

出版序

此書是由本會委託台灣大學醫學院附設醫院基因醫學部編撰，將過去多年來所翻譯的中文疾病資料加以彙整集結而成，期盼能讓有需要的專業人士及社會大眾，多一本認識罕見疾病的中文參考書籍，並能夠在罕見疾病大眾教育的推廣上，盡棉薄之力。

由於罕見疾病種類眾多，目前全世界均尚未出現統一且完整的分類系統。為幫助讀者能更便捷地使用本書搜尋檢索疾病，本書係依據疾病之臨床症狀、好發之器官部位、及發病原因等特徵加以分類。認識罕見疾病（I）已於去（2009）年出版，共分為7章80節，本書為此系列第二本，共分為11章84節，依據疾病成因、功能異常及病灶部位分為：皮膚病變、肌肉病變、骨頭病變、結締組織病變、造血功能異常、免疫疾病、內分泌疾病、不正常細胞增生（瘤）、外觀異常、染色體異常、其他分類或不明原因等11章84種疾病。然而，若因分類不同或分類未周延之故，致使讀者未於預期的類別章節中找到該疾病之資料，敬請見諒，並建議嘗試於其他章節中尋找。

書中之資訊主要在提供讀者一個快速又便捷瞭解疾病的管道，或者是就醫的參考。因此，若您身邊有疑似患病、或是已確認罹病的家人，建議您仍要以主治

醫師專業意見為主，此書之資訊僅做為參考之用。

為確保本書資訊之正確性以及增加本書之時效性，於出版前，再次將疾病介紹、診斷方法、治療方式、以及相關臨床試驗等新知加以更新，並經過研究團隊醫師群審校而成。但因醫學資訊日新月異，建議讀者同時參考相關原文資料或期刊，本書若有遺漏資訊，敬請包涵。

在此，再次感謝台大醫院基因醫學部的支持，以及所有參與此研究案及出版工作人員的努力。因為有多方投入，本書方能順利出版。

序

「罕見疾病」一詞，在政府、醫界及本會的努力之下，已漸漸為台灣民眾所熟悉。但是，國人對於罕見疾病的認識與瞭解仍嫌不足，這是由於罕見遺傳疾病本身的發生率極低、病患人數少，但疾病種類及症狀卻又極為複雜之故。尤其，目前市面上有關罕見疾病介紹的中文書籍十分缺乏，民眾所能接觸及認識罕見疾病的管道有限。因此，如何增加社會大眾，尤其是病友及家屬對罕見疾病的認識、掌握罕病基本特性、瞭解預防及治療的方法，一直是本會致力宣導的目標。

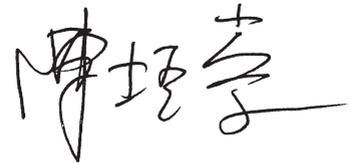
自2005年開始，本會以委託研究的方式與台大醫院基因醫學部合作，執行「罕見遺傳疾病資料庫與線上諮詢服務」計畫，該計畫除了擴充台大醫院所架設的「罕見疾病一點通」網站、持續開發罕見遺傳疾病資料庫、彙整相關遺傳疾病簡介，公佈於網站後，已成為罕病病友、家屬、民眾及相關工作人員認識罕見疾病的重要窗口。

為了加強資訊傳播的速度，除了網站架設的持續深耕，從2008年開始，更將過去所蒐集之資料重新整理、統一格式，彙整成164篇介紹罕見疾病的文章，集結成「認識罕見疾病（I）、（II）」2本專書，未來也將視實際病類增加而陸續彙

編成書。希望「認識罕見疾病」系列專書可加強民眾對罕見疾病在醫學研究及發展上的正確認知、並降低因未知而帶來的不安與焦慮，成為協助罕病病友及家屬尋求正確就醫診治的方向指引。

本書的編排係依據所收錄之84種罕見遺傳疾病，盡量以淺顯易懂的文字，依照病因、發生率、遺傳模式、臨床症狀、診斷、治療、預後等項目一一地介紹疾病。在此，要感謝台灣大學醫學院附設醫院基因醫學部胡務亮主任的支持、以及負責翻譯、審稿、校稿的醫師群和相關工作人員等。有了他們所貢獻的心力與專業知識，這本介紹罕病的專書才得以出版，將大眾醫學教育一步步往前推進。期待本書的發行，能幫助許多人解開對罕病的不解之結，幫助病友們走向更開闊的人生。

財團法人罕見疾病基金會 董事長

A handwritten signature in black ink, appearing to read '陳景勳' (Chen Jingxun), written in a cursive style.

序

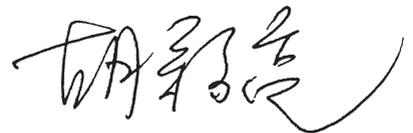
罕見疾病在台灣的定義為盛行率在萬分之一以下的疾病，但是目前大家談論之罕見疾病其發生率大多都遠低於萬分之一，甚至在台灣只有少數的個案報告。罕見疾病常常是遺傳疾病，而且在診斷與治療上都相當的複雜。過去大家對於這些疾病不甚了解，也不重視，使得患者在藥物、醫療、安養照護或生活上的需要常常未能獲得照顧，而成為社會中的弱勢族群。近年來，透過政府、罕見疾病基金會與醫界的齊心努力下，某些罕病如成骨不全症(玻璃娃娃)、黏多醣症(黏多醣寶寶)、龐貝氏症、遺傳性表皮分解性水皰症(泡泡龍)、以及苯酮尿症等，已漸漸較為人所熟知。但是，即便如此，罕病的推廣與衛教仍有很大的空間需要努力。

罕見疾病的種類繁多，致病原因複雜，一般的書籍少有記載。民眾如果需要相關的資料，大多只能在網路上面尋找；可是網路上的罕見疾病資訊，常常不完全、偏頗、甚至誤導；網路上英文的罕見疾病資訊相當豐富，卻不是民眾所能理解。因此幾年前台大醫院基因醫學部與罕病基金會開始合作架設罕見疾病網路中文資料庫。經由這一段時間的努力，網路資料庫上面的罕見疾病中文解說已經逐漸完善，民眾閱讀的頻率也相當的高。完整的中文罕見疾病解說，將讓面臨罕見疾病威脅的民眾，能立即接觸到完整、均衡的專業知識，減少其不必要之焦慮，

並且採取必要且適當的行動。

為了讓更多的民眾了解這些知識，比如不方便使用網路資訊者；同時讓有想要事先、或廣泛性了解罕見疾病相關知識者能有書可讀，罕見疾病基金會決定將資料庫之內容整理後集結出版。對此大家都非常的期待，在此也同時感謝所有貢獻於資料庫之同仁，並期望大家能持續奉獻於罕見疾病。

台大醫院基因醫學部 主任

A handwritten signature in black ink, appearing to read '胡毅忠' (Huo Yizhong), written in a cursive style.

第八章

皮膚病變

- 01 遺傳性表皮分解性水皰症（泡泡龍）..... 2-6
- 02 層狀魚鱗癬（自體隱性遺傳型）..... 7-9
- 03 外胚層增生不良症 10-14
- 04 膠膜兒 15-17
- 05 斑色魚鱗癬 18-21
- 06 水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症（表皮鬆解性角化過度症）..... 22-25
- 07 色素失調症 26-30
- 08 眼睛皮膚白化症 31-35
- 09 嬰兒型全身性玻璃樣變性 36-37
- 10 Meleda 島病 38-41
- 11 先天性角化不全症 42-46

第九章

肌肉病變

- 01 遺傳性包涵體肌肉病變 48-51
- 02 裘馨氏肌肉萎縮症 52-55

第九章

肌肉病變

- 03 貝克氏肌肉萎縮症 56-57
- 04 肌中央軸空病 58-60
- 05 Nemaline線狀肌肉病變 61-63
- 06 Schwartz Jampel氏症候群 64-67
- 07 肌肉強直症 68-71
- 08 三好氏肌肉病變 72-73
- 09 肌小管病變 74-77
- 10 面肩胛肱肌失養症 78-80

第十章

骨頭病變

- 01 成骨不全症 82-88
- 02 軟骨發育不全症(小小人兒) 89-91
- 03 骨質石化症(大理石寶寶) 92-95
- 04 進行性骨化性肌炎 96-98

第十章

骨頭病變

- 05 鎖骨顛骨發育異常 99-101
- 06 McCune Albright氏症候群（纖維性骨失養症） 102-105
- 07 先天性脊椎骨骺發育不全 106-109
- 08 裂手裂足症 110-112
- 09 假性軟骨發育不全 113-116
- 10 Conradi-Hünemann氏症候群 117-120

第十一章

結締組織病變

- 01 馬凡氏症（蜘蛛人症） 122-126
- 02 瓦登伯格氏症候群（藍眼珠） 127-130
- 03 先天結締組織異常第四型 131-134
- 04 畢耳氏症候群 135-138

第十二章

造血功能異常

- 01 遺傳性骨髓生成不良症—范康尼貧血 140-145
- 02 重型海洋性貧血 146-151
- 03 血小板無力症 152-154

第十三章

免疫疾病

- 01 布魯頓氏低免疫球蛋白血症 156-158
- 02 原發性慢性肉芽腫病 159-161
- 03 先天性高免疫球蛋白E症候群 162-165
- 04 Wiskott-Aldrich氏症候群 166-169
- 05 嚴重複合型免疫缺乏症 170-174
- 06 補體成份8缺乏症 175-178
- 07 IPEX症候群 179-182

內分泌疾病

- 01** 假性副甲狀腺低能症 184-188
- 02** 同合子家族性高膽固醇血症 189-193
- 03** 家族性高乳糜微粒血症 194-196
- 04** 肢端肥大症（大肢症） 197-199
- 05** Laron氏侏儒症候群 200-202
- 06** Kenny-Caffey氏症候群 203-206
- 07** WAGR症候群
（威爾姆氏腫瘤、無虹膜、性器異常、智能障礙症候群） 207-209
- 08** 腎上腺皮促素抗性症候群 210-213
- 09** 1α -羥化酶缺乏症候群 214-217
- 10** Kallmann氏症候群 218-221

第十五章

不正常細胞增生(瘤)

- 01 神經纖維瘤症候群 224-229
- 02 視網膜母細胞瘤 230-234
- 03 Beckwith Wiedemann氏症候群 235-242
- 04 淋巴血管平滑肌肉增生症 243-246

第十六章

外觀異常

- 01 愛伯特氏症 248-252
- 02 克魯松氏症候群 253-256
- 03 羅素西弗氏症 257-262
- 04 狄蘭吉氏症候群 263-266
- 05 X 脆折症 267-270
- 06 CHARGE聯合畸形 271-274
- 07 Aarskog-Scott氏症候群 275-277
- 08 史密斯-藍利-歐比司症候群 278-282

第十六章

外觀異常

- 09 巴德-畢德氏症候群 283-287
- 10 Larsen氏症候群（顎裂-先天性脫位症候群） 288-290
- 11 皮爾羅賓氏症 291-294
- 12 楚列雀可林斯症候群 295-298
- 13 多發性翼狀膜症候群 299-303
- 14 努南氏症候群 304-308
- 15 先天性家族性臉口狹小症 309-312
- 16 Pfeiffer氏症候群 313-315

第十七章

染色體異常

- 01 普瑞德-威利氏症候群 318-322
- 02 安裘曼氏症候群 323-328
- 03 威廉斯氏症候群 329-332
- 04 狄喬治氏症候群 333-336

其他分類或不明原因

| | | |
|------------|--------------------|---------|
| 01 | 早老症 | 338-341 |
| 02 | 柯凱因氏症候群 | 342-345 |
| 03 | 髮-肝-腸症候群 | 346-350 |
| 04 | 華納症候群/成人型早老症 | 351-353 |
| 05 | 遺傳性出血性血管擴張症 | 354-358 |
| 病名索引 | | 359-363 |

第八章 8

皮膚病變



01

遺傳性表皮分解性水皰症（泡泡龍）

Hereditary Epidermolysis Bullosa (EB)

一、病因學：

先天性水皰症，或稱做先天性表皮鬆解症、遺傳性表皮分解性水皰症，英文名稱Hereditary Epidermolysis Bullosa，它是由一群表現不同的水皰病所組成。依組織病理學，利用電子顯微鏡檢查其水皰破裂位置（表皮內、表皮真皮接合處或真皮上層），則大略可將此疾病分為3大類：單純性、交界性及失養性，前兩者癒合後不會留疤痕，而後者之水皰在真皮內產生，所以會形成癍痕。這3大類又可以細分為20幾種亞型，其中有些類型症狀輕微，偶而會在摩擦部位起水皰，不過有些類型的症狀卻極為嚴重，在嬰兒期常因傷口感染或營養不良而致死。其中最嚴重且需要長期照顧的一型，當屬營養失養型。

先天性水皰症的病因主要是負責維繫皮膚表皮與真皮附著的相關蛋白之基因產生突變所致，包括keratin 5或14（單純性）、laminin 5（交界性）及第7型膠原蛋白（失養性）。

先天性水皰症分類一覽表：

| 單純性水皰性表皮鬆解症 | 失養性水皰性表皮鬆解症 | 交界性水皰性表皮鬆解症 |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 1. Weber-Cockayne氏單純性水皰性表皮鬆解症（侷限於手腳型） | 1. 隱性遺傳失養性水皰性表皮鬆解症 | 1. Herlitz型（致死性）交界性水皰性表皮鬆解症 |

| 單純性水皰性表皮鬆解症 | 失養性水皰性表皮鬆解症 | 交界性水皰性表皮鬆解症 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2. Koebner氏（全身型） 單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>3. 皰疹樣水皰性表皮鬆解症或稱Dowling-Meara氏單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>以下為較罕見的類型：</p> <p>4. 單純性水皰性表皮鬆解症併有肌肉失養症</p> <p>5. 表淺性單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>6. Kallin氏症候群</p> <p>7. 單純性水皰性表皮鬆解症併有色素斑點</p> <p>8. 致死性自體隱性遺傳單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>9. Ogna氏（Gedde-Dahl氏）單純性水皰性表皮鬆解症</p> | <p>2. 白色丘疹樣水皰性表皮鬆解症</p> <p>3. 癢疹性水皰性表皮鬆解症</p> <p>4. 脛骨前失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>5. 短暫性水皰性表皮鬆解症</p> <p>6. Cockayne-Touraine氏失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>7. Hallopeau-Siemens氏失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>8. 顯性遺傳失養性水皰性表皮鬆解症</p> | <p>2. 良性交界性水皰性表皮鬆解症</p> <p>3. 交界性水皰性表皮鬆解症合併有幽門萎縮（註：有些病人的臨床表現可能介於此3種之間，難以界定）</p> |

二、發生率：

根據美國的統計，此症在新生兒之發生率為1/50,000，但是在國內之發生率目前尚未有確切統計。

三、遺傳模式：

大多先天性水皰症都是體染色體顯性遺傳，只有少數罕見的變異型為體染色體隱性遺傳，如單純性水皰性表皮鬆解症併有肌肉失養症（EBS with muscular dystrophy）、致死性體染色體隱性遺傳單純性水皰性表皮鬆解症（Lethal autosomal recessive EBS）等。

四、臨床表徵：

此疾病是罕見的遺傳性疾病，並非傳染性疾病。患者往往一出生後皮膚就異常地脆弱，稍微地摩擦就會造成破皮，或在數小時內產生腫大的水皰或血皰。其中最嚴重、需要長期照顧的一類為失養性，不只皮膚會起水皰、血皰，嚴重者連口腔、舌頭、食道、腸胃等黏膜部位也可能會起水皰，造成阻塞進食或瘢痕狹窄現象，這種情形往往會持續一輩子。長期下來，可能會導致貧血、營養不良、皮膚變形、肢體萎縮、關節攣縮甚至產生皮膚癌，最後面臨截肢的命運。不過患者除了皮膚缺損、肢體障礙外，其他方面的發展皆與正常人無異。

五、診斷：

除了依據臨床症狀來診斷外，亦可利用患者的皮膚切片，進行電子顯微鏡檢

查或免疫螢光檢查來確定診斷，此外，有些醫學中心已可進行相關基因之突變分析。

若有需要進行產前檢查，最早可在懷孕18-20週時，利用胎兒鏡檢取其皮膚切片進行電子顯微鏡檢查，若已知家族中患病者之突變點，也可以此為產前診斷之依據。凡家族成員中患有先天性水皰症，在婚前都應接受專業的遺傳諮詢。

六、治療：

此症目前尚未有治癒的方法，患者需要依賴每日的換藥包紮以維持其皮膚的完整性，並避免感染和使用膠布，不過在良好的照顧下，患者通常可以有不錯的預後。傷口照顧方面，應以避免產生新水皰及預防傷口之細菌感染為最高原則。此外，過高的溫度也會使水皰惡化，所以需要給予患童特殊的教育環境（例如冷氣房等）。

此類疾病的治療，牽涉非常廣泛，包含如眼睛、咽喉、食道、皮膚、疤痕、營養等問題，所以在照顧上也應由不同科別的醫師共同協助。除了皮膚科醫師，也需要耳鼻喉科醫師，針對喉嚨水皰阻塞呼吸或食道時的緊急處理、眼科醫師治療角膜潰瘍、復健科協助復健並避免肢體攣縮變形，製作輔具預防水皰發生、整形科醫師協助肢體重建、社會工作人員協助患者取得相關資源、心理醫師對於患者及其家人的心理輔導、營養師給予營養上的建議與監督、牙科醫師協助治療齙齒困擾。此外更需要政府相關機構給予醫療照顧及社會大眾的了解與關懷。

關於交界性和失養性治療之最新現況，目前已能將轉植了正常EB基因的皮膚

細胞成功的種在老鼠的皮膚上，雖然此一療法尚在動物實驗階段，但是相信不久的將來，就能應用於臨床上的治療。

七、預後：

患者的病情輕重不一，輕者可擁有和正常人一般的生活，重者身心皆需承受很大的負擔，也可能因疾病而致命，但大致上而言，適當的醫療照顧及家人的支持皆有助於患者生活品質的改善。

一、病因學：

層狀魚鱗癬是一種嚴重的先天性角質化不良的皮膚病，組織病理上看到的是角質增厚，局部角化不全，顆粒層微微增厚或正常，表皮層微微增厚，其餘大都是正常的，電子顯微鏡下的變化則是多樣的，包括脂肪顆粒與膽固醇晶體。角質化不全是導因於轉穀氨酸酶1（Transglutaminase 1；TGM-1）的缺失，造成角質細胞最後要角質化時形成的蛋白Loricrin 及Involucrin無法聯結在一起，而難以形成正常的角質，同理即無法形成正常的防水功能。

二、發生率：

目前統計之發生率約為1/500,000。

三、遺傳模式：

此疾病為體染色體隱性遺傳，可能的致病基因位於第14號染色體14q11.2上的Transglutaminase 1（TGM-1）發生核苷酸短缺、點突變、增多等變異。少數基因序列研究報告指出第2號染色體的2q33-q35與第19號染色體的19p12-q12，亦可能是致病基因的所在位置。

四、臨床表徵：

一出生的小嬰兒大多呈現膠膜兒（Collodion babies），外層脫落後開始脫皮，

可以是全身或侷限在頭部、腹部、腿部。全身發紅及不等程度的脫屑，其皮屑是大片的、褐色的或灰色的，且緊緊附著在皮膚上。嚴重的小孩，尖硬的皮屑會因為肢體的轉動而在皺折處、手掌、腳掌、手指裂開，因而限制了行動，慢慢地關節會僵硬。其他症狀有手腳掌增厚、禿髮與眼瞼外翻。流汗的功能完全喪失。因其皮膚的狀況不會隨年齡而改善，故對患者心理造成很大的衝擊，久而久之產生心理的問題，如憂鬱、孤僻等。

五、診斷：

除了臨床表徵外，也可利用電子或光學顯微鏡觀察患者之皮膚切片，其毛囊是否有過度角化的現象、顆粒層是否增厚或正常等。在生化檢查方面，可偵測表皮細胞中的Transglutaminase 1 (TGM-1) 酵素活性是否降低，但並非每位患者皆可觀察到此一現象。除此之外，還可檢測TGM-1基因是否有突變，對於已找到基因突變點位的家族，可藉此做為產前診斷的依據。

六、治療：

輕微的層狀魚鱗癬可以用乳液或去角質物來保濕及去皮屑；有學者報告維他命D的乳液有效；口服的維他命A酸可能是最有效的，但是它會造成口乾、流鼻血、脫髮與致畸胎等副作用，所以比治療劑量稍低的維持劑量可以達到效果又可以減少副作用，是最佳的治療模式。

七、預後：

患者在新生兒階段，因為會像膠膜兒一樣脫皮，併發脫水和敗血症的機率相當高，通常需要在新生兒加護病房中照顧，以避免感染的狀況發生。由於角質的過度增厚會影響正常的排汗功能，孩童時期應避免處於過熱的環境而休克。隨著醫療的進步，若減少相關併發症的發生和悉心的照護，患者的壽命應與正常人相當。

參考資料

- OMIM: <http://omim.org/entry/242300>

一、病因學：

外胚層增生不良症（Ectodermal Dysplasias；簡稱ED）是一群分類複雜且龐大的疾病之總稱，這類疾病的共同特徵為牙齒、頭髮、指甲、腺體等的發育異常，目前被報導的相關疾病有170種，其中約有30種已找到致病基因，當中較常見的類型為少汗性外胚層增生不良症（Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia），致病的基因主要有EDA、DL和EDARADD基因，其中又以EDA基因之突變最為常見，也因此，少汗性外胚層增生不良症會因不同的突變基因而有不同的遺傳模式。

EDA基因的產物為Ectodysplasin，此蛋白對於細胞的存活、生長、分化等非常的重要，能活化許多訊息傳遞路徑如NF-kappaB和JNK/c-fos/c-jun等；DL基因的產物為EDA受器（EDA receptor; EDAR）；EDARADD蛋白則可以和EDAR結合，所以當這些基因發生突變，就會造成相關的訊息傳遞路徑受阻而發生疾病。

二、發生率：

此症之發生率，會因不同類型而有所差異，在美國的統計中，較常見的少汗性外胚層增生不良症之發生率約為1/100,000。

三、遺傳模式：

此疾病有許多類型，依不同的突變基因，也有不同的遺傳模式，最常見的致

病基因EDA，位於X染色體上Xq12-q13.1位置，所以為X染色體隱性遺傳，但是女性帶因者因為X染色體去活化作用(X inactivation)的影響，也會出現排汗、牙齒、毛髮異常等臨床症狀，但症狀較男性患者輕微。茲將其他較常見的外胚層增生不良症相關疾病與其遺傳模式整理如下表：

| 疾病分型 | 致病基因 | 所轉譯的蛋白 | 遺傳模式 |
|---------------------------------------------------------|---------|---------------|----------|
| 少汗性/無汗性外胚層增生不良症 (Hypohidrotic/ Anhidrotic ED; ED1) | EDA | Ectodysplasin | X染色體隱性遺傳 |
| 少汗性外胚層增生不良症 (Hypohidrotic ED; ED3) | DL | EDAR | 體染色體顯性遺傳 |
| 少汗性外胚層增生不良症 (ED hypohidrotic) | DL | EDAR | 體染色體隱性遺傳 |
| 少汗性外胚層增生不良症 (ED hypohidrotic) | EDARADD | EDARADD | 體染色體隱性遺傳 |
| 有汗性外胚層增生不良症 (Clouston's hidrotic ectodermal dysplasia) | GJB6 | Cx30 | 體染色體顯性遺傳 |
| 合併免疫缺陷之少汗性外胚層增生不良症 (Hypohidrotic ED/ Immune deficiency) | NEMO | IKK- γ | X染色體隱性遺傳 |

| 疾病分型 | 致病基因 | 所轉譯的蛋白 | 遺傳模式 |
|-----------------------------------------------|------|----------|-----------|
| 眼瞼粘連外胚層增生不良症 (Ankyloblepharon ED ; AEC) | TP63 | p63 | 體染色體顯性遺傳 |
| 埃利偉氏症候群 (Ellis-Van Creveld syndrome ; EVC) | EVC | EVC | 體染色體隱性遺傳 |
| 先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenital ; DKC) | DKC1 | Dyskerin | X 染色體隱性遺傳 |

四、臨床表徵：

針對少汗性外胚層增生不良症之臨床表徵整理如下：

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|---------------------------------------------|
| 皮膚 | 皮膚細薄、色素少、臉部肌膚逐漸出現丘疹、皺紋、新生兒期皮膚會脫皮或脫屑。 |
| 毛髮 | 纖細、乾燥、顏色淺、毛髮生長稀少甚至缺乏。 |
| 汗腺 | 發育不良或缺乏 |
| 分泌油脂的腺體 | 發育不良或缺乏 |
| 黏膜 | 黏膜發育不良，缺乏口腔黏液腺及鼻黏膜萎縮、發育不良，也有可能口腔到支氣管都缺乏黏液腺。 |
| 牙齒 | 由於缺乏齒槽導致牙齒發育不良或缺乏牙齒，牙齒形狀呈錐狀。 |

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|----------------------------------------------------|
| 臉部外觀 | 低鼻樑、鼻翼發育不良造成小鼻、前額飽滿、眼眶突出且明顯、唇翹。 |
| 免疫系統 | 呼吸道易感染 |
| 其他 | 聲音粗啞、缺乏乳腺、不流淚、易患濕疹、類似氣喘的症狀、輕微到中度的指甲發育不良、體溫過高、對光敏感。 |

五、診斷：

外胚層增生不良症常以臨床表現或特殊的面部表徵來診斷，但在新生兒時期，因為毛髮較少，也尚未長牙，所以較難以牙齒、毛髮的缺失或稀少為診斷依據，通常要到6-9個月大或孩童時期才較易判斷。若幼兒常因體溫過高而導致發燒或癲癇，另有不易出汗、耐熱性低等症狀，也應懷疑是否罹患外胚層增生不良症，此外，亦可利用基因檢查來診斷，約95%之患者可在EDA基因找到其突變點位。

六、治療：

此疾病尚無有效的治療方法，只能採用支持性療法。由於患者不會流汗，家中、學校和工作的地點必須裝有空調系統，以避免無法散熱而使體溫過高；另外，大多數患者的牙齒發育不良或缺乏牙齒，應儘早給予牙齒矯正治療並安裝假牙；人工淚液的提供可預防缺乏淚液對眼睛的傷害，同時，應特別預防上呼吸道

感染及皮膚乾裂、流血及感染等情況。

參考資料

- OMIM: <http://omim.org/entry/305100>
- Towards a new classification of ectodermal dysplasias. Lamartine J. Clin Exp Dermatol. 2003 Jul ; 28(4) : 351-5. Review.

