

一、病因學：

為一罕見的複雜性神經系統疾病，好發於小女孩，患童通常在1歲以後有快速退化及發展遲緩的現象。由美國醫師於1996年9月發現此症，是因人類甲基化CPG結合蛋白2(methyl-CpG-binding protein-2; MECP2)基因突變所導致；MECP2蛋白對腦部及生命的發展步調控制十分重要的，MECP2蛋白功能的失常會使一些相關基因在某些發育階段無法適當的關閉而繼續的表現出來，令發育過程中精確的基因調控程序產生紊亂。

二、發生率：

約1/10,000~1/12,000(女性新生兒)，於小女孩時期發病，在發病前1歲以前，通常都是正常小孩，不幸一旦患病，不論種族，其症狀都極類似。只有極少數男孩可以存活，並且表現典型瑞特氏症的症狀。

三、遺傳模式：

性染色體顯性遺傳模式，然而同一家庭中再發率很低且低於0.4%。大部分的患者是由於本身的MECP2基因突變所導致。

四、臨床表徵：

臨床階段	年齡	症狀
第一期 早期	6個月~1歲半	於6~18個月前通常發展正常，患嬰於此期之症狀通常會被忽略，父母開始會覺得嬰兒目光不注視外界人物，逐漸對玩具不感興趣。父母若回溯嬰兒早期時，會感知嬰兒很安靜、乖巧，也有母親覺得患嬰特別喜好搓手，另也注意到頭圍成長趨緩。
第二期 發展明顯遲緩 及退化期	1~4歲	顯現快速退化及發展遲緩現象，包括語言表達逐漸喪失，呈現洗手、捻手、搓手等刻板動作，偶而的將手無理由的放在背後觸摸，握緊手、張手等，有的患童會呈現吐舌、陣發喘氣、睡眠不安或走路開始不穩，頭圍明顯成長趨緩。
第三期 幼稚園至國小 年齡之穩定期	2~10歲	呈現失用症，不會使用正常力量的肢體；躁動、愛哭、自閉性較以前不明顯，且對外界事物較感興趣，語言溝通較進步，此時期可維持相當長的時間。
第四期 運動退化 之晚期	5~25歲	通常於10歲左右產生動作失能現象，逐漸呈不能走路，有些因下肢呈強直，需坐輪椅，但認知、語言溝通及手部動作較穩定，注視他人能力仍能維持，不過有些患童出現脊椎側彎。

五、診斷：

此症的診斷方式大多仍以患者的臨床表現為主，需透過生理與神經學檢查來評估，並排除其他相似疾病(例如：粒線體疾病、神經退化性疾病、天使症候群、溶小體儲積症等)的可能性，其他檢查如腦波圖(Electroencephalography; EEG)、心電圖，或以X光片檢查觀察患者的蹠骨、掌骨、尺骨等是否有較短的情形，亦可輔助此症之診斷。

分子診斷方面，在典型與非典型的瑞特氏症患者中，分別約有80%和40%的患者可發現MECP2基因的突變，另分別有8%和3%的患者可發現有MECP2基因的大片段缺失。

六、治療：

相關基因雖已被發現，而其原因及治療對策仍然不清楚；但父母可協助以下照護事宜。

出現症狀	處理
脊椎側彎	需骨科或復健科醫師協助治療
抽搐或癲癇	需小兒神經科醫師協助治療，使用抗癲癇藥物。
生長遲緩	常見導因為餵食困難，需營養師協助。
骨折	通常因骨骼疏鬆引起，需補充高鈣食物。

躁動	通常認為是患童無法與外界溝通而引起，需適當安撫，包括撫摸、環境安靜、聽音樂、餵可口食物，必要時請小兒神經科醫師協助。
便秘	是常見的問題，導致患童非常難過，給予適當之水份，及攝取高纖維食物改善症狀。

