹼狀膜，80%韌帶寬鬆造成手指可過度伸直，80%尾指彎曲，80%的患者手指最後指節及小指的中間指節會發育不良。 • 骨齡落後 • 膝反屈、扁平足，也可發現雞胸的現象。 • 60%有腹股溝疝氣，肚臍也會較一般人突出。 • X光檢查主要以頸椎及手指為主，但也有50%的患者可能有脊柱裂；頸部X光可看到第一節頸椎發育不良，且其後弓部分沒有癒合，頸部伸展時脊柱會跑到枕骨大孔內，頸部彎曲時第一及第二頸椎會半脫位。 • 有些患者因為頸椎可過度活動及頸椎齒狀突異常會造成神經症狀。

影響的層面	臨床表徵
生殖器官	<ul style="list-style-type: none"> • 鞍狀的陰囊或圍巾狀的陰囊是此症很特別的表徵 • 隱睪症也會發生，但是對女生而言，外生殖器官的異常並不明顯。
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 有些患者會合併先天性心臟病如肺動脈狹窄或心室中隔缺損。 • 30%的患者會合併智能不足 • 牙齒發育不良 • 男性患者長大後可以擁有生育能力

五、診斷：

主要仍以臨床症狀的表現及FGD1基因突變分析為主。

六、治療：

此症並沒有很好的治療方法，主要是預防頸椎問題而造成神經學方面的症狀。

七、預後：

患者的平均年齡與正常人無異。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/305400>
- Genetics Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=aarskogscottsyndrome>

一、病因學：

史密斯-藍利-歐比司症候群（Smith-Lemli-Opitz Syndrome；簡稱SLOS）於1964年由David Smith、Luc Lemli及John Opitz醫師共同發現而命名，因此以三位醫師的姓氏命名為Smith-Lemli-Opitz症候群。此疾病是膽固醇代謝異常之遺傳性疾病，是因7-去氫膽固醇還原酶（7-Dehydrocholesterol Reductase；DHCR7）基因缺陷，造成7-去氫膽固醇還原酶酵素功能缺損，導致體內合成膽固醇的最後一個步驟發生問題，使得7-去氫膽固醇（7-Dehydrocholesterol；7-DHC）無法轉換為膽固醇，大量堆積於體內而致病。

二、發生率：

此症的發生率約為1/20,000-1/60,000，且在歐洲的發生率高於亞洲及非洲。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，致病的DHCR7基因位於第11號染色體長臂的11q12-q13位置。

四、臨床表徵：

此症的患童大多會早產及臀位產，有些胎兒可能在早期即死亡，嬰兒期會有經常嘔吐、吸吮力差、餵食困難和生長遲緩等問題，患童在1歲前的死亡率高，主

要是因肺炎或免疫不良所致。此症在面部方面的特殊表徵有小頭、眼瞼下垂及顎裂、併指、多指等，其他臨床症狀包括心臟方面的缺陷、腦部神經系統發育異常等。部分患者有光照敏感（Photosensitivity）的現象，另外，約有50%的男性患者有外部生殖器官女性化的現象，除了上述症狀外，還有其他焦躁、反社會及自殘行為等問題，會隨著年齡增長而愈趨明顯。茲將常見的臨床表徵整理如下表：

症狀出現的機率	臨床表徵
大於50%患者具有之症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 智能障礙，約佔100%。 • 小頭症（Microcephaly），約佔>90%。 • 肌張力低下 • 顎裂、眼瞼下垂（Blepharoptosis）、低位耳、耳廓傾斜。 • 舌頭小、小顎（Micrognathia） • 第二及第三腳趾併趾（Syndactyly），約佔95%。 • 生長遲緩 • 男性生殖器官發育不良，包括尿道下裂（Hypospadias）及隱睪（Cryptorchidism）。
10%-50%患者具有之症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 白內障、斜視（Strabismus） • 多指（Postaxial polydactyly） • 心臟缺陷 • 性別不明（Sexual ambiguity） • 產前生長遲緩（Prenatal growth retardation） • 腎臟功能不全、腎上腺增生症 • 膽汁鬱滯性肝病 • 肺葉發育異常（Abnormal pulmonary lobation） • 幽門狹窄（Pyloric stenosis）

五、診斷：

(一) 臨床診斷：

可依據患者的臨床表現來進行初步診斷，面部表徵是診斷的依據之一，包括小頭、多指、及第二及第三腳趾併趾、生長及智能發育遲緩、顎裂與男性生殖器發育不良等。

(二) 生化檢查：

患者的血清7-去氫膽固醇（7-DHC）增加，以及膽固醇前驅物與膽固醇之比值增加，此項檢查可使用串聯質譜儀來分析；部分患者的血清生化檢查呈現正常，可藉分析患者皮膚纖維母細胞中7-去氫膽固醇還原酶（DHCR7）之酵素活性來診斷。

(三) 基因檢查：

可利用分子生物技術進行7-去氫膽固醇還原酶基因的分析，亦可使用於分析患者家族中的帶因者。

(四) 產前診斷：

若已找到患者的突變點位，可依此做為產前診斷的依據，若尚未找到突變點位，可利用分析羊水中的7-去氫膽固醇濃度來判斷。

六、治療：

目前尚無治癒的方式，患者須定期於各科門診進行追蹤或檢查，包括眼科、

心臟、肌肉骨骼、泌尿生殖及肝膽腸胃科等，另外，可藉由手術來治療併指、多指、顎裂及心臟缺陷等狀況。

（一）膽固醇補充（Cholesterol supplementation）療法：

由於在患者的身上可發現有膽固醇數值較低、而7-DHC和8-DHC數值較高的現象，因此，目前的治療策略以補充外源性的膽固醇為主，例如可讓患者多吃蛋黃或服用膽固醇製品，以提高體內的膽固醇量，並藉此降低其前驅物的產生。一般來說，患者酵素功能的缺陷越嚴重，所需攝取的膽固醇量也應越多。

此療法的成果顯示可增進患童的生長狀況、減低對光的敏感性、增加神經傳導速率，對於行為和發展的增進也曾被報導，但是其副作用仍需評估與監控。對中重度的患者，在患者生病或長期飲食不佳時亦可使用常用於治療先天性腎上腺增生症（CAH）的壓力性賀爾蒙。

（二）長期監控：

（1）需定期追蹤檢查，監測患者的生長狀況；（2）在3歲前每年需做兩次發展評估，3歲後則每年進行一次評估；（3）在2歲前每隔3~4個月需做營養評估，之後則每年評估兩次；（4）在5歲前每隔3~4個月需檢測膽固醇和血清中的7-DHC、ALT、AST等數值，之後則每年檢測兩次。

（三）需避免的環境與物質：

Haloperidol這一類的藥物會與DHCR7作用，造成患者的症狀加劇，但是不少患者仍需要服用治療神經症狀的藥物，所以需在療效與副作用間衡量，並隨時監測

血清中的7-DHC和患者的症狀表現。由於患者對光敏感，過量的陽光照射會有症狀，所以患者不宜過於曝曬在陽光下，並要注意避光或防曬。

七、預後：

此疾病為先天性多重障礙疾病，患者的預後不佳，鮮少患者可活過成年期，部分患者因使用膽固醇治療而延長生存時間。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/270400>
- Genetics Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=smithleliopitzsyndrome>
- eMedicine：<http://emedicine.medscape.com/article/949125-overview>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>

一、病因學：

巴德-畢德氏症候群（Bardet-Biedl Syndrome；簡稱BBS）是一種遺傳性疾病，於1920年Bardet和Biedl首先描述。此症患者在出生後會有肥胖、多指（趾）（Polydactyly）、視網膜萎縮、性腺發育不全、腎臟畸形及學習困難等問題。除了視網膜萎縮的表現較一致外，此症具有高度的異質性（Heterogeneous），即便在同一家族中之患者，其臨床表現也有明顯的差異。

雖然詳細的致病機轉仍不清楚，但目前已找到14個與致病相關的BBS基因，這些基因的產物稱為BBS蛋白（BBS protein），可組成細胞的纖毛（Cilia）和基體（basal body）。

二、發生率：

此症之發生率在北美的統計約為1/100,000，在瑞典約為1/160,000，但在科威特地區因近親通婚比例較高之故，盛行率約為1/13,500，而紐芬蘭島可能因為共同祖先之故（Founder Effect），其盛行率也有1/17,500，台灣之發生率目前則尚未有確切統計，到92年3月為止，約有6名患者。

三、遺傳模式：

目前已知的致病基因已有14個，傳統上認為此症為體染色體隱性遺傳，但

是近來的研究指出，此症之遺傳模式也可能是較為複雜的「三等位基因遺傳」(Triallelic Inheritance)，就是指在某個BBS對偶基因產生兩個突變外，還需要再加上另一個BBS基因的突變(第3個突變)才會造成異常的表現型。茲將相關的致病基因與其位置整理如下表：

基因位置名稱 (Locus Name)	基因名稱 (Gene Symbol)	所在的染色體位置 (Chromosomal Locus)
BBS1	BBS1	11q13
BBS2	BBS2	16q21
BBS3	ARL6	3p12-q13
BBS4	BBS4	15q22.3-q23
BBS5	BBS5	2q31
BBS6	MKKS	20p12
BBS7	BBS7	4q27
BBS8	TTC8	14q32.1
BBS9	BBS9	7p14
BBS10	BBS10	12q21.2
BBS11	TRIM32	9q31-q34.1
BBS12	BBS12	4q27
BBS13	MKS1	17q23
BBS14	CEP290	12q21.3

四、臨床表徵：

患者一般會有輕度至中度的智能障礙，也會有學習困難、發展遲緩、特殊的語言病理（音頻較高，對某些唇音及齒音有發音的困難）等問題；有些患者會有多指（趾）、短指畸形、併趾，腳短、寬或扁平、沒有足弓等症狀；大部分患者的腎功能有輕微的異常，會影響尿液濃縮能力，有時會造成腎小管酸血症，少部分會導致腎衰竭而需洗腎。

兒童時期因視網膜萎縮合併視網膜桿狀與椎狀細胞退化，會導致夜盲，其他可能的視力問題還包括近視、斜視、視野狹窄、對色彩視覺異常，及視網膜電圖（Electroretinography）異常等。患者的視力會隨著年齡而退化，5~10歲有15%的患者會表現非典型的視網膜色素沉著，到20歲時有73%的患者已經全盲。

肥胖的問題多半從嬰兒期就會出現，而且不易改善；性腺功能不足是因為原發性生殖細胞發育不良，或性腺激素不足所致，這類男性患者常見陰莖短小、睪丸較小或隱睪症，長大後會導致男性不孕；女性雖可正常發育，但經期不規則，有些患者會有陰道閉鎖、殘存的泌尿生殖竇、陰道分隔、子宮發育不全等問題。茲將其臨床表徵整理如下表：

影響的層面	臨床表徵（主要症狀）	
眼睛	100%視網膜萎縮 75%近視 63%亂視 52%眼球震顫	22%青光眼 44%白內障 30%成熟白內障或無晶狀體 8%典型色素性網膜炎

影響的層面	臨床表徵 (主要症狀)
四肢	58%多指(趾) 50%併指、短指畸形 (Brachydactyly)、腳寬短
生長	83%肥胖
行為	心智遲緩
性腺官能不足	88%陰莖及睪丸小
腎臟	95%腎盂異常 62%交通性囊腫或腎盂憩室 59%瀰漫性腎臟皮質缺失 24%有局部瘢痕
其他臨床表徵 (次要症狀)	
先天性心臟病、後天左心室肥大、頭大、泌尿系統異常、糖尿病、第五指頭彎斜、肝臟纖維化、總膽管囊腫、多毛、卵巢基質增生、陰道閉鎖、中耳炎、傳導性的失聰、不穩定的性格、身材較矮 (與父母及手足比較)，氣喘及反應性的氣道疾病等。	