一、病因學：

膠膜兒（Collodion Baby），其實就是嬰兒時期的層狀魚鱗癬（Lamellar Ichthyosis），許多層狀魚鱗癬患者剛出生時都有膠膜兒的臨床症狀。皮膚分表皮、真皮和皮下組織三層，表皮層主要由角質細胞所構成。角質細胞會分泌角質蛋白，在人體表皮形成角質層，為人體免疫系統的第一道防線，能維持體內環境的穩定（水分與體溫）、保護人體免受摩擦或機械性傷害等。

層狀魚鱗癬大多為TGM-1基因突變，使角質層無法正常生成而導致的疾病，在第14號染色體上位於14q11.2的Transglutaminase 1（TGM-1）基因，與角質層的形成有關，因此，當TGM-1基因突變，即造成角質無法正常形成，而使角質層所扮演的生理功能受到影響而致病。

二、發生率：

此症非常罕見，目前在美國的發生率小於1/300,000，男女患病比率為1：1。

三、遺傳模式：

膠膜兒一般為體染色體隱性遺傳，但也有少部分體染色體顯性遺傳的個案被發現。

四、臨床表徵：

此疾病顧名思義，當新生兒出生時，全身上下被一層顏色淡黃、質地緊密閃亮、狀似膠棉的薄膜緊緊包裹而稱之，這層膠膜會在出生後10~14天，因乾燥而重複剝落、脫皮的過程，在新生兒的皮膚上留下紅斑和傷口。重複脫落而留下一層新舊傷口癒合後的疤，很像魚鱗一層疊一層的樣子，所以稱為層狀魚鱗癬。由於全身角質層異常，無法扮演其正常生理功能，會有一些相關併發症：

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. 用力伸展時，膠膜的迸裂會在皮膚上造成傷口，重複脫皮的過程，會伴隨以下問題：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • 脫水，嚴重的時會造成急性腎衰竭 • 傷口細菌感染 • 散熱系統異常(過熱或失溫) |
| <p>2. 膠膜包裹緊繃，而使皮下組織被限制住或肢體僵硬，其造成的相關症狀：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • 眼瞼外翻 (ectropium of eyelid)、嘴唇外翻 (eclabium) • 吸吮能力受限而影響營養攝取 • 呼吸受限 • 血液循環不良而使下肢腫脹 |

五、診斷：

臨床症狀、TGM-1 基因檢測、組織學檢查、皮膚切片檢體測定 Transglutaminase 1 表現量，若為症狀嚴重的膠膜兒，可用電顯檢查和斑色魚鱗癬做區分，這些都可作為診斷疾病的依據。

六、治療：

此一疾病目前無法根治，只能以症狀治療方式來照顧患者。新生兒一出生，通常需在新生兒加護病房（NICU）中照護。新生兒在高濕度保溫箱中，可減少因膠膜剝落而造成脫水，也能有效控制因角質異常引起的相關症狀，保持其水分與溫度的恆定；另外，高濕度的環境可柔軟皮膚、減少疤痕。

可在皮膚上擦凡士林以保持濕度，或以止痛藥減緩疼痛感，千萬不要用手去剝快脫落的膠膜，讓膠膜自行掉落即可。另外，適度的類固醇可以減緩發炎反應、若有眼瞼外翻的現象，可使用人工淚液減少不適感，若情形太嚴重，可以外科手術治療。

七、預後：

患者的壽命與正常人無異，並不會因疾病而受影響，但全身性傷口和疤痕所造成外觀上的不同，常會帶給患者很大的心理壓力，因此，除了生理上的照護，患者的心理健康也是不容忽視的問題。

參考資料

- eMedicine: <http://emedicine.medscape.com/article/1111300-overview>

一、病因學：

斑色魚鱗癬（Harlequin Ichthyosis；簡稱HI），也稱為Ichthyosis Fetalis，為先天性魚鱗癬中最嚴重的一型，因位於第2號染色體2q34上的ABCA12基因突變而導致。患者一出生，即可見全身性異常增厚的角質層，使患者的嘴唇向外牽引拉開，面部表情有點像小丑的微笑，所以此病才稱為Harlequin Ichthyosis（小丑魚鱗癬）。

此症的致病主因為位於2q34的ABCA12基因突變，造成調控脂質運送的ABCA12蛋白異常所致。皮膚表皮又可細分為5層，角質層為最外層，由死掉的角質細胞堆積而成。活的角質細胞中有富含脂質的層板顆粒（lamellar granules），ABCA12為層板顆粒膜上的蛋白質，負責將脂質運送至顆粒中。顆粒中的脂質最後會經胞釋作用（exocytosis）充滿細胞間隙。因此在角質層中還有脂質層（lipid lamellae）填充在死掉的角質細胞間，和皮膚的脫屑與防水作用有關。

患者的角質細胞，其層板顆粒缺乏或有異常的ABCA12蛋白，使角質層喪失脂質，皮膚脫屑作用無法進行，所以造成角質大量堆積、皮膚滲透性異常。這些大規模、角狀、緊實的角質斑塊，會牽扯深沈組織，在皮膚上產生龜裂性的傷痕，這些如盔甲般的角質塊也使眼部、嘴部、耳朵與四肢不正常緊縮，破壞皮膚的保護與防禦性，使水分、體溫的調控失衡，常併發嚴重的細菌感染。

二、發生率：

關於此症之男女或種族的患病率尚未有確切統計。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，因第2號染色體2q34上的ABCA12基因突變而致病。

四、臨床表徵：

此疾病主要病變在皮膚，但其他系統也會受到影響，常伴隨肢體變形的情形，患病的嬰兒大都有早產的現象。眼瞼外翻和嘴唇外翻為典型表徵，其他症狀為耳廓發展不良或缺失，手臂、足部、手指、腳趾彎曲或發育不全，而皮膚障蔽的破壞會導致脫水、電解質失衡、體溫失調、感染機率增加。堅硬、像盔甲般的角質疤痕會限制患者呼吸，並使得患者的進食功能受限，但因患者的小腸功能正常，所以養分的吸收不受影響。

相關的症狀整理如下：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|------------------------------------------|
| 皮膚 | 一出生就可見患者全身的皮膚遍布大且厚的角質化斑塊，並以深而紅的裂痕為斑塊的分界。 |
| 眼睛 | 上下眼瞼嚴重外翻，使眼睛乾燥與增加外傷的可能性。 |
| 耳朵 | 耳廓因發展不良，耳朵較小或甚至缺失。 |

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|--------|------------------------------------------------------------|
| 嘴唇 | 因皮膚嚴重角質化而牽引嘴唇嚴重外翻，使嘴唇無法閉合。 |
| 鼻子 | 發展不全，常有鼻翼發育不全或未發展的症狀。 |
| 運動 | 四肢被高度角質化，被厚厚的皮膚所包圍，導致手臂、腿、手指、腳趾活動受限，有四肢捲屈的現象；手指、腳趾、指甲發育不良。 |
| 體溫 | 角質化皮膚使汗腺功能受到影響，有失溫的情形。新生兒對溫度的適應能力差，常有體溫過高的情形。 |
| 呼吸 | 呼吸受限，嚴重者伴隨呼吸衰竭。 |
| 水份調控 | 水份流失嚴重，因脫水造成心跳過速或少尿。 |
| 中樞神經系統 | 過厚的角質層造成由中樞神經系統調控的自主性運動受到影響，有時中樞神經的徵狀，也可能導因於感染或組織缺氧。 |

五、診斷：

在診斷方面可利用臨床表徵、基因診斷、皮膚組織切片等來診斷。

- (一) 臨床診斷：臨床表徵明顯，為診斷依據。
- (二) 皮膚切片：以皮膚免疫組織染色法，可觀察角質細胞中的層板顆粒有無異常的現象。
- (三) 基因檢查：檢驗第2號染色體（2q34）的ABCA12是否有突變。
- (四) 產前診斷：若家族中缺陷基因已經基因檢查確認，可於懷孕10~12週時以絨毛膜或懷孕16~18週時以羊水直接進行胎兒的基因分析；另外，產檢或許可以藉由超音波檢查觀察到胎兒皮膚的異常。

六、治療：

僅能採取症狀治療，存活的患者智力大都正常，因為患者的肢體受限，可能會有發展落後的情形，且身材短小，需定期追蹤其甲狀腺功能和生長發育狀況，部分患者會伴隨類風濕性關節炎。在維持患嬰體內恆定的部份，由於新生兒的呼吸、循環恆定是很重要的，因此需在保溫箱中，隨時監測體溫、呼吸、心跳及血氧濃度，避免體溫過高。靜脈注射通常都是必要的，以維持身體水份與電解質的平衡。

眼瞼外翻的情形，可擦凡士林以保護眼睛；若要處理角質皮膚，可幫患者一天泡兩次澡，或用沾生理食鹽水的紗布輔以無刺激性的軟膏，幫助角質軟化和脫皮作用，但不建議使用水楊酸（Salicylic Acid）等去角質劑（Keratolytics）。此外，儘量讓患者在無菌的環境，以避免細菌感染，並密集做皮膚細菌培養，監測是否有金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌等的感染。

七、預後：

此症為罕見的嬰兒疾病且致死率高，但近期因良好的照顧，嬰兒期的存活率已提升，關於患者的壽命目前未有確切的統計，曾有活至14歲的患者被報導過，而突發性敗血症為此症新生兒患者最常見的死因。

參考資料

- eMedicine: <http://emedicine.medscape.com/article/1111503-overview>

一、病因學：

水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症為遺傳性皮膚疾病，又稱為Epidermolytic Hyperkeratosis，此疾病50%為偶發突變所引起的。水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症為Keratin-1及Keratin-10基因缺陷所引起，角蛋白（Keratin）分為鹼性第二型角蛋白和酸性第一型角蛋白，Keratin-1屬於鹼性第二型角蛋白，位於第12號染色體上；Keratin-10屬於酸性第一型角蛋白，位於第17號染色體。第一和第二型角蛋白會共同形成中間絲（Intermediate Filament），此一構造可增加角質細胞的結構穩定性，和角質細胞的Superbasilar分化有關，但若此部份發生缺陷，皮膚就會出現長水泡、過度分化和過度角質化的症狀。

二、發生率：

依目前的統計，此疾病之發生率約為1/200,000-300,000。

三、遺傳模式：

此疾病之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，超過50%以上的患者是偶發性突變所造成的，男女的罹病比例為1：1，患者在新生兒期就會出現症狀，致病的Keratin-1基因位於第12號染色體上的12q13位置；Keratin-10基因則位於第17號染色體上的17q21-q22位置。

水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症（表皮鬆解性角化過度症）

Congenital Ichthyosiform Erythroderma (Epidermolytic Hyperkeratosis)

四、臨床表徵：

水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症患者在出生時皮膚通常是正常的，出生時會較像膠膜兒，在出生後的6個月內患者的皮膚就會有起水泡、紅斑或是角質剝落的症狀，有些患者成長後病症則會慢慢改善。

依據手掌和腳掌是否有嚴重的過度角質化，可將此疾病分為2型：

（一）NPS（No Palm / Sole Hyperkeratosis）：

因Keratin-10基因缺失所引起，患者的腳掌和手掌不會出現嚴重的過度角質化症狀，可依據其臨床表徵再予以區分為3型：

| 分型 | 臨床表徵 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NPS-1 | 患者的手掌和腳掌正常，手指沒有攣縮現象，並有密斑鱗片（Hystrix），且所有皮膚皆會受影響，無紅斑出現的病史，但皮膚會起水泡，且會有異常的步伐。 |
| NPS-2 | 和NPS-1相似，差異點是NPS-2患者的步伐正常，和有褐色的鱗片。 |
| NPS-3 | 和NPS-1相似，但在NPS-3患者的手掌和腳掌表面為多線樣（hyperlinear），鱗片最小，且在患者的身體上會有顯著的白色薄鱗片，另外，患者會有輕度至中度的紅斑出現，且患者亦會有步伐異常的問題。 |

(二) PS (Palm / Sole Hyperkeratosis) :

因Keratin-1基因缺失所引起，患者的腳掌和手掌出現嚴重過度角質化症狀，可依據臨床表徵再分為3型：

| 分型 | 臨床表徵 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| PS-1 | 患者的手掌和腳掌出現平滑的過度角質化表面，手指沒有攣縮現象，皮膚影響範圍有侷限（僅限於彎曲處，身體不會），無紅斑，部分地區起水泡，無步伐異常。 |
| PS-2 | 患者的手掌和腳掌亦出現平滑的過度角質化表面，手指攣縮，所有皮膚皆出現過度角質；但在屈肌和伸肌的關節處會最嚴重，輕度至中度紅斑，患者會起水泡，可能有步伐異常的症狀。 |
| PS-3 | 患者的手掌和腳掌表面如大腦表面指狀突起（Cerebriform），無手指攣縮症狀，有棕褐色鱗片，且所有皮膚皆會受影響，無紅斑，新生兒期會起水泡，無步伐異常的問題。 |

五、診斷：

目前大都依據臨床症狀來診斷，若是擔心感染問題可作細菌培養，而角蛋白基因之缺陷亦有研究單位在進行中。

六、治療：

目前並無特殊的治療，但有報導使用高劑量的β-胡蘿蔔素（beta carotene）、

水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症（表皮鬆解性角化過度症）

Congenital Ichthyosiform Erythroderma (Epidermolytic Hyperkeratosis)

全身的類維生素A酸（retinoids）、局部的類維生素A酸（retinoids）、10%的甘油（10% glycerin）、乳酸（lactic acid）、果酸（alpha-hydroxy acid）、維生素D的衍生物鈣泊三醇（calcipotriol）、抗菌皂（antibacterial soap）、和尿素（urea）皆可改善患者的症狀。

患者並無特殊的飲食需要，但是需注意感染的問題，患者終生皆會受到此症之影響，只有少數會隨著年紀增長，病症慢慢地獲得改善。

參考資料

- Epidermolytic hyperkeratosis(bullous congenital ichthyosiform erythroderma). Genetic linkage to chromosome 12q in the region of the type II keratin gene cluster. Pulkkinen L, Christiano AM, Knowlton RG, Uitto J. J Clin Invest. 1993 Jan ; 91(1): 357-361.
- OMIM: <http://omim.org/entry/113800>
- A keratin 10 gene mutation(Arg156Cys)in a Japanese patient with bullous congenital ichthyosiform erythroderma. Saeki H, Hattori N, Mitsui H, Adachi M, Imakado S, Ishibashi Y, Tamaki K. J Dermatol. 2002 Mar ; 29(3):168-71.

一、病因學：

色素失調症（*Incontinentia Pigmenti*；簡稱IP），此疾病於西元1928年由Bloch醫師及Sulzberger醫師共同命名，因此又名為Bloch-Sulzberger Syndrome，此疾病是一種皮膚及皮膚衍生物異常的疾病，除了皮膚具有色素沉著的現象外，眼睛、牙齒、指甲及毛髮都有不同程度的影響，有些患者甚至有神經學上的症狀。此疾病是因位於X染色體上Xq28位置的NEMO（NF-kappaB Essential Modulator）基因發生缺陷所致，此基因產物的主要功能是調節人體的細胞凋零現象，目前研究推測若NEMO此基因發生缺陷，則會造成細胞提早凋零或死亡，因而造成皮膚及其他器官的症狀。

NEMO基因涵蓋範圍約23kb，包含10個外顯子（Exon），所轉譯的蛋白質產物由419個胺基酸所組成，另外較靠近染色體末端，距離NEMO基因約22kb處，有一個偽基因（Pseudogene, Δ NEMO），僅包含NEMO基因的外顯子（Exon）3-10之序列，其序列方向與NEMO基因相對。

NEMO基因突變會造成調控細胞凋亡之機轉障礙，干擾到外胚層細胞正常發育及免疫系統之成熟。依據國外研究，此基因最常見的突變為外顯子（Exon）4-10發生大片段缺失（Deletion）突變，目前發現約60%-80%患者屬於此種突變。

二、發生率：

此疾病之發生率約為1/40,000，關於台灣地區的統計，約有61.5%之患者為外顯子（Exon）4-10發生缺失的類型，約有38.5%的患者為其他類型的突變，包括小片段插入、缺失和單點突變。

三、遺傳模式：

為X染色體顯性遺傳，男性因只具有一個X染色體，若帶有缺陷基因，大多會提早於母體懷孕時期死亡，而女性患者大多可正常存活，生存年齡與一般人無異。在遺傳諮詢方面，女性患者約有50%機會懷有患兒，但因男嬰多於胎中死亡，順利生產的後代中，有33%為健康女兒，33%為罹病女兒，而33%為健康兒子。

四、臨床表徵：

最顯著的為皮膚方面的症狀，會因時間發展不同而分四個時期，每一個時期可能會相互重疊，但大致依下表的時序進行。另外，皮膚的症狀會依循特殊生長線出現，此生長線稱為Blaschko's line，是胚胎期及嬰兒期皮膚生長的軌跡，於患者的四肢及軀幹上形成特殊的色素沉著的現象，其表現可分為四期。

表一：皮膚表徵發展分期：

| 分期 | 臨床表徵 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 第一期 (水泡期) | 約於出生至出生後幾個月時期，皮膚出現發紅及產生水泡，因為此水泡與一般發炎情況類似，若無即早正確診斷，通常會以一般發炎處理。此時期最重要的是避免二次細菌感染。 |

| 分期 | 臨床表徵 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第二期 (疣狀期) | 約於嬰兒期及早期的幼兒期，發生於第一期結束後，皮膚轉為疣狀突起，傷口看似小膿瘡，此即皮膚逐漸出現色素沉著。 |
| 第三期 (色素沉著期) | 於6個月~1歲時並持續到成年時期，沿著四肢及軀幹上的Blaschko's line，皮膚出現更明顯的色素沉著，但到青春期中後，色素沉著會逐漸消退，有些女性患者到30歲後，皮膚的症狀已完全看不見了。 |
| 第四期 (疤痕期) | 此期並非所有患者都會出現，一般在第三期色素沉著消退後會留下疤痕。 |

表二：其他臨床症狀：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 牙齒 | 患者一般較慢長牙，同時有牙齒稀少或牙齒太小的問題。 |
| 毛髮 | 毛髮稀少出現於頭皮及身體軀幹，通常毛髮較缺乏光彩、像金屬一般硬。 |
| 眼睛 | 90%的患者大多擁有正常的視力，但於7歲以前，可能會發生眼睛內血管過度生長的現象，不正常的血管生長若伴隨結痂，會造成失明，但若早期發現經過治療，一般可痊癒，因此於嬰兒及孩童時期進行眼科的追蹤極為重要。 |
| 神經學症狀 | 此疾病並不會造成智能障礙，但一些神經症狀仍不可忽略，包括癲癇、輕微中風等，患者的頭部也會較小。 |

| | |
|----|-----------------------------------------------|
| 乳房 | 女性患者中，經常有乳房發育異常，包括多乳頭及乳房發育不全等，其異常比例高於一般女性的十倍。 |
|----|-----------------------------------------------|

五、診斷：

(一) 臨床診斷：

初步診斷可依據患者臨床表現來進行，包括皮膚四期的症狀以及牙齒、毛髮、指甲及眼睛等症狀。

(二) 皮膚切片檢查：

皮膚症狀進入第三期時，可於顯微鏡下發現游離的黑色素顆粒；而在第一期時，皮膚切片則可發現皮膚細胞有嗜伊性紅血球滲透。

(三) 基因檢查：

此疾病之致病基因位於X染色體的基因NEMO，可利用分子生物技術進行基因分析，約有八成以上的患者可發現基因缺陷。

(四) 產前診斷：

若家族中缺陷基因已經基因檢查確認，其產前檢查可於胎兒16-18週時進行羊膜穿刺或於10-12週進行絨毛膜取樣，並直接進行胎兒的基因分析。

六、治療：

皮膚的症狀雖會逐漸減輕，但於第一期至第三期仍需要基本護理，包括減低皮膚磨擦及避免細菌感染等，雖然並無特定藥物可治癒皮膚問題，但部份外用藥

物可減緩症狀。

定期的牙科及眼科檢查，可即早發現異常，並進行手術治療。另外，家屬應特別注意患童因牙齒發育不良所造成的語言發展遲緩及營養問題，必要時可進行語言訓練及營養諮詢等。

此疾病初期會造成皮膚嚴重傷害，於外觀上可能會造成形象方面的影響，雖然皮膚的色素沉著會隨著年齡增加而逐漸消退，於孩童時期鼓勵患童走出陰霾，面向陽光是極為重要的。另外，成年女性患者應多請教遺傳專科醫師及遺傳諮詢人員，收集各項遺傳諮詢相關知識，與家人多作討論，為下一代做好準備。

參考資料

- eMedicine: <http://www.emedicine.com/neuro/topic169.htm>
- GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/>
- Landy SJ, Donnai D: Incontinentia pigmenti(Bloch-Sulzberger syndrome).
J Med Genet 1993 Jan ; 30(1): 53-9
- Pseudogene-derived IKBKG gene mutations in incontinentia pigmenti. Lee NC, Huang CH, Hwu WL, Chien YH, Chang YY, Chen CH, Ko TM. Clin Genet. 2009 Oct ; 76(4):417-9. Epub 2009 Jul 28. No abstract available.

一、病因學：

眼睛皮膚白化症（Oculocutaneous Albinism；簡稱OCA）之患者缺少在色素細胞（Melanocytes）中製造出來的黑色素（Melanin），人類的色素細胞主要存在於皮膚、毛囊及眼睛，其功能的正常運作又與酪胺酸酵素（Tyrosinase）的活性有密切的關聯，這是因為酪胺酸是形成黑色素的原料，需要酪胺酸酵素做為催化一連串生化反應步驟的開端，當負責轉換過程的酵素出了狀況時，就無法產生黑色素而導致此症。

此症依目前已知的突變基因已分為多型，其中眼睛皮膚白化症第一型（OCA1）又分為兩個亞型，分別是OCA1A和OCA1B，OCA1A無法產生酪胺酸酵素，即酵素活性完全缺乏的類型；OCA1B仍可產生酪胺酸酵素，但其活性卻有降低的現象。而眼睛皮膚白化症第二型（OCA2）是因OCA2基因突變而致病；第三型（OCA3）則與TYRP1基因之突變有關；第四型（OCA4）導因於MATP基因之突變。

二、發生率：

約為1/20,000，在近親通婚的家族，其發生率會偏高，不過絕大多數的白化症都是遺傳自沒有血緣關係且本身正常卻帶有體染色體隱性遺傳基因的父母親。

由於在生下第一個寶寶之前，帶因的父母親並不會有任何的警覺性，直到寶寶出生後才知道自己是帶因者，因此，對於家庭的衝擊很大。

三、遺傳模式：

茲將此症主要的遺傳模式與致病基因分型整理如下表：

| 疾病分型 | 遺傳模式 | 基因/所轉譯的蛋白 | 基因位置 |
|---------------|----------|--------------------------------------|-----------------------|
| OCA1A / OCA1B | 體染色體隱性遺傳 | TYR / Tyrosinase | 第11號染色體的11q14-q21位置 |
| OCA2 | 體染色體隱性遺傳 | OCA2 / P protein | 第15號染色體的15q11.2-q12位置 |
| OCA3 | 體染色體隱性遺傳 | TYRP1 / Tyrosinase-Related Protein-1 | 第9號染色體的9p23位置 |
| OCA4 | 體染色體隱性遺傳 | MATP (SLC45A2) / SLC45A2 protein | 第5號染色體的5p13.3位置 |

四、臨床表徵：

患童的皮膚、毛髮和眼睛的虹彩缺乏色素，所以皮膚與毛髮極為白皙，怎麼曬都不會變黑，頭髮可能逐漸變成淺黃色，眼珠呈紅色，會懼光及減低視覺的敏銳性，常有眼球震顫的現象並有視力的缺陷，眼底亦缺乏色素。依不同亞型的臨床表現整理如下：

(一) OCA1A：

患者不分種族頭髮和皮膚終其一生都是白色的，皮膚上的痣為粉紅色，具半

透明狀之虹膜，有眼球震顫的現象，視網膜黑色素不足，患童的視力不佳，看近看遠都有障礙，需要視力矯正。

（二）OCA1B：

患者皮膚與毛髮白化的現象不像OCA1A這麼明顯，出生時毛髮可能呈白色到淺黃色，在3歲前患者的髮色可能會轉為淺金色、金黃色、深金色、淺棕色等，眉毛的顏色則與髮色相近，但是眼睫毛的顏色會較髮色深一些。此型患者的視力也會有障礙，但症狀較OCA1A輕微，應避免陽光直接曝曬與注意防曬，並接受矯正與特殊教育的學習。

（三）OCA2：

其臨床表現從接近正常人到近似OCA1患者之症狀，是最常見的一型，患者出生時之黑色素表現量很少或沒有表現，但白人患童的皮膚可能會轉為淡黃色或淺褐色，眼球震顫和視力不佳的狀況會隨年齡而改善，黑人患者的皮膚會呈現淡咖啡色，太陽照射的區域會有深棕色斑點，且其虹膜為咖啡色。棕色眼睛皮膚白化症（Brown OCA）為與OCA2相同基因之變異型。值得一提的是也有色素低下表現的普瑞德威利症候群（Prader-Willi Syndrome）和Angelman氏症候群，其染色體缺損的區域也包括OCA2基因。

（四）OCA3：

此型較常見於非洲，患者的特徵為紅髮、紅褐色的皮膚、色素痣和斑點、紅褐色或褐色的眼睛、眼球震顫、畏光和視力減退等。

(五) OCA4：

OCA4在日本以外的族群非常少見，其臨床表徵近似OCA2，患者在剛出生的第一年，頭髮和皮膚色素低下的狀況很明顯，新生兒的頭髮可能呈現銀白色到淺黃色，其髮色會隨著年紀增長而加深，但是孩童期到成人的變化不會太大；眼睛方面會有眼球震顫和斜視現象，這些症狀在孩童期後會趨於穩定。

五、治療：

患童視力不佳，看近看遠都有障礙，需要視力矯正，有些嚴重的患者雖經矯治，但其視力仍在法定視障標準範圍之內，必需接受視障者的特殊教育，因此建議從小就應注意其視力，定期至眼科做追蹤檢查。

因欠缺黑色素的防護而無法隔離光線，患童的皮膚及眼睛極容易曬傷，日久可能導致皮膚癌或視神經傷害，應避免陽光直接曝曬或在長時間處於陽光下，可戴遮陽帽、穿長袖、長筒衣褲，並戴太陽眼鏡或有濾光效果的隱形眼鏡。若經檢查確定有視障，除了應該接受矯正與輔導外，其學習的教材也建議改採用特殊設計的大字本及運用其他輔助器具。

六、預後：

患童約在3歲時，可運用不同粗細黑白或紅黃相間的條紋，放於眼前刺激；利用臉部表情、聲音與玩具多逗弄可以幫助患童眼睛的刺激。眼球震顫目前尚無法

矯治，開刀可能效果不彰。可尋求兒童心智科醫師協助，參加病友聯誼會或青少年輔導團體給予情緒上的支持與關懷。

參考資料

- OMIM : OCA1A <http://omim.org/entry/203100>
- OMIM : OCA1B <http://omim.org/entry/606952>
- OMIM : OCA2 <http://omim.org/entry/203200>
- OMIM : OCA3 <http://omim.org/entry/203290>
- OMIM : OCA4 <http://omim.org/entry/606574>
- GeneReviews :
OCA1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1166/>
- Genetics Home Reference :
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=oculocutaneousalbinism>
- Chapter 652-Hypopigmented Lesions, Kliegman : Nelson [Textbook of Pediatrics](#),
18th ed.

一、病因學：

此症為一遺傳性疾病，其疾病特徵為出生時或出生後隨即有疼痛腫脹的關節攣縮與紅色素形成遍及於骨頭突出處（Bony prominences）。在真皮層內有玻璃樣透明物質的聚集，全身性玻璃樣變性的纖維瘤特徵。

二、發生率：

由於此症非常罕見，其發生率尚未有確切的統計，全球目前約有20個案例曾被報導過。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體隱性遺傳，已知缺陷基因位於第4號染色體4q21位置上的CMG2（Capillary Morphogenesis Protein 2）基因，基因產物為一穿膜蛋白（Transmembrane protein）與毛細管型態生成有關（Capillary morphogenesis）。相同的缺陷基因也會造成另一種疾病，青少年型玻璃樣纖維瘤（Juvenile Hyaline Fibromatosis），雖然與嬰兒型全身性玻璃樣變性相類似，但症狀較輕微。

四、臨床表徵：

在皮膚上會有珍珠樣丘疹（Pearly papules），狀似一小點的凸起（Little bumps）與小肉瘤（Fleshy nodules），牙齦肥大（Gingival hypertrophy）與皮膚粗糙（Thickened skin）也是此症的特徵之一，骨質減少（osteopenia）也經常是骨頭

產生變化的特徵之一。

玻璃狀的物質（Glassy）沉積在許多的組織中，包括皮膚、肌肉、心臟、胃腸道、淋巴結、脾臟、甲狀腺與腎上腺；患童較易受到感染與產生頑固性腹瀉（Intractable diarrhea）情形。

五、診斷：

在診斷方面，目前仍以臨床表徵為主，在患者的皮膚切片可觀察到聚集於真皮組織中的透明狀物質（Hyaline material），小腸組織切片則可能觀察到絨毛萎縮（Villous atrophy）的現象，也可藉由CMG2基因分析來判斷，但此項基因檢查仍屬研究性質。

六、治療：

此為漸進式之疾病，而出生後2年內大多數患嬰因反覆性的胸部感染與腹瀉，而導致其生長狀況欠佳甚會影響到其生命。牙齦肥大與皮膚上腫塊的情形可行切除方式治療，但是有效治療與解決的方法仍是未知，患者需要較妥適的醫療照護來進行復原。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/236490>
- Genetics Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=infantilesystemichyalinosis>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1525/>

一、病因學：

Meleda島病是一先天手腳掌等皮膚發生角化等病變的遺傳疾病，最早是1826年於南斯拉夫Meleda島上所發現，因此便以該島為名。目前已知位於8q24.3位置上的SLUPR1 (Secreted LY6/Plaur Domain-Containing Protein 1) 基因，被認為與細胞的傳訊 (Signaling) 和附著 (Adhesion) 有關；而此症是以體染色體隱性遺傳的模式代代相傳下去，因此當地理位置封閉地區的居民帶有此一缺陷基因時，便容易因近親通婚的緣故而生出患者，Neumann (1898) 即根據Meleda島上的五個家族案例，提出最早的相關研究報告。

此症患者在剛出生或嬰幼兒時期，即會發生雙手掌和腳掌對稱性的角質化，並伴隨其他部位的魚鱗癬 (上皮不完全角質化)，此外有多汗、口部周圍紅斑及皮膚上塊狀癬斑等症狀，而造成患者不適及生活上的不便。

二、發生率：

此症在最早發現案例的Meleda島上之發生率據估約為1/10,000，此外則只有阿爾及利亞與克羅埃西亞某些特定種族上，有少數的案例報告。目前尚未有全球疾病發生率的推估。

三、遺傳模式：

此症為體染色體隱性遺傳模式，當父母各帶有一條缺陷基因的染色體時，其下一代不分性別將有25%的機率罹病。

Charfeddine等人（2006）以一近親通婚的六代家族為研究對象；包括3位患者及4位無罹病的親屬，發現其中1位患者並未帶有缺陷基因，另以單倍體的多位點分析技術（Multipoint haplotype analysis）進行家族的基因分析，排除了該家族第8號染色體間距上的關聯性（Linkage），加上臨床症狀所表現的多樣性，而認為此症具有臨床上與遺傳上的異質性（Heterogeneous）。

四、臨床表徵：

患者主要為肢體皮膚上的異常；患部上皮在病理組織上可發現到有表皮棘細胞層、角質層、粒狀層的增厚，輕微的基底層發育障礙，而汗腺可能有體積倍增的現象。其常見的臨床表徵包括：

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 皮膚 | <ul style="list-style-type: none"> • 手掌/腳掌對稱擴散性的發紅、增厚（不正常皮膚增厚）及魚鱗癬（上皮不完全角質化）；通常會擴及手背和腳背，造成如手套和襪子般的外觀 • 棘皮病（棘皮層增厚症） • 短指（Brachydactyly） |

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 皮膚 (續) | <ul style="list-style-type: none"> • 易脆及呈湯匙狀彎曲的指甲 • 多汗且易感染，而造成惡臭汗味及惡臭性浸軟 • 濕疹 • 週期性的口部周圍紅斑 |
| 神經 | 智能障礙 |
| 心臟 | 心律不整、心悸 |

五、診斷：

主要依據臨床表徵上的評估；包括在嬰幼兒時期，即出現手腳掌上對稱性的角質化及多汗、週期性的口部周圍紅斑…等症狀，在其病理組織及電子顯微鏡下的改變並不明顯。

若能藉分子生物學的技術找到基因突變點，將有助於疾病的確診。此外在鑑別診斷上，可藉型態學的研究 (Morphologic studies)，與水泡型先天性魚鱗癬樣紅皮症 (或稱表皮鬆解性角化過度症； Epidermolytic Hyperkeratosis) 做一區別。

六、治療：

目前沒有根治此症的方式，主要為針對手腳掌等皮膚患部進行治療。在多汗的問題上，可採浸泡醋酸鋁 (Aluminum acetate)，或外敷六水合氯化鋁 (Aluminum chloride hexahydrate) 等方式，以緩解症狀。此外患者可口服

Terbinafine等抗生素，以治療皮膚因過度角化及多汗所帶來的感染問題；由於這樣多汗且易感染的狀況，除會造成惡臭汗味及惡臭性浸軟外，亦容易引發皮癬菌（Dermatophytes）的反覆感染，因此除了藥物上的治療，患者平時宜注意衛生習慣，並保持患部的乾燥清潔，以防症狀的加重。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/248300>
- WrongDiagnosis：http://www.wrongdiagnosis.com/m/meleda_disease/intro.htm