七、預後：

經由老師們協同與支持父母親，此症患者將會有較好學習環境與傾向。現已有相關人員進行基因晶片研究，可能致病機制希望能有治療之契機。

一、病因學：

脊髓的前角運動細胞像是神經系統中的轉運站，運動細胞的死亡會引發運動神經訊息傳遞中斷，進而造成肌肉逐漸軟弱無力與麻痺，並伴隨有肌肉萎縮之症狀。脊髓性肌肉萎縮症(簡稱SMA)為一體染色體隱性遺傳疾病，因先天的基因缺陷，導致脊髓前角運動神經細胞之衰亡與退化，使得肌肉逐漸無力、萎縮，在病程進展上，通常呈對稱性、下肢較上肢嚴重，且身體近端較遠端易受影響。

目前已知造成此症的SMN基因位於染色體5q11.2~13.3這段區域。在這個位置上有兩個DNA序列非常相似的SMN基因：SMN1及SMN2。

SMN1基因製造的SMN蛋白質大部分具完整功能，SMN2基因則只製造出非常少量具完整功能的SMN蛋白質，而SMN1的功能大約為SMN2的10倍。

由於SMN1與SMN2基因序列區塊具有高度相似性，導致SMN1與SMN2基因容易發生缺失(deletion)或轉換(conversion)。約95%的SMA患者(包含第一、二與第三型)其SMN1基因發生缺失或轉換，其餘5%則屬於SMN1基因內的突變(intragenic mutation)。若患者2套SMN1基因皆缺失，則SMN2基因套數的多寡會決定該病患的

嚴重度。SMA第三型患者比第一型患者具有4套SMN2基因的機率較高。目前國內已可藉分子生物技術，針對高危險家族進行這兩段基因序列分析，以找出家族內帶因者，並可作產前遺傳診斷，避免罹病者出生。

二、發生率：

約為1/10,000~1/25,000，國內優生保健門診曾發現過手足接連罹病的家族案例。若以台灣每年有三十萬名新生兒計，一年約有30多名新病例。

在高加索民族中，此症是僅次於囊性纖維症(Cystic Fibrosis)的致死性體染色體隱性遺傳疾病。

三、遺傳模式：

為體染色體隱性遺傳，也就是由於父母親都是帶有一個缺陷基因的帶因者，但本身並不會發病或有任何症狀。若夫妻雙方皆為帶因者，則下一代每一胎不分性別皆有25%的機率為患者。

若家中曾有親屬罹患此症，其他親屬將來結婚欲生孩子，可與配偶透過抽血先接受SMN基因檢查，即可確認是否為帶因者。

四、臨床表徵：

	第一型 Werdnig-Hoffmann (最嚴重的類型)	第二型 Intermediate form (病程進展較慢)	第三型 Kugelberg-Welander (較輕微的類型)
發病年齡	出生後6個月前	出生後6~18個月	約在出生後18個月後至青春期
症狀	<ul style="list-style-type: none"> • 哭聲小、吸奶無力、呼吸費力及吞嚥困難 • 四肢及軀幹嚴重的軟弱無力且呈現類似被麻醉後青蛙樣的外翻姿勢 • 無深部肌腱反射 • 臉部表情運動正常 • 舌頭與手部顫動 • 胸廓對稱呈鐘型 • 看起來全身軟趴趴，沒有力氣的樣子 • 終其一生無法獨立坐穩與站立 • 智力與一般小孩相同 	<ul style="list-style-type: none"> • 比較沒有吞嚥和餵食困難的問題 • 全身肌無力，尤以四肢近端較嚴重 • 舌頭與手部顫動 • 肌腱反射消失或減弱，但臉部表情正常 • 可以坐起來，少數可以站或走，但隨著肌肉持續的萎縮，行走的能力也終將喪失 • 智力發展正常 	<ul style="list-style-type: none"> • 大多數是學走路後才發病，病程緩慢進行。從出生次年至兒童、青年或成年期皆可能發生 • 上樓梯時輕度之不便，肌腱反射減弱 • 病程因人而易，通常患者肢體近端呈對稱性輕度肌肉無力且下肢較上肢嚴重 • 智力發展正常