五、診斷：

在診斷方面以臨床表徵為主，若有上表所列的4個主要的病徵（包括視網膜病變）或3個主要病徵加上2個次要病徵即可診斷。在分子診斷方面，約有18%-32%的患者有BBS1基因突變，最常見的突變點位為M390R；另外約有10%的患者有BBS10基因之突變，其他的基因檢測則為研究領域。

六、治療：

目前仍以症狀治療為主，視網膜萎縮至今尚無有效阻止視力喪失之方法，亂視及弱視應儘早矯正，多指（趾）可以在出生後2年內開刀治療，腎臟病變的介入，則視其為結構性或功能性的問題而定。男性性腺發育不全經確認為睪酮素（Testosterone）過低者，可予以賀爾蒙補充；女性患者可利用影像檢查卵巢、輸卵管、子宮及陰道，以了解是否有生殖器官的異常。肥胖可能需要依年齡做適當的飲食管理及運動計劃，過度肥胖可能會合併高血壓、糖尿病與脂肪代謝異常，所以也需定期評估內分泌功能，以避免相關併發症的發生。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/209900>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>

一、病因學：

Larsen氏症候群（Larsen Syndrome）是一種罕見的遺傳疾病，特徵為關節、臉部、骨骼等異常。Larsen氏症候群是因Filamin B（FLNB）基因之變異所導致，其基因產物為肌動蛋白（Filamin B），是細胞骨架（Cytoskeleton）的一部分，細胞骨架不僅可維持細胞外部形態、承受外力，對於保持細胞內部的結構也有其重要性，此外，細胞骨架亦參與許多重要的生化訊息傳遞路徑。

二、發生率：

此症之發生率約為1/100,000。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，致病的FLNB基因位於第3號染色體3p14.3位置；除此之外，也有隱性遺傳的案例被報導，可能與COL1A1、COL1A2、COL3A1和COL5A2等基因之變異有關。

四、臨床表徵：

茲將此症常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵	
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> 身材矮小，成人身高大多小於152公分 	<ul style="list-style-type: none"> 胎兒生長困難 心智遲緩

影響的層面	臨床表徵	
頭面部	<ul style="list-style-type: none"> • 明顯的前額、平板的臉（Flat face） • 聽力喪失、聽小骨結構異常 • 眼距寬、眼角膜與水晶體混濁 • 顎裂或唇裂 • 鼻樑窄（Depressed nasal bridge） • 缺牙（Hypodontia） 	
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> • 主動脈擴張（Aortic dilatation） • 心房或心室中隔缺損 	
呼吸系統	<ul style="list-style-type: none"> • 氣管狹窄（Tracheal stenosis） • 氣管軟骨軟化或發育不全（Tracheomalacia, Bronchomalacia） 	
骨骼系統	<ul style="list-style-type: none"> • 胸腔：雞胸或漏斗胸 • 脊椎：頸椎後凸（Cervical kyphosis）或發育不良、脊椎裂（Spina bifida）、脊椎側彎、楔型的脊椎骨（Wedge vertebrae）、脊椎前凸（Lordosis）、後胸椎結構異常、椎弓解離症（Spondylolysis）、腰椎側彎、脊椎壓迫（Spinal cord compression）。 • 關節：髖關節脫臼（Dislocation of the hip）、關節較鬆（Joint laxity）、手肘、手腕、膝蓋關節脫臼、骨骺發育不良（Dysplastic epiphyseal centers），關節脫臼的頻率會隨年齡增長而降低。 • 手指腳趾：圓柱狀的手指（Cylindric fingers）、匙形的大拇指（Spatulate thumbs）、掌骨較短（Short metacarpals）、腕餘骨（Supernumerary carpal bones）、多發性腕骨骨化（Multiple carpal ossification centers）、馬蹄形外翻或內翻足（Talipes equinovagum or equinovarus）。 	
其他	• 隱罩症	• 指甲短

五、診斷：

此症之診斷，主要仍以臨床表現為主，或可利用FLNB基因檢查來判斷。

六、治療：

此症尚未有治癒的方法，主要仍以症狀治療為主，可藉由輔具矯正或外科手術來治療變異的骨骼、裂顎或其他影響到生命的畸形表現。

七、預後：

隨著醫療技術的發展，此症之死亡率已減少許多，另外，隱性遺傳型的患者常因心臟或呼吸道疾病而死亡。

參考資料

- OMIM：Larsen syndrome, Autosomal dominant
<http://omim.org/entry/150250>
- OMIM：Larsen syndrome, Recessive
<http://omim.org/entry/245600>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2534/>
- <http://www.healthline.com/galecontent/larsen-syndrome-1>

一、病因學：

皮爾羅賓氏症（Pierre Robin Syndrome；簡稱PRS，亦可稱為Pierre Robin Complex/ Sequence）是由法國牙醫Pierre Robin於1923年所命名，以此形容合併小下巴、下巴後縮、顎裂、舌後垂症狀的患者。此疾病會單獨發生，也可能與其他症候群一起出現，例如：史蒂克勒氏症（Stickler Syndrome）、楚列雀可林斯症候群（Treacher Collins Syndrome）、顎帆心臟顏面畸形症候群（Velo-cardio-facial Syndrome）、酒精性胎兒畸形（Fetal Alcohol Syndrome）、胎兒內醯胺症候群（Fetal Hydantoin Syndrome）等。

此疾病為胚胎時期下顎發育不良所致，正常狀況下，胎兒於母親妊娠7-10週時，下顎會快速發展，讓舌頭能置於上下顎間，如下顎無法正常生長而過小，使舌頭無法安置於正確位置，會塞在口腔中，阻礙顎蓋的關閉，發生顎裂的情形，導致患者在出生後，過小的下顎會使舌頭擠在口腔後方而阻礙呼吸，嚴重者會造成呼吸困難。

造成皮爾羅賓氏症的原因很多，與下顎發育有關的染色體或基因突變為最常見，除此之外，環境產生的畸胎因子亦會造成此症，例如母親於妊娠期抽煙、喝酒、不當用藥等皆可能導致此一疾病，子宮內有纖維瘤或有雙角子宮等也可能干擾胎兒下顎之發展。

二、發生率：

關於此症之發生率，目前在台灣並無確切的統計，在美國的發生率約為1/2,000~1/30,000。

三、遺傳模式：

若此疾病並沒有和其他疾病如：史蒂克勒氏症（Stickler Syndrome）、楚列雀可林斯症候群（Treacher Collins Syndrome）、顎帆心臟顏面畸形症候群（Velocardio-facial Syndrome）等同時出現，而為獨立事件，下一胎再發率並不高，大都為偶發事件，但因為缺乏大規模的統計資料，粗略估計其再發率約為1%~5%。

四、臨床表徵：

和大部分新生兒疾病一樣，皮爾羅賓氏症的嚴重程度會因人而異，但主要仍有小下巴（micrognathia）、下巴後縮（retrognathia）；舌後垂（glossoptosis）；及顎裂（cleft palate），呈U形或V形顎裂等三大症狀。

由於患童的下顎發育不良，在胚胎發育時期，即因為舌頭阻塞在口腔中造成程度不等的U形、V形顎裂。胎兒出生後，也因口腔空間過小，導致舌頭後垂阻塞呼吸道，患童常因此有睡眠呼吸中止、呼吸困難、缺氧等呼吸障礙，嚴重者甚至有致命的危險。

另外，也因顎裂和小下巴，新生兒易有餵食困難的情形，患童也會有語言發展上的障礙。大部分具顎裂的患童常有中耳積液的情形，可在中耳放置通氣管改

善，另外，也要小心中耳的感染，會造成短暫或長期的聽力喪失而影響語言的發展，因此建議患童除了於小兒遺傳科就診外，也可於耳鼻喉科門診定期追蹤。

五、診斷：

可利用X光片檢查和臨床症狀為診斷依據，而檢測TCOF1、COL2A1、COL11A1、COL11A2等基因，則可排除合併史蒂克勒氏症（Stickler Syndrome）、楚列雀可林斯症候群（Treacher Collins Syndrome）等的可能性。目前並無有效的產前診斷方式，只能以高層次超音波掃瞄觀察胎兒是否有顎裂的現象。

六、治療：

（一）呼吸：

此症目前並無可根治的藥物，僅能針對出現的症狀來治療；新生兒常有呼吸困難的問題，在呼吸的照護上，父母需讓患童採俯臥的姿勢且避免仰躺，保持呼吸道暢通以協助患童正常呼吸，但須注意避免因為俯臥而發生窒息的問題。因為仰躺會使舌後垂的情形加劇而阻塞呼吸道，嚴重時會造成呼吸中止或缺氧，若姿勢的調整仍無法改善患童的呼吸問題，可能需以手術進行氣管切開術來治療。

（二）顎裂：

上顎裂的症狀需以手術修補，手術的施行時機依個體生長發育的快慢而有所不同，一般約在1~2歲左右施行（美國的臨床經驗，施行時機約在患嬰10~18個月大間），但是，若患童已進行氣管切開術，顎裂的修補就無此時間限制，可在任

一階段施行，又因顎裂易影響患童的語言發展，所以需會診語言治療師。

(三) 餵食困難：

對患嬰而言，餵食困難是除了呼吸問題外另一常見的問題，因為下顎的異常，會使患嬰難以同時兼顧呼吸和吸吮，若患嬰仍在正常的生長曲線之內，可利用唇顎裂專用的輔助餵奶器、在喝奶時盡量墊高患嬰的頭部等，以幫助其進食，若飲食狀況仍遲遲未改善，可能需要以較侵入性的鼻胃管或進行胃造口手術以增進患嬰的營養攝取量。

七、預後：

若患童未合併其他症候群，只是單純具有皮爾羅賓氏症，其智能應為正常，需注意飲食與呼吸的問題，並定期於小兒遺傳科、耳鼻喉科、復健科（語言治療）等追蹤有無其他併發症的產生，患者通常預後良好。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/ped/topic2680.htm>

一、病因學：

楚列雀可林斯症候群（Treacher Collins Syndrome；簡稱TCS）是一種先天性臉頰骨及下頷骨發育不全疾病，又稱為下頷骨顏面發育不全，是在1900年時由Treacher Collins醫師所命名，目前已知致病的基因為TCOF1，此基因與早期胚胎發育，特別是顱顏的組織與骨骼發育有關。

二、發生率：

此症的發生率約為1/50,000，但尚未有台灣地區的統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，致病的TCOF1基因位於第5號染色體上的5q32-q33.1位置，約有60%之患者是因偶發性的基因突變而致病，另一部分之患者具有家族史，意即遺傳自父母親其中一人之缺陷基因。此疾病之臨床症狀差異很大，許多成人患者之症狀十分輕微而不易診斷，而等到生育此症之患童才發現自己也是患者。

四、臨床表徵：

（一）臉部外觀異常：

下眼瞼呈V字型缺陷或下垂、眼睛下垂、部分患者有斜視現象；顱骨發育不全

或缺失；嘴巴大、顎裂、下巴小；部分患者外耳構型異常及聽力缺損、頭髮生長延伸至兩頰（鬚毛）。

（二）呼吸道狹小：

咽管及鼻咽管狹小，以及發育不全的下頷造成舌頭位置向後移動，造成呼吸道狹小，睡眠時無法獲得充足的氧氣或呼吸突然暫停，而有睡眠呼吸中止（Sleep apnea）的情形發生。

（三）智能及生長：

患者一般生長發育正常發展且擁有正常智能，鮮少患者有發育遲緩問題，大多是因聽力損傷導致學習及溝通困難。

五、診斷：

（一）臨床診斷：

面部外觀上的異常通常為診斷的第一步驟，X光攝影可發現顴骨發育不全，聽力檢查可早期發現患童是否有聽力障礙。

（二）基因檢查：

可利用分子生物技術，分析TCOF1基因是否帶有缺陷，此技術亦可運用於產前遺傳診斷。

六、治療：

治療首重聽力缺損修補，因為聽力障礙可能會造成患者的學習及溝通困難，顏面顱骨手術可改善患者面部外觀異常，除此之外，患者需與不同的專科醫師配合並長期追蹤，包括耳鼻喉科、眼科、牙科、整形外科等。