一、病因學：

先天性角化不全症（Dyskeratosis Congenita；簡稱DKC）又叫做Zinsser-Engman- Cole症候群，是一種罕見的進行性骨髓失能症候群，這個疾病主要有三種特徵：1.網狀皮膚色素沉著過多；2.指（趾）甲營養失調；3.口腔黏膜有白斑。於此疾病中可發現染色體端粒酶（Telomerase）功能不良、核糖體缺乏和蛋白質合成功能異常等現象，早期死亡的原因常與骨髓失能、感染、致死的肺部併發症或惡性腫瘤有關。

患者皆可見活性低的端粒酶與長度較短的端粒DNA，目前已發現DKC1和TERC、TERT、TINF2等四個基因與此症有關，而這四個基因的蛋白質產物與端粒酶的功能有關。X染色體隱性遺傳的基因缺失在DKC1（位於Xq28位置）；體染色體顯性遺傳的突變則在TERC（位於3q26位置）、TERT（位於5p15.33位置）及TINF2（位於14q12位置），其中TERT基因亦曾有體染色體隱性遺傳的案例。

二、發生率：

約1/1,000,000，目前已發現的個案超過200個，並無特殊種族的差異。目前全世界已登記的DKC患者，至少來自40個不同的國家。男性與女性患病比率約3：1。

三、遺傳模式：

先天性角化不全症具有X染色體隱性遺傳、體染色體顯性或隱性遺傳等多種

遺傳模式，其與染色體端粒酶的功能不良有關。多數的DKC為X染色體性聯隱性遺傳，由DKC1基因異常引起；少數為體染色體顯性遺傳，由TERC或TINF2異常基因引起。

四、臨床表徵：

DKC患者通常在10歲左右，會開始出現典型症狀，常以皮膚色素沉著和指（趾）甲異常等先表現。表皮黏膜的典型特徵，通常在5-15歲時出現。普遍出現末梢血球減少的年齡是10歲。皮膚網狀色素沉著過多、指（趾）甲營養失調和黏膜白斑症為DKC三個主要的典型症狀。DKC的女性帶因者也許有少數的臨床症狀。一項最近研究表示，20位女性帶因者中3位有臨床症狀，包括：單一營養不良的指（趾）甲、淺色色素斑、或輕微黏膜白斑病等臨床症狀。

DKC症候群的臨床表現是多樣化的。除了異常的黏膜與皮膚的特色和骨髓失能外，患者可能還具有其他臨床特徵：

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 皮膚 | 主要是皮膚不正常色素沉著，可見雜色斑紋狀或網狀的黑到灰色的暗色斑塊或是淺色色斑，約有90%患者會發生網狀的色素沉著。常見皮膚萎縮和微血管擴張的異常變化。臨床和組織學上，皮膚的變化類似移植體對抗宿主疾病（GVHD）的情形，主要發生在日曬區域，包括上部軀幹、脖子和臉。其他症狀，包括頭皮、眼眉和睫毛的脫髮症；過早灰白髮；多汗症；掌心皮膚角化過度，手指和腳趾指紋的喪失。 |

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 指 (趾) 甲 | 有90%患者會有指 (趾) 甲營養失調的情形，通常手指先發生。指 (趾) 甲開始先隆起而後縱向裂開，並持續萎縮、變薄和翼狀化，最後導致指甲變小或消失。 |
| 黏膜 | 約80%患者會有典型黏膜白斑症，通常發生在口腔黏膜、舌頭和口咽部。黏膜白斑症可能會變成肉疣並潰瘍。患者牙週病的發生率與嚴重度也可能增加。其它黏膜，如食道、尿道開口、龜頭、淚管、結膜、陰道，肛門等，也可能受影響。這些區域發生收縮和狹窄，最後導致吞嚥困難、排尿困難、包莖和淚溢。 |
| 骨髓 | 約有90%的患者會有周邊血球減少情形。有些病患會以此為最初表現的症狀，通常在10歲左右開始出現。骨髓失能是造成死亡的重要原因，約有70%是因為骨髓失能而造成出血和伺機性感染。 |
| 肺部合併症 | 約有20%的患者會有肺部合併症，肺部纖維化和肺部血管系統的異常。患者應避免服用會產生肺部毒性的藥物（如：busulfan），並且在骨髓移植期間，保護好肺部。 |
| 惡性腫瘤 | 患者有較高的惡性黏膜瘤發生率，特別是鱗狀上皮細胞癌，如：口腔、鼻咽、食道、直腸、陰道或者子宮頸，這些地方經常發生黏膜白斑病。皮膚的鱗狀上皮癌的流行率也會升高。其他惡性腫瘤包括何杰金氏淋巴瘤、胃腸道的腺癌和支氣管和喉頭癌。通常在30歲左右開始出現惡性腫瘤。 |

| 影響的組織或器官 | 臨床表徵 |
|----------|---------------------------------|
| 神經系統 | 患者會有學習的困難和智力缺陷的問題 |
| 眼睛 | 有80%的患者會有結膜炎、眼瞼炎。淚管狹窄導致的溢淚。 |
| 骨骼系統 | 患者可能會有下頷骨發育不全、骨質疏鬆、無血管的壞死和脊柱側彎。 |
| 胃腸系統 | 包括食管曲張、肝脾腫大和肝硬化。 |
| 生殖泌尿系統 | 發育不全的睪丸、尿道下裂和輸尿管狹窄。 |

五、診斷：

從典型的網狀色素沉著區的皮膚切片檢查可發現一些非特異性的改變，包括：角質層增生、表皮萎縮、表面微血管擴張和真皮層乳凸處的噬黑色素細胞。基底層空泡化和淋巴細胞發炎浸潤入真皮上層等表皮界面的改變，也被報導過。

六、治療：

短期藥物治療的主要目的是為減少骨髓失能的罹病率和防止合併症。可用的藥物種類主要為類固醇和一些促進血球生成的生長因子，防止血球減少。長期則以骨髓移植或幹細胞移植為本。

七、預後：

先天性角化不全症為一多重複雜的疾病，其預後不佳，平均存活年齡為30歲。大部分的死因與感染、出血和惡性腫瘤有關。有紀錄的患者中，約有70%的死

亡是因為骨髓失能或合併症所致，他們死亡的平均年齡為16歲。治療多以緩和療法居多，但是骨髓移植與幹細胞移植曾在再生不良性貧血患者上進行，也有不同程度的成功率。此疾病的臨床變化很大，應該還有其他的遺傳或環境因素。性染色體隱性遺傳的類型預後較體染色體顯性遺傳的類型為差。

參考資料

- eMedicine : <http://emedicine.medscape.com/article/1110516-overview>

第九章 9

肌肉病變



01

遺傳性包涵體肌肉病變

Hereditary Inclusion Body Myopathy (HIBM)

一、病因學：

遺傳性包涵體肌肉病變（Hereditary Inclusion Body Myopathy，簡稱HIBM，或稱為遺傳性細胞漿內體肌病變）為遺傳性肌肉病變的一種，其典型特徵為進行性肌肉無力，廣義的遺傳性包涵體肌肉病變包括數種不同的亞型，患者多在青少年時期或成年期慢慢出現肌肉無力的症狀，最終導致嚴重的殘疾或死亡，所有的患者皆可於肌肉切片病理檢查發現典型的包涵體。

二、發生率：

此疾病非常罕見，在250位罹患肌張力減退的新生兒中約有14%是先天性的肌病變，但當中遺傳性包涵體肌肉病變佔多少比例並不清楚。

三、遺傳模式：

最常見的一型遺傳性包涵體肌肉病變為體染色體隱性遺傳，又稱之為IBM2，其缺陷基因位於第9號染色體上的GNE基因，此型最早的病例報告來自猶太家族，也較好發於中東猶太人。此基因父母若各帶有一個缺陷基因，則子女有25%的機率得病，50%的機率成為帶有缺陷基因的帶原者，男女得病機率相同。其他型遺傳性包涵體肌肉病變則為體染色體顯性遺傳。

四、臨床表徵：

最常見的一型遺傳性包涵體肌肉病變（IBM2）患者於青少年早期與成年期逐漸出現遠端肌肉無力的症狀，平均發病年齡為20~30歲，在發病後的數年到數十年間進展為近端肌肉病變，此病的臨床嚴重程度不一，但大多數患者的股四頭肌（quadriceps）正常不受影響。

其餘可能的亞型臨床症狀與遺傳模式不一，簡述於下：

| 分型 | 臨床表徵 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IBM1，現稱 Desmin-related Myopathy | <ul style="list-style-type: none"> • 體染色體顯性遺傳，為第2號染色體上的desmin（DES）基因突變。 • 發病年齡多在成人期 • 臨床特徵為骨骼肌無力與心肌病變，股四頭肌亦會無力。 |
| Nonaka氏肌肉 病變 | <ul style="list-style-type: none"> • 此病由日本人提出，因致病的基因（GNE）與臨床表現和IBM2相似，目前認為與IBM2是同一種疾病。 |
| 包涵體肌肉病變併 早發型Paget疾病 與額顳葉失智症 （IBMPFD） | <ul style="list-style-type: none"> • 體染色體顯性遺傳，致病基因（VCP）位於第9號染色體。 • 成年後期至中年期逐漸發病 • 患者會有肌肉無力、Paget氏骨頭病變、和額顳葉失智症。 |
| IBM3 | <ul style="list-style-type: none"> • 體染色體顯性遺傳，致病基因（MYH2）位於第17號染色體。 • 發病年齡為兒童期，但此病進展緩慢。 • 近端和遠端肌肉無力都可發現，此外患者會有眼肌麻痺、股四頭肌無力與關節攣縮。 |

五、診斷：

實驗室檢查患者的血清肌酸激酶 (creatine kinase) 多為正常或輕微上升，周邊神經傳導檢查亦為正常，肌電圖檢查則顯示原發性肌肉病變 (primary myopathy) 的變化。IBM2患者若接受肌肉電腦斷層或核磁共振檢查可發現股四頭肌不受侵犯。

若高度懷疑是先天性肌肉病變，則所有患者必須接受肌肉切片檢查。此病的臨床表現不一，但所有患者皆可於光學顯微鏡下觀察到肌肉組織切片有典型包涵體 (rimmed vacuoles) 的病理變化，進一步的電子顯微鏡檢查可見此包涵體為自噬體 (autophagic)，藉此確定診斷。

目前此病已可藉由基因分析來幫助診斷與區分各亞型。此病詳細致病機轉並不清楚，許多學者持續在研究GNE基因的功能，與其對肌肉的影響。

六、治療：

(一) 醫療照顧：

遺傳性包涵體肌肉病變目前無有效治療方法，但可提供支持性照顧以使患者獲得較好的生活品質。另外，骨骼畸型的症狀可藉由整型外科或是物理治療加以改善；除此之外，患者的心肺功能亦須重視。目前有些研究顯示給予IBM2病人唾液酸 (sialic acid)，可以增進患者的肌力，提供治療的契機。亦有人提議給予患者抗氧化劑或許對病人有助益。

(二) 諮詢：

可諮詢神經科、胸腔科、心臟科、骨科、整形外科及復健科醫師之意見，另外物理治療醫師、遺傳諮詢師、及社工師皆可提供幫助。

(三) 飲食：

無飲食限制。但若是活動力不好患者，最好可控制卡路里的攝取量。此外，需注意患者是否有心肌症的症狀、肺功能不足、肌肉攣縮和脊椎側凸等問題，再依不同症狀來治療。

七、預後：

不同型的患者預後也不同，若為嚴重型，患者會在成年期早期就死亡；若是輕微型，則會有終生的殘疾。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/neuro/topic76.htm>
- Hereditary inclusion body myopathy: clues on pathogenesis and possible therapy. Muscle Nerve. 2009 Sep；40（3）:340-9.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary_inclusion_body_myopathy

一、病因學：

裘馨氏肌肉萎縮症（Duchenne Muscular Dystrophy；簡稱DMD）是因為細胞內的X染色體發生異常，漏失了一段DMD基因所致，DMD基因位於X染色體短臂Xp21處，會製造一種重要的肌肉蛋白Dystrophin，Dystrophin主要分佈在骨骼肌肉的細胞膜上，與肌肉細胞的完整性有密切的關係，患者缺乏此一蛋白，造成肌纖維膜變得無力且脆弱，經年累月伸展後終於撕裂，最終使肌細胞死亡。

患者的肌肉會隨著年齡的增長而逐漸退化消失，包括呼吸肌肉，在過去許多患者至疾病末期時，常因呼吸功能的減退，產生肺部併發症或呼吸衰竭而導致死亡。

二、發生率：

此症在男性的發生率約為1/3,500-5,000，女性的帶因率約為1/1,000，國內目前尚未有確切的發生率統計。

三、遺傳模式：

此症為X染色體性聯隱性遺傳，女性因為擁有2個X染色體能彼此互償，為不帶有症狀的帶因者，而男性只有一條X染色體，所以當遺傳到此一缺陷基因時，便會患病。女性帶因者的下一代若為男性，每一胎有50%的機率患病；下一代若為

女生，則每一胎有50%的機率為帶因者，50%的機率健康。此症也可能因偶發性新的突變（Fresh mutation）或性腺的鑲嵌性（Gonadal mosaicism）所致。

四、臨床表徵：

初期病徵大約在3-7歲時，像鴨子般搖搖擺擺的步態、腰椎前凸、經常跌倒，從地板上站立和攀登樓梯時出現困難，常見某些肌肉虛弱如腓腸肌和三角肌膨大，因為這些肌肉的無力，患童跌倒時不易自然地站起，而需用雙手按在伸展的膝部，然後按在大腿上慢慢由腿部「爬」上來，以取得直立的姿勢，稱為「高爾動作」（Gower manoeuvre）。肩膀、手臂及胸部的肌肉群，隨病程進展漸漸虛弱無力之外，移動這些部位也愈來愈困難。

隨著年齡增長，患者的肌肉病變和萎縮也變得愈來愈嚴重，到12-13歲時，患者便需倚靠輪椅出入。同時由於肌肉的不正常活動能力，其他關節也有不同程度的畸形變化，因此對患者的照顧造成不便，也會對患者的心肺功能引起一定的影響。患者的心臟肌肉也會因此病而引起變化，導致心肌病。嚴重的話可能發生心律不整，心臟衰竭等病狀。

五、診斷：

- （一）**抽血檢查：**檢查血中各種肌肉酵素（CPK、GOT、LDH等）及分析DMD基因。
- （二）**肌電圖與肌肉切片檢查。**
- （三）**心電圖及心音圖檢查：**因為少數患童會合併心臟傳導系統之障礙，宜早期

監測以預防急性死亡之發生。

(四) 智力測驗：約20%的患童會出現智力障礙。

(五) 如果患者的DMD基因被發現有突變，則可以確定患者確實罹患此症，這些資訊可用於男性胎兒的產前診斷以及女性帶因者的檢查。

六、治療：

(一) 發展中的治療：

目前最常使用於治療裘馨氏肌肉萎縮症的藥物為類固醇，類固醇雖可減少肌肉蛋白質的分解與延緩病程，但長期的使用卻會造成許多副作用，因此有許多替代藥物在研究中，例如肌酸（Creatine monohydrate）有抗氧化、降低肌肉蛋白分解和增加肌漿網對鈣質的攝入等特性，已被證實可增加DMD患者的肌肉力量和非脂肪重量（fat free mass；FFM）；除此之外，最新一種臨床試驗藥物Ataluren（PTC124）是一具有Oxadiazole官能基的口服藥物，對於因無義突變（nonsense mutation）而造成的疾病有幫助，因為Ataluren可使細胞在轉譯的過程中忽略無義突變而完成蛋白質轉譯的過程，以製造出完整的Dystrophin蛋白，Ataluren已完成臨床試驗的第二階段，要準備進入第三階段。基因治療方面，可利用帶有DMD基因的腺病毒載體（rAAV-Mini-Dystrophin Gene Vector），直接注射入患者的肌肉細胞中，以期製造出正常的Dystrophin蛋白，此治療目前進入臨床試驗的第一階段。

(二) 復健及支架療法：

許多患童在短時間內發生肢體關節攣縮與變形情形，應早期給予各種支架療

法的協助，有助於生活品質的改善，其生命期也能因此而延長。

（三）心理建設：

在Thompson等人針對35個罹患此症患者家庭的研究中顯示，調適不良的父母比調適良好的父母更常運用姑息性適應法（比如說，迴避、願望式的想法和自責），家中的支持度較低，衝突性也較高，父母的反應對患者的情緒和行為有重要的影響，所以父母或家人們付出的愛心、耐心，將是患童莫大的支持及鼓勵。

七、預後：

每天定時愉快地執行復健治療師教導的運動方法，持續地鍛鍊其肌肉耐力、活動關節或使用輔助用具，不僅擴展其自由走動的時間與空間，亦改善其生活品質，目前因呼吸道感染而致命的情形，已因醫學的進步與患童家長們的合作而大為減低。

參考資料

- GeneReviews：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11119/>
- **Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy.** Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, Rodriguez C, Doherty TJ, Roy BD, Biggar D. Neurology. 2004 May 25; 62 (10) :1771-7.
- <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00264888?term=utrophin&rank=2>
- <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00428935?term=DMD&rank=3>

一、病因學：

貝克氏肌肉萎縮症（Becker Muscular Dystrophy；BMD）與裘馨氏肌肉萎縮症都是因肌肉蛋白Dystrophin的缺陷所造成，患者雖可製造Dystrophin蛋白，但卻沒有正常的功能。貝克氏肌肉萎縮症雖與裘馨氏肌肉萎縮症有相同的基因缺陷，但卻有不同的表現型。由於裘馨氏肌萎患者的Dystrophin蛋白是完全缺損，而此症的Dystrophin蛋白只是部分缺損，因此此症患者在臨床上的表現較輕微。

二、發生率：

此症在男性的發生率約為1/3,500-1/5,000，每1,000,000人口中有17-27人罹患此症，患者發病年齡為2-21歲不等，平均發病年齡為11歲。

三、遺傳模式：

此症為X染色體性聯隱性遺傳，女性因為擁有2個X染色體能彼此互償，為不帶有症狀的帶因者，而男性只有一條X染色體，所以當遺傳到此一缺陷基因時，便會患病。女性帶因者的下一代若為男性，每一胎有50%的機率患病；下一代若為女生，則每一胎有50%的機率為帶因者，50%的機率健康。此症也可能因偶發性新的突變（Fresh mutation）或性腺的鑲嵌性（Gonadal mosaicism）所致。

四、臨床表徵：

患童的典型症狀包括肢體活動發展的遲緩，如走、跑、跳等動作延後、爬樓梯困難等，一些較晚被診斷的患童，起初可能只是行動笨拙而已，但是慢慢的會有跌倒次數增加、使用腳尖走路、從地板上爬起困難及近端肌肉無力等現象出現。患童的臨床症較裘馨氏肌肉萎縮症患者輕微，通常於10歲時開始出現，於16歲時要靠輪椅的患者並不多，超過90%的患者可活超過20歲。

五、診斷：

診斷方式請參考裘馨氏肌肉萎縮症。

六、治療：

在治療的過程中，因沒有很好的藥物，目前醫療著重於復健與合併症的預防，其他治療方式請參考裘馨氏肌肉萎縮症中的介紹。

七、預後：

大多數患者因呼吸道感染或心臟衰竭而死亡，受死亡威脅的年齡範圍約為23-63歲。

參考資料

• GeneReviews：

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>

一、病因學：

肌中央軸空病（Central Core Myopathy）為一先天性肌肉病變疾病，其病理學特徵為肌肉纖維中可發現有肌原纖維結構破壞的組成，此症常於患者出生後即發病，但也有患者在成人期才出現症狀，另有患者可能是無症狀的。目前已知此症是因RYR1基因突變而致病，其基因產物為Ryanodine受器1（Ryanodine Receptor 1）可形成一通道釋放肌肉細胞中儲存的鈣離子，藉此提升鈣離子濃度而使肌纖維收縮，最後使身體能進行各樣動作。

二、發生率：

全球目前皆尚無此症的發生率統計資料。

三、遺傳模式：

此症大多為散發性個案，並有多變的外顯率（Penetrance），常以體染色體顯性遺傳的模式呈現，但也有隱性遺傳的個案被報導，致病的RYR1基因位於第19號染色體19q13.1位置。

四、臨床表徵：

患者於嬰兒期或兒童期會呈現中度且非漸進性的肌肉無力，此症狀與發展遲緩無關，表現的型態可能在肢體近端或全面性無力，面部有中度的無力（Facial

weakness)，重度的患嬰會有肌肉張力低下（Hypotonia）的表現，並伴隨有脊椎異常、髖骨脫臼、呼吸障礙等。

患者易發展為惡性高體溫（Malignant hyperthermia），有些患者第一次發病會發生在成人時，或一直未有任何臨床症狀，患者可能毫無痛覺或在運動後產生無痛覺的抽搐。

髖骨脫臼、空凹足（Pes cavus）、脊椎後側彎（Kyphoscoliosis）都是普遍可觀察到的臨床表徵，患者也可能會表現出怪異的坐姿或步態，有些患者可能會嚴重的失能且需倚靠輪椅的協助才能行動。

五、診斷：

患者的肌肉切片可觀察到特殊的病理變化，若用NADH-TR染色時，肌纖維橫切面中央會有一個無法被染色的部位，此症亦因此而得名，除此之外，需合併臨床症狀來判斷，其他檢查如血清肌酸激酶（Creatine Kinase；CK）、周邊神經傳導速度、肌電圖等亦可有助於診斷。分子診斷方面，可利用RYR1基因的序列分析來檢測有無突變點，但檢出率僅有47%-67%。

六、治療：

此症目前尚無根治的藥物，僅能就患者出現的症狀來治療，肌張力低下的症狀，可請物理治療師指導，做適當的運動來改善，脊椎側彎、先天性髖骨脫臼等情形可藉物理治療或手術來治療，若有營養不良的狀況，可考慮使用鼻胃管餵

食，患者亦需定期回診追蹤，並需小心避免呼吸相關的併發症發生。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/117000>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1391/>
- Genetics Home Reference：<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=centralcoredisease>

一、病因學：

Nemaline線狀肌肉病變（Nemaline Rod Myopathy）是一種少見的非進行性先天性肌肉病變，目前已知的相關致病基因有TPM3（Tropomyosin-3）、NEB（Nebulin）、ACTA1（Alpha-actin-1）、TPM2（Beta-tropomyosin）、TNNT1（Troponin T1）和CFL2（Cofilin-2），其中以NEB突變最為常見，這些基因皆與肌節細肌絲（Sarcomeric thin filaments）的組成有關。

二、發生率：

此症在芬蘭與美國猶太族群之發生率約為1/50,000，而此症在一特殊族群亞美須（Amish）人的發生率更高，約為1/500，國內尚無此症的發生率統計。

三、遺傳模式：

遺傳模式方面，會依致病基因的不同而有異，茲將相關的致病基因與其遺傳模式整理如下：

| 分型 | 致病基因 | 基因位置 | 遺傳模式 | 表現型 |
|------|------|------|-------------|---------------------------|
| NEM1 | TPM3 | 1q22 | 體染色體顯性或隱性遺傳 | 症狀表現從嚴重的先天性型到兒童期發病型都可能會出現 |

| 分型 | 致病基因 | 基因位置 | 遺傳模式 | 表現型 |
|------|-------|---------------|-------------|--------------------------------|
| NEM2 | NEB | 2q22 | 體染色體隱性遺傳 | 典型先天性型 |
| NEM3 | ACTA1 | 1q42 | 體染色體顯性或隱性遺傳 | 隱性遺傳的表現為嚴重的先天性型；顯性遺傳的表現為兒童期發病型 |
| NEM4 | TPM2 | 9p13 | 體染色體顯性遺傳 | 典型先天性型 |
| NEM5 | TNNT1 | 19q13 | 體染色體隱性遺傳 | 亞美須型 (Amish NM) |
| NEM6 | 未知 | 15q15- q25 | 未知 | |
| NEM7 | CFL2 | 14q12 | 體染色體隱性遺傳 | 典型先天性型 |

四、臨床表徵：

此症常見的臨床表現有肌肉張力低下、肌肉無力、肌腱反射較弱或消失等，肌肉無力的狀況最常在臉部、頸屈肌 (Neck flexors) 與肢體近端發生。以分類上來說，依患者的發病年齡、有無侵犯運動神經或呼吸系統等可將此症分為六型，分別是嚴重的先天性型 (Severe congenital form ，又稱新生兒型，約佔16%) 、亞美須型 (Amish NM) 、中間先天性型 (Intermediate congenital form ，約佔20%) 、典型先天性型 (Typical congenital form ，症狀較輕微，約佔46%) 、兒童

期發病型（Childhood-onset form，約佔13%）和成人發病型（Adult-onset form，約佔4%）。這幾型在症狀上多有雷同之處，最大的差異是存活率，新生兒呼吸系統疾病與先天性多發性關節攣縮症（Arthrogryposis multiplex congenita）常為患嬰出生一年間主要的致命原因，大多數典型先天性型的患童可擁有行走的能力。

五、診斷：

診斷方面仍以臨床表現為主，或是可在患者的肌肉切片中觀察到被Gomori trichrome染色的棒狀結構（Rod-shaped structure，又稱為Nemaline bodies），其他檢查還有神經傳導檢查、肌電圖、電腦斷層與核磁共振掃描等。除此之外，與此症相關的基因檢查亦有助於診斷，但其中只有ACTA1基因的檢出率約大於90%，其他基因的檢出率則不明。

六、治療：

建議患者，應長期追蹤肺功能的變化，並接受復健治療以避免骨骼及關節之變形，以提高其生活品質。

參考資料

- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1288/>
- OMIM：[NEM3 http://omim.org/entry/161800](http://omim.org/entry/161800)

一、病因學：

Schwartz Jampel氏症候群（Schwartz Jampel Syndrome；簡稱SJS）是由Mr. Oscar Schwartz和Mr. Robert S. Jampel的名字而命名，在1962年的案例報告中首次描述此疾病，報告中的兩個兄妹有共同臨床特徵，如眼瞼狹小、臉部皺摺多、雞胸、關節活動度小、眼瞼周圍毛髮多及血清中有少量的丁醛醇酶（Aldolase）等。患者在出生後不久，即有肌肉僵硬的症狀，尤其在大腿處最為嚴重；而與其他肌肉強直疾病相異點，即為僵硬特徵。

二、發生率：

由於此症非常罕見，目前尚未有確切的發生率統計。

三、遺傳模式：

此症為體染色體隱性遺傳，意指當父母雙方各帶有一條缺陷基因的染色體時，其每一個小孩不分性別將有25%的機率罹病。研究資料上沒有明顯的種族及性別分佈，男、女性患者皆有。

四、臨床表徵：

此症常見的臨床表徵有：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| 面部 | 扁平臉、眼皮多層且皺、短且窄的眼瞼裂隙，和窄小的下頷、短頸且有肥厚皺摺堆積、表情僵硬（又稱面具臉）、微笑困難、伴有面部肌肉痙攣症狀，明顯噉起的嘴唇。 |
| 角膜狹小畸形 | 會造成近視、及視野周圍的角度缺陷。 |
| 身材外型 | 體型較矮小、軀幹短、雞胸。 |
| 骨骼及關節異常 | 關節發育不良及攣縮、髓外翻，脊柱後凸畸形（駝背）、活動度容易受限（尤其是膝蓋）、骨質疏鬆、顱骨發育不全等異常。 |
| 智力 | 大多數患者智力正常，少數智力發展會受影響。 |

由於Schwartz Jampel氏症候群還分為好幾種類型，茲將其臨床表徵整理如下表：

| 型別 | 發病年齡 | 臨床表徵 | 基因位置 |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Schwartz-Jampel Type IA | 此型為較常見的類型。於兒童早期因逐漸成長之後，才被發現骨骼有發育異常。 | <ul style="list-style-type: none"> • 幼兒期：生長率多在正常範圍以下，肌肉發展明顯遲緩，例如爬行、坐、走等等皆有明顯落後。 • 青春-成人期：青春期之後，生長進度雖會逐漸追上同儕，但，整體身高，仍有百分比落後的情形，約有20%的患者智能會受到影響。 | HSPG2基因，位於第1號染色體的1p34-p36.1位置。 |

| 型別 | 發病年齡 | 臨床表徵 | 基因位置 |
|----------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Schwartz-Jampel Type IB | 出生時 | 症狀與IA相似，但因為較為嚴重，所以比較早被診斷出。 | 同上 |
| Schwartz-Jampel Type II | 出生時 | 在出生時，即有手指、足趾不易併攏、四肢及軀幹較短的身材特點，此型較嚴重，可能會影響呼吸肌肉，而有呼吸道感染及換氣困難等合併症發生。 | 曾有報告指出其缺陷基因LIFR位於第5號染色體5p13.1的位置。 |

五、診斷：

- (一) 臨床表現。
- (二) 肌電圖和神經傳導檢查。
- (三) 肌肉切片檢查。

六、治療：

目前以症狀治療為主，平日多加按摩及舒緩肌肉。

- (一) 藥物的治療：主要針對肌強直性症狀，可以與醫師討論用藥治療情形。而肉毒桿菌素的注射，多為緩解眼瞼及肌肉僵硬等問題。
- (二) 門診追蹤：包括神經科、骨科、復健科醫師會診治療。

(三) 復健及肢架的輔助治療：例如足部固定架，可使患者的垂足問題獲得改善，促進患者生活品質。

(四) 肌肉僵硬的症狀，隨時間慢慢地退化，雖有報告指出，第二型患者的預期壽命較短；但因病程進展緩慢，大多不影響平均的壽命。建議患者應與醫師合作，定期的追蹤治療，讓疾病帶來的不適與不便減至最低程度，以正向積極的態度面對生活。

七、預後：

若患者在幼兒期前發病，大多無法存活至成年。

參考資料

- Mary Kugler, R.N. Schwartz-Jampel Syndrome. <http://rarediseases.about.com/od/rarediseases/a/080704.htm?terms=down+syndrome>
- eMedicine： <http://emedicine.medscape.com/article/1172013-overview>
- OMIM： <http://omim.org/entry/255800>

一、病因學：

肌肉強直症是一種因肌強直失養蛋白質磷酸根轉移酵素（Myotonic Dystrophy Protein Kinase）或細胞核酸結合蛋白（Zinc Finger Protein 9）基因突變導致肌肉和其他身體系統異常的遺傳性疾病，是成年人肌肉強直症最普通的形式，此症可分為第一型肌肉強直症（DM1）及第二型肌肉強直症（DM2），而第二型的症狀較第一型輕微。

