罕見疾病之檢驗相關數值之簡介

台北醫學大學附設醫院小兒科
醫學遺傳 新陳代謝 內分泌科

楊晨　醫師

什麼是罕見疾病？

罹患率極低，相當少見的疾病。

- 美國：孤兒藥品法案界定，凡於美國境內罹病人數少於*二十萬*人的疾病。
- 日本：孤兒藥法界定，罹病人數少於*五萬*人的疾病。
- 台灣：『罕見疾病防治及藥物法』明訂由「罕見疾病審議委員會」認定我國法定的罕見疾病。目前以罹患率*萬分之一*以下，或治療及用藥情況特殊之疾病。

- 國內較 常見的罕見疾病：

苯酮尿症、楓糖尿症、黏多醣症、高血氨症、有機酸血症、高雪氏症、威爾森氏症、高胱胺酸症等。

認識罕見疾病-(1)

(II) 美國定義:

美國境內 < 200,000人之 affected disorders

(III) 日本定義:

(1) < 50,000人 affected disorders

(2) 且Incidence rate < 1/2000 者

(IV) 澳洲定義:

< 20000人之 affected disorders

認識罕見疾病-(2)

罕見疾病定義

(I) 我國罕見疾病之定義:

- 於民國89年8月9日正式施行之「罕見疾病防治及藥物法」有明確之定義

認識罕見疾病-(3)

(1) 指「疾病盛行率」在行政院衛生署訂定之公告標準以下 -- **1/10,000**

(2) 且經「罕見疾病及藥物審議委員會」認定者

(3) 或因情況特殊, 經行政院衛生署指定公告者

認識罕見疾病-(4)

(4) 審議認定罕見疾病原則:

以罕見，*遺傳性*，診治上困難 為優先考量

- 目前台灣已公告之罕見疾病 **153** 種

目前台灣傳統新生兒篩檢項目

- 罕見疾病必須是遺傳性的

  但遺傳性疾病≠罕見疾病

  (1) **G6PD** - deficiency蠶豆症:2-3/100

  (2) Congenital hypothyroidism **(CHT)**先天性甲狀腺功能低下症:1/3000

  (3) Phenylketouria **(PKU)**苯酮尿症:1/42,000

  (4) Homocystinuria **(HCU)**高胱胺尿症:1/250,000

  (5) Galactosemia **(GAC)**半乳糖血症:1/50,000

  (6) Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) 先天性腎上腺增生症:1/10,000

目前台灣新增新生兒篩檢項目

- 楓漿尿病
-
- 中鏈醯輔酶A去氫酶缺乏症
- 戊二酸血症第一型
- 異戊酸血症
- 甲基丙二酸血症

二代新生兒篩檢項目

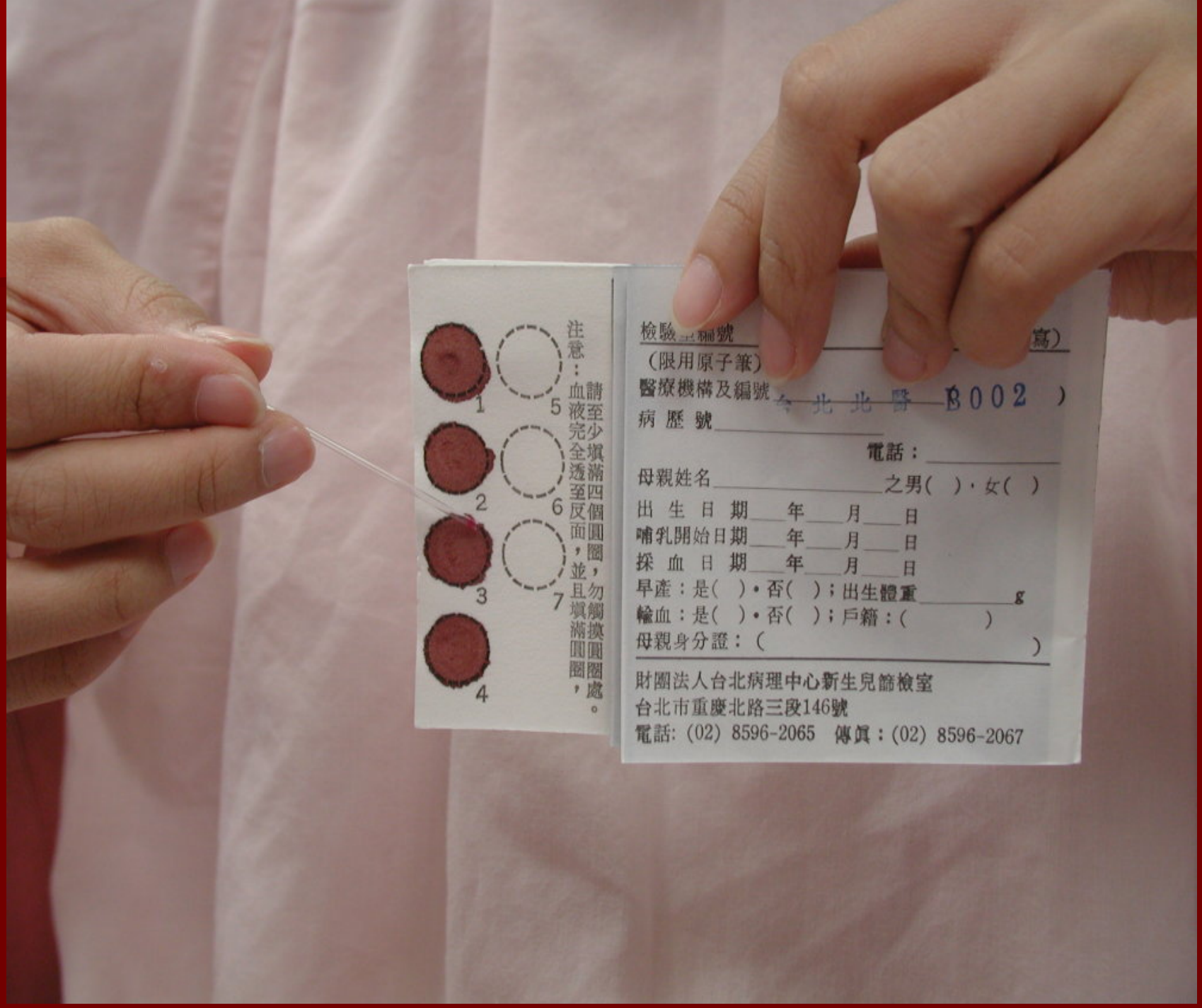
- ◎原發性Carnitine缺乏
- ◎遺傳性紫質症
- ◎多發性硬化症
- ◎威爾森氏病
- ◎非酮化高甘氨酸症
- ◎A L S
- ◎尿素循環代謝障礙
- ◎高胱胺酸尿症
- ◎高雪氏症
- ◎四氫蝶翅色質缺乏症
- ◎胰島母細胞瘤
- ◎胱胺酸病