	第一型 Werdnig-Hoffmann (最嚴重的類型)	第二型 Intermediate form (病程進展較慢)	第三型 Kugelberg-Welander (較輕微的類型)
預後	<ul style="list-style-type: none"> 大多數患童小於2歲會因呼吸衰竭而死亡 	<ul style="list-style-type: none"> 有些在孩童期就死亡，但是大多能活到20~30歲 	<ul style="list-style-type: none"> 肌肉無力經常較不會繼續進行，患者長期之存活率相當好

五、診斷：

1. 肌電圖與神經傳導速度檢查
2. 血清中肌酐酸酵素檢查
3. 肌肉超波檢查
4. 肌肉切片檢查：雖然目前可經基因檢測作為診斷上的依據，但對於無家族史的患者而言，肌肉切片檢查在診斷上仍居於相當重要的地位。
5. 基因檢查：為抽血經分子生物技術，檢測是否帶有缺陷基因，以做為臨床診斷上的參考。若因此確認出患者的缺陷基因，那下一胎在懷孕時可採絨毛膜或抽取羊水，以進行產前的基因檢查。

目前在基因檢測的方法上，主要可藉DHPLC(Denaturing high-performance liquid chromatography)或MLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)的基因定量技術，以檢測SMA1及SMA2基因套數及排列情形。但若屬於基因內的點突變，則無法依上述方法檢測出來。

隨檢驗技術的進步及罕見疾病的推廣，目前國內已可於產前針對準父母，進行帶因者的基因檢測，以避免生下患者的遺憾發生。然而基因檢測目前仍做為診斷上的參考依據，在報告判讀及確認診斷上，仍有賴有遺傳專科醫師的判別，以避免因為對基因檢測結果的誤解，而帶來不必要的焦慮。

六、治療：

此症的高發生率，為社會與家庭皆造成相當重的負擔與衝擊。很遺憾的，目前仍未出現針對此病的治療，但已有幾個藥品被拿來嘗試治療。

不過我們仍可以用許多方法來使患者活得更舒服與減少各種的併發症。包括：減少呼吸系統的併發症，以各種復健的方法來延緩關節的攣縮與脊柱側彎，延長獨立行動的時間。運用各種方法來使患者發揮潛力，鼓勵他們投入求學和工作。

目前仍以支持性治療減緩併發症產生為主，但目前在世界各國已有許多藥物進入臨床人體試驗階段，相信在近年內會出現突破性的發展，來積極治療或減緩此症病程的進行。

一、病因學：

由於銅(Copper)代謝異常所造成的疾病，它是由於基因缺陷導致身體對銅的代謝異常，導致細胞內的銅濃度不足，進而影響到需要銅當輔酶之酵素的功能；是一種進行性之疾病，又名緬克斯捲髮症候群(Menkes Kinky Hair Syndrome)。

目前已經知道此症是由於X染色體長臂上Menkes基因突變造成copper-transporting ATPase (P型) 這個酵素無法正常運作。這個酵素的功用是調節細胞內銅離子的濃度，將小腸細胞中的銅分泌至血液中。

緬克斯症候群的病人體內copper-transporting ATPase無法將小腸細胞從腸道中吸收的銅分泌至血液中，造成血銅過低，影響到其他需要銅離子當輔酶之其他酵素的功能。這些酵素包括酪氨酸酶(Tyrosinase)負責皮膚及頭髮的色素沉著、細胞外基質合成酵素離胺基酸氧化酶(Lysyl oxidase)與膠原蛋白、彈性蛋白交聯有關、抗壞血酸鹽氧化酶(Ascorbate oxidase)與骨骼生長有關、單胺氧化酶(Monoamine oxidase)與頭髮扭曲有關、超氧化酶歧化(Superoxide dismutase)負責清除自由基、多巴胺beta-羥化(Dopamine beta-hydroxylase)負責兒茶酚胺catecholamine的生成、(Peptidyl-glycine alpha-amidating mono-oxygenase)活化胜肽類荷爾蒙以及粒線體細胞色素氧化酶(Cytochrome c oxidase)負責電子傳遞鏈以及熱量的產生等。