疾病的特性為漸進式肌肉廢用及無力，特別在小腿、手、頸和臉部，其他症狀包括白內障、心臟異常、禿頭或頭髮稀疏等，這個疾病可能發生在任何年齡，常見的發病年齡在20-30歲間，但失養性肌肉強直症出生時即可能被注意到，此症的臨床表現很廣泛，即便是同一家族中的患者其臨床症狀亦可能不一樣。

二、發生率：

全球的發生率統計約為1/20,000，日本某些地區約為1/100,000，冰島則為1/10,000。研究顯示有98%為第一型肌肉強直症，剩下2%為第二型肌肉強直症，而第一型肌肉強直症在台灣地區發生率則約為0.46/100,000。

三、遺傳模式：

第一型肌肉強直症的致病基因為位於19q13.2-13.3的DMPK基因，其轉譯的蛋

白產物為肌強直失養蛋白質磷酸根轉移酵素，致病原因是此基因的3端發生三核苷酸CTG重複序列過度擴張所致。而第二型肌肉強直症致病原因為位於3q21的ZNF9基因發生四核苷酸CCTG重複序列過度擴張所致，其轉譯的蛋白細胞核酸結合蛋白因而發生變異。兩種類型皆為體染色體顯性遺傳疾病，若父母其中一方為患者，下一代不分性別有50%的機率罹患此病。

四、臨床表徵：

患者會有肌肉不易放鬆的現象，經常在手部做一些動作後，例如一個人可能在控制門把後手不易放開。另外患者也會有包括臉部、頸部、四肢（尤其是較末端的）肌肉都會有廢力及無力的現象，此病除了肌肉的症狀之外，還會影響到身體上其他的器官，主要包括下列幾項：

| 影響的器官或系統 | 臨床表徵 |
|----------|----------------------------------|
| 中樞神經系統 | 有些患者有智能不足，行為異常的現象，表情較冷漠，看起來缺乏感情。 |
| 頭部 | 禿頭、頭髮稀疏。 |
| 眼睛 | 白內障 |
| 心臟 | 心律不整，二尖瓣脫垂。 |
| 呼吸系統 | 換氣功能不足，嗜睡。 |
| 內分泌系統 | 糖尿病、甲狀腺機能不足，性腺機能不足。 |
| 免疫系統 | 免疫力較差，免疫球蛋白減少。 |
| 消化系統 | 胃腸蠕動較慢，腹脹，便秘，膽結石。 |

此外，第一型肌肉強直症之症狀與CTG重複多寡及發病年齡有關，如下表
 (註：正常的CTG 重複大小為 5-37)：

| 表現型 | 臨床表徵 | CTG 重複大小 | 發病年齡 | 死亡平均年齡 |
|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------------|--------|
| 準突變 (Premutation) | 無 | 38-49 | 無 | 正常 |
| 輕微型 | 白內障 輕微肌肉強直 | 50-150 | 20-70歲 | 60歲或正常 |
| 一般型 | 乏力 肌肉強直 白內障 禿頭 心臟心律不整 其它 | 約100至 1000-1500 | 10-30歲 | 48-55歲 |
| 先天型 | 嬰兒低張力 呼吸困難 智力障礙 | 約1000 至 >2000 | 出生 後~10歲 | 45歲 |

五、診斷：

醫師從患者外觀及臨床症狀即可診斷，但是一些實驗室的檢驗仍是必須的，例如肌電圖、血清中肌酸激酶 (Creatine Kinase ; CK) 濃度、基因分析，肌肉病理切片、眼睛檢查等。

另外，關於產前診斷的部份，具有家族史或配偶一方罹病者，可於孕期10-12

週從絨毛膜抽取胎兒細胞檢體或孕期16-18週藉羊膜穿刺術抽取胎兒細胞分析。若在第2和第3孕期超音波檢查顯示胎兒運動減少和羊水過多時，可能是先天性肌肉強直症的一個指標。

六、治療：

此疾病以症狀治療為主。患者因其症狀不同可能須由許多不同專科的醫師共同診治。對於肌強直方面，一般用Phenytoin或Carbamazepine治療；肢體無力方面可用一些支架、輪椅或其它輔助設備來幫忙；心臟方面，每年要做一次心電圖檢查，有傳導障礙或心律不整時要以藥物治療。眼睛方面，每年看一次眼科醫生，必要時做白內障摘除手術。因患者在麻醉時易產生一些併發症，所以不管進行任何手術時都要特別照會麻醉科醫師。另糖尿病、甲狀腺機能低下和睡眠呼吸暫停，均需遵從醫師的治療。所有個案的基礎血糖濃度，以及促甲狀腺素（TSH）應該定期測量，最後因為此病屬於顯性遺傳且外顯率極高，遺傳諮詢更是重要。

參考資料

- **Myotonic dystrophies.** Huang CC, Kuo HC. Chang Gung Med J. 2005 Aug ; 28 (8) :517-26. Review.
- Genetics Home Reference : <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=myotonicdystrophy>
- GeneReviews : MDI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>

一、病因學：

三好氏肌肉病變（Miyoshi Myopathy）是因肌細胞膜上的重要構造蛋白Dysferlin的缺損而導致遠端肌肉的無力，致病的基因為DYSF，此基因之突變也會造成肢-帶型肌肉失養症（Limb-Girdle Muscular Dystrophy；LGMD）。

二、發生率：

根據日本的統計，此疾病的發生率約為1/440,000。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，致病的DYSF基因位於第2號染色體的2q13.3-13.1位置，患者的父母各帶有一個缺陷的基因而為帶因者，帶因者通常都不會發病，患者的手足有25%的機率亦會罹患此症。

四、臨床表徵：

臨床表現上，患者的發病年齡在15~20幾歲左右，平均發病年齡為19歲，初期症狀為腿部遠端肌肉群的無力，尤其是小腿的腓腸肌及比目魚肌。患者通常難以用腳尖站立，但可用腳後跟站立，漸漸的大腿及臀部的肌肉亦會受到影響，導致患者爬梯、走路及站立愈來愈困難，而前臂的肌肉亦會漸萎縮且握力減低，但手部的小肌肉仍有其功能，手指動作功能不受影響，最後肩膀的肌肉亦還會漸無

力。根據統計，患者大約於發病16年後需使用拐杖，並於發病約23年後使用輪椅輔助其行動。除此之外，患者心臟、肺部、腸道、膀胱、性功能、脊椎及周邊神經功能幾乎不受影響，亦沒有關節攣縮、臉肌無力或是智力受損的情形。

五、診斷：

在診斷方面，患者血液的肌酸激酶（Creatine Kinase；CK）指數在病發前可能正常或是輕微升高，但在症狀出現後數值會高於正常值的10倍以上；肌肉切片下可以看到輕微至中等程度的淋巴球細胞發炎聚集現象，所以有時會被誤診為多發性肌炎（Polymyositis）。分子診斷方面，可檢測是否有DYSF基因之缺損，若已找到基因突變點位，可藉此做為產前診斷的依據。

六、治療：

此疾病目前無有效的治療方式，也不需特殊的飲食控制，但需控制體重避免肥胖。患者若有腳變形及脊椎側彎的情形可經由外科手術矯正，而輕度的運動有助於減緩肌肉的萎縮。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/254130>

一、病因學：

肌小管病變 (Myotubular Myopathy) 是先天性肌肉失養症的一種，此疾病主要是肌原纖維組成肌小管時發生障礙，導致肌小管形成不良，因而使肌肉組織發展中斷並停留在胎兒時期的肌肉組織，也因此病患肌肉切片可發現肌肉細胞中，細胞核並未如同成熟的肌肉組織散佈在肌肉纖維周圍，而是位於肌肉細胞的中央，所以肌小管病變又稱為Centronuclear Myopathy。

肌小管病變因臨床症狀及發病時期不同，分為三種類型：（1）X染色體隱性遺傳型（簡稱為XLMTM），發病年齡約在新生兒時期或嬰兒時期，主要症狀為呼吸衰竭及肌肉無力；（2）體染色體隱性遺傳型，發病年齡約在孩童時期；（3）體染色體顯性遺傳型，發病年齡約在孩童時期的晚期。第二型及第三型通常較為少見，發病較晚，症狀也較輕微，呈現緩慢的肌肉退化。

二、遺傳模式：

此疾病根據不同類型而有不同遺傳模式，X染色體性聯隱性遺傳型意即致病基因位於X染色體上，目前已知為位於Xq28的MTM1基因發生變異所致，此類型多透過女性帶因者遺傳給後代男性患者，女性帶因者並無任何症狀。其他兩型分別為體染色體隱性遺傳及體染色體顯性遺傳。體染色體隱性遺傳，其致病基因為染色

體2q14上的BIN1基因；體染色體顯性遺傳，則為染色體19p13.2的DNM2基因發生變異所致，其中體染色體顯性遺傳大多具有家族史。

三、臨床表徵：

（一）X染色體性聯隱性遺傳型

此型又依症狀嚴重程度不同而細分為三型，分別是嚴重型、中間型及輕微型。最嚴重型大約1歲左右便會離開人世，但若使用呼吸治療，可改善病症並延長壽命。患童除呼吸衰竭外，智能正常，但肌肉發展遲緩及吞嚥困難，其他併發症狀包括水腦、血液方面的問題（例如球型紅血球症所引起的貧血等）、生殖器問題（如隱睪）、脊椎側彎及牙齒錯位咬合，部分患者有肝臟功能的問題以及腎結石、膽結石等，患者臉部外觀可發現狹長的臉頰伴隨肌肉無力、眼瞼下垂及上顎高拱的特徵；另外，患者一般發育正常，身高大於平均身高九十百分位，但體重較輕。大致來說，X染色體遺傳型的肌小管病變並不屬於退化型肌肉病變，有些患童有機會緩慢地增強肌肉功能。

（二）體染色體隱性遺傳型

此型的發病年齡較晚，症狀也較輕微，屬於漸進式退化疾病，部分患者仍必須仰賴呼吸照護。體染色體隱性遺傳型可發現面部肌肉無力，包括眼瞼、下巴、舌頭及喉嚨等，而體染色體顯性遺傳型則面部肌肉較不受影響，但可發現髖關節及肩膀逐漸無力，並呈現步態不穩，晚期可能需要倚賴輪椅代步。

四、診斷：

利用肌肉切片的病理分析，可診斷患者是否罹患此疾病。患者的肌肉切片中可發現細胞核聚集於肌肉纖維中，而非散佈於肌肉纖維四周。另外，利用免疫染色分析法可發現肌肉纖維中，有如同胎兒肌肉的特異蛋白質（如Desmin及Fetal myosin等）。肌肉切片雖可診斷出此疾病，但無法達到分型的目的，若要進行分型，必須仰賴基因診斷。

五、治療：

（一）呼吸照護：

此疾病的治療最重要的是呼吸照護，患者必須長期仰賴呼吸器，氣管切開術亦可使患者維持生命，但在進行手術前，建議家長們必須偕同家人審慎考慮，為患者選擇最適當的決定。在氣切之後，必須注意患童的語言訓練，可使用溝通板多加練習，以增加患童與外界接觸的能力。

（二）復健及手術治療：

由於患者的呼吸問題，可配合胸腔科及復健科醫師進行呼吸訓練。另外，患童必須多加注意脊椎側彎的問題，以免影響呼吸功能，因此配合治療師的指導十分重要，若嚴重時仍需考慮以手術治療。

（三）平日預防：

避免到公共場所，避免因感染而影響病情，患童若到了就學年齡，可考慮選

擇在家教育。另外，定期的接受各項檢查，包括腹部超音波檢查、血液檢查、眼科及牙科的追蹤，以確實治療各種併發症狀。

六、預後：

一般來說，若未經呼吸治療，X染色體性聯隱性遺傳型的肌小管病變預後不佳。有些報導指出，此類型患童1歲以前的死亡率高，但在細心的照顧下，患童存活機會仍很高，家長們務必與專科醫師配合，尋求最佳的照護模式。

參考資料

- OMIM：X-Linked Myotubular Myopathy

<http://omim.org/entry/310400>

- Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, Fardeau M, Dubowitz V, Moser H, Grimm T, Barohn RJ, Barth PG. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies; J Med Genet.1995 Sep;32 (9) :673-9

一、病因學：

在1884年時由Landouzy和Dejerine醫師首先發現了面肩胛肱肌失養症（Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy, FSHD）的症狀，與其他肌肉萎縮症的不同。從疾病命名，即可得知主要影響肌肉群為顏面肌肉、肩胛部、上臂肌及肱骨等部位之肌肉，而相對於其他肌肉失養症，此症的病程進展較緩慢。

其發生缺陷的基因位於第4號染色體長臂（4q）中一段稱為D4Z4重複區域的縮短（正常基因數列：42 kb，異常基因數列：<34 kb重複序列），重複序列的縮短間接導致其他基因的功能受影響，最近研究報告顯示FSHD region gene 1（FRG1）是最可能被影響的基因，其作用可能與肌肉調節的功能有關。

二、發生率：

目前報告資料為1/ 20,000 ~ 1/400,000，差異性相當大。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，但有少數來自新的突變。若父母其中一人帶有此種疾病，則下一代不分性別，皆有50%的機會罹患此病。通常女性患者病程較為緩慢。

四、臨床表徵：

發病年齡大約為10~20歲之間，但更晚發病的也有。主要的特徵為顏面肌肉變得無力、表情減少，且無法吹口哨，笑起來嘴唇呈一直線且微微嘟嘴，情況較嚴重時，患者講話會變得不清楚。

有些患童，軀幹會產生變形而導致脊柱前彎。有時在學校被老師發現，無法吊單槓、爬高竿及伏地挺身的運動，主要是因為患童的雙上臂、肩部肌肉萎縮無力之故。女性患者則無法持續梳自己的頭髮。

五、診斷：

主要侵犯肩膀肌肉，在肌力下降到某一程度時，進行肩關節往外展（Abduction）動作時，常無法舉高超過頭部，且因肌肉無力而無法有效固定肩胛骨，肩胛骨會凸起，有如天使翼般（Scapular winging）。患者會用斜方肌（位於頸部及上胸部的大型肌肉）來輔助無力的肌肉。上臂較細，前臂相對較粗的現象如同卡通人物大力水手卜派，故稱“卜派手”。

實驗室檢查：

通常從患者外觀及臨床症狀就可診斷出明顯異常，但實驗室的檢驗，仍屬必須的，如：

- （一）血中肌肉酵素（肌酸激酶，Creatine Kinase；CK）：稍微上升或偏高。
- （二）肌電圖：一般肌病變的現象。
- （三）肌肉病理切片：肌肉有明顯的漸進式細胞萎縮變化。

(四) 基因分析：可藉著檢測D4Z4基因有無重複序列縮短的現象，若重複序列 <34kb為異常的狀況。基因分析亦可用於產前診斷，有家族病史者，可於懷孕 16~18週利用羊膜穿刺檢查，來確定胎兒是否帶有異常基因。

六、治療：

帶有此疾病基因異常之患者，其疾病進行之速度及嚴重性不一；有1/3的患者，終其一生不會有很明顯之症狀，仍可維持正常生活。目前以症狀治療為主。而其他在生活上需注意的則有以下幾項，如：

- (一) 規則性之輕微運動，如游泳等將有所幫助，也需注意保持體重。
- (二) 外科手術固定肩胛骨，以改善病患上抬上臂部份功能。
- (三) 類固醇藥物治療，並無確定的療效。
- (四) 復健及肢架的輔助治療，可改善病患的生活品質。

參考資料

- Expression profiling of FSHD muscle supports a defect in specific stages of myogenic differentiation. Winokur ST, Chen YW, Masny PS, Martin JH, Ehmsen JT, Tapscott SJ, van der Maarel SM, Hayashi Y, Flanigan KM. Hum Mol Genet. 2003 Nov 15 ; 12 (22) :2895-907. Epub 2003 Sep 30.
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>

第十章 *10*

骨頭病變



一、病因學：

成骨不全症（Osteogenesis Imperfecta；簡稱OI），是一種罕見的遺傳疾病，其特徵為患者的骨骼強度耐受力變差、骨質脆弱而常發生骨折。大約有90%的患者，其致病原因為形成第一型膠原纖維（collagen type I）相關的基因COL1A1和COL1A2產生突變而引起。

第一型膠原纖維為形成骨骼的重要蛋白，由三條多胜肽（polypeptides）鏈所組成，其中包含兩條 $\alpha 1$ （其基因為COL1A1）和一條 $\alpha 2$ （其基因為COL1A2）多胜肽鏈，這三條多胜肽鏈上富含甘胺酸，甘胺酸可提供結構穩定所需的氫鍵，而使之形成緊密的三股螺旋結構。若COL1A1和COL1A2產生基因突變，可能會提早形成終止密碼（premature stop codon）而影響膠原纖維的產量（例如第一型OI患者）；或因突變造成原為甘胺酸位置之鹼基產生置換（glycine substitutions），由於甘胺酸為膠原纖維之結構穩定所必須，所以任何一個甘胺酸被置換後，皆會使膠原纖維的結構產生異常，其影響的程度依突變位置而有所不同（如：第二、三、四型的OI）。

傳統上，成骨不全症可分為四型，但是近年的研究顯示，依患者的臨床症狀和基因上的發現，目前可將成骨不全症分為八型。在第五型和第六型患者之COL1A1和COL1A2基因上找不到突變、第一型膠原纖維也沒有異常，致病的基因

目前仍未知；而第七型患者導因於CRTAP (cartilage-associated protein) 基因的突變，CRTAP與膠原纖維的後修飾 (post-translation) 有關；第八型則與LEPRE基因的突變有關。

二、發生率：

男性與女性罹患此症的機率大約相同，統計上約為1/20,000-1/30,000。

三、遺傳模式：

不同類型的成骨不全症有不同的遺傳模式，第一、三、四、五型為體染色體顯性遺傳；第二型大多為體染色體顯性遺傳，但也有一些隱性遺傳的案例；第六、七、八型為體染色體隱性遺傳。若為體染色體顯性遺傳的類型，患者下一代的罹病率為50%，正常的機率為50%；若為隱性遺傳類型，帶因夫妻的下一代罹病率為25%，另外50%為不具症狀的帶因者，25%的機率為正常人。若已找到患者的突變基因，可依此做為產前診斷的依據。

四、臨床表徵：

患者的智力通常為正常，只有第一型OI的基因型 (genotype) 與表現型 (phenotype) 具有相關性，其他類型則較無關聯。因此，在同一家族中的患者，可能出現較一致的外觀與臨床表現，也可能出現不同的臨床症狀。以下為各型OI之分類整理：

| 分型 | 嚴重程度 | 臨床表徵 | 相關的異常基因 | 遺傳模式 |
|-----|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| 第一型 | 輕度 | <ul style="list-style-type: none"> • 身高：正常或較為矮小 • 藍鞏膜 • 沒有牙本質形成不全屬1a型、有牙本質形成不全屬1b型。 • 幼兒學步期：可能造成長骨的骨折。 • 快速生長期：有脊椎壓迫性骨折的危險性。 • 聽力障礙 | COL1A1基因提早形成終止密碼 (premature stop codon) | 體染色體顯性遺傳 |
| 第二型 | 胎兒期即致死 | <ul style="list-style-type: none"> • 在胎兒時期與出生時，會發生長骨與肋骨多處骨折。 • 骨頭短且寬，且骨質密度低。 • 深藍或灰鞏膜，但也可能為正常。 • 肋骨斷裂造成的肺功能不良常為致死的原因 | COL1A1和COL1A2基因上原為甘胺酸位置之鹼基產生置換 (glycine substitutions) | 體染色體顯性遺傳造成，少部份為體染色體隱性遺傳 |
| 第三型 | 重度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小 (90-120 cm) • 三角臉 • 重度的脊椎側彎 • 灰或藍鞏膜 • 嚴重的牙本質形成不全 (dentinogenesis imperfecta ; DI) • 長骨易產生變形，且出生時易骨折 • 四肢與脊柱產生變形而影響呼吸功能，常因此危及生命 | COL1A1和COL1A2基因上原為甘胺酸位置之鹼基產生置換 (glycine substitutions) | 體染色體顯性遺傳 |

| 分型 | 嚴重程度 | 臨床表徵 | 相關的異常基因 | 遺傳模式 |
|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| 第四型 | 中度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 疾病的表現程度介於第一型與第三型之間 • 輕度到中度的脊柱側彎 • 輕度到中度的肢體變形 • 藍、灰或白鞏膜皆可能發生 • 沒有牙本質形成不全屬IVa型、有牙本質形成不全屬IVb型 • 平均身高矮小 • 有些患者會有聽力障礙 | COL1A1和COL1A2基因上原為甘胺酸位置之鹼基產生置換(glycine substitutions) | 體染色體顯性遺傳 |
| 第五型 | 中度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 目前約有4%-5%的患者為此型 • 中重度的骨質脆弱 • 輕度到中度的身材矮小 • 形成肥厚性的骨痂 • X光片可觀察到骨間膜的礦化 • 橈骨前端易位 • 骨板呈現篩網狀，是第一型和第四型患者所沒有的。 • 沒有藍鞏膜與牙本質形成不全的情形 | 未知 | 體染色體顯性遺傳 |
| 第六型 | 中度至重度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 中度的身材矮小 • 脊柱側彎 • 骨骼組織中有類骨質的沉積 • 骨板呈現類似魚鱗狀的外觀 • 沒有藍鞏膜與牙本質形成不全的情形 | 未知 | 體染色體隱性遺傳 |

| 分型 | 嚴重程度 | 臨床表徵 | 相關的異常基因 | 遺傳模式 |
|-----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| 第七型 | 中度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 輕微的身材矮小 • 髖關節內翻 • 近端肢體短小 • 沒有藍鞏膜與牙本質形成不全的情形 | CRTAP基因突變 | 體染色體隱性遺傳 |
| 第八型 | 重度的肢體變形 | <ul style="list-style-type: none"> • 身材非常矮小 • 嚴重的骨骼變形 • 因骨質脆弱而產生嚴重的骨折 • 桶狀的胸廓 | LEPRE基因突變 | 體染色體隱性遺傳 |

五、診斷：

成骨不全症的診斷目前仍以臨床表現為主，隨著分子醫學的進步，將來基因檢查也可能成為例行的檢查項目之一。其他相關的診斷方式如下：

- (一) 生化檢查：可藉由皮膚切片中的纖維母細胞，檢查第一型原膠原纖維（procollagen）的量或結構是否有異常。
- (二) 基因檢查：檢測有無COL1A1、COL1A2和CRTAP基因的突變。約有90%的患者可檢測出COL1A1和COL1A2基因的突變。

六、治療：

臨床上因常骨折而產生疼痛變形，主要的治療方式為防止骨折，可以氣墊褲或使用骨髓內固定釘加強骨骼應變力；當然，家屬或照顧者小心的照顧是很重要的。目前藥物的治療大多為支持性治療，包括氟化物、抑鈣素、活性維生素D3加上鈣片等等以增強骨質。

雙磷酸鹽化合物（Bisphosphonate），用於中度到重度成骨不全症患者之治療已有超過10年的時間，這一類的藥物可抑制噬骨細胞的作用，但由於變異的基因仍在，所以骨質本身並未改變，僅能給予骨骼機械強度（mechanical strength）的提升。相關的雙磷酸鹽化合物藥物分為口服與靜脈注射兩種，其中雷狄亞（Pamidronate商品名Aredia）為週期性靜脈注射的藥物，而福善美（Aledronate 商品名Fosamax）為口服藥。目前有另一藥物Zoledronate（Alcasta 骨力強）已上市，此藥物類似Pamidronate也是以靜脈注射的方式給藥，但施打時間間隔更長一年施打一次，可降低病人來醫院的次數，增加生活品質。

其他研究發展中的治療方式還有骨髓幹細胞移植與基因治療，但前者之臨床效益尚未能評估，而後者還在初步的研究階段。

七、預後：

此症患者除了生理上病變外，長期受限於骨骼畸形及行動不便，導致影響學習

與社會參與之意願，未來社會應協助玻璃娃娃克服這些心理障礙。

參考資料

- Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library,2009, Issue 1
- Osteogenesis imperfecta. Glorieux FH. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar ; 22 (1) :85-100. Review.
- Osteogenesis imperfecta : update on presentation and management. Cheung MS, Glorieux FH. Rev Endocr Metab Disord. 2008 Jun ; 9 (2) :153-60. Epub 2008 Apr 11. Review.

一、病因學：

軟骨發育不全症是因為位於第4號染色體上的纖維芽細胞生長因子第3號接受體（Fibroblast Growth Factor Receptor-3；FGFR-3）基因發生功能突變（Gain-of-function mutation），而導致骨骼生長發育不良，呈現身材矮小（男性平均身高：131公分；女性平均身高：124公分）、頭顱較大且額部突出、鼻樑較塌陷、脊椎彎曲、腹部前凸、手指腳趾粗短，手部展開極似三叉戟狀，下肢較短且常呈O型腿等現象，大多數患者的智能完全正常。

二、發生率：

為1/25,000~1/40,000，無性別與種族上之區分。

三、遺傳模式：

此症為體染色體顯性遺傳，大多數是因為FGFR-3基因突變所致，由單基因從一代傳給下一代。若父母一方有軟骨發育不全症，下一代不分性別有50%的機率罹患此症。

四、臨床表徵：

患者通常身材矮小且不成比例，其四肢近端較短，頭也相對較大。其他特徵包括：突額、鼻樑塌陷、手指粗短及腹部前凸等。其併發症包括：水腦、中耳炎

及駝背等，部分成人則呈現體重過重的現象，整理如下表：

| 影響的部位 | 臨床表徵 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 四肢及軀幹 | <ul style="list-style-type: none"> • 比例不正常：頭大 • 軀幹正常：手腿短（上臂、大腿特別明顯） • 手肘明顯無法伸直 • 手指粗短 |
| 臉部 | <ul style="list-style-type: none"> • 突額 • 鼻樑塌陷 • 下巴突出 |
| 牙齒 | <ul style="list-style-type: none"> • 牙床咬合不良 • 上牙齦擁擠 |
| 脊柱 | <ul style="list-style-type: none"> • 腰椎前凸 • O型腿 |
| 關節 | <ul style="list-style-type: none"> • 關節鬆弛 |
| 足部 | <ul style="list-style-type: none"> • 扁平足 |

五、診斷：

一般的診斷方式除了臨床診斷外，還可藉由檢測第4號染色體上有無FGFR-3基因的突變，若家族中已找到突變的基因，也可藉此為產前診斷的依據，而台灣地區常見的突變點位為G1138A。

六、治療：

目前尚未有治癒此症的方法，僅能針對病程發展所帶來的不適進行治療或預防，至於該使用何種治療需要依症狀的不同，和醫師討論後施行。因此，患者應定期追蹤腦壓及頭圍大小之變化，以免因水腦症而造成腦部的損傷。

「腿骨延長術」雖然可用來增加患者的身高，但也僅能提昇10~15公分且傷害性頗大，過程漫長且艱辛，故應先經小兒骨科專科醫師專業評估後再決定是否實施，術前應做好心理建設，也需瞭解術後可能帶來的併發症，家人朋友給予的心理支持，將有助於患者度過身體的痛苦與心理壓力。

七、預後：

雖然患者常因外觀、身高的因素，在生活上處處受限，但智力並未受到影響，所以在學習、就業上仍可以有正常的發展。

參考資料

- Genotyping of the G1138A mutation of the FGFR3 gene in patients with achondroplasia using high-resolution melting analysis. Hung CC, Lee CN, Chang CH, Jong YJ, Chen CP, Hsieh WS, Su YN, Lin WL. Clin Biochem. 2008 Feb; 41 (3) :162-6. Epub 2007 Sep 6.

一、病因學：

骨質石化症（Osteopetrosis）是一種先天骨質再吸收障礙疾病，致病原因與TCIRG1、CLCN7、OSTM1、CA II、PLEKHM1等基因發生缺陷有關，使噬骨細胞的功能受到影響，引發骨質重生及破壞的機制不平衡，造成骨髓閉塞、骨頭易脆、神經因骨頭空隙變窄而受壓迫及造血功能異常等情形。

二、發生率：

此症之發生率無性別上的差異，據目前的估計，體染色體隱性遺傳的類型之發生率約為1/250,000，體染色體顯性遺傳的類型之發生率約為1/20,000。

三、遺傳模式：

此症因不同的分型而有不同的遺傳模式，將列於臨床表徵的整理中，以下為較主要的致病基因與其基因位置。

| 致病基因 | 基因位置 | 所轉譯的蛋白 |
|--------|---------------|--------------------------------------------------|
| TCIRG1 | 11q13.4-q13.5 | T cell immune regulator 1 |
| OSTM1 | 6q21 | Osteopetrosis associated transmembrane protein 1 |

| 致病基因 | 基因位置 | 所轉譯的蛋白 |
|---------|---------|--------------------------------------------------------------------|
| CA II | 8q22 | Carbonic anhydrase II |
| CLCN7 | 16p13 | Chloride channel-7 |
| PLEKHM1 | 17q21.3 | Pleckstrin homology domain- containing protein, family M, member 1 |

四、臨床表徵：

通常於出生第一年即出現症狀，以出生前3個月居多，患童雙親最常提及的問題包括生長遲滯、反覆性感染、貧血、抽搐或骨折。

患者由於骨頭重塑功能受損，使得骨髓閉塞導致貧血及造血功能異常，此時重複感染亦是個問題；肝與脾因接替骨髓製造血液的功能而變得腫大；神經方面則因骨頭空隙變窄而受壓迫及侵犯，尤以視神經最為顯著，聽神經則較不常見，也因此患童視力受損情形會隨病情進展日趨嚴重。

在孩童時期則會有營養與水分攝取的問題，嚴重的需採鼻胃管灌食，及注意營養均衡、電解質之變化。而由於骨髓功能的影響，骨質密度的增加導致骨骼易脆，容易骨折，血鈣偏低、血磷上升，治療上有其困難性，所以病患須注意自身之安全減少骨折的發生。

茲將此症常見的分型整理介紹如下：

| 分型 | 體染色體隱性遺傳型 (Autosomal Recessive Osteopetrosis ; ARO) | | | 中間型 (Intermediate Osteopetrosis ; IRO) ; 體染色體隱性遺傳 | 體染色體顯性遺傳型 (又稱Albers-Schönberg Disease) |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | 典型 (Classic) | 神經型 (Neuropathic) | 腎小管酸血症型 (Renal Tubular Acidosis ; RTA) | | |
| 致病基因 | TCIRG1 | CLCN7 OSTM1 | CA II | CLCN7 PLEKHM1 | CLCN7 |
| 骨骼的侵犯 | 骨密度增加、嚴重程度不等的瀰漫性或局部骨硬化、骨幹端結構異常、骨折、骨髓炎、牙萌出異常 (Tooth eruption defects) 和蛀牙。 | | | | |
| 其他臨床表徵 | 全血球減少、髓外造血 (Extramedullary hematopoiesis)、肝脾腫大、第2,7,8對腦神經壓迫症、水腦、低血鈣。 | 大多近似典型患者，另外有視神經萎縮的症狀。 | 腎小管酸血症、發展遲緩、顱內鈣化、腦神經壓迫、骨髓損傷的狀況則很罕見。 | 貧血和髓外造血、偶有視神經壓迫。 | 中度的造血功能衰竭、腦神經壓迫。 |
| 發病年齡 | 週產期 (Perinatal) | 週產期 (Perinatal) | 新生兒期 | 孩童期 | 孩童晚期或成人期 |
| 嚴重度 | 重度 | 重度 | 中度 | 輕度到中度 | 輕度到中度，但也有重度的案例 |
| 預後 | 預後不佳，常在嬰兒期致命 | 預後不佳，常在嬰兒期致命 | 因個體而異 | 因個體而異 | 壽命接近常人 |

五、診斷：

骨質石化症之診斷一般是先對可能之患者做骨骼X光檢查，此類患者的X光片通常會出現不正常且明顯的白影。而當斷層掃描及核磁共振的懷疑度高時，骨頭切片及骨敏感測試則更可以協助確立診斷。基因診斷可作為產前診斷的參考依據。

六、治療：

初期治療應著重於骨髓功能抑制所造成的貧血、生化異常（低鈣、高磷）與感染等問題，而皮質類固醇、高劑量的鈣三醇與干擾素 γ 皆曾有報告表示對治療骨質石化症是有幫助的。另外在許多報告中也指出脂溶性維生素D的使用可使噬骨細胞的功能增強。

骨髓移植是唯一的治癒方式，主要是藉骨髓移植來替換失效的噬骨細胞，可望終止疾病的進行，但骨髓移植本身亦有風險，需與血液科醫師討論之後施行。

參考資料

- **Osteopetrosis.** Stark Z, Savarirayan R. Orphanet J Rare Dis. 2009 Feb 20 ; 4:5. Review.