（一）聽力矯正：

根據患者耳道缺失程度不同而有不同的治療方式，對於輕微喪失聽力患者，只需給予助聽器，即可改善聽力。若外耳及內耳構造受到影響，則需進行耳道重建手術，通常重建耳道手術可利用患童自己的肋骨軟骨組織來進行外耳道的重建，耳道重建手術通常要分3~4次進行。

（二）視力矯正及追蹤：

患者的視力一般不受眼部構造異常的影響，但少數患者有斜視現象，須配合眼科醫師做校正。

（三）顏面顱骨手術：

由於牽涉到不同部位的手術矯正，必須請教顏面顱骨手術的專家，手術包括顎裂的修補，下頷骨及顱骨的重建等。

（四）呼吸治療：

為避免呼吸道狹小而引起的睡眠呼吸中止，可選擇放置氣管切管以維持呼吸道之通暢。

(五) 牙齒矯正：

因下頷骨發育不全，影響牙齒發育及排列，應定期接受牙醫檢查，必要時以裝置假牙來治療。

(六) 語言治療：

即早的語言治療，可避免聽力損傷所造成的傷害。

七、預後：

此症患者一般擁有正常智能，其存活生命亦不受影響。然而顏面外觀的異常，影響患者自我肯定，進而影響就學就業及與外界的社交活動，因此心理輔導及家人支持極為重要。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/154500>
- Genetics Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=treachercollinssyndrome>

一、病因學：

多發性翼狀膜症候群（Multiple Pterygium Syndrome；簡稱MPS；或Escobar Syndrome），國內另譯為「多蹼翼類症」，是因為骨骼皮膚等組織的異常，使患者的頸部及四肢關節周圍贅生像蹼一樣的翼狀膜而得名，又因Escobar醫師於1978年提出此症的詳細描述，所以此症又可稱為Escobar Syndrome。

患者在胎兒時期即會出現贅生的翼狀膜及肢體關節的異常，而影響胎兒在子宮內的活動，依嚴重度可分為嚴重的致死型（Lethal Type），患者通常在出生前死亡，與較輕微的非致死型（又稱為Escobar Variant），此型患者出生後雖會造成肢體活動的受限及外觀上的異常，但若未合併中樞神經的缺損，通常能夠存活且有正常的智能發展。

目前已知CHRNA3基因之突變會造成致死型和非致死型的多發性翼狀膜症候群，此突變會使患者在胚胎發育早期的 γ -乙醯膽鹼受體（ γ Subunit Acetylcholine Receptor；AChR γ subunit）功能異常，造成神經肌肉無法正常發育。

二、發生率：

此疾病發生率相當低，在國內也相當的罕見，據衛生署國民健康局至民國96年的通報資料顯示目前國內約有5位個案，依此推估其發生率約在1/1,000,000以下。

三、遺傳模式：

此症的致病基因CHRNA2位於第2號染色體的2q33-q34位置，非致死型之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，嚴重的致死型大多數為體染色體隱性遺傳，但也有少數X染色體遺傳和顯性遺傳的個案被報導。

四、臨床表徵：

致死型的患者在子宮內即會出現生長遲緩、肢體畸形、胎兒水腫等表徵，通常在出生前死亡。

較輕微的非致死型（Escobar Variant）由於骨骼肌肉的多處異常，造成患者肢體跟外觀上的異常，臨床表現相當多樣，若未因呼吸道感染等併發症而有致命的危險，壽命可與一般人相當。茲將其臨床表徵整理如下表：

影響的層面	臨床表徵
頭部	<ul style="list-style-type: none"> • 顱骨發育異常：顱骨縫可能過早封閉，而導致小頭。若因此影響腦部中樞神經的發展，可能會造成癲癇、智能障礙等問題。 • 肢體異常合併中樞神經缺損者，半數容易於出生一年內死亡。
臉部	<ul style="list-style-type: none"> • 眼睛小或下垂、斜視、眼距過寬。 • 人中長、下頷（顎）畸形，造成小下巴、張嘴活動度受限或牙關緊閉。

影響的層面	臨床表徵
肢體	<ul style="list-style-type: none"> • 翼狀膜：像蹼一樣的翼狀膜贅生於頸部及肢體關節周圍，四肢的皮膚薄、皮膚皺摺較少，缺乏皮下組織，導致活動受限。此症狀可能在胎兒時期就發生，而影響胎兒在子宮內的活動（胎動減少）。 • 肢體畸形：加上關節僵硬，使得活動受限，容易導致肢體攣縮成紡錘狀或圓柱狀，造成肢體縮短。 • 髖關節及膝關節容易發生脫臼 • 其他肢體異常：缺指、橈骨與尺骨骨性接合、併指。
胸部	<ul style="list-style-type: none"> • 喉頭狹窄、橫隔膜發育不良及肌肉無力，使胸廓過小，肺擴張不良，易加重呼吸道感染時的症狀，甚而容易引發併發症造成生命危險。
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 脊柱側凸 • 生殖器官發育不良

五、診斷：

（一）攝影檢查：

此疾病的診斷，通常是依臨床表現來判斷，並配合相關的攝影檢查如超音波、X光攝影、電腦斷層、核磁共振等，以了解肢體及骨骼異常的程度，及是否有因此損害到其他組織器官（如：腦、肺臟），並進一步排除罹患其他先天疾病的可能。

（二）實驗室檢查：

實驗室方面的檢查通常是作為疾病進展的參考，例如當患者逐漸出現肌肉無力或萎縮時，會抽血檢驗肌酸激酶（Creatine Kinase；CK）數值，以了解肌肉損害的程度。

（三）基因檢查：

可檢測是否帶有CHRNG基因的突變。

（四）產前診斷：

因為患者在胎兒時期的胎動可能減少，有時可經由精密的產前超音波檢查，發現胎兒的異常，若已找到家族中罹病者的基因缺陷，可依此作為產前診斷的依據。

六、治療：

目前尚未有治癒的方法，主要會依患者的症狀提供支持性療法，肢體上的缺陷，可透過外科手術矯治與積極復健，以改善肢體攣縮、脊椎彎曲等問題；若發生呼吸道或肺部感染問題，需使用抗生素、蒸氣治療、支氣管擴張劑等藥物，若肺部問題嚴重惡化，可能須考慮肺臟的器官移植；其他如腸道阻塞、鼻瘻肉、氣胸或肺塌陷，可採外科手術改善。

七、預後：

患者雖有肢體上的異常，但其智力通常不受影響，只要就學時多給予活動上

的協助，患童在課業上的表現仍能跟一般孩子一樣好。

參考資料

- Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNA3) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. Am. J. Hum. Genet. 79: 390-395, 2006.
- Jones, KL. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed. (pp.346-347) . Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
- OMIM : <http://omim.org/entry/265000>
- OMIM : <http://omim.org/entry/253290>
- OMIM : <http://omim.org/entry/100730>

一、病因學：

努南氏症候群（Noonan Syndrome）此症最早於1963年由努南醫師（Dr. Jacqueline Noonan）於美國兒科醫學會發表相關描述而得名，患者的外觀近似透納氏症（Turner Syndrome，其症狀有個子矮、八字眉、內眦贅皮、後髮緣低、脖子短、蹠狀頸、手肘外翻、隱睪症、青春期延遲等；然而透納氏症是因X染色體少一條所致，但努南氏症候群則是由基因變異所造成，所以此症不分性別皆可能患病，且半數以上的患者會伴隨有先天性心臟病，又以肺動脈狹窄較為常見，部分則有輕度智能不足的問題。目前已知的致病基因有PTPN11、RAF1、SOS1、BRAF、MAP2K1、NRAS和KRAS，這些基因與細胞生長調控相關的訊息傳遞路徑有關。

二、發生率：

此症之發生率約為1/1,000-1/2,500。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，多數患者為無家族史的偶發個案，但也有30%-75%的患者是因父母其中一方帶有突變基因所致；如果父母親任一方為此症患者，則下一代不分性別每一胎都有50%的罹病機率；如果雙親皆正常，下一代再發生的機率則非常的低（<1%）。茲將相關的致病基因整理如下表：

致病基因	發生頻率	所在的染色體位置	可能出現的臨床表徵
PTPN11	50%	12q24.1	發生肺動脈狹窄（Pulmonary stenosis）及心房中隔缺損（Atrial septal defect）的比例較高。
SOS1	10%-13%	2p22-p21	較常出現皮膚上的表徵，較少身材矮小及認知缺損（Cognitive delay）的發生。
RAF1	3%-17%	3p25.2	將近80%的個案發生肥厚性心肌症（Hypertrophic cardiomyopathy）
KRAS	1%-3%	12p12.1	認知及智能障礙的問題較為嚴重
NRAS	極罕見	1p13.2	由於目前個案報告極少，無特定可能出現的症狀。
BRAF	<2%	7q34	典型努南氏症候群的症狀。
MAP2K1	<2%	15q21	典型努南氏症候群的症狀。

四、臨床表徵：

茲將常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小 • 語言或認知發展遲緩 • 學習困難 • 輕度的智能障礙 • 早期餵食困難

影響的層面	臨床表徵
頭頸部	<ul style="list-style-type: none"> • 蹼狀頸 (Webbing of the neck) • 厚且低位或不正常外形的耳朵 (Thick, low-set or abnormally-shaped ears) • 眼瞼下垂 (Ptosis)、眼距過寬 (Hypertelorism)、眼內眥贅皮 (Epicanthal folds)。 • 小顎畸形 (Micrognathia)
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> • 心房中隔缺損 (Atrial septal defect)，約佔10%。 • 心室中隔肥大 (Ventricular septal hypertrophy)，約佔10%。 • 心室中隔缺損 (Ventricular septal defects)，約佔5%。 • 先天性心臟疾病，普遍性的肺動脈狹窄 (Generally pulmonary stenosis)，約佔50%。
肌肉骨骼系統	<ul style="list-style-type: none"> • 漏斗胸 (Pectus excavatum) • 肌肉張力過強 • 脊柱側彎 (Scoliosis)，約佔10%-15%。 • 畸形足 (Club foot)，約佔10%-15%。
血液	<ul style="list-style-type: none"> • 凝血異常 (Coagulation abnormalities)，約佔20%。 • 血小板減少症 (Thrombocytopenia) 與部分凝血因子缺乏 (XI:C、XII:C、XIII:C)。
皮膚頭髮	<ul style="list-style-type: none"> • 捲髮 (Curly hair)

影響的層面	臨床表徵
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 青春期延遲 • 隱睪症 (Cryptorchidism) • 聽力喪失 • 新生兒期手與腳周邊水腫 • 癲癇，約佔2%-12% • 偶發性的惡性高溫合併感覺麻木 (Occasional malignant hyperthermia with anesthesia)。 • 行為問題。

除此之外，努南氏症的外顯率 (Penetrance) 是很難預測的，因為患者的臨床表現差異很大，有許多患者是因為生下患病的孩子後，才被診斷出罹患此症。

五、診斷：

在診斷方面，目前仍以臨床表徵的評估為主，或是利用相關基因如PTPN11、SOS1等的突變分析來檢查，若已找到患者的突變點位，可依此作為產前診斷的依據。

六、治療：

少部份的患者可能需要接受心臟方面手術或藥物治療，需定期於小兒心臟科接受心臟方面評估；關於餵食困難的問題，較嚴重的患者可能需要短期之管餵食治療，其他餵食困難的患者，在出生後的前幾個月可經由營養師的指導後改善；