二代新生兒篩檢項目

- ◎苯酮尿症
- ◎異戊酸血症
- ◎丙酸血症
- ◎甲基丙二酸血症
- ◎半乳糖血症
- ◎粒線體脂肪酸氧化作用缺陷
- ◎西瓜氨基酸血症
- ◎戊二酸血症
- ◎白氨酸代謝異常
- ◎楓糖漿尿症

篩檢的方法

- 篩檢的方法是在新生兒出生並進食七十二小時後，由腳跟採取少量血液作為檢體。


注意：請至少填滿四個圓圈，勿觸摸圓圈處。
血液完全透至反面，並且填滿圓圈，
1
2
3
4
5
6
7
檢驗
寫)
(限用原子筆)
醫療機構及編號 台北北醫 B002)
病歷號
電話：
母親姓名 之男( )，女( )
出生日期 年 月 日
哺乳開始日期 年 月 日
採血日期 年 月 日
早產：是( )，否( )；出生體重 g
輸血：是( )，否( )；戶籍：( )
母親身分證：( )
財團法人台北病理中心新生兒篩檢室
台北市重慶北路三段146號
電話: (02) 8596-2065 傳真：(02) 8596-2067

- 血片
- 出生滿七十二小時
- 或二十四小時後至少消化一公克蛋白質
- 出生七天內
- 病嬰在換血前留血片

篩檢結果是疑陽性時怎麼辦？

- 請不必過於緊張
- 儘速至醫院採血複檢

苯酮尿症診斷判讀

- ▼遺傳方式：體染色體隱性遺傳
- ▼偵測苯丙胺酸之數值
- ▼菌抑制法

(A) 典型苯酮尿症判讀

– 血液中苯丙胺酸之數值:> 20 mg/dl

(B) 非典型苯 酮 尿 症 判 讀

- 血液中苯丙胺酸之數值:**12-20 mg/dl**

(A) 輕度持續高苯丙胺酸血症

- 血液中苯丙胺酸之數值:**2-12 mg/dl**

- 吃不夠-→ 僞陰性
- 曾接受抗生素治療→ 僞陽性

篩檢項目	檢驗標記	單位	陰性		疑陽性	陽性
			LOW	HIGH		
苯酮尿症(PKU)	Phenylalanine	μM	8.17	<85.02	85.02 - 219	≧220
高胱胺酸尿症(HCU)	Methionine	μM		<54.12	54.12 - 109	≧110
半乳糖血症	Galactose	mg/dl		<8.0	8.0 - 14.9	≧15.0
先天性甲狀腺低能症	TSH	μU/ml		<9.0	9.0 - 39.9	≧40.0
葡萄糖六磷酸鹽去氫酶缺乏症 (G6PD)	G6PD	U/gHb		男>2.9 女>3.3		男≦2.9 女≦ 3.3
先天性腎上腺增生症	17-OHP	ng/ml		<12.0	12.0 - 25.9	≧26.0
楓漿尿症(MSUD)	Leucine	μM		<216.96	216.96 - 329	≧330
中鏈醯輔酶A去氫酶缺乏症 (MCADD)	C8 C10	μM		<0.28 <0.26	0.28 - 1.0 ≧0.26	≧1.1
戊二酸血症第一型(GAI)	C5DC	μM		<0.23	≧0.23	≧.23
異戊酸血症(IVA)	C5	μM		<0.4	0.4 - 1.0	≧1.1
甲基丙二酸血症(MMA)	C3	μM		<4.73	4.73-8.7	≧8.8