一、病因學：

進行性骨化性肌炎（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva；簡稱FOP，又稱為進行性肌肉骨化症）是一種非常罕見的遺傳疾病，最早的病例報導可追溯到西元1692年，三百年來，文獻上有跡可尋的病例總數卻仍不超過千人，目前已知與此症相關的基因為ACVR1基因。

二、發生率：

此症之發生率非常罕見，約為1/1,000,000~1/2,000,000。

三、遺傳模式：

雖然此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，但患者大多為偶發性個案，致病的ACVR1基因位於第2號染色體上的2q23位置。

四、臨床表徵：

此症的特色是為1.骨骼先天的異常，2.進行性的肌肉骨化。患者的先天骨骼異常有很多種，包括粗短的手指腳趾、股骨頭先天較粗短、耳聾、頸椎變形等，其中最具特色的是腳趾大姆指為單一趾關節，所以外觀上特別粗短，又呈外翻姿勢，其他的腳趾則和正常人一樣是兩節。目前文獻上似乎沒有記載其他疾病會造成腳趾大姆指為單一關節，所以如果發現新生兒有此一先天異常，應提高警覺，

以利早期診斷，由於此症患者須避免任何肌肉的傷害，因此，若能在新生兒階段早期診斷，對患者將有極大的幫助。

此症另一特徵為進行性的肌肉骨化，可為自發性，也可能因受傷而造成，常見的情形是，患者注意到頭上或手上冒出硬塊，摸起來像骨頭，就醫進行切除手術，殊不知肌肉骨化症的特色，就是肌肉受傷時反而更容易引發骨化（Ectopic ossification），所以手術後硬塊還會在原處復發，甚或愈長愈大。或是患者因為骨骼僵硬變形，四處求醫卻查不出病因，有時醫師會建議做肌肉切片或肌電圖以幫助診斷，反而因此造成切片處或扎針處產生更多硬化的結節。因此，患者應避免任何肌肉傷害，包括外傷、肌肉切片、手術、肌肉注射、肌電圖檢查、拔牙等。

患者一般在10幾歲時會因肩關節、脊椎骨鈣化變形，而影響手臂的活動，20多歲時髖關節也會受到波及，逐漸變得不良於行，最終只能長期臥床。脊椎側彎變形多半不可避免，而且會隨時間加劇，最後，造成胸廓呼吸時的擴張困難而呼吸衰竭；長期臥床後，容易反覆出現肺炎、泌尿道感染，是造成患者死亡的常見原因。

五、診斷：

因外觀極具特色，醫師可經由外觀和X光檢查來診斷，不過患者和另一新生兒常見的先天異常（先天性外翻趾，Isolated Congenital Hallux Valgus）外表有點形似，家屬不應看到新生兒腳趾怪怪的，就自行診斷，造成不必要的恐慌。

六、治療：

目前尚無有效的治療藥物，有文獻報導類固醇和Etidronate (Ethane-1-Hydroxy-1-diphosphonate) 證實對部分患者在產生骨化的急性期有效，不過仍在研究階段，是否能真的用於臨床治療，仍需更多的研究證實。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/135100>
- Genetic Home Reference：
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=fibrodysplasiaossificansprogressiva>

一、病因學：

鎖骨顛骨發育異常 (Cleidocranial Dysplasia) 又可稱為Cleidocranial Dysostosis 或Marie-Sainton Syndrome，其致病基因已證實為位於第6號染色體上的RUNX2基因，與骨骼和軟骨的發育及維持有關，此基因所轉譯出來的蛋白為一轉錄因子 (Transcription factor)，可調控一系列與造骨細胞發展相關的基因，若此基因發生突變，會導致頭骨的骨化、骨縫的密合變慢，可能到4歲才會慢慢骨化，甚至到成年仍未完成骨化作用。

二、發生率：

約1/1,000,000，國內目前尚未有此症發生率的統計。

三、遺傳模式：

為體染色體顯性遺傳，男女發病率並無差別，約有2/3的患者有家族遺傳性，致病的RUNX2基因位於第6號染色體上的6p21位置。

四、臨床表徵：

典型畸形為頭大、臉小、肩下垂以及胸部狹窄，鎖骨可能會有一端的缺陷，偶爾可見完全缺陷的患者，可觸摸到缺陷處，兩側病變患者兩肩關節內收活動極大，嚴重的患者兩側肩膀可在胸前靠攏，並有肱骨頭半脫位情形發生。

顱骨主要表現為顱縫不閉合或延遲閉合，前凶門增大，甚至可達眼框邊緣，顱縫很寬，少數病例直到成人時仍未閉合。其他還有眼距加寬、長牙較慢、乳牙剝落較慢、贅生牙 (Supernumerary teeth)、咬合不正 (Malocclusion) 等症狀，但顱底為正常。

以上症狀在2歲左右特別明顯與易於診斷，如恥骨骨化延遲、骶髂關節增寬，可能會有髌骨內翻、膝外翻 (Genua valga)、脊柱側彎 (Scoliosis)、扁平足 (Pes planus)、指骨短小或缺失等。如缺損鎖骨刺激臂叢神經，可引起疼痛及麻木。其它症狀還包括鼻竇炎 (Sinusitis)、上呼吸道感染 (Upper respiratory complications)、反覆性中耳炎 (Recurrent otitis media) 與聽力喪失 (Hearing loss)。

五、診斷：

此症的診斷主要仍以臨床表徵為主，包括胸腔、骨盆、顱骨、手部的X光檢查皆有助於診斷，分子診斷的部份，以RUNX2基因的序列分析為主，約有60%-70%的患者可找到其突變點位。

六、治療：

- (一) 應隨時避免與保護頭部而不致被碰傷或壓傷，因為胸廓發育不良較易造成呼吸障礙，鎖骨發育不全要避免拉提重物。
- (二) 牙齒生長異常，乳牙與永久齒容易參差發育，需注意牙根有無畸型。

- (三) 成人女性患者因骨盆腔狹窄，懷孕時為避免難產，剖腹生產是較為安全妥適的方法。
- (四) 需要內科與外科的治療，持續評估因顱顏發展延緩而導致的狀況，如阻塞性睡眠窒息症 (Obstructive sleep apnea)、鼻竇炎、中耳炎、黏膜下顎裂 (Submucous cleft palate) 等。

參考資料

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/>
- OMIM : HHT1 <http://omim.org/entry/119600>

一、病因學：

McCune Albright氏症候群（纖維性骨失養症），又稱為Albright氏症候群（Albright Syndrome），最早是在1937年由McCune及Albright醫師提出相關症狀的描述。

患者由於20q13.2位置上的GNAS1基因（Guanine Nucleotide-Binding Protein, Alpha-Stimulating Activity Polypeptide 1）發生接合子後的體細胞突變（Postzygotic somatic mutation），使得Gs α 蛋白的功能異常，無法正常作用於骨骼、皮膚及內分泌系統等標的組織，而造成多數骨纖維性發育不良（Polyostotic Fibrous Dysplasia）、皮膚咖啡牛奶斑的黑色素沉著（Cafe au lait skin pigmentation）及內分泌系統的功能亢進（Endocrine hyperfunction）等症狀，患者症狀的嚴重度，則視受影響的器官組織的範圍而定。

像這樣臨床表徵及嚴重度不同的情形，是由於GNAS1基因的突變發生於胚胎形成時期，因而造成分化成特定組織器官的細胞，也帶有這樣的缺陷基因，而突變發生的時間點不同，也會造成患者臨床表徵的嚴重度不同，因此稱為「特定組織的鑲嵌型（Tissue-specific mosaicism）」。

當突變發生的時間在胚胎形成愈早期，之後受到影響的組織器官也會愈多，患者的臨床表徵也會較為嚴重，若突變發生在胚胎形成晚期，患者可能出現2、3

種臨床表徵，更輕微者，可能只表現出內分泌的症狀。過去曾有文獻指出同樣為GNAS1基因發生突變，但只表現出甲狀腺功能亢進及腦下垂體腺瘤而無其他臨床表徵的案例報告。

二、發生率：

此症十分的罕見，偶有零星的案例報告，國內目前尚未有疾病發生率的推估。

三、遺傳模式：

Reitzik and Lownie (1975) 及Alvarez-Arratia et al. (1983) 的研究中，各在表現多數骨纖維性發育不良症狀患者的家族數代中，發現到多位相同症狀的親屬，因此認為是以體染色體顯性遺傳的模式表現。

但在McCune Albright氏症候群的患者中，並未發現到有存活的下一代，因此Happle (1986) 的研究推論，致死與非致死型的臨床表現，併存於GNAS1的基因缺陷上，若基因的突變發生在胚胎的發育早期，將使得胚胎無法存活，若患者受影響的組織器官較少、症狀較輕微，可能以體染色體顯性遺傳的模式遺傳下去，其下一代不分性別，每一胎將有50%的機率罹病。

四、臨床表徵：

造成此疾病的GNAS1基因缺陷為特定組織鑲嵌型；因此患者疾病的嚴重度及患者下一代的存活率，將視其缺陷基因的在細胞組織中的情況而定。

| 影響的器官或系統 | 臨床表徵 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 頭頸部 | <ul style="list-style-type: none"> • 顱骨肥厚 (Craniofacial hyperostosis)、眼眶發育不良，造成視神經管狹窄，引起視神經損傷和眼盲 • 耳聾 • 臉部不對稱 |
| 骨骼 | <ul style="list-style-type: none"> • 多數骨纖維性發育不良 (較常發生於長骨、肋骨及顱骨) • 病理性骨折 |
| 皮膚 | <ul style="list-style-type: none"> • 邊緣不規則的咖啡牛奶斑的黑色素沉著 |
| 內分泌系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 甲狀腺功能亢進 • 副甲狀腺功能亢進 • 性早熟 (Precocious puberty)，較易在女性患者身上發現 • 少數會因腎上腺皮質內分泌素過量 (Cortisol excess) 而發生 • 庫欣氏症候群 (Cushing Syndrome) • 因腦下垂體腫瘤 (Pituitary adenoma) 導致肢端肥大症 (Acromegaly) • 泌乳素過高 (Hyperprolactinemia) |

五、診斷：

(一) 實驗室診斷

患者可抽血檢查內分泌相關激素的數值；包括：甲狀腺激素、副甲狀腺激素、促性腺激素、皮質醇、促腎上腺皮質激素、生長激素…等，以了解內分泌系

統的功能。

（二）攝影檢查

骨骼攝影及斷層掃描，以確定骨骼的變異程度。

（三）基因檢測

由於此症的臨床表徵為特定組織的鑲嵌型，因此可能利用高敏感性的特殊PCR技術，於特定的、出現臨床表徵的組織器官中找到GNAS1缺陷基因。在基因檢測上為抽血或採集發生變異的患部組織，再以分子生物技術去進行。

六、治療：

目前尚無藥物可完全治癒此疾病，而是依症狀的表現，選擇不同治療方式，在骨骼的問題上，若因眼眶發育不良或顱骨肥大，造成視神經管變狹窄而有損害視力之虞，需以外科手術進行矯正。多數在內分泌系統亢進的症狀，可予以藥物進行控制，或需要時可以手術切除腺體腫瘤。

若有骨骼產生局部骨纖維性發育不良，可以外科手術切除，若為多處骨纖維發育不良而造成的反覆性骨折，則可靜脈注射雙磷酸鹽類藥物（Bisphosphonate），以降低骨折發生率。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/ped/topic1386.htm>
- OMIM：<http://omim.org/entry/174800>

一、病因學：

先天性脊椎骨骺發育不全為一骨骼異常疾病，常造成患者出現身材矮小（侏儒症）及脊柱和手臂、大腿長骨的骨骺異常，及視覺和聽覺上的障礙。

此症主要的致病原因為第二型膠原蛋白COL2A1基因突變所造成的先天骨骼異常疾病之一，第二型膠原蛋白主要分佈在人體軟骨和眼球玻璃體，為構成骨骼和結締組織的重要成份。COL2A1基因突變會干擾第二型膠原蛋白的生成，妨礙骨骼和其他結締組織的正常生長。

二、發生率：

此症的發生相當罕見，依統計估計為3.4/1,000,000，在新生兒的發生率則約為1/100,000，而目前尚未有台灣地區的確切統計資料。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，導因於第12號染色體12q14.3位置的COL2A1基因突變而致病，患者的下一代不分男女有50%的機率會罹患此症。

四、臨床表徵：

患者一出生即可發現其身材矮小，明顯較短的頸部、軀幹和四肢，但手腳的大小則為正常，隨年齡漸長，因骨骼異常而造成脊椎側彎和前凸的問題將漸趨嚴

重，並可能進而影響正常呼吸，另外由於脊椎骨的不穩定性，易增加患者發生脊髓損傷的風險。

其他骨骼異常尚包括扁椎骨 (Platyspondyly)、髖關節異常所導致的髓內翻 (Coxa vara)、桶狀胸，和內翻足等，此外患者也容易在幼年時即發生關節活動度減少和關節炎。在外觀特徵上，患者顴骨到鼻子處可能較為平坦，有的患者可能會出現顎裂。高度近視則經常發生，此外約1/4的患者合併有聽力障礙的問題。

茲將SEDC常見之臨床表徵整理如下：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 生長發育 | <ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小，一出生即可發現其軀幹短小 (Short-trunk)，成年患者的平均身高約為84-128公分 |
| 頭頸部 | <ul style="list-style-type: none"> • 扁平的臉 (Flat face) • 顴骨發育不良 (Malar hypoplasia) • 近視 (Myopia) • 視網膜剝離 (Retinal detachment) • 玻璃體病變 (Vitreoretinal degeneration) • 顎裂 (Cleft palate) |
| 呼吸系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸窘迫 (Respiratory distress) • 限制性肺病 (Restrictive lung disease) |

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 骨骼系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 扁椎骨 (Platyspondyly) • 短脖子 • 桶狀胸 (Barrel chest) • 齒突骨發育不全 (Odontoid hypoplasia) • 駝背 (脊柱後凸) • 脊椎側彎 • 腰椎前突 • 卵圓形的椎體 (Ovoid vertebral bodies) • 髖骨脫臼 • 髖內翻 • 平坦的骨垢 (Flattened epiphyses) • 馬蹄內翻足 (Talipes equinovarus) • 肘部、膝蓋跟髖部的關節活動度減少 |
| 神經系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 頸椎脊髓退化疾病 (Cervical myelopathy) • 張力過低 |

五、診斷：

主要由遺傳專科醫師根據患者的臨床表徵，並配合X光等影像學檢查結果進行診斷，此外可抽血藉由分子生物技術進行COL2A1基因檢測；若患者已經確認出基因缺陷點位，則可於懷孕時為其下一代進行產前診斷。

六、治療：

目前尚未有治癒的方法，主要根據患者骨骼變異的情形，予以相關的支持性療法，可適時提供患者背架，以避免脊椎變形影響到患者的活動或呼吸，必要時可考慮接受手術矯治。

參考資料

- OMIM: <http://omim.org/entry/183900>
- eMedicine: <http://emedicine.medscape.com/article/1260836-overview>

一、病因學：

裂手裂足症 (Split Hand / Split Foot Malformation；簡稱SHFM) 是一種先天的肢體末端異常，患者的手指或腳趾會有部份或完全缺指 (趾) (Ectrodactyly) 的現象，此症可單獨出現，亦可能為其他骨骼或非骨骼異常的臨床表徵之一。依相關的基因已能將SHFM區分為5型：SHFM1 (7q21-22)、SHFM2 (Xq26)、SHFM3 (10q24)、SHFM4 (3q27) 和SHFM5 (2q31)。

雖然此症之致病機制尚未釐清，目前的研究發現在第3號染色體上的p63基因 (又稱為TP63) 可能會導致此症，因為p63為「頂端外胚層脊」 (Apical Ectodermal Ridge； AER) 的發展與維持所必需。在胚胎發育初期，外胚層細胞會聚集在胚胎肢芽處形成「頂端外胚層脊」，這個構造在特定時期會分泌化學訊號分子，藉此引導肢芽細胞的移動和增生，並逐漸形成四肢。所以當p63基因產生突變後，頂端外胚層脊也會受到影響，而使肢體的發展產生異常。

此外，Robledo與其研究團隊於2002年找到了一組基因 (Dlx homeobox gene 1~6)，這組基因負責調控哺乳動物的四肢形成，而分析體染色體顯性遺傳之SHFM患者之基因，亦發現某些患者之Dlx基因有缺失的現象。

二、發生率：

此症之發生率約為1/8,000-1/25,000。

三、遺傳模式：

除了SHFM2為X染色體遺傳外，其他類型之遺傳模式大多為體染色體顯性遺傳，合併有不完全外顯性（Incomplete penetrance）的現象，但也有體染色體隱性遺傳的案例。

四、臨床表徵：

此症之特徵為手指或腳趾完全或部分性的缺乏，且經常合併有手部或足部的裂口，也可能在手指或腳趾間形成併指（趾）（Syndactyly），所以外觀上呈現如爪狀（claw-like），或稱為龍蝦螯狀畸形（lobster-claw deformity），此症有許多類型，其症狀範圍十分廣泛且嚴重，甚至會在同一家族中出現。

SHFM有兩種典型的表現，第一種變異呈現龍蝦螯狀畸形，患者通常會缺少第三根手指，並在其原來的位置，面對手腕方向呈現錐形裂隙（cone-shaped cleft），而將其他手指頭分開於兩側，且常有併指或蹼狀手的狀況，通常兩隻手的異常形態幾乎一致，腳趾也有類似的形態表現。第二種變異則只剩下第五根手指（monodactyly），並且無手部裂隙，但患者嚴重程度不一。此外，有些患者會合併有生殖泌尿方面的先天性異常。

五、診斷：

在診斷上，出生後以臨床表現即可判斷，X光片可為骨骼的變異程度提供進一步的資訊，此外，目前還可利用分子技術檢測有無p63基因的突變，但是此診斷僅針對SHFM4，在所有類型的SHFM中只佔了10%的比例。

六、治療：

目前以外科整形手術或症狀治療為主，讓患者有較佳的生活品質與功能。

七、預後：

此症患者的智力與壽命，大多與正常人無異。

參考資料

- <http://www.ggc.org/shfm.htm>
- www.TheFetus.net **Split hand /split foot syndrome** Elke Sleurs, MD, Luc De Catte, MD, George E. Tiller, MD, PhD. 2001-01-16-04
- **Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27.** Ianakiev P, Kilpatrick MW, Toudjarska I, Basel D, Beighton P, Tsiouras P. Am J Hum Genet. 2000 Jul ; 67 (1) :59-66. Epub 2000 Jun 5.
- **The Dlx5 and Dlx6 homeobox genes are essential for craniofacial, axial, and appendicular skeletal development.** Robledo RF, Rajan L, Li X, Lufkin T. Genes Dev. 2002 May 1 ; 16 (9) :1089-101.

一、病因學：

假性軟骨發育不全症（Pseudoachondroplasia）是因軟骨低聚體基質蛋白（Cartilage Oligomeric Matrix Protein；簡稱COMP）基因突變而產生的疾病，此基因位於第19號染色體之中心體周圍（pericentromeric）的19p13.1位置，多數患者為偶發性個案，此外，患者的智力通常是正常的。

COMP是軟骨發育與軟骨內骨化的過程所必須之蛋白，通常存在於軟骨、韌帶的細胞外基質中，若COMP基因產生突變，變異的COMP蛋白將無法運送至細胞外，而在軟骨細胞內大量堆積，造成軟骨細胞的早期凋亡，進而影響正常的骨骼生長發育，所以患者的身材會較矮小。研究也發現，COMP基因之突變亦會導致多發性骨發育不全症（Multiple Epiphyseal Dysplasia；MED）。

二、發生率：

此症之盛行率至今尚未有確切的統計，預估發生率為1/30,000。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體顯性遺傳，若家族中沒有相關病史，通常為自體突變所產生的偶發性個案。患者的下一代有50%的機率會罹患此症。

四、臨床表徵：

患者在剛出生時，除了體型較小、手臂較短外，通常無顯著的異狀，直到6個月大-4歲間，其步態會呈現搖擺狀，伴隨有脊柱側彎的情形，可能會造成關節活動的限制，需要以矯正來治療。患者另有齒突骨發育不全 (Odontoid Hypoplasia) 的現象，會導致第一頸椎與第二頸椎的活動增加而造成脊柱的損傷，隨著年紀增長，其脊柱變化的狀況雖能被控制，但長骨骨骺板之變化卻會日益嚴重，並造成漸進性惡化的骨性關節炎 (Osteoarthritis)。

在影像學檢查中，患者常見的臨床表徵有：短的長骨和寬的幹端、在股骨頭骨骺 (capital femoral epiphysis) 處的幹端不規則或不完整、手部呈現顯著的短指畸形 (brachydactyly)、掌骨與指骨過短、腕骨 (carpal) 小而不規則；脊柱方面的問題，包括：扁平的角度變異性並伴隨有雙凹終板、來自於身體體表前端的中央前端骨頭的破裂，而腰椎上下的椎弓根寬度距離是正常的；此外尚有齒突骨發育不全、薦骨切跡 (sacral notch) 較短、肋骨傾向變成匙型、終端趾骨較小等現象。

其他常見的臨床表現整理如下表：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|----------------------------------------------|
| 生長發育 | 可於18個月大時~2歲間觀察到肢體較短的現象。 成人期的身高約為82~130公分。 |
| 顱顏部 | 頭圍與臉部正常 |

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肢體 | 肢體較短且不成比例 韌帶鬆弛與關節過度伸展，尤其在手部、膝部、腳踝等部位。 手部尺側彎曲（ulnar deviation），手指較短且過度變形。 手肘與腕部伸展受限制，下肢肢體畸形。 |
| 關節 | 關節會有過度變形（hypermobility）、膝外翻（genu valgum） 與膝內翻（genu varum）及反屈（recurvatum）等症狀。 患童易有關節痛，特別在下肢末端較大關節處。 |
| 其他 | 腰椎脊柱前凸與後凸，脊柱側彎。 |

五、診斷：

患者在2歲左右，會出現生長速率的下降，或有搖擺狀步態（或稱作鴨子步；Waddling gait），除了臨床表徵外，也會以典型的X光變化為主要診斷依據，此外，也可藉由分析有無COMP基因之突變來診斷。

六、治療：

當患者年紀漸長，易有早期骨質疏鬆的現象，並提早有退化性關節炎。在治療上以骨科相關的合併症為主，關節痛可用止痛劑來控制，在兒童時期通常會進行切骨術來減低肢體畸形的現象。除了較嚴重的患者外，脊柱側彎通常不需以手術來矯正，除此之外，患者在活動時應保護關節以避免受到傷害。

參考資料

- Jones, Kenneth Lyons. Smith's recognizable patterns of human malformation.
5th Edition. 1997.

一、病因學：

Conradi-Hünemann Syndrome是一種罕見的骨骼發育不良疾病，因為EBP基因的突變而致病，最早由Conradi醫生報告，再經Hünemann醫生接續描述此病症，故稱為Conradi-Hünemann氏症候群；Happle更進一步指出此疾病為X染色體性聯顯性遺傳，因此也被稱為Conradi-Hünemann-Happle Syndrome；Spranger等人則清楚描述，這是一種在軟骨部位發生點狀鈣化的疾病，屬於性聯遺傳點狀軟骨發育異常病症的一種。

對男性而言，通常為致命的疾病，會形成死胎，但偶有少數男性病例被報導過；女性患者則有不同的表現，可以嚴重到胎死腹中，也可能輕微到成年後才被診斷出來。若患者能度過出生後的前幾個月，其預後通常較佳。突變的基因為位於Xp11.22-p11.23的EBP基因，此基因產物為鈣離子拮抗劑Emopamil的結合蛋白，同時也是8-7固醇異構酶（8-7 sterol isomerase），因此EBP基因的突變，會造成膽固醇合成的異常，可依此做為患者血液生化診斷的指標。

二、發生率：

此疾病之盛行率缺乏相關文獻記載，罹病率以女性居多。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為X染色體性聯顯性遺傳，若母親為患者，則每一胎無論男女都有50%的機率患病；男性患者通常是死胎，但仍有疑似鑲嵌型男性患者被報告過，症狀通常較女性患者嚴重。

四、臨床表徵：

患者於嬰兒期早期，容易有感染、生長遲緩的問題。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 | 輕微到中度的發育遲緩 |
| 臉部及眼睛 | 低平的鼻樑、過寬的眼距、前額突起、顴骨突起處發育不良、向下傾斜的眼瞼裂隙、白內障。 |
| 四肢 | 在骨骺處發現點狀鈣化，造成四肢不對稱的縮短，通常發生在股骨和肱骨，掌骨和蹠骨也可能受影響；關節易發育不良、變形，造成功能障礙，特別是髖關節。 |
| 脊柱 | 常見脊柱側彎，甚至在嬰兒時期就會發生，與點狀鈣化的區域有關。 |
| 皮膚及毛髮 | 新生兒時期，皮膚會出現紅斑及黏附粗厚的鱗狀角質化碎屑；在較大的孩子身上，會發現囊狀的皮膚萎縮，外觀似橘皮樣（orange peel）的皮膚及魚鱗癬。頭髮稀疏且粗糙，形成塊狀的局部禿髮。 |

| 次要症狀 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • 發育不良的耳廓 • 輕微的指（趾）甲異常 • 眼睛：眼球震顫、混濁的角膜、小眼畸形、青光眼、視網膜和視神經萎縮。 • 脖子短小 • 孕期母體羊水過多 • 胎兒水腫 • 輕微至中度的智能不足，但亦有智能正常的文獻報告。 • 氣管鈣化導致氣管狹窄 • 骺骨脫臼 • 六指（趾）畸形 • 脊柱異常，包括柱裂、脊柱本體型變或缺乏。 |

五、診斷：

嬰兒期藉由放射線檢查，會發現全身軟骨有廣泛、散發性的點狀鈣化，有時亦包含軟骨以外的部份，此外，也可直接分析EPB基因的突變和血液中異常的膽固醇的合成，來做確認診斷。

患者出生後的前9個月，經由X光片檢查，可發現在長骨的骨骺上，出現小鈣化點，此鈣化點於出生9個月後逐漸消失。長大後，須靠其他特徵診斷，有時皮膚的臨床特徵也是重要依據。

六、治療：

目前採取症狀治療，另外由於該疾病症狀可能會影響外觀，所以需注意患者的心理變化給予心理支持。

參考資料

- Kenneth, L.J.&David, W.S. (2006) .Chondrodysplasia Punctata,X-Linked Dominant Type, Smith' s Recognizable Patterns of Human Malformation (6th Edition.,pp388-389) . Philadelphia : W. B.Saunders.
- http://malattierare.pediatria.unipd.it/pubblicaMR/mr_dx_ing.asp?mr=406
AnnaMaria, M., (2003,October 1) . Conradi-Hunermann Syndrome. Registro Malattie Rare-Regione Veneto.
- Victor, A. M. (1987, February 9) . Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked Dominant ; CDPX2. OMIM: <http://omim.org/entry/302960>

第十二章 *12*

造血功能異常



一、病因學：

骨髓造血功能失常（Bone Marrow Failure Syndromes）是一群包含各種病因的疾病。可以先大略區分為後天（acquired）或是先天遺傳性（inherited）。大多數的骨髓造血功能失常都是後天的，包括有後天性再生不良性貧血（Acquired Aplastic Anemia），陣發性夜間血尿症（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria），單純紅血球再生不良（Pure Red-cell Aplasia）及其他例如藥物、放射線或是免疫機轉引起的骨髓造血功能失常。

遺傳性骨髓造血功能失常（Inherited Bone Marrow Failure Syndrome；IBMFS），是一個非常罕見的症候群，包含多種已知與人類未知的疾病。並非所有的遺傳性骨髓造血功能失常都是在新生兒診斷，有些會延至青少年時期或成人期才表現。其臨床表現，與後天形成的骨髓造血功能失常非常類似，兩者皆是以血球低下做為主要的臨床表徵，血球低下可以是單一品系紅血球、白血球或血小板低下，也可以是三個血球品系都發生造血功能失常，有些疾病還會合併有其他器官的表現。因此，當臨床上發生俗稱的再生不良性貧血（Aplastic Anemia）時，在兒科的病人，約有25%要考慮是否與遺傳疾病相關，在年輕的成人身上，也大約有將近10%的患者，是遺傳性的骨髓造血功能失常。本篇討論為范康尼貧血（Fanconi Anemia）。范康尼貧血為最常見的遺傳性骨髓造血功能失常，此一疾病