此外，患童必需定期監測各方面之發展，曾有利用生長激素治療的案例，但其療效仍有待評估。

若有隱睪症的現象，建議需於學齡前接受外科手術治療，將有助於提高未來的生育機率；語言遲緩需要特殊的治療，聽力喪失可能是中耳炎所引起，亦需加以治療。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/163950>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>

一、病因學：

先天性家族性瞼口狹小症（Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus Inversus Syndrome）是一綜合有眼瞼裂縫（瞼口）狹小（Blepharophimosis）、眼瞼下垂（Ptosis）及內眦贅皮反轉（Epicanthus inversus）等眼皮畸形臨床表徵的疾病，並因其特徵命名為Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus Inversus Syndrome（簡稱為BPES）。

目前已知其致病基因為FOXL2（Forkhead transcription factor 2）。此外，也有相關的研究發現，在第3號染色體3q23區域的微小片段缺失（Microdeletion），或3q2位置之平衡轉位（Balanced translocation）等染色體變異，都可能與此症有關。

此症可依不孕症發生的有無分為兩型，第一型（BPES type I）除了主要的外觀異常外，另合併有早發性卵巢衰竭（Premature ovarian failure；POF），導致女性患者不孕；第二型（BPES type II）患者則沒有不孕的問題，僅有外觀異常表徵。

二、發生率：

此症的發生率不會因種族、性別而有所不同，由於此症非常罕見，所以目前尚未有全球發生率的統計，僅有零星的案例報告。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，致病的FOXL2基因位於第3號染色體上的3q23位置，患者大多為無家族史的偶發案例。

四、臨床表徵：

第一型女性患者的初經來潮通常正常，但因早發性卵巢衰竭，會導致續發性經血量過少或無月經，繼而造成不孕的問題，患者其他的第二性徵發育通常正常。第二型患者則沒有上述表徵。

無論第一型或第二型患者，在出生時通常會表現出複雜的先天眼瞼畸形，由於眼瞼發育不良（缺了眼皮上自然摺疊的薄皮膚）、邊緣呈S型的上眼瞼及眼瞼外翻，使得眼瞼的裂縫（瞼口）狹小，及內眦贅皮反轉，也可能因為上眼瞼提肌的缺失或萎縮而導致眼皮下垂。基因突變而致病的患者，通常有正常的智力發展。若為染色體為小片段缺失或轉位型的患者則可能出現智能及發展上的遲緩。

除此之外，多數患者具有眼距過寬、寬鼻樑（Broad nasal bridge）、低位耳（Low-set ears）及短小的人中（Short philtrum）等外觀特徵；偶會出現眼球震顫（Nystagmus）及小眼症（Microphthalmos）的臨床表徵；而鼻淚管的發育不良，有時會造成患者排出淚水的淚點（Lacrimal puncta）狹窄。Dawson等人針對204名罹患此症患者的視力問題予以統計，發現其中斜視（Strabismus）佔了20%、屈光異常（Significant refractive error）佔了34%、雙側及單側弱視則各佔21%及20%。

五、診斷：

在診斷上主要依患者外觀上的臨床表徵，並配合相關的眼科檢查，包括眼瞼縫隙（寬度及高度）的測量、視力及眼球折射檢查、斜視與眼球活動度等評估進行診斷。而第一型女性患者需接受生殖系統的理學檢查（如：骨盆腔超音波，以評估子宮及卵巢的發育情形），及相關內分泌數值（如：雌性素、黃體素等）的檢測，以評估其生殖功能。

部分患者可經分子生物技術，以基因檢測或染色體微小片段缺失檢查，找到突變基因或與疾病相關的染色體變異，約有70%的患者可經基因序列分析檢測出FOXL2基因之突變。在染色體微小片段缺失的檢測上，約有10%的患者可利用多重連接探針擴增法（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification；MLPA），找到微小片段的缺失。

此外，5%的患者可藉衛星區域及核苷酸多形性分析（Microsatellite and SNP analysis），發現特定基因外重組（Extragenic rearrangements）所致的突變，但此檢測仍處於研究階段，僅能作為臨床診斷上的參考。

六、治療：

在醫療方面需要綜合遺傳科、眼科、整形外科等各醫護人員的共同合作，透過各項評估及治療計畫，以使患者獲得最佳的改善。在瞼口狹小、內眦贅皮反轉，及眼皮下垂等外觀及視力問題的處理上，建議患者需即早接受眼科的評估，若有礙視力或基於外觀上的考量，可於適當年齡，考慮接受外科整型手術治療。

出現早發性卵巢衰竭的第一型患者，可接受女性激素的賀爾蒙治療，而患者的治療劑量，將依其年齡、賀爾蒙數值及相關生理評估而定；患者若出現發展及智能上的遲緩，可即早接受相關的早期療育，使患者能獲得較佳發展以順利就學。

參考資料

- Interstitial deletion in 3q in a patient with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) and microcephaly, mild mental retardation and growth delay: clinical report and review of the literature.
de Ru MH, Gille JJ, Nieuwint AW, Bijlsma JB, van der Blij JF, van Hagen JM. Am J Med Genet A. 2005 Aug 15 ; 137 (1) :81-7. Review.
- The incidence of strabismus and refractive error in patients with blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome (BPES).
Dawson EL, Hardy TG, Collin JR, Lee JP. Strabismus. 2003 Sep ; 11 (3) :173-7.
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1441/>
- OMIM : <http://omim.org/entry/110100>
- BPES Family Support- <http://freespace.virgin.net/andy.bowles/>

一、病因學：

Pfeiffer氏症候群（Pfeiffer Syndrome）屬於FGFR1及FGFR2基因變異所造成的顱縫早閉症候群（Craniosynostosis Syndrome）之一，又稱為尖頭併指（趾）畸形第五型（Acrocephalosyndactyly Type V），患者的特徵為顱縫早閉、拇指（趾）較寬且向內偏移等，大多數患者為偶發性個案。

此症的致病基因除了纖維母細胞生長因子接受體2（Fibroblast Growth Factor Receptor 2；FGFR2）外還有FGFR1，依不同的致病基因與臨床表徵，可將此症分為三型，第一型的症狀較輕微，且患者的智力大多為正常，致病的基因為FGFR1（5%）或FGFR2（95%）；第二、三型較第一型更為常見且嚴重，並伴隨有神經方面的問題，致病基因為FGFR2。

二、發生率：

依美國的統計，此症之發生率約為1/100,000，而目前尚未有台灣地區確切的統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，致病的FGFR1和FGFR2基因，分別位於第8號染色體上的8p11.2-p11.1位置，和第10號染色體上的10q25-q26位置。大

多數患者為偶發性個案，患者不分男女其下一代有50%的機率為正常，另有50%機率會患病；若雙親皆正常，再次生下罹病者的機率則非常低。

四、臨床表徵：

患者由於顱縫早期閉合，會使腦部無法正常生長而造成顱形異常，程度則依不同分型而有所不同，第一型患者會發生臉部正中部位中度到重度的發育不良，其智力大多為正常；第二、三型患者則常有發展遲緩或心智障礙，顱骨的典型特徵為幸運草型的顱骨（Cloverleaf skull）、頭頂部位常呈尖突狀或前後較為扁平，另外患者的眼球突出，常造成眼皮無法闔上。

患者臉部的特殊表徵有：平坦的臉合併有上頷骨發育不全、低位耳、眼睛下斜、眼瞼深長、眼距過寬、斜視、鼻樑扁平、鳥喙形般的嘴、高拱的上顎、擁擠的牙齒等；四肢方面的特殊表徵為：拇指（趾）寬且向內偏移、多樣的短指症、手肘與膝蓋關節僵硬；其他的症狀有：聽力喪失、鼻後孔狹窄或閉鎖、喉氣管異常、水腦、癲癇、薦尾部外翻等。

五、診斷：

在診斷方面主要仍以臨床表徵為主，此外還可利用FGFR1與FGFR2之基因檢查來診斷，檢出率約有67%。

六、治療：

在治療方面大多仍以外科手術為主，顱縫早閉之治療，在患者一出生時即可

施行顱骨骨性聯合縫的鬆解術，可讓頭顱有適宜之容量，以期使腦部能正常生長與擴展，患童成長後可再視其狀況，重複施行頭顱部鬆解術。

七、預後：

Pfeiffer氏症候群第一型的預後較第二、三型好，第二、三型因為顱骨、臉部的異常較為嚴重，使患者有較高的早期死亡率。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/101600>
- GeneReviews：Pfeiffer Syndrome
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=pfeiffersyndrome>

第十七章 *17*

染色體異常



一、病因學：

普瑞德-威利氏症候群（Prader-Willi Syndrome；簡稱PWS）又俗稱「小胖威利」或「好吃寶寶」，是因為第15號染色體長臂15q11-q13區域出現異常所導致的疾病，其致病原因有四種：

- （一）源自父親第15號染色體15q11-q13位置的缺失（Deletion），約佔70%-75%。
- （二）兩個第15號染色體都來自母親，稱為母源單親二體症（Maternal Uniparental Disomy；mat UPD or maternal UPD），約佔20%-25%。
- （三）患者源自父親第15號染色體的基因銘記中心（Imprinting Center；IC）發生突變，約佔2%-5%。
- （四）在患者的第15號染色體發生平衡轉位（Balanced Translocation），約佔1%。關於基因銘記效應（Genome Imprinting）的影響，可參考Beckwith-Wiedemann氏症候群之病因學介紹。

二、發生率：

大部份患者為偶發性個案，依全球性的統計，此症之發生率約為1/10,000-1/30,000。

三、遺傳模式：

除了少數的例外，患者通常不會有下一代，因此在罹病率的探討上以患者的手足為主，又依致病原因的不同，有不同的遺傳性推估：

致病原因	患者手足的罹病率
第15號染色體缺失	<1%
母源單親二體症	<1%
基因銘記中心發生突變	≤50%
基因銘記缺陷，但是未找到突變	<1%
平衡轉位	<1%

四、臨床表徵：

年齡分期	臨床表徵
胎兒期	<ul style="list-style-type: none"> 胎兒活動力偏低，但不易察覺。 胎動較少或較晚出現，較高的臀位產比例、出生週數延長與出生時體重較小。
嬰兒期	<ul style="list-style-type: none"> 明顯的肌肉無力，常會有窒息現象發生。 深層肌腱反射（Deep Tendon Reflex；DTR）減少或沒有。 新生兒體重偏低，有輕微的生長遲緩現象。 腸蠕動偏低、發育不良。 餵食困難，不太會吞食跟吸吮，常需要鼻胃管灌食約3-4個月。 哭聲微弱、外陰部發育不全，男嬰常見隱睪或陰囊發育不良，女嬰為大陰唇發育不良。

年齡分期	臨床表徵
幼年期	<ul style="list-style-type: none"> • 6個月後，餵食困難的情形有明顯改善。 • 12-18個月，開始有無法控制的過度攝食傾向，身形比同年齡者矮小且肥胖，手掌與腳掌也比較小，且腳掌通常比手掌還小。 • 扁平臉、杏仁眼（Almond-shaped eyes）、前額窄（Narrow bifrontal diameter）及較小且雙側嘴角下垂的嘴型、斜視、模仿能力低（肌肉張力不足所致）、外生殖器發育不良。 • 智障、行為異常及特殊的臉部表徵。
青少年至成年期	<ul style="list-style-type: none"> • 身材過度肥胖，過度攝食（Hyperphagia），患童會不斷的尋找食物，並無法控制自己的飲食。 • 情緒不穩、行為異常、脾氣暴躁、低挫折忍受度及嗜食行為。 • 大部份患者會有輕度至中度的智能障礙（IQ約在60-90之間），少部份患者為嚴重智障或正常智力。 • 關於生殖系統方面，患者的性賀爾蒙通常分泌不足，但仍有青春期發育的特徵，如毛髮稀落、發育不完全等，但青春期大多會延緩，女性生理期量少且間隔時間長，甚至沒有生理期，目前少有患者生育的案例。