先天性腎上腺增生症（1）

▼腎上腺

▼分泌的激素：

◎腎上腺皮質素　◎留鹽激素　◎雄烯二酮

▼21-羥酵素(CYP21)基因（腎上腺皮質素、留鹽激素）

先天性腎上腺增生症（2）

▼遺傳方式：體染色體隱性遺傳

▼病因：缺乏　21-羥酶（最常見）（ 75%）

21-羥酶缺乏→內分泌系統之連鎖反應→腎上腺的增生。分泌過多雄性素，導致女嬰外生殖器男性化

▼發生率：1　/　10,000

（外陰部性別不明最常見的原因）

先天性腎上腺增生症（3）

▼症狀：（臨床上主要有三種類型 ）

◎失鹽型：（患者缺少2個CYP21基因）

嘔吐、嗜睡、腹瀉、脫水、電解質和水份的流失，休克而致死

女嬰：外陰男性化，陰蒂肥大看起來像陰莖，左右陰唇互相連結癒合在一起，像似中空的陰囊。

男嬰：陰莖肥大、色素沈著增加

先天性腎上腺增生症（4）

▼症狀：（臨床上主要有三種類型）

◎單純男性化型：（患者缺少１個CYP21基因）

女嬰：同上

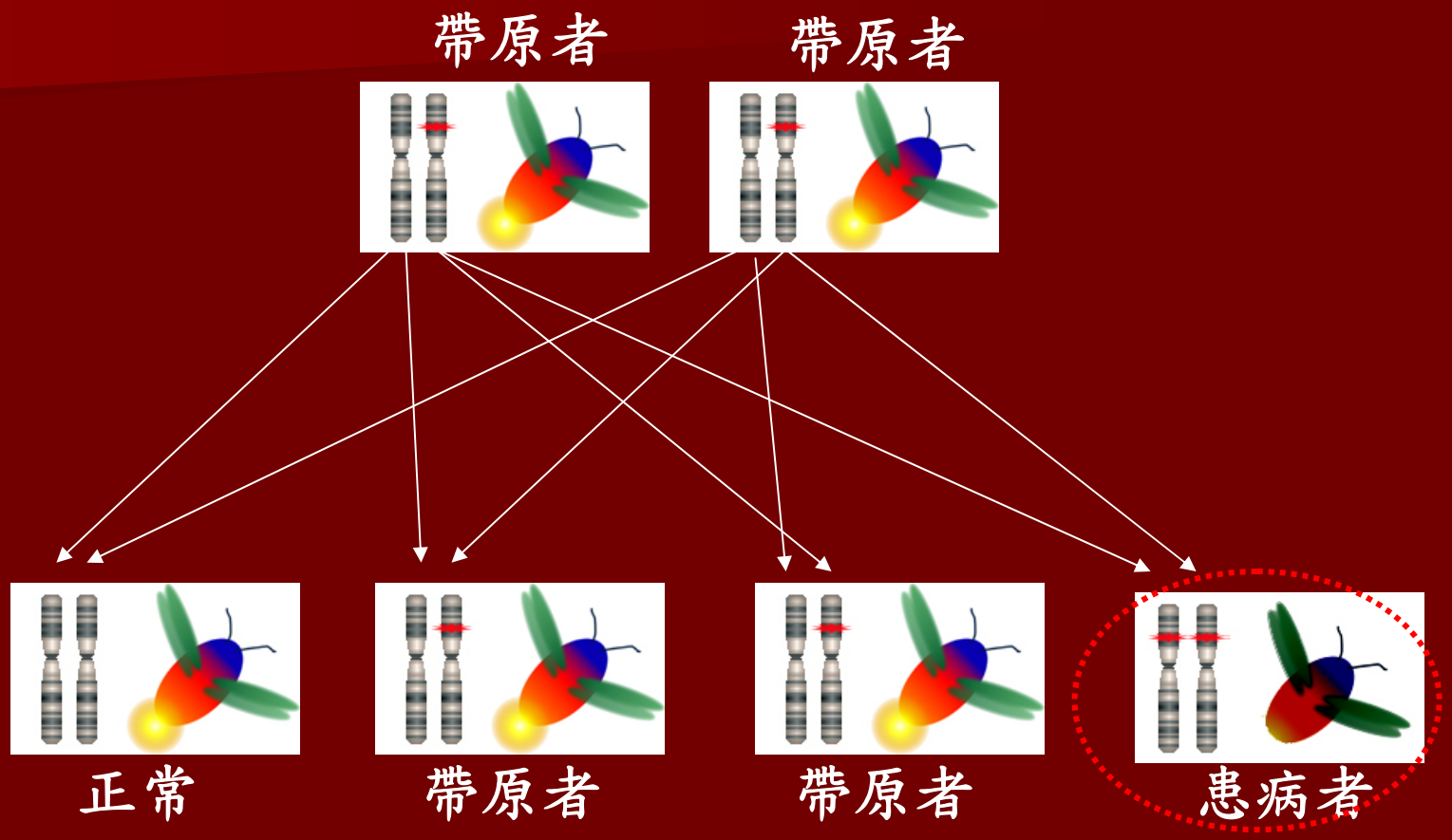
男嬰：不一定有陰莖肥大，反而是一些非特異性的胃腸症狀。如：拒食、嘔吐、急慢性下痢、脫水、成長不良。