二、發生率：

國外發生率約為1/50,000~1/350,000，其中約1/3是因產生新的突變而致。

三、遺傳模式：

為一X染色體性聯隱性遺傳，約有2/3的是來自家族遺傳，另1/3則是因本身的基因突變。所以大多數患者為男性，而女性為帶因者。

由於女性有兩個X染色體，如果其中一條是有缺陷的染色體，另一條正常時，並不會發病，而是成為帶因者。男生由於只有一條X染色體，如果此條染色體是有缺陷的則會發病。

四、臨床表徵：

是由於患者體內需要銅離子當輔酶的酵素功能不良，而導致各種症狀。

嬰兒期(出生~1歲)發病表現以神經方面及皮膚毛髮為主，出現抽筋、肌肉無力、餵食困難、發展及發育遲緩、肌張力過高、哭鬧不安、體溫較低、頻繁癲癇發作及大腦和小腦進行性的退化等現象，由於大部份病嬰在外觀上都具有特別白的皮膚及膨鬆的臉頰，所以又稱「天使臉嬰兒」。

腦部核磁共振可以發現患者的腦部白質軟化、灰質部分持續退化、腦萎縮、甚至硬腦膜下出血。頭髮於顯微鏡下發現不正常扭曲，其粗細直徑不一，出現有脆弱特別易斷的區域。出生時本來頭髮顏色正常，但漸漸地患者的頭髮顏色越來越變化多端，髮色淡、頭髮粗短、容易扭曲且易斷。

其他身體檢查也可能發現包括骨骼骨折、動脈屈曲、血管發育異常胃息肉、膀胱憩室、及漸進性的腦部萎縮等。另外，皮膚也可以發現有顏色不均的色素斑。

五、診斷：

除了臨床症狀外，患者血中的銅離子濃度小於70mg/dL(血清銅Serum copper 參考值80~160mg/dL)及血清藍胞漿素(Serum ceruloplasmin)濃度小於20mg/dL(參考值20~60mg/dL)是診斷的重要依據。

其他血液檢查可以發現血糖低下、血漿中正腎上腺素(Norepinephrine)濃度下降、Hydroxyphenylalanine(DOPA)以及Dihydroxyphenylglycol(DHPG)比值上升(在血漿中>5；在腦脊髓液中>1)。這是由於Dopamine beta-hydroxylase這個酵素功能不良導致。病人小腸及腎臟細胞中銅離子增加，肝臟細胞中銅離子減少。頭髮在顯微鏡下可以看到頭髮沿著髮幹180度扭轉，串珠狀毛髮等。

六、治療：

治療的目標是希望維持細胞內銅離子的濃度，早期由靜脈注射銅離子(copper-histidine)補充或許會有一些好處，其他皆採症狀或支持療法治療。研究顯示，2個月以下的患者接受組織胺酸銅(copper histidine)的補充有助於預防神經症狀的惡化。患者在接受組織胺酸銅的補充後2-3星期可以發現血銅值及血清藍胞漿素濃度回至正常範圍內。

七、預後：

此症預後不佳，大多數未經治療之患孩，會於3歲前死亡，補充銅離子雖然可以改善症狀並延長生命，但仍非可以治癒此疾病的藥物。但是最近有報告顯示愈早給予組織胺酸銅，除了可以預防神經方面症狀，也有患者可以活到青春期。

一、病因學：

運動神經元疾病是一種進行性運動神經萎縮症，好發於40-50歲之中年人。一般而言，目前運動神經元疾病產生的原因並不十分了解，5%的病例可能與遺傳及基因缺陷有關，另外有部份的環境因素，如重金屬中毒、鉛中毒等都有報告過，不過90%的病例都是原發性，也就是不明原因。目前認為造成運動神經萎縮的主要原因，為細胞內的麩胺酸堆積過多，在運動神經元細胞內產生毒性，久而久之造成神經細胞的萎縮。