五、診斷：

（一）高解析度染色體分析（High resolution chromosomal analysis）

可偵測染色體15q11-q13區域的缺失，大約可診斷70%此症之患者。

（二）螢光原位雜交法（Fluorescence in situ hybridization；FISH）

利用位於15q11-q13區域相關的基因探針，可偵測出染色體的微小缺失（Microdeletion）。

（三）甲基化分析（Methylation test）

父源及母源染色體上與此症有關的基因（例如SNRPN基因）之甲基化的不同，可利用PCR或南方點墨法（Southern Blot）來診斷，此法可診斷因為染色體基因缺失或單親二體症（UPD）所造成的PWS，缺點是無法區分此二者。

（四）SNRPN基因之序列分析

此基因位於造成此症的最小缺失區域（Minimal deletion interval）上，由於銘記效應（Imprinting），正常人只有父源的SNRPN基因會被表現，若來自父親的SNRPN基因發生缺陷，就可能會致病。

六、治療：

在飲食控制方面，患者無法控制其食慾，一般認為是下視丘的功能異常所導致，幾近強迫性的攝食習慣通常會在6歲之前發生，所以飲食習慣難以控制並需要不斷的強制執行。規律的飲食習慣與飲食週期也是此症患者家庭所必須提供的環境，食物的貯藏需做隔離的控制，建議患者每天應進行規律的運動（約30分鐘）也能對體重控制有很好的管理效果。

另外，患者也可施打生長激素來治療，但是需經由醫師的評估；患者亦需定期於門診追蹤，家庭與遺傳諮詢也是必要的。

參考資料

- OMIM : <http://omim.org/entry/176270>
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- Genetics Home Reference :
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=praderwillisynndrome>

一、病因學：

安裘曼氏症候群（Angelman Syndrome；簡稱AS），俗稱「快樂玩偶」或天使症，是一種具有嚴重學習障礙並合併特殊的臉部表徵與行為的神經性疾病，由Harry Angelman醫師在1965年首先發表三個病例，直到1987年才發現有一半以上的患童，其第15號染色體有部分缺失，顯然在這群基因中，至少有一個是控制大腦發育的基因，特別和語言、運動發展與色素生成有關，然而這些都仍在假設階段，需進一步的時間與研究來證實。

此症和普瑞德-威利氏症候群（Prader-Willi Syndrome）都是因為第15號染色體長臂15q11-q13區域出現異常而致病，雖然其病因尚未完全明瞭，但是目前已知的致病原因有：

- （一）源自母親第15號染色體的15q11-q13位置有缺失（Deletion），約佔70%。
- （二）兩個第15號染色體都來自父親，稱為父源單親二體症（Paternal Uniparental Disomy；PUPD or Paternal UPD），約佔3% -5%。
- （三）約有7%-9%的患者其銘記基因（Imprinting gene）發生問題。
- （四）另約有11%的患者是因UBE3A基因之突變所致。

二、發生率：

此症之發生率約為1/12,000-1/20,000，通常在新生兒或嬰兒期較不易被診

斷，因為此期間發展的問題並不會具體表現；平均的確診年齡約在3-7歲之間，此時患童在行為上的特殊特徵皆已出現，目前國內發生率未明。

三、遺傳模式：

此症會依不同的致病原因，對於患者的手足有不同的遺傳性推估，茲將其整理如下表：

致病原因	發生比率	患者手足的罹病率
第15號染色體缺失	65%~75%	<1%
不平衡轉位	<1%	約為50%
父源單親二體症	3%~7%	<1%
父親的第15號染色體發生羅伯遜轉位 (Robertsonian translocation)	<1%	約100%
基因銘記中心發生缺失 (Deletion)	0.5%	若母親亦有此缺失，其手足罹病率約為50%
基因銘記缺陷，但是未發現缺失	2.5%	<1%
UBE3A突變	11%	若母親亦有此突變，其手足罹病率約為50%
其他原因	10%~15%	無法預測其手足罹病率

四、臨床表徵：

患者的行為表現非常特殊，在嬰兒時期會出現餵食困難與睡眠時間短的狀況

況，許多患童較一般小孩不需要睡眠，患童看起來很快樂，對於引起其他人可能會覺得不舒服或生氣的逗弄則顯得和善與愉快，其注意力短暫，有時有過動的現象。患童喜歡爭奪的遊戲更勝於需要注意力的活動，此外也很喜歡水、玩塑膠玩具、汽球、照片以及會發出聲音或有音樂的玩具、電視和錄影帶等。

患童喜歡和他人為伴且友善親切，其他行為問題還有拉頭髮、咬指頭、嚼東西等，雖然固執是患童的另一特質，但經過訓練可修正這些行為問題。大約80%的患童會有抽搐或痙攣的現象，最常開始的時間在18~24個月間，通常會伴隨高燒。

此症患者的臨床特徵將隨著年齡增加而有所改變，當接近成年期時過動、睡眠減少的現象會改善，痙攣的頻率會降低甚至消失，而腦波不正常的狀況也會明顯減少，臉部所呈現的特徵仍是最主要可被辨識的，但許多成年患者看起來較實際年齡小些。至今雖尚未有患者生育的記錄，但其青春期發育與月經期的行經時間與一般人相似且性徵發展正常，因此推測成人患者的生育能力可能為正常。茲將患者常見的臨床表徵整理如下表：

發生的可能性	臨床表徵
一致性 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> 嚴重肢體運動與中度到重度的智能發展遲緩 語言障礙，幾乎不發一語或使用最短的字彙，無字彙溝通技巧。 運動或平衡的失調，通常步態上會共濟失調，或者四肢會呈現震顫。

發生的可能性	臨床表徵
<p>一致性 (100%) (續)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 不尋常的行為：經常性的大笑樣或微笑樣會任意的組合、表面上快樂的舉止、易於興奮的人格、經常有手部的擺動動作 (Hand flapping)、過度活動行為、立正姿勢時持續時間短。
<p>經常性 (超過80%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 遲緩頭圍不成比例地生長，通常會導致小頭，約在2歲時發生。 • 癲癇發作時間通常小於3歲時即發作 • 不正常腦波圖：典型性出現慢棘波 (Slow-spike waves)，容易在眼睛關閉時看到。
<p>關聯性 (20-80%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 平坦的枕骨部 • 嬰兒期餵食時困難，突出的舌頭，腦部發展較遲緩，吸吮或吞嚥障礙。 • 凸頷 (Prognathia) • 寬嘴 (Wide mouth)、牙齒間縫大。 • 經常看似滑稽樣 • 過度咀嚼的行為 • 斜視 • 眼睛與皮膚色素不足 (Hypopigmented skin)、毛髮稀少。 • 下肢過度活動，有深部的肌腱反射作用。 • 對熱的敏感性增加 • 睡眠受干擾 • 喜歡水，玩塑膠的玩具、汽球、照片及會發出聲音或有音樂的玩具、電視和錄影帶等。

五、診斷：

目前醫師常依以下幾個特殊表徵進行診斷：

- (一) 發展遲緩，尤其是語言遲緩。
- (二) 不尋常的動作，包括小幅度的顫動、四肢抽筋、雙手甩動、步伐遲鈍及僵硬等。
- (三) 臉部特徵：患童嘴大、齒距寬、舌頭外吐。
- (四) 有癲癇史，不正常的腦波（EEG）。
- (五) 患童常表現出快樂的表情。
- (六) 第15號染色體長臂部分缺失。

關於分子診斷的部分有：藉由PCR分析偵測15q11-q13區域是否有異常甲基化的情形、以螢光原位雜交法（FISH）鑑定15q11-q13區域是否有缺失、藉由UPD檢測看看患者的第15號染色體是否皆來自父親，與有無UBE3A基因的突變等。

六、治療：

此疾病只能針對症狀治療，可用Valproic acid、ACTH、Carbamazepine、Topiramate等治療抽搐的症狀；步伐及運動上的異常、語言及心智遲緩，則可藉著物理、職能、語言治療來改善，較大的孩童需避免關節硬化與脊柱側彎的情形，過動與睡眠障礙的情形則會隨著年紀的增長而減退。

七、預後：

患者的生活自理能力差，穿著的衣物最好不要有釦子或拉鍊，多數的成人患

者可使用湯匙叉子吃飯，雖然至今仍沒有患者可獨立生活，但可學習操作簡單的家事，照護此症患者需要更多的耐心與支持，要預防避免過度肥胖與脊椎側彎。

參考資料

- OMIM : <http://omim.org/entry/105830>
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
- Genetics Home Reference :
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=angelmansyndrome>

一、病因學：

威廉斯氏症候群（Williams Syndrome；簡稱WS）是由兩位紐西蘭醫師Williams和Beuren於1961年所發表的一種染色體微小缺失（Microdeletion）之罕見疾病，所以又可稱為Williams-Beuren Syndrome（WBS），其缺失的位置在第7號染色體的7q11.23區域，造成一個或多個基因功能異常而致病，疾病的嚴重程度會依缺損片段的大小而有所不同，一般來說缺損的範圍越大，其臨床表徵會越嚴重。

這段區域涵蓋約25個以上的基因，常見的致病基因有CLIP2、ELN、GTF2I、GTF2IRD1、LIMK1及NCF1，其中彈力蛋白基因（Elastin；ELN）的缺失，與患者的心血管疾病、結締組織異常、特殊的面部表徵等臨床症狀有關；另有研究發現，CLIP2、GTF2I、GTF2IRD1及LIMK1基因與認知、語言、視覺空間認知等有相關性，GTF2IRD1基因之缺失也可能和特殊的臉部表徵有關，但仍處於研究階段，其中的關聯性尚為獲得證實；NCF1則可能和患者高血壓的症狀有關。

二、發生率：

此症的發生率不分男女約為1/20,000，而挪威統計的發生率較高，約為1/7,500。

三、遺傳模式：

為體染色體顯性遺傳，患者的下一代有50%機率罹患此症，但是患者大多為偶

發性個案，而非經由父母遺傳所致。

四、臨床表徵：

茲將患者常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
先天性心臟病	<ul style="list-style-type: none"> • 因彈力蛋白 (Elastin) 基因的缺損使結締組織異常，患者會有血管狹窄的現象，以主動脈瓣狹窄最為典型，有些會合併肺動脈或其他血管的狹窄。 • 狹窄的程度從輕度或重度，聽診時可聽到收縮期的心雜音。 • 若發生腎動脈狹窄可能會引發高血壓 • 血管狹窄的狀況可能會隨時間而不同，所以應定期至小兒心臟科追蹤。
頭臉部	<ul style="list-style-type: none"> • 臉部特殊表徵：眼皮腫（泡泡眼）、眼內眦贅皮、鼻尖朝上、人中長、寬額、短鼻、嘴寬、厚唇、小下巴等。 • 牙齒：牙齒小、牙縫大、排列不整齊、咬合差。 • 眼睛：斜視、遠視、星狀虹膜。 • 耳朵：患者對某些頻率的聲音敏感，甚至會感到刺耳或痛苦，患者也較易罹患中耳炎，有時會影響聽力。
結締組織異常	<ul style="list-style-type: none"> • 聲音嘶啞 • 腹股溝或臍疝氣的機率較高、腸和膀胱憩室。 • 關節較鬆、皮膚鬆軟。