◎晚發作型：（患者的CYP21基因缺陷最輕微）

罕見疾病之常見遺傳方式

- 體染色體隱性遺傳
- 顯性遺傳
- 性聯遺傳
- 染色體異常疾病(基因缺失)

體染色體隱性遺傳

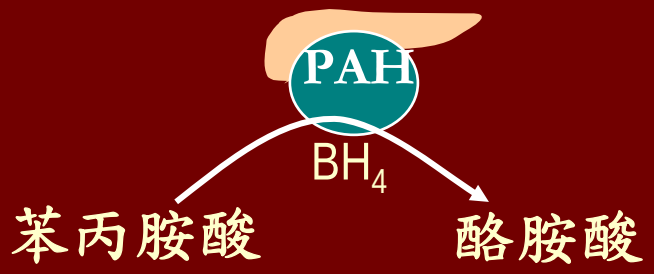


不發光的螢火蟲

隱性遺傳

先天性代謝異常疾病-胺基酸代謝異常

- 苯酮尿症 (Phenylketonuria, PKU)
  - 1984年新生兒篩檢項目之一
  - 台灣發生率為 1/44988
  - 分為食物型(classical PKU) 與藥物型(BH_4 deficiency)兩種

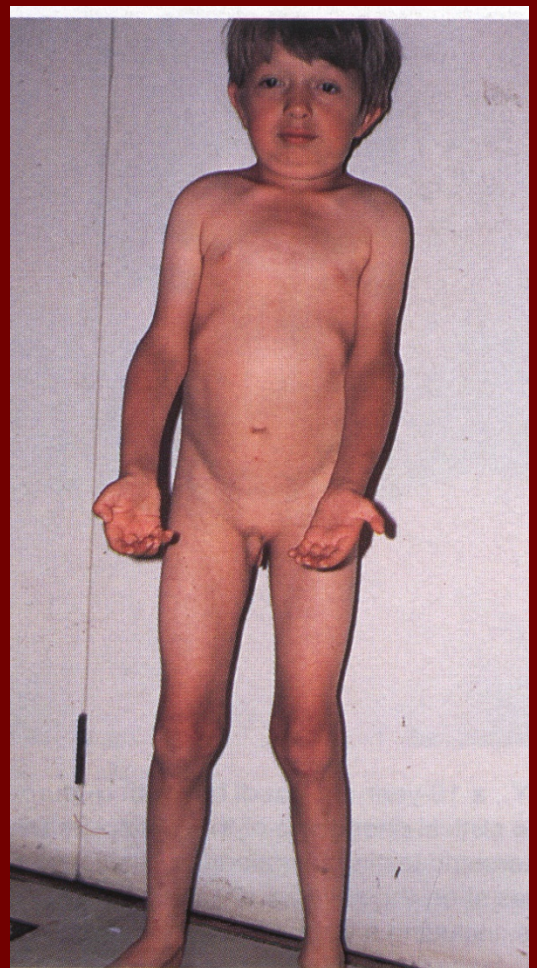


黏多醣症

MPS

MPS

MPS



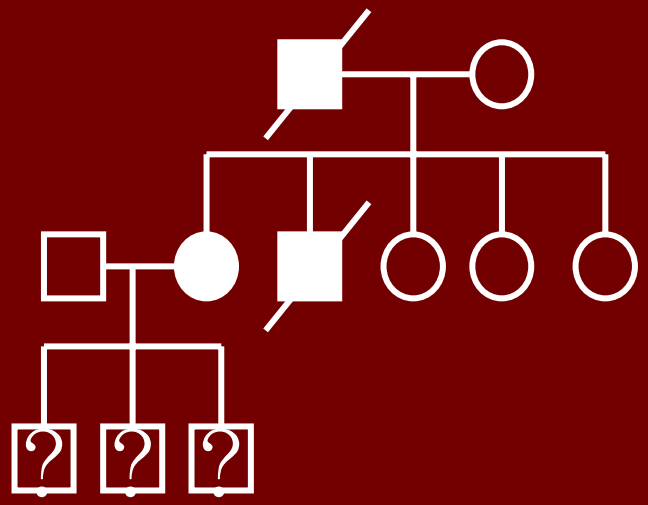
顯性遺傳

- 亨丁頓舞蹈症 (Huntington Disease)