二、發生率：

台灣究竟有多少人罹患此類的疾病，雖然並未作過類似的調查，但以國外4/10,000的流行率來看，目前台灣應有800人左右。

三、臨床表徵：

此症早期症狀輕微，可能只是末梢肢體無力、肌肉抽動及抽搐，容易疲勞等一般症狀，漸漸進展為肌肉萎縮與吞嚥困難，最後產生呼吸衰竭。依臨床症狀大致可分為二型：

(一) **四肢侵犯開始**：症狀首先是四肢肌肉某處開始萎縮無力，然後向他處蔓延，最後才產生呼吸衰竭。

(二) 以延髓肌肉麻痺開始：在四肢運動還算良好之時，就已出現吞嚥、講話困難之現象，很快就進展成呼吸衰竭。

患者症狀主要以運動神經萎縮為主，感覺神經沒有受到侵犯，因此患者的心智狀態，七情六慾都是正常的，想想一個人頭腦清醒，卻四肢無法動彈，無法自行呼吸，內心的痛苦可想而知。

四、診斷：

有很多肌肉萎縮的疾病，會先被誤診為運動神經元萎縮疾病，當發生肌肉萎縮時，必須先確認是神經或肌肉的疾病，若確定是神經引起的肌肉萎縮，則需再分辨是周邊神經或是運動神經元萎縮所引起。

五、治療：

有些神經萎縮的病例可利用化學療法、血漿透析或注射高劑量免疫球蛋白來治療！因此為了確定是否為可治療成功的神經萎縮病變，必需做肌電圖、神經傳導速度、血清特殊抗體檢查，或甚至神經切片才可確認。在國外及台北榮總曾有少數個案，在診斷為運動神經元疾病後治療恢復的特例。

一、病因學：

進行性神經性腓骨萎縮症(Charcot-Marie-Tooth氏症；簡稱CMT)是遺傳性周邊神經病變疾病之總稱，因致病基因目前已被確認的就有30多種，根據基因及症狀嚴重程度不同，分為多種類型，大致分為：

- (一) 脫髓鞘型(Demyelinating)-CMT type 1、CMT type X及CMT type 4。
- (二) 軸索型(Axonal)-CMT type 2。
- (三) 顯性中間型(Dominant-intermediate)。除CMT type X為性聯遺傳外(CMTx1為顯性遺傳，CMT1與CMT3為隱性遺傳)，其他每一型又細分為多種型，分為體染色體顯性及隱性遺傳。

正常的周邊神經內，由運動神經元來接受大腦訊息並指揮末端肢體的運動，由感覺神經元來接受外界溫度及觸覺而傳送至大腦，由於患者的周邊神經功能缺損，使得肌肉運動功能及感覺中樞功能皆受到影響。一般而言，根據周邊神經受損的部位，分為兩類：

- (一) 脫髓鞘病變，即為神經細胞外層發生病變而導致。CMT type 1為此類型，屬於體染色體顯性遺傳，為CMT中最為常見的類型。
- (二) 軸突退化，即神經細胞本身發生病變所致。

二、臨床表徵：

此疾病通常無性命危險，也幾乎不會傷害腦部功能。高足弓(high arched foot)通常為第一表徵，也有患者為扁平足，腳部呈現拱形及易彎曲的腳趾頭。由於末端神經逐漸退化，緩慢地喪失正常手腳功能，末端肌肉因而無力，肌腱反射漸漸消失，遠端肌肉消瘦且薄，影響患者行走能力，跌倒或扭傷是常見之事。患者手部功能因肌肉無力而無法做某些動作，如寫字、扣扣子、拉拉鍊等，需進行職能治療來改善。

有些患者會喪失感覺中樞功能，例如觸覺，患者無法感受溫度變化，或是受傷了不自知。由於肌肉萎縮、活動下降及循環變差，會有手腳冰冷現象或是腳部水腫情況。呼吸肌無力的情況較少見，一旦發生會有生命危險，需要呼吸治療師協助評估是否需要呼吸器。