影響的層面	臨床表徵
消化系統	<ul style="list-style-type: none"> • 嬰兒期吸吮力弱、吞嚥不協調、餵食困難、容易嘔吐、便秘及腹絞痛。 • 腹絞痛可能會持續到4~10月大時，才會逐漸改善，10%~15%的患者有直腸脫垂現象。
內分泌系統	<ul style="list-style-type: none"> • 嬰兒期高血鈣，會隨年齡增長而改善。 • 甲狀腺功能低下、50%的患者有提早發育的情形。 • 葡萄糖耐受性低，成人患者可能會合併糖尿病的發生。 • 青春期中較一般人提早 • 身材矮小
發展與認知	<ul style="list-style-type: none"> • 智能障礙：大部份患者的智力與學習會有障礙，包括過動、心智及運動發展遲緩等，但語言能力還不錯。 • 發展遲緩：大部份患者出生體重較輕，體重與身高發育較為緩慢。
人格特質	<ul style="list-style-type: none"> • 過於友善、善與人親近、不怕和陌生人互動、外向、社交能力佳。 • 容易焦慮、注意力不集中。
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 腎臟結構異常、結石或腎功能障礙。

五、診斷：

此症除了可利用臨床表現來診斷外，在分子診斷方面，可利用螢光原位雜交法（Fluorescent in Situ Hybridization；FISH）、MLPA（Multiplex Ligation-

Dependent Probe Amplification) 來檢測有無染色體的缺失，約有99%的患者可藉此獲得診斷。

六、治療：

由於患者合併的臨床表現很多，所以需視情況定期至心臟科、腎臟科、復健科、牙科、眼科等追蹤或治療。患者需避免食用額外的鈣片與維生素D，以預防高血鈣現象發生，也需請小兒心臟科醫師定期評估，適時接受心導管檢查或藥物治療，或視患者的狀況進行外科手術；其他關於行為、發展的問題可接受早期療育、特殊教育或感覺統合等治療。

七、預後：

患者大多可學習自我照護的能力，並完成初中級的學業，甚至從事簡單性的工作，生命期則視臨床表現的嚴重程度而定，特別是心臟方面的問題影響較大，若患者的器官病變較輕微，生命期可近於常人。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/194050>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=williamssyndrome>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>

一、病因學：

狄喬治氏症候群（DiGeorge Syndrome；簡稱DGS）又稱為CATCH22或22q11.2 缺失症候群（22q11.2 Deletion Syndrome），此症是因為第22號染色體長臂的22q11.2位置發生缺失（Deletion）所致，由於患者常合併有心臟缺損（Cardiac defects）、臉部的特殊表徵（Abnormal facies）、胸腺發育不全（Thymic hypoplasia）、顎裂（Cleft palate）和血鈣低下（Hypocalcemia）等症狀，所以又稱為CATCH22症候群（CATCH22 Syndrome）。

二、發生率：

此症是較常見的染色體微小缺失疾病，具全球性的統計，其發生率約為1/4,000~1/6,000，但實際的發生率應該更高，因為有許多症狀較輕微的患者尚未被診斷。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，但約有93%的患者是因偶發性突變所致，另外7%的患者則是遺傳自父母，若父母的染色體檢查為正常，除非是鑲嵌型的生殖細胞突變，否則患者手足之罹病率是很低的，若父母任一方亦帶有此染色體的缺失，則下一胎的罹病率約為50%。

四、臨床表徵：

茲將此症常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
臉部表徵	<ul style="list-style-type: none"> • 明顯的鼻及鼻樑基部寬大、人中短、上唇薄、耳廓異常、外耳小且有凹窩、眼距寬等。 • 85%的患者有顎裂、且常見叉型懸庸垂及聽力障礙。
心血管系統	<ul style="list-style-type: none"> • 主要是錐幹心臟缺陷（Conotruncal cardiac defect），包括心室中隔缺損、右側動脈弓、法洛氏四重症、動脈幹、主動脈阻斷或肺動脈發育不良。 • 85%的患者有多重的心臟異常，最常見的是B型主動脈阻斷及動脈幹異常。
內分泌系統	<ul style="list-style-type: none"> • 甲狀腺低下、因副甲狀腺低下所造成的血鈣低下。
免疫系統	<ul style="list-style-type: none"> • 大多數患者仍有部分的胸腺發育。 • 若胸腺完全未發育的患者，其T細胞會嚴重缺乏，易引起伺機性感染（如黴菌、肺孢囊蟲），輸血時也會引起移植對抗宿主疾病（Graft versus host disease）。
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 通常出生體重正常，但之後的體重成長狀況不佳。 • 33%身材矮小 • 50%有輕度至中度的智能障礙 • 63%手指細長 • 70%-80%有肌肉張力不全 • 100%有學習障礙 • 在青少年期後可能有10%-20%的患者罹患精神病，少數合併有腎臟、泌尿道或生殖器異常。

五、診斷：

83%的患者在新生兒時期就可被診斷出來，最常以心臟方面的異常來表現，並且有1/3的患童會以痙攣為第一個表現的症狀。分子診斷方面，可利用螢光原位雜交法（Fluorescent in Situ Hybridization；FISH）和MLPA（Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification）來檢測有無第22號染色體22q11.2位置的缺失，90%的患者可藉此被診斷，若患者的父母任一方也帶有此缺陷，可依此做為產前診斷的依據。除了第22對染色體之外，目前已知在第10號染色體10p附近、第18號的18q21.33位置或其他染色體的微小缺失亦會造成與此症類似的臨床症狀。

六、治療：

茲將此症之治療方式整理如下表：

面向	治療方式	
	完全狄喬治症候群	部分狄喬治症候群
免疫方面	由於T細胞的數量相當低，需積極治療，可藉由骨髓移植、胸腺素注射，週邊血液單核球移植及胸腺移植仍在試驗階段。	T細胞和B細胞的數目與功能於初期會偏低，但隨著年紀增長，其功能和數目會增加，故感染的機率會下降。患者可接受疫苗接種，但不建議使用活菌疫苗。
內分泌方面	60%的患者在新生兒時期會出現低血鈣，但大多是暫時的，約在1歲以內會恢復。	

面向	治療方式
心臟方面	動脈幹的處理必須以開刀矯正，否則出生後1年內的死亡率高達85%。
其他	輸血時需使用照射過的血漿製品，以免引起移植物對抗宿主疾病（Graft versus host disease）；另外患者可能有學習遲緩及智能障礙，所以早期療育相當重要，且需儘早檢查聽力並評估其語言發展。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/188400>
- Genetics Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=22q112deletionsyndrome>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>

第十八章 18

其他分類或不明原因



01

早老症

Hutchinson Gilford Progeria Syndrome (HGPS)

一、病因學：

早老症（Hutchinson Gilford Progeria Syndrome；簡稱HGPS）最早於1886年被發現，此症患者在兒童時期會有提早老化的現象發生，目前已知LMNA（Lamin A）基因之突變為致病的主因，LMNA是支持核膜的結構蛋白質，因此患者的細胞核核膜會有異常的現象，除早老症外，LMNA基因之突變也和一些疾病如Charcot Marie Tooth Disease等有關。

二、發生率：

此症之發生率約為1/4,000,000~1/8,000,000，所有種族罹患此病之機率皆相同，男女患病比率約為 1.5：1。

三、遺傳模式：

早老症為體染色體顯性遺傳，致病的LMNA 基因位於第1號染色體的1q21.2位置，但是患者幾乎都是因為偶發性突變而致病，並非由父母遺傳而得。

四、臨床表徵：

患者在出生時看似正常，但約6-12個月大時會開始出現衰老的症狀或其他表徵，例如腕部及近端肢體出現有硬皮性變化、皮膚變得較薄且較無彈性、皮下脂肪會大量減少、齒列擁擠、頭髮及眼睫毛會逐漸掉落，最後甚至會禿頭、青筋突

出等；此外，患者的頭部感覺上相對較大、鼻子成鈎型而突出、下顎狹小，使的臉部呈鳥型臉。一些老年疾病可在約5歲左右的患童身上看到，例如高血壓、骨質疏鬆症，甚至中風等，另外，患童的心智年齡大多為正常，甚至有一些美國的科學家指出，患童經常會表現過人的智力。

五、診斷：

（一）臨床表徵：

患者的外觀和生長紀錄是相當重要的診斷依據，患童除了有生長遲緩的問題外，有助於診斷的表徵還有：

1. 典型的鳥型頭，且為禿頭。
2. 身材矮小，體重不足。
3. 四肢瘦且關節變得明顯
4. 皮下脂肪減少
5. 梨狀胸（Pear-shaped thorax），且鎖骨短。
6. 青筋突出

（二）檢驗方法：

1. 臨床實驗室檢查：尿中的玻尿酸值會增加，血中脂肪值常會不正常，但這些檢查對於診斷的幫助不大。
2. X光檢查：患童約1-2歲時即會發現頭顱骨、胸部、長骨及指骨會發生變化，另外會有骨質疏鬆，和軟組織缺少的現象。

3. **基因突變分析：**可利用LMNA基因的突變分析來診斷，目前最常見的突變點位是在第11個外顯子（exon）上的G608G。

六、治療：

目前尚無專一的治療方法，此症並無特殊的飲食限制，除非是體內脂肪含量異常時，才需要在飲食上做調整或以運動控制，另外，建議患童在心血管或神經系統功能退化前，可進行適量的身體運動。在藥物的使用劑量上，需以患童的體重為用藥依據而非其年紀，當鬱血性心衰竭狀況發生時，可使用常規的抗充血性治療（Anticongestive therapy）；齒列擁擠的現象若太嚴重，可利用拔牙來治療，髌骨脫臼時，若可避免手術治療，應盡量以物理治療或輔具來治療；此外，患者應定期以心臟超音波、心電圖、X光檢查、血脂檢測等監控其病況發展，以適時給予確切的治療。由於患者的智能不受影響，可與同齡的孩子一樣正常上學，患者的心智年齡也正常，甚至比同齡的孩子早熟，情緒表達亦為正常，因此需要更多的心理支持以協助患者有正常的社交互動。

七、預後：

患者的存活年齡約為8-21歲，平均存活年齡為13歲，75%的患者常在10-20歲時因心血管疾病而死亡，且大多是心肌梗塞或鬱血性心衰竭，全世界目前有一位活到26歲的患者被報導。

參考資料

- OMIM : <http://omim.org/entry/176670>
- Genetics Home Reference :
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=hutchinsongilfordprogeriasyndrome>
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/>
- Collins, F.S. et al. Recurrent de novo point mutations in Lamin A cause Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Nature, 422 :10.1038 (2003) .
- De Sandre-Giovannoli, A., Cau, P. , Navarro, C., Boccaccio, I. & Levy, N. Lamin A Truncation in Hutchinson-Gilford Progeria. Science (2003)

一、病因學：

柯凱因氏症候群（Cockayne Syndrome）與早老症（Progeria）一樣都是極為罕見的早老性疾病，只是柯凱因氏症候群的病情更加嚴重，患者的智能會受到傷害，故此症又稱為「類早老症」或「類早衰症」。患者在6-12個月大時，其生長和發育是十分正常的，但之後其身高、體重及頭圍會遠小於正常平均值的5%以下；臨床上常見的表徵為極瘦弱的侏儒症（Cachectic dwarfism）、皮膚變薄及毛髮稀少、眼睛凹陷（Sunken-eyes）、弓身站立的姿勢等；病理檢查可發現，患者的中樞與週邊神經發生去髓鞘作用，患者有腦皮質與基底核的微血管週邊鈣化，有時在大腦皮質與小腦也會有嚴重的神經元喪失，這些都符合老化的生理變化。

正常情況下，細胞內的基因會受到藥物、自由基、紫外線、輻射線等傷害而產生缺損，但細胞內的基因修補系統會自動開啟，進行缺損處的修復工作，使基因恢復正常功能；此症即因這些修補DNA的相關酵素發生缺陷，使DNA的損傷持續累積，最終造成早期細胞凋亡而致病。

相關的致病基因有ERCC8和ERCC6，分別會造成A型柯凱因氏症候群（Cockayne Syndrome type A；CSA）和B型柯凱因氏症候群（Cockayne Syndrome type B；CSB），A型柯凱因氏症候群約佔患者的25%，B型柯凱因氏症候群約佔患者的75%；除此之外，此症有另一罕見的類型，和著色性乾皮症（Xeroderma