  在黑暗中漫舞

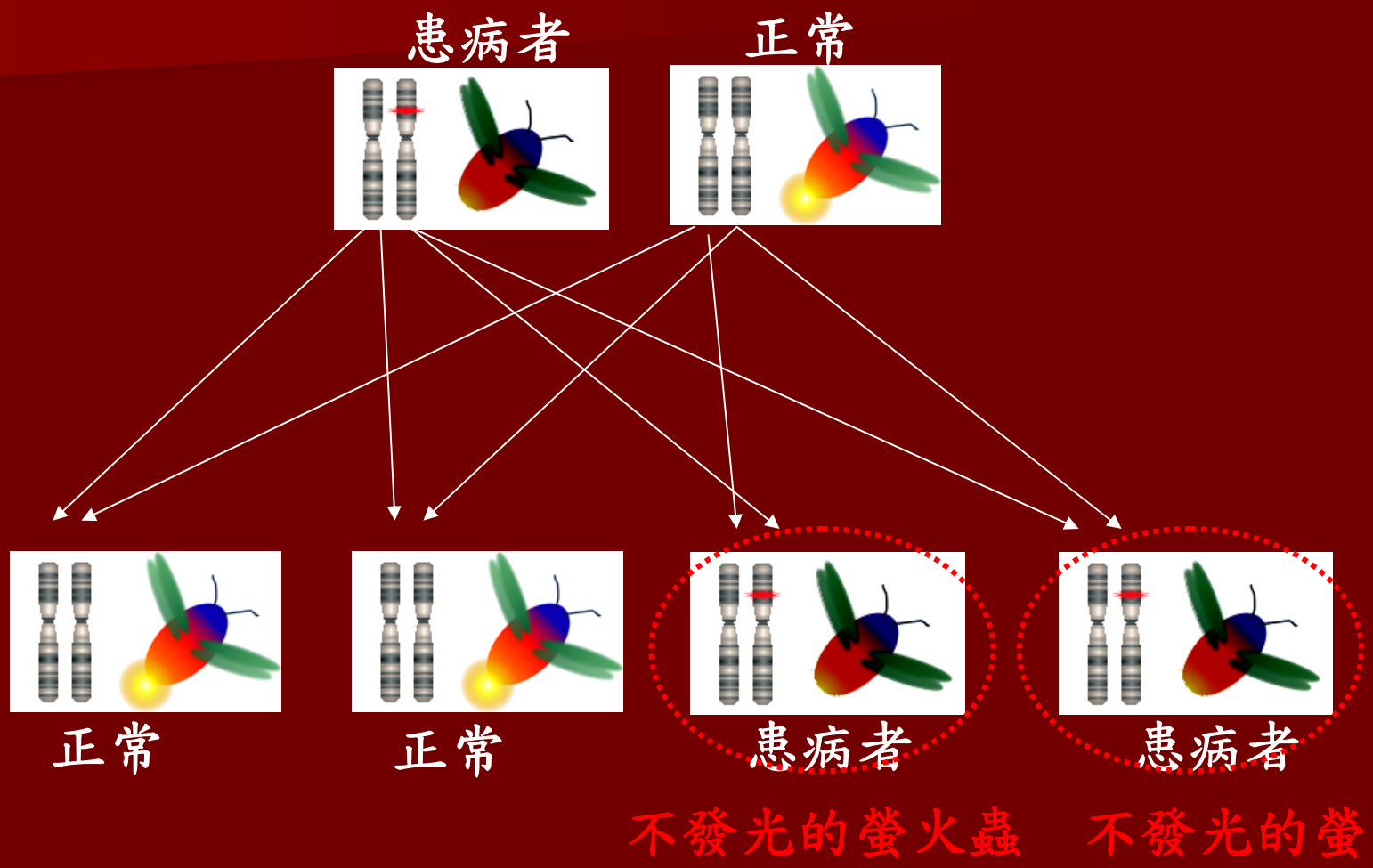
  – 病因：第四號染色體HD基因CAG trinucleotide repeat

  – 症狀：因腦部神經細胞持續退化，患者會有不自主動作，末期會智能減退、身體僵硬



28y/o 27y/o 24y/o

體染色體顯性遺傳

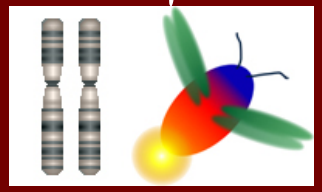


軟骨生成不良症 (Achondroplasia) (小小人兒)

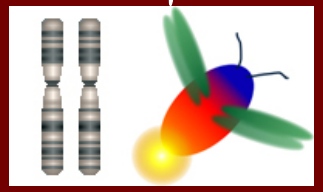
- 體染色體顯性遺傳，70%為突變
- 纖維組織母細胞生長因子受器3 突變所致 (fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)
- 臨床表現：四肢近端短、大頭、前額凸出、臉部中間扁平、智商正常、平均身高122cm
- 併發症：肺部疾病、水腦、駝背、中耳炎、小腿膝蓋彎曲、體重過重