三、診斷：

針對過去病史、家族史詳細地問診是很重要的，除了身體檢查外，臨床診斷可利用肌電圖/神經傳導速度檢驗(EMG/NCV test)，也可做腓腸神經切片(Sural Nerve Biopsy)，確定診斷需要基因分析。

四、治療：

目前並無根治的治療方式，僅能症狀治療。維持運動是很重要的，物理治療應針對患者需求設計適合的動作，訓練尚未萎縮的肌肉。足部變形可穿矯正鞋，

協助患者行走，並配合適當的復健，有計畫的中等程度運動可以幫助肌肉成長及關節活動。飲食方面須注意體重控制，避免體重過重而影響行動，並增加關節與肌肉的負擔。

有一些藥物對周邊神經有副作用，例如：Vincristine、Cordarone、Antabuse、Vitamin B6、Taxols等，CMT的患者應特別注意，如需服用，應與醫師評估討論之。

GM1神經節苷脂儲積症 (GM1 gangliosidosis)

一、病因學：

神經節苷脂(Gangliosides)是存在於神經細胞膜上的一種重要的醣脂，正常情況下會被溶小體中的 β -galactosidase酵素所分解。如果 β -galactosidase缺乏或酵素功能不良，導致GM1神經節糖堆積在神經細胞或其他內臟組織中，便會產生臨床症狀。

二、發生率：

曾有報告指出馬爾他的人口統計，每3,700的活產數就有1例的發生。此症在每一種族中都有可能會發生，在日本則有較多的成人型案例曾被報告過。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，目前已知控制 β -galactosidase產生的基因位於第3對染色體的短臂p21.33位置。

四、臨床症狀：

其遺傳表現型的差異與發作年齡的差異很大，最嚴重是嬰兒早期引起嚴重的骨骼變化與神經系統迅速退化。可以發現有面部粗糙、前額突出、低位耳、鼻樑凹陷、舌頭大、牙齦腫大、人中長、肝脾腫大、脊柱側彎、顱頂骨增厚及蝶鞍變

大等現象。外觀上與Hurler症候群相似。神經學檢查可以發現患者神情呆滯、漸進性的視力與聽力減退、四肢僵硬。約有1/2患者的眼底檢查可觀察到兩邊皆有櫻桃紅的斑點(cherry red macular spot)。

類型	嬰兒型	青少年型	成人型
發病時期	出生幾週至六個月	約1~3歲時發病	兒童期至成年人
症狀	食慾減退 吸吞力欠佳 體重增加不良 生長發育遲緩 肝臟腫大 可能會觸摸到脾臟 可能有眼球震顫	肌肉協調功能喪失 肌無力 步態不穩 語言功能減退 可能會有抽搐、四肢僵硬、視力喪失 通常不會有臉部粗糙與肝脾腫大	四肢僵硬 步態不穩 構音困難 認知功能減退 屬於進展較慢的一型，會出現緩慢且漸進性的失智症，並有明顯的巴金森症的特徵與錐體外徑路症候群，特別是肌張力低下(dystonia)
生命期	低於3歲以下 致死原因大多數為肺炎	低於10歲以下	死亡通常發生於20歲之後，有些患者甚至可存活至40歲左右

五、診斷：

採患者白血球或是皮膚纖維母細胞加以培養，進行 β -galactosidase 酵素活性分析。

於產前診斷可進行(1)基因突變之檢查：如患者雙親的基因突變點已找到，可進行羊水細胞基因突變的分析。(2)懷胎12週後可測定羊水做羊膜穿刺檢查，將羊水細胞培養，來測定細胞中 β -galactosidase 的活性，或取絨毛膜細胞做此酵素的活性測定。

六、治療與預後：

目前並無任何特殊有效的治療，只有依其臨床症狀採取支持性的治療。

GM2神經節苷脂儲積症 (GM2 gangliosidosis) = Hexosaminidase A Deficiency

此症臨床表徵主要以多變化的神經學症狀為主，症狀包括步態不穩、四肢僵硬、近端肌肉萎縮與構音困難。但是視力與智力不會受到影響。

一、診斷：

取患者的白血球或是皮膚纖維母細胞加以培養，青少年型患者的己糖胺酶 (Hexosaminidase) 酵素活性降低的量可以從完全沒有到幾乎正常。成年型患者的 Hexosaminidase A 或 A 和 B 酵素活性會有明顯的降低。