最早於1927年由瑞士小兒科醫師Guido Fanconi所發現，當時報導一個家族性的三個兄弟發生再生不良貧血，同時合併有身材矮小，生殖系統功能低下與皮膚色素病變。

截至目前為止，造成此一疾病的基因至少目前已知有13種（FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1/BRCA2、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCJ/BACH1/BRIP1、FANCL、FANCM、FANCN/PALB2），皆是與DNA的修復及細胞分裂的關卡（checkpoint）有關。造血幹細胞可能因此發生過多的細胞凋亡（apoptosis），無法進一步分化為成熟的血球，導致骨髓造血功能失常。此外，上述的基因異常，會造成基因體的不穩定性（genomic instability）。除了骨髓造血功能失常外，患者也容易產生各種腫瘤與其他器官異常。

二、發生率：

台灣目前為止並沒有大規模的研究。根據美國及歐洲的研究，發生率約3/1,000,000，而異型合子的帶因者約是1/300。其他地區也有報告，在猶太人的異型合子的帶因者約是1/89。

在整個Fanconi anemia病人族群中，FANCA最為常見，約佔60%-70%，FANCC和FANCG次之（約各14%及10%），三者加起來占80%以上。其他FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF則約2%-3%，其他則相當少見。

三、遺傳模式：

目前已知的13型中，除FANCB為X染色體性聯遺傳外，其餘為體染色體隱性遺

傳。

四、臨床表徵：

典型的范康尼貧血是一個進行性的骨髓造血功能失常 (progressive marrow failure)，合併先天各器官組織異常，同時可能之後產生白血病或其他腫瘤。平均的診斷年紀是6-8歲，但是也有病例報告於49歲時才被診斷。因此，當一個特別年輕的病患發生再生不良性貧血 (Aplastic Anemia)、骨髓化生不良 (Myelodysplastic Syndrome)、急性骨髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia) 或是發生頭頸腫瘤 (head and neck squamous cell carcinoma)、婦科癌症 (特別是陰道癌vaginal/ vulvar cancer) 時，需將范康尼貧血列入鑑別診斷之一。

患者因為是進行性的貧血，會出現蒼白 (pallor)、衰弱疲倦、頭暈 (dizziness)、頭痛、嘔心 (nausea)、呼吸困難 (dyspnea) 或呼吸急促 (shortness of breath) 等現象。血小板低下，患者會開始有皮下出血或是腸胃道出血的表現。白血球低下，患者則容易發燒感染。整體的血液相方面，在患者出生時是正常的，接著開始有血小板及白血球的低下，平均在6-8歲時，就會有全血球低下 (pancytopenia) 的情形發生。根據歐美的研究統計，患者到了20歲，約有84%的人已經發生全血球低下；40歲時，已經有一半的人發生了骨髓化生不良或是急性骨髓性白血病，其他固態腫瘤，也有20%-30%的患者發生腫瘤，尤其以頭頸、婦科、腸胃道等居多。

非血液方面，骨骼生長大多會受到影響，橈骨不完全、脊柱或肋骨異常等不良，患者身材矮小；皮膚有咖啡牛奶斑（cafe-au-lait spots）或是色素沉著不全（hypopigmentation），合併有先天性心臟、腸道器官異常；小眼睛與聽力問題，腎臟與泌尿系統也有畸形等合併症。

| 影響的層面 | 臨床表徵 | 出現比例 |
|--------|------------------------------------------------------|------|
| 身高 | 身材矮小（Short stature） | 55% |
| 皮膚 | 咖啡牛奶斑（café au lait spots）或是色素沉著不全（hypopigmentation） | 51% |
| 上肢 | 拇指發育缺失合併橈骨或尺骨發育不完全、斜指（clinodactyly）、多指（polydactyly）等 | 43% |
| 眼睛 | 小眼睛（Microphthalmia）、斜視、眼內眥（epicanthal folds）等 | 23% |
| 腎臟 | 發育不全（hypoplastic）、馬蹄腎（horseshoe）等 | 21% |
| 男性生殖器官 | 性腺機能減退（hypogonadism） | 32% |
| 腸胃道 | 結構異常，如無肛症 | 11% |
| 耳朵 | 聽力異常 | 9% |
| 其他 | 心臟、腦部等問題 | |

（取材與修改自NCBI GeneReview & J. Med. Genet. 2003；40；1-10）

五、診斷：

染色體斷裂試驗（chromosome breakage test）可以用來鑑別范康尼貧血。此

方法即是利用mitomycin C或是diepoxybutane來造成的斷裂或其他畸變（breaks、rearrangements、radials、exchanges）。此方法可以使用在羊水細胞、絨毛採樣細胞與白血球上，可以在產前診斷上提供幫助。但是若是患者為嵌合型（mosaicism），則判讀上會發生困難。此外，患者若已經合併骨髓化生不良或是急性骨髓性白血病，則此方法就不適用。

基因檢測目前已經逐漸發展，常見的FANCA、FANCC和FANCG等，已有已知基因缺失型態，並提供臨床檢測使用。

六、治療：

范康尼貧血是一個多重系統受影響的疾病，需要多科醫師的協助，才能做好治療。

血液方面，若患者在染色體斷裂試驗或是基因檢測後得知診斷，但未發病，建議需密切追蹤血球變化。若已經發病，傳統上可以先給予男性賀爾蒙（androgens）治療，可以刺激紅血球及血小板的產生，血球低下症狀可以得到緩解，然而該治療大多只對輕症患者有效，且數年後，男性賀爾蒙也會失效；男性賀爾蒙也會引起若干副作用，例如肝功能上升。白血球生長激素（G-CSF or GM-CSF）對部分患者的白血球低下亦會提升白血球數目，但是並非真正長期有效的治療。紅血球生長激素亦是如此。

異體造血幹細胞移植是真正解決范康尼貧血全血球低下的方法。但是移植需有良好的組織抗原配對，非所有的患者都可以配對成功，移植過程具有風險，

移植後也可能產生移植體對宿主反應（Graft-versus-Host Disease）等種種問題；范康尼貧血患者的細胞，對化學治療與放射線都比較敏感，因此，移植時的高劑量化學治療劑量，近年來都建議使用減低劑量的前置化療（Reduced-intensity conditioning regimens）。

范康尼貧血的腫瘤患者，可以考慮進行腫瘤的追蹤篩檢，且應該在年輕時就開始。女性方面，應該規律進行婦科腫瘤篩檢（尤其是陰道癌與子宮頸癌）；對於男女患者，應該考慮口咽、食道、肝臟進行腫瘤的規律篩檢。若是已經發生癌症，則應盡速就醫，避免延誤病情。

參考資料

- Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007；29-39.
- Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood. 2003；101（3）：822-6.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. J Med Genet. 2003；40（1）：1-10.
- GeneReviews： <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>

一、病因學：

海洋性貧血 (Thalassemia) 是血紅素 (Hemoglobin) 的球蛋白鏈 (Globin chain) 之合成發生問題而產生的疾病，正常人的血紅素由四個球蛋白鏈所組成， $\alpha_2\beta_2$ 為正常人血紅素之四個球蛋白鏈， $\alpha_2\gamma_2$ 為正常胎兒之四個球蛋白鏈。若因基因突變而使球蛋白鏈之產量降低或完全缺乏，就會造成紅血球體積較小 (小紅血球症；Microcytosis)，此外，沒有受到影響的球蛋白鏈會製造過剩，形成無法正常配對的不穩定複合物，紅血球就會容易破裂而縮短其壽命。

海洋性貧血可分為 α 型 (甲型) 與 β 型 (乙型) 兩種，在 α 海洋性貧血中，由於 α 球蛋白鏈的基因有4個，兩兩分別位於第16號染色體上， α 基因常以片段缺失 (Deletion) 為常見表現，當其中一個基因缺失時，病患血液相 (Hemogram) 並不會有表現。若發生兩個基因缺損，則可能輕度血紅素稍低合併紅血球體積較小。若其中3個 α 基因缺損，出生時血紅素會偏低，通常是中度海洋性貧血。若4個 α 基因都缺損，在胎兒時期的 $\alpha_2\gamma_2$ 血紅素就會不足，而引起重度貧血，常造成流產、水胎 (Hydrops fetalis)，或出生不久即死亡。

在 β 海洋性貧血中， β 球蛋白鏈的基因有2個，分別位於第11號染色體上， β 基因常以點突變表現。若是單基因缺損，為輕型海洋性貧血，血紅素約9~11gm/dl，紅血球體積約為67fL。而雙基因缺損，則嚴重程度視基因突變造成 β 球蛋白

功能缺失程度而不同，可能為中或重型 β 型海洋性貧血。但患者在出生時沒有症狀，因為 $\alpha 2 \gamma 2$ 球蛋白鏈為胎兒血紅素之主要成分，到4~6個月大時，需要 $\alpha 2 \beta 2$ 時才會產生貧血，此時也會造成肝、脾腫大，若不輸血治療，骨骼會變形，其原因都是過度的無效性造血。

二、發生率：

海洋性貧血除了好發於地中海沿岸居民外，也常見於中國大陸長江以南、東南亞和台灣地區，台灣的帶因率約5%-8%，其中 α 型（甲型）為5%-6%， β 型（乙型）為1%-2%，目前在國內則約有200多位重型 β 型海洋性貧血患者。

三、遺傳模式：

此疾病之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，若夫妻為同型海洋性貧血的帶因者，每次懷孕，下一代為重型患者的機率為25%，正常的機率為25%，有50%的機率和父母一樣為帶因者。

四、臨床表徵：

（一）重型 α 海洋性貧血

胎兒若罹患重型 α 海洋性貧血，因為胎兒完全無法製造 α 球蛋白鏈，在子宮內就會產生嚴重的溶血、貧血及組織缺氧，大約在懷孕20週以後，會出現胎盤肥大，胎兒有肝脾腫大、腹水、胸腔積水及全身皮膚水腫的現象，形成所謂的「胎兒水腫」（Hydrops fetalis）。此型的胎兒因為無法製造 α 球蛋白鏈，所以 γ 球蛋

白鏈會自行結合為 γ_4 的異常血紅素，叫巴氏血紅素 (Hb Bart's)，罹患重型 α 海洋性貧血的水腫胎兒，可能於妊娠期即在子宮內死亡，或出生後不久，因肺部發育不良及嚴重貧血而缺氧死亡，孕婦則常出現子癲前症或子癲症。此外，由於胎盤極度肥大，易形成前置胎盤，造成產前出血或產後出血，造成不少孕婦需要實行剖腹產、子宮切除或大量輸血，所以早期的產前診斷是很重要的。

(二) 重型 β 海洋性貧血

由於 β 球蛋白鏈在胎兒時期所佔的比率不大，因此患有重型 β 海洋性貧血的胎兒，在出生後與正常小孩相似沒有太大的異狀，通常在患嬰4-6個月大時，會出現貧血及停滯成長等的症狀。

茲將 α 海洋性貧血與 β 海洋性貧血的臨床症狀整理如下表：

| 類型 | 嚴重度分型 | 症狀 |
|----------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| α 海洋性貧血 | 輕型 | 輕微貧血、無症狀。 |
| | 中型 | 蒼白、脾腫大，輕度溶血，血栓風險上升。 |
| | 重型 | 胎兒水腫，子宮內死亡，或出生不久因貧血缺氧死亡。 |
| β 海洋性貧血 | 輕型 | 輕微貧血、無症狀。 |
| | 中型 | 骨頭畸型、肝脾腫大，偶爾需輸血，溶血、血栓風險上升。 |
| | 重型 | 生長遲緩、骨頭畸型、肝脾腫大、黃疸、性腺功能低下，需常輸血，易引起血鐵質沈著導致心肌病變、肝持續腫大、內分泌失調。若因心臟衰竭而死亡，常發生在20-30歲。 |

五、診斷：

孕婦在進行產前檢查時，即可藉由常規血液檢查項目中的「平均紅血球體積」作為初步的診斷，若孕婦的「平均紅血球體積」較小（ $MCV \leq 80$ 或 $MCH \leq 25$ ），則其配偶亦需接受「平均紅血球體積」之血液檢查。若發現配偶之「平均紅血球體積」亦較小，則應該進行孕婦及配偶二人的血液確定診斷。進行血紅素電泳分析、基因檢查、含鐵蛋白（Ferritin）檢查等，以確定夫妻二人是否為同型（ α 型或 β 型）帶因者，或僅罹患缺鐵性貧血。若夫妻為同型帶因者，孕婦則必須接受絨毛採樣、羊膜穿刺等，以對胎兒作產前診斷或進一步之遺傳諮詢，以上檢查政府皆可補助部份費用。

六、治療：

對重度海洋性貧血，目前常見的治療方式有：1.終身輸血治療合併使用排鐵劑；2.造血幹細胞移植等。重度海洋性貧血的患者若沒有進行輸血治療，常於4歲前死於貧血、感染、心衰竭，輸血除了能治療貧血外，也可抑制無效性造血活動，輸血的頻率，剛開始約每個月一次，隨著患童的體重增加，頻率會提高，甚至到每星期輸血一次或增加輸血量。

在大量輸血後（約20~40單位後），會發生血鐵質沉積，造成器官功能開始受損。因此需要注射排鐵劑（Deferrioxamine）減緩患者體內鐵質的沈積，若Deferrioxamine治療不理想或無法接受時，可採用口服型排鐵劑Deferiprone（商品名Kelfer）與Deferrioxamine合併使用。Deferiprone可以3：1的比例結合鐵離子，

Deferiprone目前已列為公告罕藥，該藥物於1995年在印度上市，於1999年也在歐盟獲准，台灣在2002年核准上市，但迄今美國尚未准許使用，使用該藥物需進行肝功能監測，但是相較於傳統療法，在價格上較便宜，使用上也方便許多，臨床上治療3-6個月，可使患者膚色變淺、牙齦黑斑消失和血清鐵蛋白下降；經14-20個月治療後，幾乎所有患者的血清鐵蛋白都有明顯的下降；經12-18個月治療後，並於持續輸血下，多數患者的血清鐵蛋白甚至可降至2000ng/ml以下。此外，目前於2005年美國上市另一口服新藥Deferasirox（商品名Exjade），為對三價鐵有高度選擇性的螯合劑，可以進入細胞，以2：1的比例結合鐵離子，在肝臟代謝後，進入膽汁，由糞便排出。該藥物目前已經於2007年在台灣上市，獲得台灣健保有條件給付，使用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症的成人及2歲以上兒童患者，使用該藥物建議需肝腎功能及血球計數監測。Deferasirox使用方法為每天服用一次，需在進食前30分鐘空腹口服使用。

對於長期輸血的患者，在生活上需注意維持均衡的飲食，少食用含鐵質高的食物，如牛肉、豬肉、豬血、鴨血、菠菜、蘋果、芭樂、葡萄乾等，或可藉由喝茶減少鐵的吸收。患者若有適當的運動，可增加血管彈性，有助於輸血時之注射，此外，也需定期回診追蹤，患童在治療時，亦須給予鼓勵與支持。

異體造血幹細胞移植是針對重度海洋性貧血根治的方法，且目前台灣健保局有給付移植項目。然而異體造血幹細胞移植需有良好的組織抗原配對，配對可以是親屬或是非親屬（例如慈濟或國外骨髓庫或臍帶血幹細胞等選擇），但並非所

有的患者都可以配對成功，且異體移植須接受高劑量化學藥物且以後有移植體對宿主反應（Graft-versus-Host Disease）的問題，移植過程具有風險，並非大家都會成功。

參考資料

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1435/>
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>
- Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major : new data, new questions. Blood. 2006 ; 107 (9) : 3436-41.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 ; 353 (11) : 1135-46.

一、病因學：

血小板無力症（Glanzmann Thrombasthenia）是一種先天性凝血異常疾病，患者受傷時，常因血液無法正常凝結而造成血流不止。血液凝固機制非常複雜，是由訊息傳遞路徑來控制的一連串生物化學變化，而醣蛋白二型及三型複合體（Glycoprotein IIb/IIIa platelet surface fibrinogen receptor complex）為血小板表面的受體，主要功能在連結纖維蛋白原（fibrinogen），使血小板彼此連結聚集。血小板無力症導因於第17號染色體17q21.32位置的GPIIb（或稱ITGA2B）、GPIIIa（或稱ITGB3）基因突變，使醣蛋白二型及三型複合體的功能發生缺失，造成血小板無法聚集，因而造成血液不易凝固。

二、發生率：

此症之發生率目前尚未有確切的統計，但是某些種族有較高的帶因率，如阿拉伯人（特別是約旦的游牧部落）、伊拉克猶太人、法國吉普賽人、南印度人等，也常在有近親通婚的家族中發現案例。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，若位於第17號染色體上的GPIIb或GPIIIa基因，只要其中之一發生異常，就會產生疾病。

四、臨床表徵：

臨床上，血小板無力症可依據醣蛋白二型及三型複合體缺乏的程度而區分為為三種類型：第一型最為嚴重，其醣蛋白二型及三型複合體幾乎完全缺乏，低於正常值的5%；第二型症狀嚴重程度屬中等，較第一型輕微，醣蛋白二型及三型複合體為正常值的5%-20%；第三型症狀最輕微，醣蛋白二型及三型複合體活性約為正常值的50%以上。

一般而言，患者於出生後，即發生黏膜及皮下出血現象，皮下出血大多無害，並不會造成疼痛或具有危險性；而黏膜出血則較難控制，通常發生於患童換牙、咬到舌頭或兩頰，不明原因的鼻出血更是經常發生。少數情況下，腸胃道出血及顱內出血也會發生，因此必須經常透過各種檢查，來監測是否有身體其他部位的不明出血；對於女性患者最危險之處在於月經來潮，經血過多是女性患者最常面對的問題。

五、診斷：

因血小板無力症不易與其他血液疾病（如血友病或凝血因子缺乏等）做區分，鑑別診斷必須依賴各種血液之生化檢驗。此症患者的血小板數目及形態並無異常，凝血酵素原時間（Prothrombin Time；PT），活化的部份凝血酵素時間（activated Partial Thromboplastin Time, aPTT）皆正常，但出血時間卻比正常人長，血小板也會有無法正常聚集的現象。

六、治療：

(一) 控制流血現象：

治療血小板無力症最重要的關鍵在第一時間控制血流不止的現象，方法如下：

1. 使用藥物治療，如針劑Amicar™或口服劑Cyklokapron™等。對於女性患者，可使用口服避孕藥以減輕經血過多的情況。
2. 血小板輸注 (Platelet transfusion) 通常使用於患者嚴重出血時，為避免患者經常輸入血小板而產生免疫問題，必須使用白血球濾過的血小板，同時，患者必須施打B型肝炎疫苗，以避免多次輸血所造成的感染。

(二) 平日預防：

1. 患者必須注意避免服用任何影響凝血功能的藥物，如阿斯匹靈類或其他抗免疫反應的藥劑。
2. 避免各種大小外傷，患者必須多注意自身安全，並隨時注意身體健康。

七、預後：

血小板無力症若經治療及細心照料後，一般預後十分良好，家人及患者齊心對抗病魔，患者仍可擁有健康正常的生活。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/med/topic872.htm>
- OMIM：<http://omim.org/entry/273800>

第十一章 *11*

結締組織病變



一、病因學：

馬凡氏症的病患，往往第一眼給人的印象便是又高又瘦。古時的劉備（傳言其雙手過膝），及高瘦的美國總統林肯均被懷疑為馬凡氏症候群之病患。除了身材的特徵外，深度的近視，眼內水晶體脫垂，甚至造成視網膜剝離而雙眼失明亦為常見之症狀。然而，其最嚴重之併發症為心臟的升主動脈剝離破裂，而造成病人的猝死；因其為體染色體顯性遺傳，故此病往往在某些家族成為揮不去的夢魘。

約有70%-93%的患者導因於FBN1（Fibrillin I）基因的突變，此基因位於第15號染色體上的15q21.1位置，Fibrillin I為結締組織蛋白的一種，此外，另有研究發現此症與生長因子TGF- β 所主導的訊息傳遞路徑過度活化有關。

疾病呈現的變異性極大，依患者的突變點位而有所不同，嚴重者可能剛出生就死亡，有的早期一點都看不出來，但大多數患者在30-40歲左右才會有明顯的心臟問題，有些病人甚至到升主動脈破裂後才發現患有此症。

二、發生率：

馬凡氏症之發生率依國外的統計約1/10,000，國內雖然沒有確切的統計，但發生率應與國外類似，此症目前尚未納入政府公告之罕見疾病。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體顯性遺傳，但每個人的臨床表徵及嚴重度則不盡相同，若雙親之一患有此症，其下一代不分性別，每一胎皆有50%的機率罹患此症。

四、臨床表徵：

此症患者若能早期診斷與治療，並避免劇烈運動，將可延緩併發症發生的時間，唯許多病人往往因體型高大而被挑選出來，進入籃球或排球校隊，嚴格的訓練更加重或提早病人心臟併發症的產生，故宣導此症有其必要性，茲將相關臨床表徵整理如下：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 骨骼系統 | <p>體型特別高瘦：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 手腳與手指特別長，呈現蜘蛛樣指（Arachnodactyly） • 大拇指可以輕易地橫彎過手掌，並凸出一指節（Thumb sign），且其中一手的大拇指與小拇指可以環繞另一手的手腕（Wrist and thumb signs）後重疊一指節。 • 關節鬆弛 • 髖關節凸出 • 扁平足（Pes planus） <p>胸廓異常：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 雞胸（Pectus carinatum）或漏斗胸（Pectus excavatum） • 脊柱側凸或彎曲（Scoliosis） • 脊椎滑脫（Spondylolisthesis） |

| 影響的層面 | 臨床表徵 | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 眼睛 | <ul style="list-style-type: none"> • 年齡尚小即有有深度近視 • 約50%患者會有水晶體脫位 (Ectopia lentis) • 藍鞏膜 • 虹膜缺損 • 視網膜剝離 | |
| 心臟系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 心臟二尖瓣脈脫垂 • 主動脈回流 • 升主動脈擴大 | |
| 其他併發症 | <ul style="list-style-type: none"> • 主動脈瘤 • 主動脈破裂剝離 • 心臟衰竭 | <ul style="list-style-type: none"> • 心內膜炎 • 白內障 |

五、診斷：

茲將此症的臨床診斷依據整理如下：

| 影響的層面 | 主要表徵 | 次要表徵 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 骨骼系統 | <p>≥4項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 雞胸或漏斗胸需要手術治療 • 上下半身比例縮減<0.85（成年及年長之兒童）或手臂展開的長度與身高的比例>1.05 • 大拇指與手腕的特徵 • 脊椎側彎$>20^\circ$ 或有脊椎滑脫症 (Spondylolisthesis) • 肘伸展$<170^\circ$ • 內踝內旋會造成扁平足 • 程度不等的髕骨突出 | <p>2項主要表徵，或1項主要表徵和≥2項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中度的漏斗胸 • 關節過度伸展 • 高弓顎 (Highly arched palate) 和牙齒不整 (tooth crowding) • 臉部特徵： 頭骨細長 (Dolichocephaly)、顴骨發育不全、眼球內陷 (Enophthalmos)、下顎後縮 (Retrognathia)、向下的眼皮裂痕 |

| 影響的層面 | 主要表徵 | 次要表徵 |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 眼睛 | 水晶體異位（Ectopia lentis） | <p>≥2項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 異常的角膜過平 • 眼球中軸長度過長 • 虹膜發育不全或睫狀肌發育不全所造成的縮瞳症 |
| 心血管系統 | <p>≥1項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 升主動脈剝離。 • 升主動擴張合併產生閼氏竇（Sinuses of Valsalva） | <p>≥1項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 二尖瓣脫垂±二尖瓣逆流 • 年齡<40歲時有不明原因的肺動脈擴張 • 年齡<40歲發生二尖瓣環形鈣化（Mitral annulus calcification） • <50歲發生胸部或腹部主動脈擴張或剝離 |
| 肺臟 | 無 | <p>≥1項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 自發性氣胸 • 肺尖的水泡 |
| 皮膚 | 無 | <p>≥1項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 不明原因皺縮的紋路（Striae atrophicae） • 週期性或割口性的疝氣（Incisional hernia） |
| 硬膜（Dura） | 腰椎部位的硬腦膜膨大（Lumbosacral dural ectasia） | 無 |
| 家族病史或遺傳性 | <p>≥1項以下表徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 患者的父母、孩子、手足個別符合此症的臨床診斷依據 • 已找到FBN1基因的突變點位 | 無 |

六、治療：

雖然目前尚無治癒的方法，但是使用某些內科藥物來治療，能大為改善患者的生活品質與延長壽命。患者應定期以心臟超音波監測心臟與主動脈，也需定期檢查眼睛的功能。

因有研究發現生長因子TGF- β 的過度活化與馬凡氏症的臨床表現有關，因此目前已有藥物Losartan、Nebivolol（為TGF- β receptor之拮抗劑）已進入臨床試驗第三期的階段，希望能藉此延緩或阻止患者心臟的病變。

參考資料

- Patricia Gilbert. The A-Z Reference Book of Syndromes and Inherited Disorders. 1996, UK: CHAPMAN & HALL.
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>

一、病因學：

瓦登伯格氏症候群（Waardenburg Syndrome）最顯著的特徵，就是患者具有藍色的眼珠，所以此症亦有「藍眼珠」的別名，但是藍眼珠只是患者的症狀之一，患者的眼珠雖呈藍色，視力卻完全不受影響，反倒容易合併有聽障及長期便秘的問題，聽障學童中約1.43%-2.7%患有此症，都是導因於耳蝸的神經性聽力缺陷。

此症之致病原因目前已知可能是胚胎時期神經脊衍生細胞無法正常移行、分化所導致的結果，而黑色素細胞、聽覺神經細胞及結腸神經結細胞均源自神經脊細胞，整個分化移行的過程非常複雜，需要PAX3、MITF、EDN3、EDNRB及SOX10等基因協同運作，依臨床表現與變異基因可將此症分為四型，當中若有任一基因發生缺陷，均會造成此症，其他相關的致病基因，目前的研究還在陸續發現中。

二、發生率：

此症的發生率約為1/20,000~1/40,000。

三、遺傳模式：

在遺傳模式方面，瓦登伯格氏症候群第一、二、三型為體染色體顯性遺傳，患者的下一代不分性別，每一胎均有50%的機率罹患此症；而第四型及部分第二型

則為體染色體隱性遺傳，患者的手足不分性別，每一位皆有25%機率罹患此症。

四、臨床表徵：

一般而言，瓦登伯格氏症候群有以下幾項特徵：

| | 臨床表徵 | 發生率 |
|---|---------------------------------------------------------------------|---------|
| 1 | 患者有藍眼珠的臨床表現，可能為雙眼或單眼，稱為虹膜異色症 (heterochromia irides)，但也有部分患者的眼珠顏色為正常 | 25% |
| 2 | 單耳或雙耳聽力障礙 | 9%-38% |
| 3 | 額前會出現一撮像補丁似的白髮 (poliosis)，或在12歲之前易發生少年白髮 | 20%-40% |
| 4 | 一字眉 (synophrys) | 50% |
| 5 | 鼻根寬闊且鼻翼發育不良 | 80% |
| 6 | 兩眼眼距較寬，但瞳孔間距離正常，又稱為內眦外移 (dystopia canthorum) | 80%-99% |
| 7 | 下巴較大、較寬 | |
| 8 | 有些患者會長期便秘，少部分患者會合併先天性巨結腸症 | |
| 9 | 少數患者會有皮膚脫色斑、唇顎裂、先天性心臟病或肌肉、骨骼異常 | |

但並非每個患者都會有這些症狀，依臨床表現，一般可再將此症細分為四型，其中瓦登伯格氏症候群第二型又可依相關的變異基因再分為5個亞型，整理如下表：

| 分型 | 相關基因 | 基因位置 | 臨床表徵 |
|-----------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 第一型 (WS1) | PAX3 gene | 2q35 | 具有上述1-6的症狀。 |
| 第二型 (WS2) | 2A | MITF gene | 具有上述1-5的症狀。 |
| | 2B | 未知 | |
| | 2C | 未知 | |
| | 2D | SNAI2 gene | |
| | 2E | SOX10 gene | |
| 第三型 (WS3) | PAX3 gene | 2q35 | 除了症狀1-6外另合併有顏面、肌肉或骨骼的異常與發育不全。 |
| 第四型 (WS4) | EDNRB、EDN3、 SOX10 genes. | 13q22 20q13.2-q13.3 22q13 | 除了症狀1-6外另合併有先天性巨結腸症與先天性心臟疾病。 |

五、診斷：

在診斷方面，除了以症狀表現為依據外，由於不是每個患者都有藍眼珠的臨床表徵，當家族中出現此症之患者，其他家族成員皆應接受遺傳專科醫師的檢查，或進一步接受聽力檢查，以找出可能的罹病者。此外，也可利用基因突變分析來確定診斷。

六、治療：

目前此症尚未有治癒的方法，仍以症狀治療為主，聽力障礙的早期發現與治療，對患童的發展有顯著的幫助，例如可避免語言發展的障礙等。患者也需檢查有無巨結腸症或心臟血管系統、肌肉骨骼系統的病變、長期嚴重便秘等併發症，以便儘早進行適當的治療與復健。

參考資料

- OMIM: <http://omim.org/entry/193500>
- OMIM: <http://omim.org/entry/193510>
- GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>

一、病因學：

先天性結締組織異常（Ehlers Danlos syndrome；簡稱EDS）又稱為「鬆皮症」，其主要特徵為關節寬鬆，皮膚表皮光滑柔軟且易於延展拉長，受傷或手術後形成的疤痕會出現像「香煙紙」的形態，也會有肌肉骨骼異常的現象。此症現今已分為十一型，每一型都有不同的臨床特徵、遺傳型式與特殊的生化結構缺損，患者以第一、二、三型居多，目前只有第四型列為政府公告的罕見疾病。

目前已知相關的致病基因有：COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A1、COL5A2、ADAMTS2、PLOD1與TNXB基因，其中COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A1、COL5A2基因之產物會組合成不同類型的膠原纖維，這些膠原纖維為結締組織基本結構的形成所必須；而其他的ADAMTS2、PLOD1和TNXB基因則與膠原纖維的生成和互相作用有關。當這些基因發生突變後，就會影響體內正常的結締組織結構，例如皮膚、骨骼等而產生不同的臨床表現。