基因突變的顯性遺傳

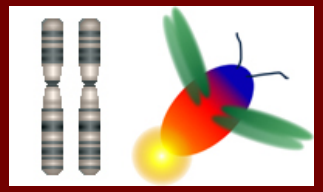
正常



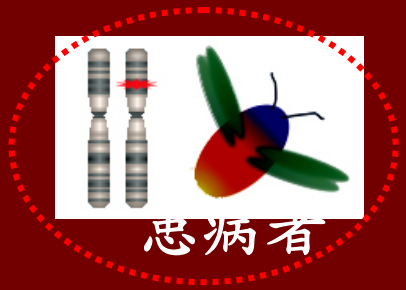
正常



基因突變



正常



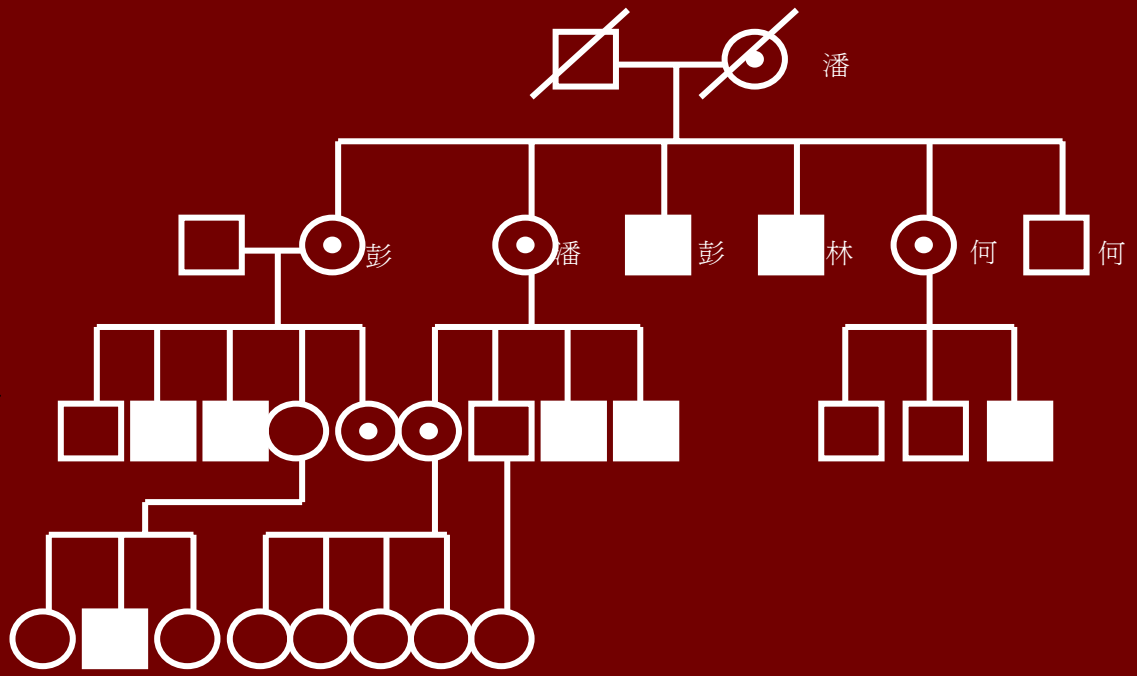
患病者

不發光的螢火蟲

性聯遺傳

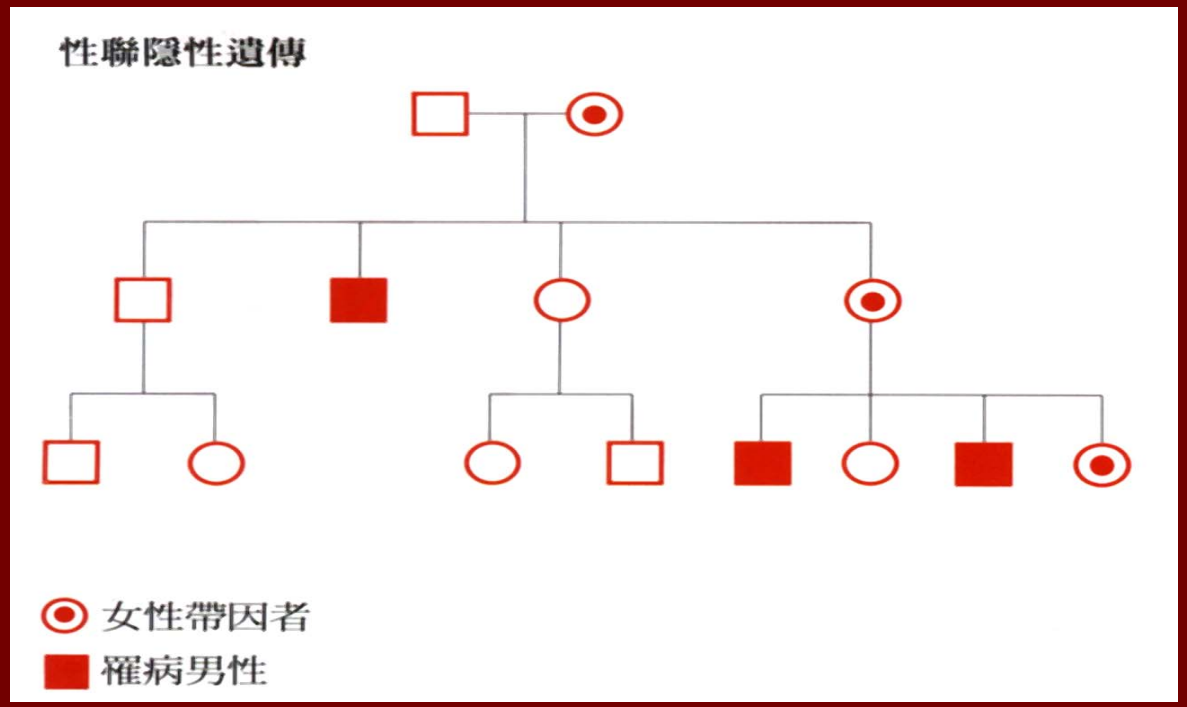
溶小體代謝異常疾病-法布瑞氏症

- 病因:X染色體上a-GAL基因突變所致，導致GL-3堆積在內皮細胞內
- 症狀:兒童其及青少年期出現腳部或手部間歇性疼痛，皮膚病變、腎臟功能退化、中風