與其它病類比較，Tay-Sachs Disease 症患者的Hexosaminidase A 酵素活性缺乏。而Sandoff Disease 症患者為Hexosaminidase A及B兩種酵素活性都缺乏。

產前診斷大多用於父母是否為帶因者，方法可以分兩種：(1)基因突變之檢查：如雙親的基因突變點已找出，可進行羊水細胞基因突變檢查。(2)懷孕14~18週時，可做羊膜穿刺檢查，取羊水細胞培養後可測定細胞中Hexosaminidase活性，或取絨毛膜細胞做酵素活性測定。

二、發生率：

在猶太人種中有好發傾向，此症的發生率約為每3,600位艾希肯納茲族猶太人出生就有1例，其帶因率則為1/30。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，父母親雙方各帶有此一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有25%機率可遺傳此症。目前已知缺陷基因(HEXA gene)位於第15號染色體q23-q24的位置上。

四、症狀與分類：

1. 急性嬰兒型(Acute infantile)，又稱為Tay-Sachs disease：因病程進展快速，可能會在4歲前死亡。
2. 青年型(Subacute)：較晚發病，能可存活至兒童後期或者青春期的。
3. 慢性/成人型(Chronic /adult)：晚期發病，症候的呈現會更為緩慢與多變，神

經學上的發現包括漸進性的肌肉張力低下(progressive dystonia)、脊髓小腦的退化 (spinocerebellar degeneration)，運動神經元疾病(motor neuron disease)，甚至在一些成人型的患者也發現有精神狀態上的躁鬱症(bipolar)出現，有較長的生命期。

五、治療與預後：

目前並無任何特殊有效的治療，大多數的患者只有依其臨床症狀採取支持性的治療，直接給予適當的營養及水份補充。有些個案則會變得較為虛弱與喪失使用肢體的能力，所以維持好的腸道習慣是基本的條件之一，且應避免便秘的產生。

Tay-Sachs Disease患者大多在3-5歲時因為肺炎而致死，Sandoff Disease患者死亡年齡大約在3歲左右，青少年型GM2神經節苷脂儲積症的患者生命期約可至15歲左右。

Tay-Sachs Disease的特徵為出生後3-6月即喪失運動的技巧，並出現漸進性的神經功能缺失，包括癲癇(seizures)、喪失視力(blindness)直至最後完全無行為能力與死亡，通常會在4歲以前發生。癲癇(seizures)的控制通常會給予抗癲癇藥物如 benzodiazepines、phenytoins。

一、病因學：

發病期約在嬰兒3~6個月大時，是因次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酐基核苷轉換酵素 (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, HPRT) 的先天性缺乏所引起之高尿酸血症，且會導致舞蹈手足徐動症、智力遲鈍和自身摧殘行為的產生。

二、發生率：

國外報告約1/100,000~1/380,000。

三、遺傳模式：

為X染色體性聯隱性遺傳疾病，性聯遺傳指的是缺損的基因位於性染色體上，而隱性遺傳是指必須一對(兩條)染色體皆有缺損才表現病徵者。

女性患者身上必須有兩條缺陷的X染色體同時集中在一起，才會發病，若只被遺傳一條有缺陷的基因，則是無症狀的帶因者，女性帶因者所生育的子代中，有50%的男孩會罹患這個疾病，而有50%的女孩會為帶因者；但在男性則只需一條缺陷基因即會產生症狀。在男性患者所生育的子代中，所有的女兒則皆為帶因者。