先天性結締組織異常第四型（EDS IV）又稱為血管型（Vascular type），是因COL3A1基因突變而致病，患者的皮膚很薄，甚至可見到皮下的血管，容易瘀血、中風，也是腸子、子宮、動脈破裂的高危險群。

二、發生率：

EDS IV之發生率在美國的統計約為1/250,000，大部份患者常在發生嚴重的併

發症後才被診斷出來，仍有一些患者因較輕微的症狀表現而未被發現，所以此症實際之發生率應該更高。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體顯性遺傳，導因於第2號染色體之2q31位置的COL3A1基因突變而致病，患者的下一代不分男女有50%的機率會罹患此症。

四、臨床表徵：

茲將EDS IV常見之臨床表徵整理如下：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 生長發育 | <ul style="list-style-type: none"> • 身材矮小 |
| 頭頸部 | <ul style="list-style-type: none"> • 臉部：鼻子纖細皺縮、嘴唇薄 • 眼睛：錐形角膜（keratoconus） • 牙齒：牙周病（periodontal disease）、早期牙齒脫落 • 耳朵：無耳垂（lobeless ears） |
| 心血管 | <ul style="list-style-type: none"> • 二尖瓣脫垂（mitral valve prolapse） • 腦內動脈瘤（Intracranial aneurysm） |
| 呼吸系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 自發性氣胸（spontaneous pneumothorax） • 咳血（hemoptysis） |
| 腹部 | <ul style="list-style-type: none"> • 腹股溝疝氣（inguinal hernia） • 腸子破裂 |

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 泌尿生殖系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 懷孕時可能會造成子宮破裂 • 子宮脫垂 (uterine prolapse) • 膀胱脫垂 (bladder prolapse) |
| 骨骼系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 手指關節過動 (hypermobility) • 內翻足 (club foot) • 肢端骨質溶解症 (acroosteolysis) |
| 皮膚、毛髮 | <ul style="list-style-type: none"> • 皮膚脆弱、易瘀血 • 香煙紙狀的疤痕 (cigarette-paper scars) • 可見到皮下的血管 • 皮膚易於延展拉長 • 肢端的皮膚易出現皺紋 |

五、診斷：

在診斷依據上仍以臨床表現為主，也可藉由分析患者之皮膚細胞中的第三型膠原纖維來作診斷，此外，還可藉助COL3A1基因檢查更進一步確診。

六、治療：

先天結締組織異常第四型目前尚未有治癒的方法，患者需要定期接受超音波檢查，以及早發現動脈瘤，也需特別注意血壓，避免高血壓的情況發生。另外，當出現明顯的腹痛時，須立即求診並評估是否有腸穿孔或腸胃動脈破裂的危險性，建議女性患者於懷孕生產時應接受剖腹產，以避免子宮破裂、出血或其他併

發症。

患者若有需要以外科手術修補、矯正骨折或關節脫臼時，須經仔細的評估，且易瘀青的患者需排除其他出血性疾病的可能性。此外，患者普遍有近視的問題，無論成人患者或患童都應定期檢查眼睛，以監測並即早治療眼睛的病變。關於皮膚的保養，需避免因創傷或嚴重日曬引起的皮膚病變，患者若需進行皮膚縫合時會較一般人困難，因為其皮膚相當脆弱，應特別注意且預防傷口的感染。

參考資料

- OMIM: <http://omim.org/entry/130050>
- Genetics Home Reference
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=ehlersdanlossyndrome>

一、病因學：

畢耳氏症候群（Beals Syndrome）又稱為先天性攣縮蜘蛛樣指/趾（Congenital Contractural Arachnodactyly；CCA），此症最近才與馬凡氏症有所區別，因為這兩種疾病雖然在臨床表現上很類似，亦皆屬於結締組織異常的遺傳性疾病，但卻受到不同的突變基因所影響，畢耳氏症候群是因位於第2號染色體上5q23-q31的FBN2（Fibrillin II）基因突變而致病，而馬凡氏症則導因於FBN1（Fibrillin I）基因之突變，這兩種纖維蛋白在不同的組織中會呈現不同比例的分佈，但是目前對於Fibrillin II的功能仍不清楚，所以此症詳細的致病機制仍需更進一步的研究。

二、發生率：

此症之發生率目前尚未有確切的統計，但應低於馬凡氏症之發生率，且此症也沒有特別好發的種族與地理區域。

三、遺傳模式：

其遺傳模式為體染色體顯性遺傳，若雙親之一患有此症，其下一代不分性別，每一胎皆有50%的機率罹患此症。

四、臨床表徵：

畢耳氏症候群與馬凡氏症有類似的骨骼特徵，如瘦高的體型、細長的手臂、

手臂距離超過身高高度等，也會有眼睛與心血管方面的併發症。此症在臨床表現上分為典型與致死型，致死型的患嬰除了有骨骼方面的問題外，還有嚴重的心血管、腸胃系統病變，呼吸系統相關的併發症常為致死的原因，以下為典型畢耳氏症候群患者常見的臨床表徵：

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 骨骼肌肉系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 多處關節（如：膝蓋、手肘等）會發生屈曲或攣縮，當攣縮發生時會延遲運動的發展 • 細長的手指與腳趾（蜘蛛樣指） • 出生時或兒童早期有脊柱側彎後凸（kyphoscoliosis）的現象 • 骨質密度或數量減少至正常量以下 • 胸廓異常，如漏斗胸或雞胸 • 肌肉發育不良 |
| 臉部外觀 | <ul style="list-style-type: none"> • 小頷畸形、高顎弓 • 上耳廓內折（crumpled ears） |
| 眼睛 | <ul style="list-style-type: none"> • 眼距過大 • 水晶體異位 • 近視 |

| 影響的層面 | 臨床表徵 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 心血管系統 | <ul style="list-style-type: none"> • 二尖瓣脫垂、二尖瓣回流（二尖瓣閉鎖不全） • 開放性動脈導管 • 心室中膈缺損、心房中膈缺損 • 主動脈根擴張 |
| 其他 | <ul style="list-style-type: none"> • 運動發展遲緩 • 心智方面障礙 |

五、診斷：

主要仍以臨床表現來診斷，典型患者會有類似馬凡氏症高瘦的體型、多處關節（膝蓋、手指、手肘、髌骨）會發生屈曲或攣縮、脊柱後凸側彎、肌肉發育不良、耳廓異常等症狀。此外，目前FBN2基因的突變檢查亦為可行的診斷方式，並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，患者於孩童期因為關節攣縮，常需要以物理治療來增加關節的活動性，和改善肌肉發育不良的問題，若脊柱側彎與脊柱後凸的情形過於嚴重，可能需要以外科手術來治療，除此之外，患者還需定期以心臟超音波檢查有無心血管方面的異常。

七、預後：

依文獻統計，致死型患者之生命存活期為出生後8天~11.5個月左右，但是典型的患者若有妥善的治療與照顧，患者的生命期可與正常人相當。

參考資料

- GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1386>

第十二章 *12*

造血功能異常



一、病因學：

骨髓造血功能失常（Bone Marrow Failure Syndromes）是一群包含各種病因的疾病。可以先大略區分為後天（acquired）或是先天遺傳性（inherited）。大多數的骨髓造血功能失常都是後天的，包括有後天性再生不良性貧血（Acquired Aplastic Anemia），陣發性夜間血尿症（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria），單純紅血球再生不良（Pure Red-cell Aplasia）及其他例如藥物、放射線或是免疫機轉引起的骨髓造血功能失常。

遺傳性骨髓造血功能失常（Inherited Bone Marrow Failure Syndrome；IBMFS），是一個非常罕見的症候群，包含多種已知與人類未知的疾病。並非所有的遺傳性骨髓造血功能失常都是在新生兒診斷，有些會延至青少年時期或成人期才表現。其臨床表現，與後天形成的骨髓造血功能失常非常類似，兩者皆是以血球低下做為主要的臨床表徵，血球低下可以是單一品系紅血球、白血球或血小板低下，也可以是三個血球品系都發生造血功能失常，有些疾病還會合併有其他器官的表現。因此，當臨床上發生俗稱的再生不良性貧血（Aplastic Anemia）時，在兒科的病人，約有25%要考慮是否與遺傳疾病相關，在年輕的成人身上，也大約有將近10%的患者，是遺傳性的骨髓造血功能失常。本篇討論為范康尼貧血（Fanconi Anemia）。范康尼貧血為最常見的遺傳性骨髓造血功能失常，此一疾病

最早於1927年由瑞士小兒科醫師Guido Fanconi所發現，當時報導一個家族性的三個兄弟發生再生不良貧血，同時合併有身材矮小，生殖系統功能低下與皮膚色素病變。

截至目前為止，造成此一疾病的基因至少目前已知有13種（FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1/BRCA2、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCJ/BACH1/BRIP1、FANCL、FANCM、FANCN/PALB2），皆是與DNA的修復及細胞分裂的關卡（checkpoint）有關。造血幹細胞可能因此發生過多的細胞凋亡（apoptosis），無法進一步分化為成熟的血球，導致骨髓造血功能失常。此外，上述的基因異常，會造成基因體的不穩定性（genomic instability）。除了骨髓造血功能失常外，患者也容易產生各種腫瘤與其他器官異常。

二、發生率：

台灣目前為止並沒有大規模的研究。根據美國及歐洲的研究，發生率約3/1,000,000，而異型合子的帶因者約是1/300。其他地區也有報告，在猶太人的異型合子的帶因者約是1/89。

在整個Fanconi anemia病人族群中，FANCA最為常見，約佔60%-70%，FANCC和FANCG次之（約各14%及10%），三者加起來占80%以上。其他FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF則約2%-3%，其他則相當少見。

三、遺傳模式：

目前已知的13型中，除FANCB為X染色體性聯遺傳外，其餘為體染色體隱性遺

傳。

四、臨床表徵：

典型的范康尼貧血是一個進行性的骨髓造血功能失常 (progressive marrow failure)，合併先天各器官組織異常，同時可能之後產生白血病或其他腫瘤。平均的診斷年紀是6-8歲，但是也有病例報告於49歲時才被診斷。因此，當一個特別年輕的病患發生再生不良性貧血 (Aplastic Anemia)、骨髓化生不良 (Myelodysplastic Syndrome)、急性骨髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia) 或是發生頭頸腫瘤 (head and neck squamous cell carcinoma)、婦科癌症 (特別是陰道癌vaginal/ vulvar cancer) 時，需將范康尼貧血列入鑑別診斷之一。

患者因為是進行性的貧血，會出現蒼白 (pallor)、衰弱疲倦、頭暈 (dizziness)、頭痛、嘔心 (nausea)、呼吸困難 (dyspnea) 或呼吸急促 (shortness of breath) 等現象。血小板低下，患者會開始有皮下出血或是腸胃道出血的表現。白血球低下，患者則容易發燒感染。整體的血液相方面，在患者出生時是正常的，接著開始有血小板及白血球的低下，平均在6-8歲時，就會有全血球低下 (pancytopenia) 的情形發生。根據歐美的研究統計，患者到了20歲，約有84%的人已經發生全血球低下；40歲時，已經有一半的人發生了骨髓化生不良或是急性骨髓性白血病，其他固態腫瘤，也有20%-30%的患者發生腫瘤，尤其以頭頸、婦科、腸胃道等居多。

非血液方面，骨骼生長大多會受到影響，橈骨不完全、脊柱或肋骨異常等不良，患者身材矮小；皮膚有咖啡牛奶斑（cafe-au-lait spots）或是色素沉著不全（hypopigmentation），合併有先天性心臟、腸道器官異常；小眼睛與聽力問題，腎臟與泌尿系統也有畸形等合併症。

| 影響的層面 | 臨床表徵 | 出現比例 |
|--------|------------------------------------------------------|------|
| 身高 | 身材矮小（Short stature） | 55% |
| 皮膚 | 咖啡牛奶斑（café au lait spots）或是色素沉著不全（hypopigmentation） | 51% |
| 上肢 | 拇指發育缺失合併橈骨或尺骨發育不完全、斜指（clinodactyly）、多指（polydactyly）等 | 43% |
| 眼睛 | 小眼睛（Microphthalmia）、斜視、眼內眥（epicanthal folds）等 | 23% |
| 腎臟 | 發育不全（hypoplastic）、馬蹄腎（horseshoe）等 | 21% |
| 男性生殖器官 | 性腺機能減退（hypogonadism） | 32% |
| 腸胃道 | 結構異常，如無肛症 | 11% |
| 耳朵 | 聽力異常 | 9% |
| 其他 | 心臟、腦部等問題 | |

（取材與修改自NCBI GeneReview & J. Med. Genet. 2003；40；1-10）

五、診斷：

染色體斷裂試驗（chromosome breakage test）可以用來鑑別范康尼貧血。此

方法即是利用mitomycin C或是diepoxybutane來造成的斷裂或其他畸變（breaks、rearrangements、radials、exchanges）。此方法可以使用在羊水細胞、絨毛採樣細胞與白血球上，可以在產前診斷上提供幫助。但是若是患者為嵌合型（mosaicism），則判讀上會發生困難。此外，患者若已經合併骨髓化生不良或是急性骨髓性白血病，則此方法就不適用。

基因檢測目前已經逐漸發展，常見的FANCA、FANCC和FANCG等，已有已知基因缺失型態，並提供臨床檢測使用。

六、治療：

范康尼貧血是一個多重系統受影響的疾病，需要多科醫師的協助，才能做好治療。

血液方面，若患者在染色體斷裂試驗或是基因檢測後得知診斷，但未發病，建議需密切追蹤血球變化。若已經發病，傳統上可以先給予男性賀爾蒙（androgens）治療，可以刺激紅血球及血小板的產生，血球低下症狀可以得到緩解，然而該治療大多只對輕症患者有效，且數年後，男性賀爾蒙也會失效；男性賀爾蒙也會引起若干副作用，例如肝功能上升。白血球生長激素（G-CSF or GM-CSF）對部分患者的白血球低下亦會提升白血球數目，但是並非真正長期有效的治療。紅血球生長激素亦是如此。

異體造血幹細胞移植是真正解決范康尼貧血全血球低下的方法。但是移植需有良好的組織抗原配對，非所有的患者都可以配對成功，移植過程具有風險，

移植後也可能產生移植體對宿主反應（Graft-versus-Host Disease）等種種問題；范康尼貧血患者的細胞，對化學治療與放射線都比較敏感，因此，移植時的高劑量化學治療劑量，近年來都建議使用減低劑量的前置化療（Reduced-intensity conditioning regimens）。

范康尼貧血的腫瘤患者，可以考慮進行腫瘤的追蹤篩檢，且應該在年輕時就開始。女性方面，應該規律進行婦科腫瘤篩檢（尤其是陰道癌與子宮頸癌）；對於男女患者，應該考慮口咽、食道、肝臟進行腫瘤的規律篩檢。若是已經發生癌症，則應盡速就醫，避免延誤病情。

參考資料

- Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007 : 29-39.
- Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood. 2003 ; 101 (3) : 822-6.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. J Med Genet. 2003 ; 40 (1) : 1-10.
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>

一、病因學：

海洋性貧血 (Thalassemia) 是血紅素 (Hemoglobin) 的球蛋白鏈 (Globin chain) 之合成發生問題而產生的疾病，正常人的血紅素由四個球蛋白鏈所組成， $\alpha_2\beta_2$ 為正常人血紅素之四個球蛋白鏈， $\alpha_2\gamma_2$ 為正常胎兒之四個球蛋白鏈。若因基因突變而使球蛋白鏈之產量降低或完全缺乏，就會造成紅血球體積較小 (小紅血球症；Microcytosis)，此外，沒有受到影響的球蛋白鏈會製造過剩，形成無法正常配對的不穩定複合物，紅血球就會容易破裂而縮短其壽命。

海洋性貧血可分為 α 型 (甲型) 與 β 型 (乙型) 兩種，在 α 海洋性貧血中，由於 α 球蛋白鏈的基因有4個，兩兩分別位於第16號染色體上， α 基因常以片段缺失 (Deletion) 為常見表現，當其中一個基因缺失時，病患血液相 (Hemogram) 並不會有表現。若發生兩個基因缺損，則可能輕度血紅素稍低合併紅血球體積較小。若其中3個 α 基因缺損，出生時血紅素會偏低，通常是中度海洋性貧血。若4個 α 基因都缺損，在胎兒時期的 $\alpha_2\gamma_2$ 血紅素就會不足，而引起重度貧血，常造成流產、水胎 (Hydrops fetalis)，或出生不久即死亡。

在 β 海洋性貧血中， β 球蛋白鏈的基因有2個，分別位於第11號染色體上， β 基因常以點突變表現。若是單基因缺損，為輕型海洋性貧血，血紅素約9~11gm/dl，紅血球體積約為67fL。而雙基因缺損，則嚴重程度視基因突變造成 β 球蛋白

功能缺失程度而不同，可能為中或重型 β 型海洋性貧血。但患者在出生時沒有症狀，因為 $\alpha 2 \gamma 2$ 球蛋白鏈為胎兒血紅素之主要成分，到4~6個月大時，需要 $\alpha 2 \beta 2$ 時才會產生貧血，此時也會造成肝、脾腫大，若不輸血治療，骨骼會變形，其原因都是過度的無效性造血。

二、發生率：

海洋性貧血除了好發於地中海沿岸居民外，也常見於中國大陸長江以南、東南亞和台灣地區，台灣的帶因率約5%-8%，其中 α 型（甲型）為5%-6%， β 型（乙型）為1%-2%，目前在國內則約有200多位重型 β 型海洋性貧血患者。

三、遺傳模式：

此疾病之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，若夫妻為同型海洋性貧血的帶因者，每次懷孕，下一代為重型患者的機率為25%，正常的機率為25%，有50%的機率和父母一樣為帶因者。

四、臨床表徵：

（一）重型 α 海洋性貧血

胎兒若罹患重型 α 海洋性貧血，因為胎兒完全無法製造 α 球蛋白鏈，在子宮內就會產生嚴重的溶血、貧血及組織缺氧，大約在懷孕20週以後，會出現胎盤肥大，胎兒有肝脾腫大、腹水、胸腔積水及全身皮膚水腫的現象，形成所謂的「胎兒水腫」（Hydrops fetalis）。此型的胎兒因為無法製造 α 球蛋白鏈，所以 γ 球蛋

白鏈會自行結合為 γ_4 的異常血紅素，叫巴氏血紅素 (Hb Bart's)，罹患重型 α 海洋性貧血的水腫胎兒，可能於妊娠期即在子宮內死亡，或出生後不久，因肺部發育不良及嚴重貧血而缺氧死亡，孕婦則常出現子癲前症或子癲症。此外，由於胎盤極度肥大，易形成前置胎盤，造成產前出血或產後出血，造成不少孕婦需要實行剖腹產、子宮切除或大量輸血，所以早期的產前診斷是很重要的。

(二) 重型 β 海洋性貧血

由於 β 球蛋白鏈在胎兒時期所佔的比率不大，因此患有重型 β 海洋性貧血的胎兒，在出生後與正常小孩相似沒有太大的異狀，通常在患嬰4-6個月大時，會出現貧血及停滯成長等的症狀。

茲將 α 海洋性貧血與 β 海洋性貧血的臨床症狀整理如下表：

| 類型 | 嚴重度分型 | 症狀 |
|----------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| α 海洋性貧血 | 輕型 | 輕微貧血、無症狀。 |
| | 中型 | 蒼白、脾腫大，輕度溶血，血栓風險上升。 |
| | 重型 | 胎兒水腫，子宮內死亡，或出生不久因貧血缺氧死亡。 |
| β 海洋性貧血 | 輕型 | 輕微貧血、無症狀。 |
| | 中型 | 骨頭畸型、肝脾腫大，偶爾需輸血，溶血、血栓風險上升。 |
| | 重型 | 生長遲緩、骨頭畸型、肝脾腫大、黃疸、性腺功能低下，需常輸血，易引起血鐵質沈著導致心肌病變、肝持續腫大、內分泌失調。若因心臟衰竭而死亡，常發生在20-30歲。 |

五、診斷：

孕婦在進行產前檢查時，即可藉由常規血液檢查項目中的「平均紅血球體積」作為初步的診斷，若孕婦的「平均紅血球體積」較小（ $MCV \leq 80$ 或 $MCH \leq 25$ ），則其配偶亦需接受「平均紅血球體積」之血液檢查。若發現配偶之「平均紅血球體積」亦較小，則應該進行孕婦及配偶二人的血液確定診斷。進行血紅素電泳分析、基因檢查、含鐵蛋白（Ferritin）檢查等，以確定夫妻二人是否為同型（ α 型或 β 型）帶因者，或僅罹患缺鐵性貧血。若夫妻為同型帶因者，孕婦則必須接受絨毛採樣、羊膜穿刺等，以對胎兒作產前診斷或進一步之遺傳諮詢，以上檢查政府皆可補助部份費用。

六、治療：

對重度海洋性貧血，目前常見的治療方式有：1.終身輸血治療合併使用排鐵劑；2.造血幹細胞移植等。重度海洋性貧血的患者若沒有進行輸血治療，常於4歲前死於貧血、感染、心衰竭，輸血除了能治療貧血外，也可抑制無效性造血活動，輸血的頻率，剛開始約每個月一次，隨著患童的體重增加，頻率會提高，甚至到每星期輸血一次或增加輸血量。

在大量輸血後（約20~40單位後），會發生血鐵質沉積，造成器官功能開始受損。因此需要注射排鐵劑（Deferrioxamine）減緩患者體內鐵質的沈積，若Deferrioxamine治療不理想或無法接受時，可採用口服型排鐵劑Deferiprone（商品名Kelfer）與Deferrioxamine合併使用。Deferiprone可以3：1的比例結合鐵離子，

Deferiprone目前已列為公告罕藥，該藥物於1995年在印度上市，於1999年也在歐盟獲准，台灣在2002年核准上市，但迄今美國尚未准許使用，使用該藥物需進行肝功能監測，但是相較於傳統療法，在價格上較便宜，使用上也方便許多，臨床上治療3-6個月，可使患者膚色變淺、牙齦黑斑消失和血清鐵蛋白下降；經14-20個月治療後，幾乎所有患者的血清鐵蛋白都有明顯的下降；經12-18個月治療後，並於持續輸血下，多數患者的血清鐵蛋白甚至可降至2000ng/ml以下。此外，目前於2005年美國上市另一口服新藥Deferasirox（商品名Exjade），為對三價鐵有高度選擇性的螯合劑，可以進入細胞，以2：1的比例結合鐵離子，在肝臟代謝後，進入膽汁，由糞便排出。該藥物目前已經於2007年在台灣上市，獲得台灣健保有條件給付，使用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症的成人及2歲以上兒童患者，使用該藥物建議需肝腎功能及血球計數監測。Deferasirox使用方法為每天服用一次，需在進食前30分鐘空腹口服使用。

對於長期輸血的患者，在生活上需注意維持均衡的飲食，少食用含鐵質高的食物，如牛肉、豬肉、豬血、鴨血、菠菜、蘋果、芭樂、葡萄乾等，或可藉由喝茶減少鐵的吸收。患者若有適當的運動，可增加血管彈性，有助於輸血時之注射，此外，也需定期回診追蹤，患童在治療時，亦須給予鼓勵與支持。

異體造血幹細胞移植是針對重度海洋性貧血根治的方法，且目前台灣健保局有給付移植項目。然而異體造血幹細胞移植需有良好的組織抗原配對，配對可以是親屬或是非親屬（例如慈濟或國外骨髓庫或臍帶血幹細胞等選擇），但並非所

有的患者都可以配對成功，且異體移植須接受高劑量化學藥物且以後有移植體對宿主反應（Graft-versus-Host Disease）的問題，移植過程具有風險，並非大家都會成功。

參考資料

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1435/>
- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1426/>
- Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major : new data, new questions. Blood. 2006 ; 107 (9) : 3436-41.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005 ; 353 (11) : 1135-46.

一、病因學：

血小板無力症（Glanzmann Thrombasthenia）是一種先天性凝血異常疾病，患者受傷時，常因血液無法正常凝結而造成血流不止。血液凝固機制非常複雜，是由訊息傳遞路徑來控制的一連串生物化學變化，而醣蛋白二型及三型複合體（Glycoprotein IIb/IIIa platelet surface fibrinogen receptor complex）為血小板表面的受體，主要功能在連結纖維蛋白原（fibrinogen），使血小板彼此連結聚集。血小板無力症導因於第17號染色體17q21.32位置的GPIIb（或稱ITGA2B）、GPIIIa（或稱ITGB3）基因突變，使醣蛋白二型及三型複合體的功能發生缺失，造成血小板無法聚集，因而造成血液不易凝固。

二、發生率：

此症之發生率目前尚未有確切的統計，但是某些種族有較高的帶因率，如阿拉伯人（特別是約旦的游牧部落）、伊拉克猶太人、法國吉普賽人、南印度人等，也常在有近親通婚的家族中發現案例。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，若位於第17號染色體上的GPIIb或GPIIIa基因，只要其中之一發生異常，就會產生疾病。

四、臨床表徵：

臨床上，血小板無力症可依據醣蛋白二型及三型複合體缺乏的程度而區分為為三種類型：第一型最為嚴重，其醣蛋白二型及三型複合體幾乎完全缺乏，低於正常值的5%；第二型症狀嚴重程度屬中等，較第一型輕微，醣蛋白二型及三型複合體為正常值的5%-20%；第三型症狀最輕微，醣蛋白二型及三型複合體活性約為正常值的50%以上。

一般而言，患者於出生後，即發生黏膜及皮下出血現象，皮下出血大多無害，並不會造成疼痛或具有危險性；而黏膜出血則較難控制，通常發生於患童換牙、咬到舌頭或兩頰，不明原因的鼻出血更是經常發生。少數情況下，腸胃道出血及顱內出血也會發生，因此必須經常透過各種檢查，來監測是否有身體其他部位的不明出血；對於女性患者最危險之處在於月經來潮，經血過多是女性患者最常面對的問題。

五、診斷：

因血小板無力症不易與其他血液疾病（如血友病或凝血因子缺乏等）做區分，鑑別診斷必須依賴各種血液之生化檢驗。此症患者的血小板數目及形態並無異常，凝血酵素原時間（Prothrombin Time；PT），活化的部份凝血酵素時間（activated Partial Thromboplastin Time, aPTT）皆正常，但出血時間卻比正常人長，血小板也會有無法正常聚集的現象。

六、治療：

(一) 控制流血現象：

治療血小板無力症最重要的關鍵在第一時間控制血流不止的現象，方法如下：

1. 使用藥物治療，如針劑Amicar™或口服劑Cyklokapron™等。對於女性患者，可使用口服避孕藥以減輕經血過多的情況。
2. 血小板輸注 (Platelet transfusion) 通常使用於患者嚴重出血時，為避免患者經常輸入血小板而產生免疫問題，必須使用白血球濾過的血小板，同時，患者必須施打B型肝炎疫苗，以避免多次輸血所造成的感染。

(二) 平日預防：

1. 患者必須注意避免服用任何影響凝血功能的藥物，如阿斯匹靈類或其他抗免疫反應的藥劑。
2. 避免各種大小外傷，患者必須多注意自身安全，並隨時注意身體健康。

七、預後：

血小板無力症若經治療及細心照料後，一般預後十分良好，家人及患者齊心對抗病魔，患者仍可擁有健康正常的生活。

參考資料

- eMedicine：<http://www.emedicine.com/med/topic872.htm>
- OMIM：<http://omim.org/entry/273800>

第十三章 *13*

免疫疾病



一、病因學：

布魯頓氏低免疫球蛋白血症（Bruton's Agammaglobulinemia）最早是由Bruton在1952年所報告，此症是因位於X染色體上Xq21.3-q22位置的BTK基因（Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase）突變而致病，患者因無法製造正常的Btk蛋白，使B淋巴球之發育終止停留在pre-B階段（CD19+），而造成B淋巴球之缺乏。

二、發生率：

依據美國的統計，此症之發生率約為1/250,000。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為X染色體隱性遺傳，因X染色體上的BTK基因突變而致病，患者皆為男性，其中有2/3的患者因家族遺傳而來，另外1/3則可能導因於新發生的突變，而女性帶因者在臨床上則不會有症狀。

四、臨床表徵：

最主要的症狀為反覆性的感染，患者通常從4個月大開始，尤其以細菌（encapsulated pyogenic bacteria）和腸病毒感染為主，其他病原體如結核桿菌（TB）、帶狀皰疹（Zoster）、及組織漿菌症（Histoplasmosis）則較不常見，但是仍有10%~21%的患者會遲至3~5歲後才發病。

患者主要的感染部位為呼吸道，其他感染症狀還有鼻竇炎、中耳炎、腦膜炎和敗血症等；另外關節炎，慢性營養不良，中性球低下等症狀也很常見。

五、診斷：

此症之診斷依據主要為沒有週邊淋巴組織，包括腺狀體、淋巴結等；實驗室檢查可發現泛低免疫球蛋白、缺乏功能性抗體如Anti-A、Anti-B Isohemagglutinins、DPT、Hib、Pneumococcus IgG抗體，此外，週邊血球中沒有B淋巴球但是可於骨髓檢查中發現pre-B淋巴球，且T淋巴球的數目與功能正常。

確定診斷仍須靠血球細胞缺乏Btk的表現來斷定，可利用西方墨點法（Western blotting）或細胞流速分析儀（Flow cytometry）來做診斷；亦可利用基因突變分析作為確診及產前診斷的依據，產前診斷也可以利用胎兒臍帶血來分析。至於帶因者則可偵測周邊血液細胞之非任意X染色體不活動性（Non-random X-inactivation）來判斷。

六、治療：

靜脈注射免疫球蛋白（IVIG）為主要治療方式，劑量為400mg/kg/q3week以維持IgG大於500mg/dL以上，若有嚴重感染或散佈性腸病毒感染，則須維持IgG大於1,000mg/dL。如此可大幅減少感染及住院的次數，且患者最好從6個月大即開始進行治療。其他相關的治療，包含服用或施打預防及治療性之抗生素、注射疫苗、造血幹細胞移植（骨髓移植或臍帶血幹細胞移植）等。