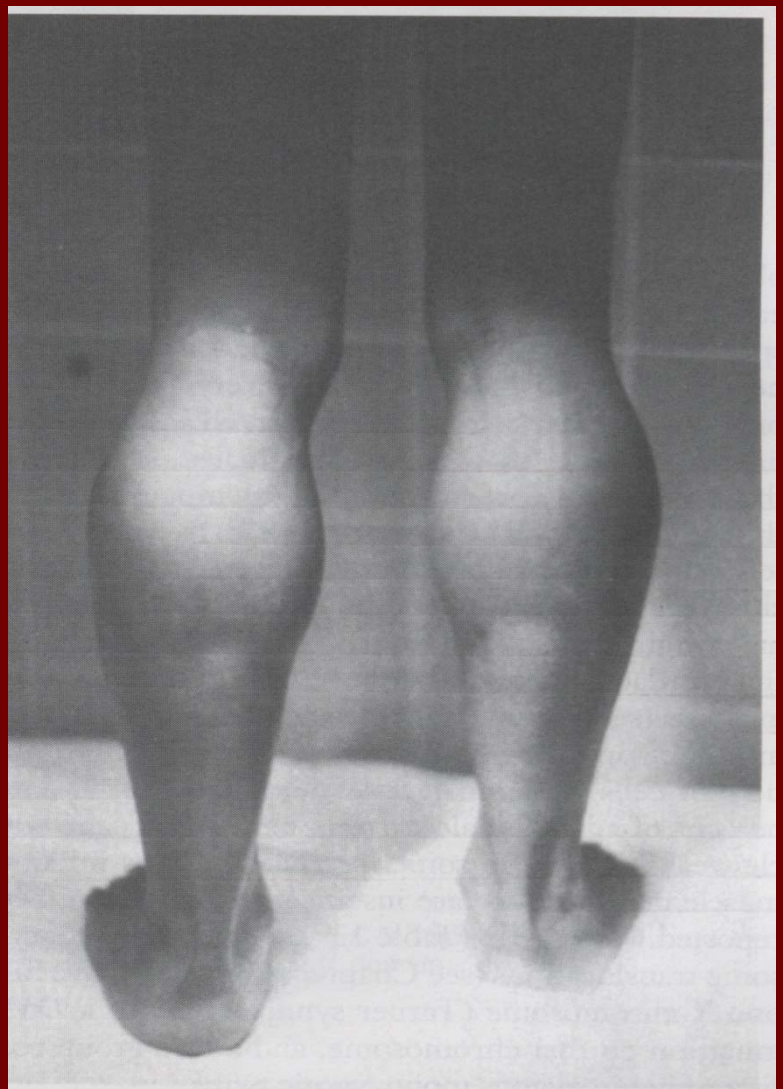
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)

- Diagnosis
  1. Family history / pedigree



Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)

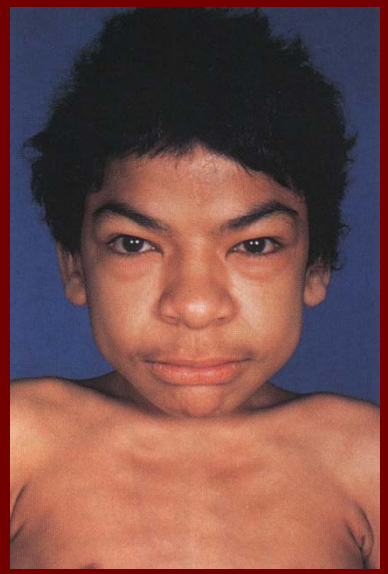
DMD Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)