Pigmentosa) 之表現有重疊性，稱為合併著色性乾皮症之柯凱因氏症候群 (Xeroderma Pigmentosa-Cockayne Syndrome; XP-CS)，著色性乾皮症是另一種DNA修復功能發生缺陷的疾病，症狀較CSA和CSB輕微。

二、發生率：

此症之發生率約為1/100,000，但國內的發生率目前未明。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體隱性遺傳，造成A型柯凱因氏症候群的ERCC8基因位於第5號染色體上的5q12位置；造成B型柯凱因氏症候群的ERCC6基因則位於第10號染色體上的10q11位置，患者的手足約有25%之機率罹病。

四、臨床表徵：

患者出生時完全正常，在2-3歲前除了稍為瘦小之外，發育及發展幾乎都像個正常的兒童，但是之後的生長發育會開始遲緩下來，很多原本已學會的能力和動作、語言等會逐漸退化，甚至完全喪失。患童會慢慢消瘦、眼窩深陷、頭髮稀疏、頭顱不再長大且腦部常會出現鈣化斑；鼻子小而尖、耳朵顯得很大、兩頰皮膚常因對光敏感而呈現紅斑，嚴重時還會脫皮、眼角膜混濁、牙齒參差不齊且蛀牙的情形嚴重、身材矮小，再加上關節攣縮變形，所以外觀像小老人。

患者會有重度智障，且聽力會越來越差，視覺會逐漸喪失，咀嚼、吞嚥能力也會慢慢消失，終至需仰賴鼻胃管餵食，還常會嗆到，偶而會因此導致吸入性肺

炎，患者的運動協調功能也會日漸退化，走路的步履愈趨不穩，最終將喪失行走的能力。另將不同分型的柯凱因氏症候群簡單整理如下表：

分型	A型柯凱因氏症候群 (CSA)	B型柯凱因氏症候群 (CSB)	合併著色性乾皮症之柯凱因氏症候群 (XP-CS)
嚴重程度	典型	較嚴重	較輕微
發病時間	出生時即發病	多於兒童期早期	多於兒童期晚期
症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 嬰兒期（1歲前）會出現生長遲緩，在體重方面受到的影響較身高來得多，導致極瘦弱的侏儒症。 • 視網膜出現胡椒鹽樣變化的視網膜色素沈著。 	<ul style="list-style-type: none"> • 患者出生後會有生長遲緩的現象，且出生後的神經發展緩慢或幾乎沒有，在膝蓋、脊椎等處有多發性關節攣縮症的情形。 • 白內障或其他眼睛結構的異常，如小眼症（Microphthalmos）、小角（Microcornea）、虹膜發育不良（Iris hypoplasia）。 	<ul style="list-style-type: none"> • XP-CS較晚發病，患者臉上有斑點，易罹患皮膚癌。 • 有柯凱因氏症候群的典型特徵，如身材矮小、智能遲緩、痙攣等。 • 此型患者不會有骨骼方面的病變、柯凱因氏症候群的典型臉部表徵或神經系統的去髓鞘和鈣化現象。

五、診斷：

在診斷方面，此症常藉DNA修復測試（DNA repair assay）來診斷，先培養患者的皮膚纖維芽細胞，再讓細胞接受紫外光照射，以觀察其復原的能力，與正常

人的細胞相較，患者的細胞復原能力明顯地較差；此法亦可用於產前診斷，抽取羊水細胞培養後，再與正常的羊水細胞比較其修復能力。除此之外，也可以透過 ERCC6 和 ERCC8 之基因序列分析來檢測有無致病的突變發生，ERCC6 的檢出率大於 95%，ERCC8 之檢出率則約為 70%。

六、治療：

目前的治療仍以症狀治療為主，物理治療可協助患者預防肢體攣縮的情形，飲食方面並沒有特殊的限制，若患者有餵食困難的狀況，可利用鼻胃管幫助進食，避免營養不良。若是有聽力、白內障或牙齒方面的問題則依照一般人治療的方式即可，此外，患者應避免陽光曝曬與做好防曬。定期監控的部份，建議每年應做一次全身性評估，以及早處理高血壓、腎臟或肝臟衰竭、視力聽力減退等併發症。

七、預後：

患者大多於青少年早期即死亡，但有些患者可存活至成年早期，患者的平均存活年齡為 12 歲，肺炎或其他呼吸道感染常為致死的原因。

參考資料

- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=cockaynesyndrome>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/>

一、病因學：

1982年Stankler等人發表一新生兒期死亡的手足案例，這兩名個案在出生後出現不明原因的嚴重腹瀉，外觀有低位耳、平鼻樑（Flat nasal bridge）及一頭像羊毛一樣捲曲且易斷的黑髮。死後的病理解剖發現有肝纖維化、血鐵質沉積症（Hemochromatosis）及胰臟小島細胞增生（Islet cell hyperplasia）等病徵，因此推論這兩位手足罹患了一種疑似為體染色體隱性遺傳的遺傳疾病，但當時並未予以確切的命名。

1997年，Verloes等人描述了另一對表現類似上述病徵的手足案例，這兩名個案在產前檢查即發現子宮內生長遲滯、羊水過多及胎盤增生等情形，出生後在外觀上表現出眼距過寬（Hypertelorism）、上翹鼻（Upturned noses）、低位耳及異常髮質等特徵，並出現即使禁食也無法緩解的嚴重腹瀉，及肝功能的異常；而後兩人於6個月大左右死亡，經解剖發現多處內臟鐵質沉積。由於患者在臨床上可發現到特殊髮質、肝功能異常及嚴重腹瀉等症狀，Verloes等人便將此症稱為髮-肝-腸症候群（Tricho-Hepato-Enteric Syndrome）。

此症的致病機轉尚未被完全瞭解，主要根據臨床案例的相關研究，以了解其臨床表徵和遺傳模式。

二、發生率：

此症之發生率極低，目前未有全球的發生率統計，僅有零星的案例報告。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，父母若為帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但其下一代不分男女，每一胎有25%的機率生下患者，50%的機率是跟父母一樣的帶因者，25%的機率正常。

四、臨床表徵：

患者的主要症狀為肢體皮膚的異常，患部的病理組織切片，可發現有表皮棘細胞層、角質層、粒狀層的增厚，另有輕微的基底層發育障礙，而汗腺可能有體積倍增的現象。茲將常見的臨床表徵整理如下：

影響的層面	臨床表徵
腸胃道	<ul style="list-style-type: none"> • 嚴重腹瀉 • 肝功能異常 • 肝纖維化 • 肝臟的鐵質沉著 (Hepatic hemosiderosis) • 胰臟小島細胞增生

影響的層面	臨床表徵
外觀	<ul style="list-style-type: none"> • 大耳朵 • 大嘴巴 • 低位耳 • 平鼻樑
頭髮	<ul style="list-style-type: none"> • 毛茸茸的頭髮 (Woolly hair) • 易碎的髮質 (Trichorrhexis blastysis)
生長發育	<ul style="list-style-type: none"> • 出生體重低於正常值 • 易於嬰幼兒時期死亡
實驗室數值	<ul style="list-style-type: none"> • 在顯微鏡掃描的圖像上，可發現患者糾結頭髮的凸面 (Convex surface) 呈現細絲的抽芽狀 (Buds)，頭髮中的胱胺酸含量偏低，及多種胺基酸數值異常。

五、診斷：

生理檢查為目前主要的診斷方式，有賴於遺傳專科醫師根據患者的臨床表徵作判斷，在血液檢測方面，患者肝功能的檢查結果可能上升，並可能因長期腹瀉造成電解質的失衡。若分析患者的頭髮，可發現其髮中的胺基酸含量異常，但此結果需再與緬克斯症候群 (Menkes Disease) 及精胺丁二酸酵素缺乏症 (Argininosuccinic Aciduria) 等症作一鑑別診斷；此外可經肝臟切片，以檢查肝臟發生纖維化及鐵質沉積等病變的程度。

六、治療：

目前無有效的治療方式，主要視患者的症狀，提供支持性的療法，當出現嚴重腹瀉時，需經靜脈營養注射以提供身體足夠的養分。

七、預後：

此症的預後不佳，患者因長期腹瀉易造成腸絨毛萎縮及營養失調，加上肝臟及腎臟功能的惡化，容易於幼年時死亡，由於此症為體染色體隱性遺傳，父母若為帶因者，其每一胎不分男女會有25%的機率為患者，而遺傳諮詢的適時介入，將可協助家屬了解疾病病程、遺傳模式及再發率，以減輕面對疾病的壓力及焦慮。

Barabino於2004年提出一例存活至17歲的案例報告，該患者於出生15天時即出現嚴重腹瀉，之後予以腸道外的營養注射及支持性治療，使患者不致於像同樣罹病的姐姐一樣於幼年過世，雖然仍有間歇性腹瀉、發展遲緩及容易感染等問題，但智能受損的情形並不嚴重，若能提供適當的教育，將能改善患者的生活品質。

參考資料

- Fabre A et al. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepato-enteric syndrome: Two names for the same disorder. Am J of Med Genet Part A. 2007 ; 143A (6) 584-588.

- Verloes A, Lombet J, Lambert Y, Tricho-Hepato-Enteric syndrome: further delineation of a distinct syndrome with neonatal hemochromatosis phenotype, intractable diarrhea, and hair anomalies. Am J Med Genet 1997 ; 68:391-395.
- OMIM : <http://omim.org/entry/222470>

一、病因學：

成人型早老症（Werner Syndrome；簡稱WS）是一種罕見的遺傳性疾病，患者在童年時的外觀與常人無異，但青春期或成人早期後，身體各處器官會開始迅速老化，並伴隨有各類老年性疾病。目前已知的致病基因為WRN，此基因的產物為WRN protein，是一種DNA解螺旋酵素（DNA helicase），與DNA的維持、修復有關，也會在細胞分裂時協助DNA的複製。

二、發生率：

此症在美國的發生率約為1/200,000，在日本的發生率較高，約為1/20,000~1/40,000，目前尚未有國內的統計資料。

三、遺傳模式：

成人型早老症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，與疾病相關的WRN基因位於第8號染色體上的8p11.2-p12位置，患者的父母各帶有一個突變基因，他們所生的子女有25%的機率會罹患此症。

四、臨床表徵：

患者在童年時看似正常，但在10歲左右會慢慢出現生長遲緩的症狀；在20歲之後，會開始出現頭髮灰白、禿頭、皮膚硬化等現象；30多歲時，患者可能會有

白內障、第二型糖尿病、性徵發育不完全、皮膚潰爛和骨質疏鬆症等疾病。患者會有不同程度的動脈硬化性疾病出現，其中最嚴重的為心臟冠狀動脈硬化，患者常在40~50歲時因為心肌梗塞或癌症而死亡。

患者最常罹患的癌症為罕見的肌肉瘤，骨質疏鬆症則好發於長骨，在手指尾端的關節會有骨頭損傷的現象，腳踝則易發生慢性潰瘍，這些皆為此症的典型特徵；在腦部方面，患者雖可能發生動脈硬化，但似乎不會有罹患阿茲海默症的可能。

五、診斷：

在診斷方面，目前仍以臨床表徵為主，茲將常見的診斷依據整理如下：

主要特徵	
<ul style="list-style-type: none"> • 白內障 • 典型的皮膚病症：皮膚薄、潰爛、角質化、區域性的皮下組織萎縮。 • 頭型像鳥頭 • 身材矮小 • 遺傳性疾病：WRN基因突變，為診斷此症主要的參考依據。 • 頭髮灰白或稀疏 • 24小時尿中玻尿酸值增加 	
次要特徵	
<ul style="list-style-type: none"> • 第二型糖尿病 • 性徵發育不完全 • 骨質疏鬆症 • 軟組織鈣化 	<ul style="list-style-type: none"> • 動脈硬化 • 聲音音調高亢 • 硬皮化皮膚