七、預後：

患者若越早進行IVIG治療則預後較佳，但存活年齡不長，若可存活到成年，也常有嚴重的併發症如慢性肺病變、慢性中耳炎、聽力喪失、心肺病變等，患者罹患惡性腫瘤的機率亦較一般人高。

參考資料

- Minegishi Y, Rohrer J, Conley ME. Recent progress in the diagnosis and treatment of patients with defects in early B-cell development. Curr Opin Pediatr. 1999 ; 11 : 528-32.
- Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova JL, Smith CI, Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia : a retrospective survey of 31 patients. J Pediatr 1999 ; 134 : 589-96.
- OMIM : <http://omim.org/entry/300300>

一、病因學：

原發性慢性肉芽腫病（Chronic Primary Granulomatous Disease），是一種免疫功能缺陷的疾病，因患者體內的中性白血球（Neutrophils）無法正常殺死某些微生物而導致。事實上，患者的中性白血球之移行能力並未喪失，仍可至受感染的位置吞噬如細菌、真菌或原生動物等致病原，但血球細胞中與分解致病原有關的氧化酵素與過氧化氫卻嚴重不足，而使其無法進行一系列的氧化步驟將病菌消滅。

因此患者會越來越容易受到某些細菌與真菌嚴重的重覆性感染，感染部位包括皮膚、軟組織、呼吸道、淋巴結、肝臟、脾臟或骨頭，由於消滅致病原之功能有缺陷，所以若要以抗生素來治療常需要數週到數個月的時間。

二、發生率：

依據美國的統計約有1/200,000的新生兒會罹患此症。

三、遺傳模式：

約有70%的患者屬於X染色體隱性遺傳類型，突變的基因是位於X染色體X21.1上的CYBB基因，此基因會轉譯為p91-phox蛋白，是一種噬菌細胞氧化酵素（Phagocyte Oxidase），女性帶因者之下一代若為男性有50%的機率會罹病，50%的機率為正常；下一代若為女性，有50%的機率為沒有症狀的帶因者，50%的機率為正常。

但是此症也有體染色體隱性遺傳類型，若父母親雙方各帶有一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有25%的罹病機率。

四、臨床表徵：

此疾病通常在嬰兒期發病，患者會有反覆感染的情形，尤其以肺部（佔90%個案）、淋巴結（佔53%個案）、皮膚（佔42%個案）、肝臟（佔25%個案）、骨頭（佔25%個案）為主，或因感染而導致膿瘍。在患者身上的任何區域，皆可能產生膿瘍、感染、淋巴結與器官腫大等情形，慢性肉芽腫之狀況，亦可能導致胃、子宮或食道的阻塞。

約有18%的個案會發生敗血症的情況，常造成感染的病菌有：金黃色葡萄球菌（*Saureus*）、沙門氏菌（*Salmonella*）、克雷伯氏菌（*Klebsiella*）、氣桿菌（*Aerobacter*）、沙雷氏菌（*Serratia*）、伯克氏菌（*Burkholderia*）等。此外，在常見的致病性真菌方面，煙色麴菌（*Aspergillus fumigatus*）和白念珠菌（*Candida albicans*）皆是常見的感染源。

五、診斷：

若患者於身上各處，常有反覆且嚴重感染的情形，而造成感染的細菌為 *Klebsiella*、*Aerobacter*、*Serratia*、*Burkholderia* 等，常會被懷疑是否罹患此症。可經由進一步的檢查來鑑別診斷，如測試患者中性白血球內的氧化酶活性是否正常，測量方式包括硝基藍四氮唑（Nitroblue tetrazolium test；NBT）、化學冷光法

(Chemiluminescence assay) 和Dihydrohodamine reduction assay，可藉此分析患者血球細胞的狀況，並可用於帶因者的檢測與患者骨髓移植後的追蹤。

六、治療：

此症以預防性治療為主，可藉此避免重覆性感染的機率和降低死亡率，常用的藥物有Triemthoprim-sulfamethoxazole，其使用劑量為5mg/kg，一天分兩次使用，現已證實可降低約50%患者嚴重細菌感染的情形；而Itraconazole藥物在使用劑量方面，體重在50公斤以下者為100mg/d，而體重在50公斤以上者則為200mg/d，現已證實可降低患者被煙色麴菌感染的機率；預防性干擾素- γ (interferon- γ ；IFN- γ) 的使用，最初的劑量為50ug/m²，每週三次，對於X染色體隱性遺傳或體染色體隱性遺傳類型之患者，皆可降低其感染率。此外，多注意個人衛生也能夠預防病原菌的感染。

顆粒球輸注治療 (Granulocyte Transfusion) 可用於治療危及生命的感染，當患者對內科治療沒有反應時，可採取外科清創術來處理，若嚴重感染的情況日益加重時，亦可考慮以骨髓移植來治療，經骨髓移植且能長期存活的個案中，約有80%是由手足中具有相同人體淋巴球抗原 (HLA-identical) 所捐贈的骨髓。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/306400>

一、病因學：

先天性高免疫球蛋白E症候群（Congenital Hyper IgE Syndrome）是一種罕見的免疫功能缺陷疾病，有部分患者具顯性遺傳性質，呈現不同的表現度，此症與多項異常有相關性，最常見的表現為復發性的皮膚感染、伴隨肺囊腫發展的肺炎、血清免疫球蛋白IgE濃度增高，某些患者常合併臉部、牙齒及骨骼方面的特徵與異常。

此症之致病機制目前尚未釐清，由於反覆性感染和IgE的大量升高為此症之特色，研究焦點大多集中在基本免疫缺陷的確認，和IgE調節相關的研究。目前的研究發現，因為干擾素- γ （interferon- γ ；IFN- γ ）與細胞間質素-4（Interleukin-4；IL-4）間有負回饋路徑存在，當IFN- γ 的生成發生缺陷，會使IL-4不受控制，而導致IgE異常的升高。另外，研究也發現T細胞活性的缺陷及輔助T細胞Th1與Th2間的不平衡也與異常免疫反應有關。

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：

此症之遺傳模式主要為體染色體顯性遺傳，相關的致病基因位置在第4號染色

體上的4q21位置和位於第17號染色體17q21上的STAT3基因，但此症亦有體染色體隱性遺傳的類型。

四、臨床表徵：

患者通常在嬰兒時期就會出現症狀，但往往到幼年時期才被確診，常見的症狀如下表：

| 相關症狀 | | 臨床表徵 |
|-------|-----------|----------------------------------------|
| 皮膚特徵 | 異位性皮膚炎 | 幾乎所有的患者小時候皆有搔癢、丘疹的病史。 |
| | 間歇性葡萄球菌膿瘍 | 因為不會出現紅、熱、痛等症狀，故又稱冷性膿瘍。 |
| | 念珠球菌感染 | 慢性念珠球菌造成的黏膜皮膚感染、灰指甲。 |
| 全身性特徵 | 復發性支氣管炎 | 復發性帶痰液的咳嗽，金黃色葡萄球菌或流感嗜血桿菌肺炎通常與肺囊腫的發展有關。 |
| | 其他感染 | 細菌性關節炎、骨折處的葡萄球菌骨髓炎等。 |
| | 乳齒滯留 | 某些患者會有此症狀，影響永久齒的生長。 |
| | 骨骼關節問題 | 容易骨折，常因外傷引起，許多患者在十多歲時發生脊椎側彎。 |
| | 臉部特徵 | 粗糙的面容、突出的額頭、深陷的眼睛、寬闊的鼻樑。 |

五、診斷：

在實驗室診斷方面，血清免疫球蛋白IgE的濃度會升高，正常範圍約在100IU/mL以內，大多數患者則可高達2,000IU/mL以上；藉由全血球分類計數，可發現嗜酸性白血球過多；若進行嗜中性白血球趨化性測試，可發現部分患者之趨化性會降低。

在影像診斷方面，藉由X光攝影、電腦斷層檢查可發現復發性肺部感染和肺囊腫的情形；牙齒的X光攝影則能夠顯示牙齒發育狀況。

六、治療：

藥物治療的主要方向為除去感染、減少發病率、預防合併症等。常用的藥物包括：抗生素、抗黴菌劑、抗病毒劑，皮膚感染有時需進行手術切除引流膿瘍，並以靜脈輸注投予抗生素治療。患者對治療反應通常較為緩慢，復原時間也比一般人長，嚴重感染時，給予免疫球蛋白靜脈輸注，有助於建立短暫的免疫防衛系統。

此外，除了使用預防性抗生素外，患者應培養良好的衛生習慣，對於辨識早期感染的現象也應有所警覺，以能早期治療並避免長期的合併症，由於正常的發炎反應不一定會發生在患者身上，故輕微的局部疼痛即需考慮受感染的可能性；患者較易有脊椎側彎的傾向，故應定期追蹤與治療，以避免脊椎側彎的持續進展。

七、預後：

多數患者在定期追蹤與接受適當治療的狀況下，可存活至50歲以上，因反覆性的感染，敗血症為常見的死因。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/147060>

一、病因學：

Wiskott-Aldrich氏症候群（Wiskott-Aldrich Syndrome；簡稱WAS），是因患者無法製造正常的WAS蛋白（WASP）而致病，此蛋白負責細胞內訊息的傳遞及細胞骨架（cytoskeletal）的動作與維持，因此缺乏此蛋白會導致血球細胞，包括血小板與淋巴球功能的不正常，主要在男性發病。

二、發生率：

此症在歐洲人的發生率約為1/250,000。

三、遺傳模式：

此症為X染色體隱性遺傳，因位於X染色體上Xp11.22-11.23的WAS基因突變而致病。女性因擁有2個X染色體能彼此互償，所以不會發病，為隱性帶因者，若生下男嬰，母親會將帶有缺陷的X染色體遺傳給兒子，而男嬰就會罹患此症。

四、臨床表徵：

臨床上有三個特徵，即溼疹、血小板低下且血小板很小，及綜合型免疫缺損，但同時出現這三個特徵的患者並不多，溼疹通常在出生一個月內發生，表現在頭皮、臉部、屈曲處及包尿布地方。

最常出現的症狀是自出生起即有血小板低下（通常小於70000/mm³）且體積

小 (mean platelet volume <5fl)，通常以血便、鼻出血、皮下點狀出血來表現，也可能因腦出血或嚴重胃腸出血而致命；患者也較易被病毒、細菌感染，包括中耳炎、皮膚敗血症、肺炎、腦膜炎等，其中以肺炎雙球菌感染特別常見。

若能順利成長至青少年以後，則容易有自體免疫現象或惡性腫瘤的侵犯，在免疫方面，包括體液性免疫及細胞性免疫都有缺損，血清IgM會下降，IgA，IgD，和IgE會上升，延遲型過度敏感皮膚試驗通常呈現消失。T細胞數目百分比會減少，淋巴球對分裂原 (Mitogen) 反應會下降，對多醣類抗原 (Polysaccharide) 的抗體反應會減少，導致患者易受到莢膜多醣類型態的微生物感染。由於免疫功能的失調，患者也易有食物過敏或其他自體免疫疾病，包括自體溶血性貧血，血管炎、關節炎及發炎性腸炎 (Inflammatory bowel disease)。

五、診斷：

確定診斷仍須靠血球細胞缺乏 WASP 的表現來判斷，可利用西方墨點法 (Western Blotting) 或細胞流速分析儀 (Flow Cytometry) 做診斷，亦可利用直接突變分析來做確診及產前診斷；至於帶因者可由周邊血液細胞非任意X染色體不活動性 (Non-random X-inactivation) 偵測出來。

六、治療：

(一) 傳統療法：

針對危及生命的血小板低下症給予血小板輸注，血液製品需事先照射過並需

注意巨細胞病毒感染的問題；若合併出現抗血小板自體抗體時可給予口服類固醇及其他免疫調節劑；若濕疹很厲害時，要考慮給予抗生素治療。感染時針對感染給予抗生素及免疫球蛋白治療，平時也需使用預防性抗生素。

(二) 目前有效的治療是進行造血幹細胞移植：

造血幹細胞移植可重建免疫功能，恢復正常的血小板製造、改善溼疹、自體免疫疾病，並能控制次發性腫瘤的發生：

1. 如果有人類白血球抗原（HLA）相合的兄弟姐妹給予的骨髓移植是最好的選擇，最好能在5歲前施行。
2. 若沒有血緣關係，但人類白血球抗原相合者給予的骨髓移植亦可，但大於5歲才進行移植則成功率較低。
3. 臍帶血幹細胞移植。
4. 不完全相合的移植由於成功率較差，應該保留於有嚴重併發症的病患使用。

(三) 脾臟切除手術：

若找不到適合的骨髓捐贈者，且病人在4歲以後，血小板仍然很低，可進行脾臟切除手術，並終身給予抗生素與每月給予一次靜脈免疫球蛋白治療，但對於出血、感染和惡性腫瘤的危險性則無法避免。

(四) 其他療法：

有人嘗試用IL-11來矯正血小板低下，或用基因重組的細胞間質素-2（Recombinant Interleukin-2）來增強T細胞的免疫力，直到骨髓移植成功為止。

(五) 基因治療：

由於骨髓移植的成功不易，且HLA相合的捐獻者可遇不可求，基因治療可能是最根本的治療方法，基因治療是以各種載體（vector）矯正血球幹細胞的基因缺陷，再將此改造後的幹細胞移植到病患體中，目前體外實驗已有初步成果。

七、預後：

患者的平均壽命約為15年，常見的死亡原因為感染（44%）、出血（23%）和惡性變化（26%），尤其以年紀愈大和有自體免疫疾病的患者更容易產生惡性變化，但原因至今不明，可能與長期使用免疫抑制劑有關。

參考資料

- Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 2001 ; 20 : 61-86.
- Candotti F, Facchetti F, Blanzuoli L, Stewart DM, Nelson DL, Blaese RM. Retrovirus-mediated WASP gene transfer corrects defective actin polymerization in B cell lines from Wiskott-Aldrich syndrome patients carrying 'null' mutations. Gene Ther 1999 ; 6 : 1170-4.
- Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. J Pediatr 1994 ; 125 : 876-85.
- OMIM : <http://omim.org/entry/301000>

一、病因學：

嚴重複合型免疫缺乏症（Severe Combined Immunodeficiency；簡稱SCID）泛指一群罕見的先天遺傳疾病，患者因為缺乏體液及細胞免疫功能而導致嚴重反覆性的感染，若未加以治療，多數患者在出生後一年內即可能死亡，患者易遭受的感染原包括細菌，病毒及黴菌，也可能以慢性腹瀉或生長不良來表現。

以往嚴重複合型免疫缺乏症可依照免疫細胞缺陷的種類，分為T-, B+, NK+ SCID；T-, B+, NK- SCID和T-, B-, NK- SCID，其中以T-, B+, NK- SCID最常見，此型的遺傳模式可分為X染色體隱性遺傳（X-linked SCID）與體染色體隱性遺傳（JAK3-SCID）兩種。隨著分子診斷技術的進步與對免疫細胞發展和功能的逐漸了解，目前傾向以突變的基因來命名，以避免傳統分類法對疾病診斷與遺傳模式的誤判。

茲將不同型別的嚴重複合型免疫缺乏症整理如下：

| 疾病名稱 | 致病基因 | 淋巴球數目 | | | 遺傳模式 |
|-----------------|-------|-------|-----|------|----------|
| | | T細胞 | B細胞 | NK細胞 | |
| X-linked SCID | IL2RG | - | + | - | X染色體隱性遺傳 |
| JAK3-SCID | JAK3 | - | + | - | 體染色體隱性遺傳 |
| IL7RA-SCID | IL7RA | - | + | | 體染色體隱性遺傳 |
| CD45 deficiency | CD45 | - | + | - | 體染色體隱性遺傳 |

| 疾病名稱 | 致病基因 | 淋巴球數目 | | | 遺傳模式 |
|--------------------|--------------|-------|-----|------|----------|
| | | T細胞 | B細胞 | NK細胞 | |
| ADA deficiency | ADA | - | - | - | 體染色體隱性遺傳 |
| RAG-deficient SCID | RAG 1 | - | - | + | 體染色體隱性遺傳 |
| | RAG 2 | - | - | + | 體染色體隱性遺傳 |
| 其他 | CD3 | / | | | |
| | ZAP70 | | | | |
| | MHC class I | | | | |
| | MCH class II | | | | |

- (缺乏) ; + (雖無缺乏, 但功能有缺陷) ; + (正常)

二、發生率：

此疾病在台灣之發生率尚未有確切的統計，因為有許多個案在尚未診斷前即因早期感染而死亡。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式有X染色體隱性遺傳與體染色體隱性遺傳兩種，其中以X染色體隱性遺傳的SCID (X-linked SCID) 較為常見，所以患者大多為男嬰。

四、臨床表徵：

最常見的SCID以X-linked SCID為主，患嬰常在出生3-6個月左右時求診，主要表現為生長遲滯、口腔及其他黏膜嚴重黴菌感染，甚至導致全身性黴菌感染，反覆嚴重感染尤其以伺機性感染為特徵，在台灣，有些個案會有非典型結核菌感染

或肺囊蟲肺炎 (Pneumocystis Carinii Pneumonia)。

五、診斷：

初步的診斷常依靠家族史、臨床症狀、淋巴球分類及其他淋巴球功能測試。以X-linked SCID為例，患者的淋巴球總數通常較同年齡者為低，淋巴球分類則會發現沒有T細胞和自然殺手細胞 (Natural killer cell, NK cell)，但仍有B細胞，但這些B細胞卻無法產生足夠的抗體對抗病原菌，血清中IgA和IgM濃度偏低，IgG因為剛出生有母親的抗體因此數量較正常，但會隨著年齡增長而減低，因此被歸類為無功能的B細胞。

理學檢查呈現生長遲滯、腹瀉、皮膚紅疹、沒有扁桃腺及淋巴結，但有時可見肝脾腫大等現象，患者的頭部X光通常看不到腺狀體，胸部X光通常也看不到胸腺陰影。感染通常難以控制或治癒，患者常在1歲前死亡，家族史中可能會有其他男性家屬發生1歲前死亡等類似情形。

確切的診斷仍需依賴基因檢查，檢測患者的基因突變點位，可依此進行帶因者的基因檢測及產前診斷，以提供遺傳諮詢所需。

六、新生兒篩檢：

自2010年起，美國已將此項疾病列入新生兒應該篩檢的疾病名單中。嚴重複合型免疫缺乏症的新生兒篩檢，是分析新生兒篩檢血片中TREC的數量，由此我們可以估計T淋巴球的數目。臺大新生兒篩檢中心自2010年起，已經進行了超過兩萬兩千名新生兒的先期篩檢計畫，充分證明了這項先進技術的可靠性，其偽陽性

約千分之四。目前已經發現了好幾位次發性T淋巴球數目低下的個案，未來將可以幫助嚴重複合型免疫缺乏症的患者。

七、治療：

| 治療方式 | 詳細說明 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症狀治療 | <ul style="list-style-type: none"> • 由於免疫力不全，患者需避免接種活性疫苗，其中以卡介苗、口服小兒麻痺疫苗最需注意。 • 易有全身散發性感染，包括細菌、病毒和黴菌，因此需及時使用適當的抗生素，抗病毒藥物和抗黴菌藥物，並需給予預防性抗生素使用。 • 需定期補充免疫球蛋白以增強免疫力。 • 患者若需輸血，需使用沒有巨細胞病毒（CMV）並經放射線照射過後（irradiated）的血液製品，以避免巨細胞病毒感染或預防移植對宿主反應（Graft Versus Host Reaction）。 |
| 骨髓幹細胞或臍帶血幹細胞移植 | <ul style="list-style-type: none"> • 患者免疫力的重建需依靠骨髓或臍帶血幹細胞移植。 • 最好使用親屬間人類白血球抗原（HLA）相合的幹細胞移植。 • 若為非親屬間HLA相合的幹細胞移植或親屬間HLA不相合的幹細胞移植，則須特別注意術前準備工作及術後排斥（Graft Versus Host Disease；GVHD）的問題。 • 術後仍須定期追蹤淋巴球數目，分類及功能。 |

| 治療方式 | 詳細說明 |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 酵素補充療法 | <ul style="list-style-type: none"> • 若為ADA (Adenosine deaminase) 缺乏的患者，可考慮使用ADA酵素補充療法。 |
| 基因治療 | <ul style="list-style-type: none"> • 基因治療是以各種載體 (vector) 在體外矯正血球幹細胞的基因缺陷後，再將此改造後的幹細胞移植到病患體中。 • 目前已有約二十名X-linked SCID患者接受此種治療。初步成果與親屬間HLA相合的骨髓幹細胞移植相似，但至今已有3例個案出現嚴重副作用，因此此療法的安全性仍有待改進。 |

八、預後：

若能早期診斷，並及早進行骨髓移植，目前的治療成果顯示約有75%-90%以上的患嬰可存活，親屬間人類白血球抗原 (HLA) 相合的骨髓幹細胞移植存活率最好，若使用其他的捐贈者的幹細胞，在移植成功後有部分仍需定期補充免疫球蛋白以矯正B細胞功能的缺陷。

參考資料

- GeneReviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>

一、病因學：

補體（Complement）為存在血液之中，由球蛋白類所組成的一組血清蛋白，常以縮寫C表示，並依發現的先後順序，分別命名為C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8和C9。補體的功能在於與專一性抗體共同作用，以溶解細菌，因而具有溶解細胞和殺菌的作用，並可參與多種免疫反應，臨床上常見C1、C2、C4等補體成分缺乏的患者，易與自體免疫疾病；如：紅斑性狼瘡、皮膚炎、血管炎等疾病有關；C5-C9缺乏的患者則與某些特定細菌的感染疾病相關。

補體成份8（C8）是由三個多胜肽鏈 α 、 β 、 γ 所組成，遺傳性補體成份8缺乏症（簡稱C8缺乏症）的發生與第1號染色體1p32位置上的C8A、C8B基因之缺損有關，依發生缺損的基因及胜肽鏈的不同，可將此症分為兩種類型：C8缺乏症第I型，導因於C8A（Complement Component 8, α Subunit）基因缺陷，而造成C8結構上 α - γ 胜肽鏈的異常；C8缺乏症第II型，導因於C8B（Complement Component 8, β Subunit）基因缺陷，造成C8結構上 β 胜肽鏈的異常。這些胜肽鏈的異常都會使患者缺乏C8的保護，導致患者細胞膜的破壞複體（Membrane Attack Complex；MAC）以及對抗病菌的能力降低，而容易發生感染的問題。

二、發生率：

遺傳性補體缺乏症相當罕見，在補體成分1-9（C1-C9）之中，以C2缺乏症較

為常見，發生率約為1/10,000，而其他各種類的發生率則少於1/10,000以下。從不同族群的發生率來看，C8缺乏症第I型（ α - γ chains deficiency）常發生於非裔美國人之中；C8缺乏症第II型（ β chain deficiency）則易發生於高加索族群。

三、遺傳模式：

此症之遺傳模式為體染色體隱性遺傳，患者的父母親或手足若為帶因者時，因為帶有一條缺陷基因的染色體，其C8的數值通常也會偏低，約為正常值的一半，但通常不會像患者一樣發生易感染的問題。

四、臨床表徵：

多數患者的發病年齡為學齡時期（約10歲左右），易發生奈氏菌（Neisserial）反覆性感染以及非生殖器的淋菌感染，此外，約有2/3的患者曾發生腦膜炎球菌（Meningococcus）感染的腦膜炎。

五、診斷：

主要仍以臨床表現為診斷依據，並配合相關的實驗室檢查，以測定血中C8的數值；若為遺傳性補體成分缺乏症，其親屬的C8也可能偏低，因此可再檢測患者親屬血中補體成份的數值，以辨別其為遺傳性或後天性的C8缺乏症，常用的實驗室檢查法有以下兩種：

（一）全溶血補體活性（CH50）分析：

為一測定補體系統活性功能的方法，評估範圍包括C1~C9的所有補體及輔助蛋白，先天性C5-C8缺乏的病患，其CH50數值為0；C9缺乏的病患，其值則為正常值的一半。此分析法之功用有兩個，其一為評估補體系統功能的完整性，可知患者是否有補體缺乏或功能不良的情形；其二為監控體內產生免疫反應時補體的消耗狀況，一些疾病會因自體免疫反應而消耗掉大量補體，導致補體的整體功能變差，如紅斑性狼瘡（SLE）、血管炎（Vasculitis）等。

（二）補體成分定量分析（Quantitative tests for component concentrations）：

免疫化學（Immunochemical）相關的檢測方法包括，免疫比濁法（Nephelometry）、輻射擴散法（Radial Immunodiffusion）、放射免疫分析法（Radiate Immuno-Assay；RIA）、酵素連結免疫吸附分析（Enzyme-Link Immunosorbent Assay；ELISA）等方式，以測定血中補體成分的量。

六、治療：

當患者出現緊急狀況時，可藉由新鮮冷凍血漿（Fresh Frozen Plasma）置換缺乏的補體成份，並提供支持性療法以預防症狀的惡化，平時則可投以預防性抗生素以減低感染的機會，若出現自體免疫性方面的疾病，則需根據其症狀再給予特定的治療。

參考資料

- L. Wen. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 113, Issue 4, Pages 585-593.
- ImmunoDeficiency Resource (IDR) -C8 β -polypeptide deficiency : <http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF56.xml>
- ImmunoDeficiency Resource (IDR) -C8 α -polypeptide deficiency : <http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF55.xml>

一、病因學：

IPEX症候群（Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-Linked Syndrome；簡稱IPEX Syndrome）是綜合免疫功能缺陷（Immunodeficiency）、多內分泌病變（Polyendocrinopathy）、腸病（Enteropathy），且為X染色體遺傳之症候群。此疾病是因FOXP3基因之突變，導致調節性T細胞（Regulatory T cells）的功能異常而致病。

二、發生率：

此症非常罕見，其發生率目前尚未有確切的統計。

三、遺傳模式：

IPEX症候群之遺傳模式為X染色體隱性遺傳，致病的FOXP3基因位於X染色體上的Xp11.23-q13.3區域。若母親為帶因者，下一代若為男性，有50%機率會罹患此症，50%機率為正常人，下一代若為女孩，有50%機率為帶因者，50%機率為正常人。

四、臨床表徵：

在臨床上有三項症狀可做為此疾病之指標：嚴重水瀉、濕疹性皮膚炎及內分泌異常（以胰島素依賴型糖尿病最為常見）；此外，患者常發生系統性自體免

疫 (Systemic autoimmunity) 的問題，當中包括庫氏陽性貧血 (Coombs positive anemia)、自體免疫性血小板缺乏症 (Autoimmune thrombocytopenia)、自體免疫性低嗜中性球症 (Autoimmune neutropenia) 及腎小管腎病變 (Tubular nephropathy)。茲將常見的三項指標性症狀整理如下：

| 臨床表徵 | 詳細說明 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 內分泌異常 | 常出現第一型糖尿病，症狀在出生後第一個月或第一年間發生，此外也會因為自體免疫性的甲狀腺疾病而引發甲狀腺功能低下 (Hypothyroidism) 或甲狀腺機能亢進 (Hyperthyroidism)。 |
| 腸病 | 其特徵為慢性且嚴重的水瀉，症狀在出生後第一個月或第一年間發生，切片檢查可發現黏膜的固有層 (Lamina propria) 上有絨毛萎縮 (Villous atrophy) 與單核細胞浸潤的情形。 |
| 皮膚炎 | 典型的濕疹 (Typically eczematous)、紅皮症 (Erythroderma)、鱗片狀脫落性皮膚炎 (Exfoliative dermatitis) 及乾癬般損傷 (Psoriasis-like lesions) 皆可被觀察到。 |

五、診斷：

在診斷方面，應針對可能出現症狀的系統進行以下評估：

| 系統 | 評估內容 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 內分泌 | 葡萄糖耐受性測試、甲狀腺功能檢查以及針對胰島抗原 (Pancreatic islet antigens) 與甲狀腺抗原 (Thyroid antigens) 進行自體抗體檢測。 |

| 系統 | 評估內容 |
|----|---------------------------------------------------------|
| 血液 | 全血球計數與Coombs test，此檢查主要用於檢查患者的溶血反應是否與體內抗體破壞血球有關。 |
| 腎臟 | 血中尿素氮（Blood Urea Nitrogen； BUN）、肌酐酸（Creatinine）濃度及尿液分析。 |
| 免疫 | 血清IgG、IgM、IgA與IgE濃度。 |
| 其他 | 營養評估。 |

關於免疫功能失調的問題，可參考幾個相關的生化檢查來評估，例如：血清IgE濃度的升高；是否有自體抗體（Autoantibodies）的出現，如抗胰島抗原抗體、抗甲狀腺抗原抗體、抗小腸黏膜抗體等；是否有自體免疫性貧血（Autoimmune anemia）、自體免疫性血小板缺乏症（Autoimmune thrombocytopenia）或低嗜中性球症（Neutropenia）或出現間歇性嗜酸性白血球症（Intermittent eosinophilia）等現象。FOXP3基因是目前發現唯一與此症有關的致病基因，罹患此症的男性患者中約有95%可找到FOXP3基因的突變。

六、治療：

對於在等待骨髓幹細胞移植、已有器官病變不適宜進行骨髓幹細胞移植、或症狀較輕微的患者，可藉由以下幾種藥物來治療，例如：免疫抑制劑、抗生素、全靜脈營養療法（Total Parenteral Nutrition； TPN）或荷爾蒙補充療法等。全靜脈營養療法可緩解因消耗性症候群（Wasting syndrome）所產生嚴重營養不良的問

題；免疫抑制劑（包括Cyclosporin和FK506）可和類固醇合併使用，最近有資料指出，Sirolimus的療效較Cyclosporin和FK506更佳。

必要時可用白血球生長激素（G-CSF）來治療自體免疫性低嗜中性球症（Autoimmune neutropenia），藉此趨動骨髓中的血液幹細胞進入周邊血液中，再加上化學治療的效應，可促進血液及免疫系統的復原。

骨髓幹細胞移植是目前唯一較有效的治療方式，除了需要找到人類白血球抗原（HLA）相合的幹細胞外，還需配合早期診斷，以在自體免疫反應等造成傷害前能早期治療。

七、預後：

患者的預後並不理想，多數患童在出生後第1~2年間會因為代謝異常、嚴重的吸收不良或敗血症而使生命受到威脅，但曾有文獻紀錄兩位患者存活至20~30歲的案例。

參考資料

- OMIM：<http://omim.org/entry/304790>
- GeneReviews：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118>
- IPEX syndrome consortium：<http://www.ipexconsortium.org/>