黏多醣症第二型

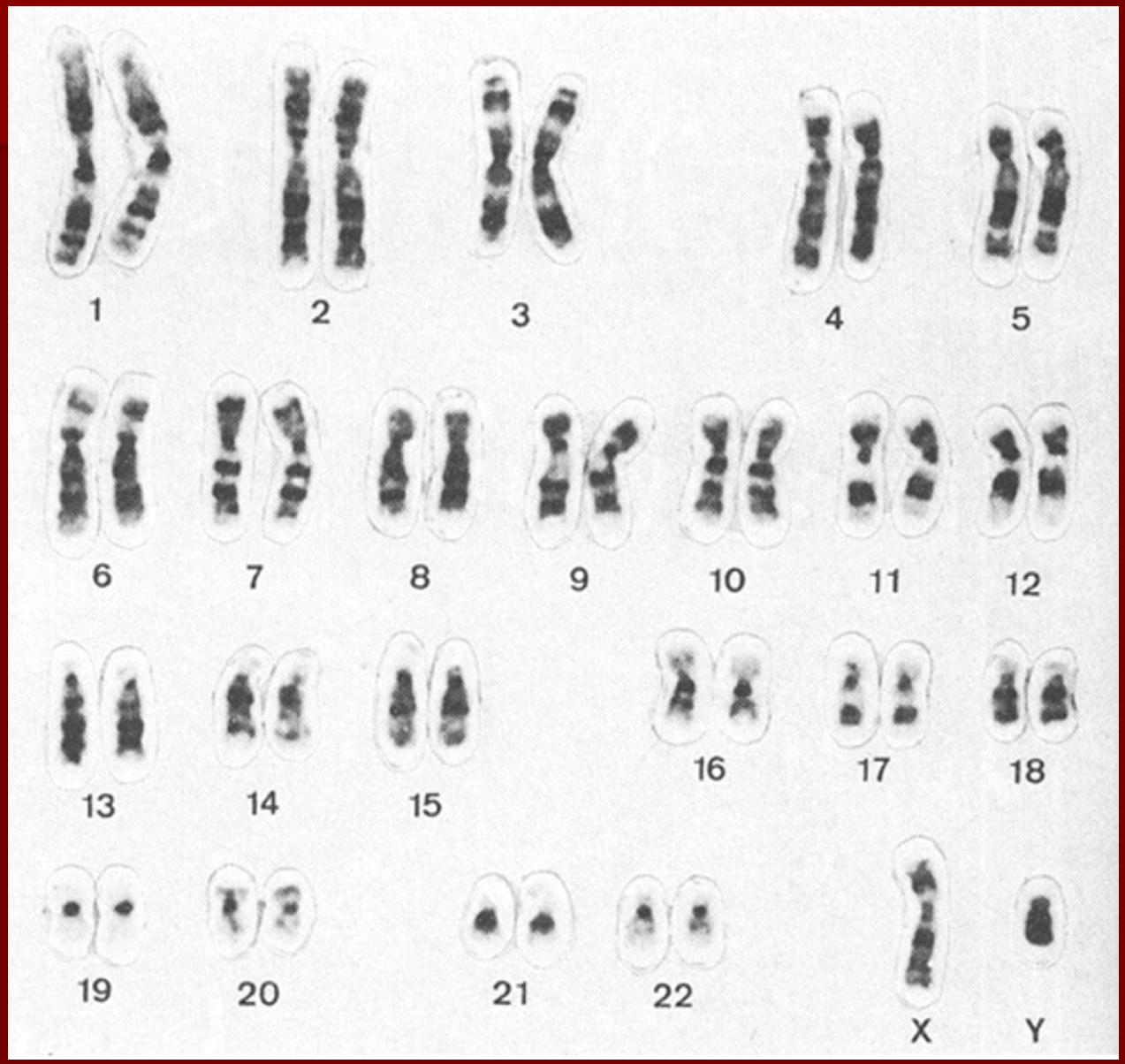
MPS

MPS



MPS

二十三對染色體的構造



染色體異常疾病

- 貓哭症 (Cri du Chat syndrome)
  - 第五號染色體部分缺失
  - 嬰兒期似貓叫哭聲，發育遲緩，智能不足，小頭、兩眼眼距過寬、鼻樑低、上眼皮有贅皮、斷掌，先天性心臟病

染色體異常疾病

- 小胖威利 (Prader Willi syndrome)
  - 第十五號染色體部分缺失
  - 肌肉張力不足、不知足的食慾及肥胖、性腺機能不足和第二性徵發育不全、生長遲緩、心智遲緩、身材矮小、小手小腳

台灣遺傳疾病之診斷

- 如國內無法檢查,可利用「國際醫療合作代行檢驗服務執行小組」目前委託「財團法人罕見疾病基金會」執行

谢谢你的聆聽