分子診斷方面，關於WRN基因的序列分析等檢查，目前尚處於研究階段，其檢出率約為90%。

六、治療：

目前尚無根治的方法，僅能就症狀來治療，皮膚的潰爛應給予積極性的治療，第二型糖尿病可利用降血糖藥物如Pioglitazone來治療，並每年定期追蹤一次；若血脂有異常升高的狀況，可使用降血脂藥物，建議患者應避免抽煙、控制體重和適量的運動，以避免粥狀動脈硬化的發生；白內障可藉手術來治療，除此之外，患者需長期於門診追蹤，以適時偵測及治療惡性腫瘤。家族中若有此症之患者，應進行家族遺傳諮詢，若已找到患者的突變點位，可藉此作為其他家族成員或產前診斷的依據。

參考資料

- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=wernersyndrome>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1514/>
- OMIM：<http://omim.org/entry/277700>

一、病因學：

遺傳性出血性血管擴張症（Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia；簡稱HHT）是一種盛行於歐洲的遺傳性疾病，是因為一些與血管生成、修補相關的基因異常而致病，所以會造成各種黏膜、內臟血管的病變與出血。

目前已知的幾個致病基因乃與TGF- β /BMP（Transforming Growth Factor-beta / Bone Morphogenic Protein）相關的訊息傳遞路徑有關，當中包括ENG、ALK1和SMAD4。ENG的基因產物為Endoglin，Endoglin是一種TGF- β 的受器，若缺少Endoglin時，血管的修補與新生就會產生問題，此基因突變會造成遺傳性出血性血管擴張症第一型（HHT1）；ALK1（Activin-Like Kinase）也是一種細胞膜上的受器，此突變與微血管擴張和流鼻血有關，是遺傳性出血性血管擴張症第二型（HHT2）的致病基因；SMAD4則參與胞內的訊息傳遞路徑，其突變會導致合併有年輕型瘻肉的遺傳性出血性血管擴張症（Juvenile Polyposis HHT）。

二、發生率：

此症的發生率較難統計，因為患者的臨床表現具多樣性，可從典型的表徵到正常人也會發生的現象如流鼻血等，目前對其發生率的統計約為1/5,000~1/10,000，此症大多發生在白種人，亞洲人種較為罕見，臺灣應屬於低盛行率區域。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體顯性遺傳，致病的ENG基因位於第9號染色體的9q34位置；ALK1基因位於第12號染色體的12q11-q14位置；SMAD4基因則位於第18號染色體上的18q21.1位置。患者的子女不分性別，有50%的機率會罹患此症。

四、臨床表徵：

茲將此症常見的臨床表徵整理下：

最先被侵犯的部位	臨床表徵	
鼻子	10歲	<ul style="list-style-type: none"> • 50%的患者會開始出現鼻出血
	30歲	<ul style="list-style-type: none"> • 93%的患者會有經常性的鼻出血 • 25%會隨年齡病情逐漸加重 • 45%維持不變 • 30%的患者鼻出血漸漸緩解
腦部	<p>8%~41% 有腦部血管病變，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 毛細血管擴張（Telangiectasia） • 動脈瘤（Aneurysm） • 腦部動靜脈畸型（Cerebral arteriovenous malformation） • 會造成患者有頭痛、癲癇、昏迷等神經缺損症狀 	
肺臟	<ul style="list-style-type: none"> • 30%有肺部的動靜脈畸型，並有70%出現於下肺部。 • 動靜脈畸型會造成患者低血氧、呼吸困難、發紺、紅血球增多症等狀況。 	
胃與腸道	<ul style="list-style-type: none"> • 25%有中度至重度的胃腸道出血，約50%的患者需接受輸血。 	

五、診斷：

此症的篩檢與診斷，除了目視可見的毛細血管擴張外，內臟深處的血管病灶則需經電腦斷層掃描、核磁共振攝影術及內視鏡才能發現，茲將相關的臨床診斷依據整理如下表：

依據Curacao criteria之診斷標準	
項目	內容
1.鼻出血	自發性、反覆性流鼻血
2.毛細血管擴張	出現部位：唇、口腔黏膜、手指、鼻部
3.內臟病灶	<ul style="list-style-type: none"> • 腸胃道毛細血管擴張 • 肺部動靜脈畸形 • 肝臟動靜脈畸形 • 腦部動靜脈畸形 • 脊髓動靜脈畸形
4.有家族病史	
診斷標準： <ul style="list-style-type: none"> • 確定診斷：三項症狀（含）以上 • 疑似診斷：兩項症狀（含）以上 • 不符診斷：少於兩項症狀 	

在分子診斷方面，目前可藉ENG、ALK1和SMAD4基因的序列分析或檢測缺失的有無，診斷出80%-85%的患者。

六、治療：

患者因長期且嚴重的鼻出血會導致貧血，約10%~30%需長期以輸血治療，流鼻血的處置，則須視患者的狀況而定，簡單的可藉鼻填塞、雷射燒灼止血，若過於嚴重者，可能需以動脈結紮術治療；雖然鼻中隔上皮整形手術（Septodermoplasty）無法根治鼻出血，但75%的患者可因此降低發作頻率達數年之久，若以雷射燒灼止血配合頰黏膜鼻中膈整形手術，緩解效果會更好。

內科的處理方式有口服或注射Estrogen、Progesterone等藥物，誘導鼻黏膜細胞扁平化，增加對外力的抵抗度，但對於男性患者會有性慾減退、睪丸萎縮、男性女乳症等副作用。肺部的動靜脈畸形與腦部血管瘤，可利用血管攝影栓塞術將病灶處的血管栓塞，對於腦部深處不易處理的血管瘤，可採用腦部立體定位術來治療。

七、預後：

此症的致死率約為10%，一旦發現此病例，除了患者需定期監控與治療外，其他家族成員也應接受長期追蹤，以期使此症能獲得完整的醫療監測與照護。

參考資料

- Genetics Home Reference：

<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=hereditaryhemorrhagictelangiectasia>

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
- OMIM : [HHT1 http://omim.org/entry/187300](http://omim.org/entry/187300)

Index

病名索引

Index

1 α -Hydroxylase Deficiency 214-217

A

Aarskog-Scott Syndrome (AAS) 275-277

Achondroplasia 89-91

Acromegaly 197-199

ACTH Resistance Syndrome 210-213

Angelman Syndrome (AS) 323-328

Apert Syndrome 248-252

B

Bardet-Biedl Syndrome (BBS) 283-287

Beals Syndrome 135-138

Becker Muscular Dystrophy (BMD) 56-57

Beckwith Wiedemann Syndrome (BWS) 235-242

Blepharophimosis-Pto시스-Epicanthus Inversus Syndrome (BPES) 309-312

Bruton's Agammaglobulinemia 156-158

C

Central Core Myopathy 58-60

CHARGE Syndrome 271-274

Chronic Primary Granulomatous Disease 159-161

Cleidocranial Dysplasia 99-101

Cockayne Syndrome 342-345

Collodion Baby 15-17

Complement Component 8 Deficiency 175-178

Congenital Hyper IgE Syndrome 162-165

Congenital Ichthyosiform Erythroderma (Epidermolytic Hyperkeratosis) 22-25

Conradi-Hünermann Syndrome 117-120

Cornelia de Lange Syndrome (CDLS) 263-266

Crouzon Syndrome 253-256

D

<i>DiGeorge Syndrome</i>	333-336
<i>Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)</i>	52-55
<i>Dyskeratosis Congenita (DKC)</i>	42-46

E

<i>Ectodermal Dysplasias (ED)</i>	10-14
<i>Ehlers Danlos Syndrome IV</i>	131-134

F

<i>Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy</i>	78-80
<i>Familial Hyperchylomicronemia</i>	194-196
<i>Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)</i>	96-98
<i>Fragile X Syndrome</i>	267-270

H

<i>Harlequin Ichthyosis (HI)</i>	18-21
<i>Hereditary Epidermolysis Bullosa (EB)</i>	2-6
<i>Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)</i>	354-358
<i>Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)</i>	48-51
<i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i>	189-193
<i>Hutchinson Gilford Progeria Syndrome (HGPS)</i>	338-341

I

<i>Ichthyosis, Lamellar Recessive</i>	7-9
<i>Incontinentia Pigmenti (IP)</i>	26-30
<i>Infantile Systemic Hyalinosis</i>	36-37
<i>Inherited Bone Marrow Failure Syndrome-Fanconi Anemia</i>	140-145
<i>IPEX Syndrome</i>	179-182

K

<i>Kallmann Syndrome</i>	218-221
<i>Kenny-Caffey Syndrome</i>	203-206

L

<i>Laron Syndrome (Laron Dwarfism)</i>	200-202
<i>Larsen Syndrome</i>	288-290
<i>Lymphangi leiomyomatosis(LAM)</i>	243-246

M

<i>Marfan Syndrome</i>	122-126
<i>McCune Albright Syndrome</i>	102-105
<i>Meleda Disease</i>	38-41
<i>Miyoshi Myopathy</i>	72-73
<i>Multiple Pterygium Syndrome (MPS)</i>	299-303
<i>Myotonic Dystrophy</i>	68-71
<i>Myotubular Myopathy</i>	74-77

N

<i>Nemaline Rod Myopathy</i>	61-63
<i>Neurofibromatosis</i>	224-229
<i>Noonan Syndrome</i>	304-308

O

<i>Oculocutaneous Albinism (OCA)</i>	31-35
<i>Osteogenesis Imperfecta (OI)</i>	82-88
<i>Osteopetrosis</i>	92-95

P

<i>Pfeiffer Syndrome</i>	313-315
<i>Pierre Robin Syndrome (PRS)</i>	291-294

P

<i>Prader-Willi Syndrome (PWS)</i>	318-322
<i>Pseudoachondroplasia</i>	113-116
<i>Pseudohypoparathyroidism</i>	184-188

R

<i>Retinoblastoma</i>	230-234
<i>Russell Silver Syndrome (RSS)</i>	257-262

S

<i>Schwartz Jampel Syndrome (SJS)</i>	64-67
<i>Severe Combined Immunodeficiency (SCID)</i>	170-174
<i>Smith-Lemli-Opitz Syndrome</i>	278-282
<i>Split Hand / Split Foot Malformation (SHFM)</i>	110-112
<i>Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita (SEDC)</i>	106-109

T

<i>Thalassemia Major</i>	146-151
<i>Thrombasthenia</i>	152-154
<i>Treacher Collins Syndrome (TCS)</i>	295-298
<i>Tricho-Hepato-Enteric Syndrome</i>	346-350

W

<i>Waardenburg Syndrome</i>	127-130
<i>WAGR Syndrome</i> (<i>Wilms' tumor-Aniridia-Genitourinary anomalies-Mental Retardation</i>)	207-209
<i>Werner Syndrome (WS)</i>	351-353
<i>Williams Syndrome (WS)</i>	329-332
<i>Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)</i>	166-169

國家圖書館出版品預行編目資料

認識罕見疾病=An Introduction to Rare Diseases/ [財團法人罕見疾病基金會，臺大醫院基因醫學部編]. -- 臺北市：罕見疾病基金會， 民99.05-99.07

面：公分. -- (罕見疾病叢書；19-20)

ISBN 978-986-84920-3-5 (第一冊：平裝)

ISBN 978-986-84920-9-7 (第二冊：平裝)

1. 罕見疾病

417.9

98007288

認識 罕見疾病 (II)
An Introduction to Rare Diseases

出版 財團法人罕見疾病基金會
發行人 陳垣崇
地址 104 台北市長春路20號6樓
電話 02-25210717
傳真 02-25673560
網址 <http://www.tfrd.org.tw>
E-mail tfrd@tfrd.org.tw
郵政劃撥 19343551 (帳戶：財團法人罕見疾病基金會)
印刷者 唐綵文創設計事業有限公司
版次 中華民國99年12月初版
中華民國101年12月再版