四、臨床症狀：

症狀	特殊的徵兆
高尿酸血症 (Hyperuricemia)	通常第一次發現是在患童尿布中有橘子色結晶狀 (orange-colored crystal-like) 的沉積物質，血中尿酸升高與尿中有尿酸結石，可作為臨床診斷的依據；也常合併有血尿與泌尿道結石症狀。
神經系統上的失能	運動發展遲緩情形會隨著年齡漸長，逐漸呈現有不自主的舞蹈動作(尤其是臉和四肢)，中度智力障礙(IQ 40~80)、肢體僵硬、肌肉張力低下、腦性麻痺、指痙症(身體各部份緩慢的、重複的、無意識的蠕動)；此與基底神經節受損傷有關。在語言上會引起構音障礙現象。
行為異常問題	此症患者出生時外觀無特殊異常，發病年齡於嬰兒期，之後會有自殘行為(約85%)，患童的手指與嘴唇常因自殘行為而嚴重缺損。於學校發生最嚴重的問題就是自傷行為，患童出現高度重複發生的撞頭、打頭、挖眼睛、咬手指、抓傷等行為。
其他	關節疼痛與腫脹、吞嚥困難、經常性的嘔吐、易怒。

五、治療與預後：

目前以支持性療法為主，可利用藥物減低尿酸產生與減少自殘行為。若能配合醫療上的照護，患者可能有30~40歲的生命期。大多數死亡的原因來自於吸入性的肺炎或併發有慢性的腎石病與腎衰竭。

一、病因學：

涎酸酵素缺乏症是目前已知的四十多種溶小體儲積症中的其中一種疾病，臨床表現與組織學檢查類似黏多醣症(Mucopolysaccharidoses)與神經鞘脂質過多症(Sphingolipidoses)。1960年晚期，有少數具有輕微Hurler(黏多醣症第一型)樣的臉孔、骨骼發育不良、心智運動發展遲緩、但尿中黏多醣排泄正常的患者被報告出來，於初期被命名為脂粘多醣症(Lipomucopolysaccharidosis)，之後被歸類為黏脂症(Mucolipidoses)第一型，隨後又發現此類患者的白血球與已培養的纖維母細胞內缺乏涎酸酵素Sialidase (又稱Alpha-N-acetyl neuraminidase)，且尿液中的唾液酸寡糖sialyloligosaccharides含量增加，因此，本病現在被命名為涎酸酵素缺乏症。

此病起因於一種溶小體酵素—涎酸酵素(Sialidase)的缺乏，使唾液酸代謝途徑受阻，導致細胞內儲存過量無法分解的唾液酸寡糖sialyloligosaccharides，而在細胞內形成許多空泡。影響最大的器官系統包含中樞神經系統、骨骼系統與網狀內皮系統。涎酸酵素缺乏症屬體染色體隱性遺傳。此酵素的致病基因稱為NEU1，位於第6號染色體短臂22.1上。此基因的突變型式非常多樣性，截至2004年初止，已有超過40種突變型式被報告。

二、發生率：

本疾病的發生率目前尚無確切數據，但有數據顯示，在澳洲，其罹病人口約佔所有活產數的1/4,200,000。

三、遺傳模式：

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

四、臨床症狀：

如同大部分的溶小體儲積症，涎酸酵素缺乏症的臨床表現範圍極為寬廣。各種臨床症狀出現與否，發病時間，嚴重程度，皆可能因人而易，目前認為與其多樣的突變型式有關。涎酸酵素缺乏症可依發病年齡與症狀嚴重程度分為兩型，第一型屬晚發型，通常在10~30歲左右出現形態異常，如視力問題、肌陣攣，此外，眼底櫻桃紅斑點也會在此階段透過眼底鏡被察覺到。其他發生在某些患者的症狀包括：癲癇發作、反射過強與運動失調。涎酸酵素缺乏症第二型較為嚴重，與第一型不同的是在早期即出現嚴重且類似黏多醣症的臨床表現，包括：肝脾腫大、骨骼異常、臉部外觀粗糙與智能障礙。其它類似第一型臨床症狀可見於較大的孩童。涎酸酵素缺乏症第二型可再分為先天型與嬰兒型，先天型可明顯於出生時呈

現出嚴重的異常，時常與胎兒水腫及新生兒腹水的死產或早年死亡有關。嬰兒型在出生後出現症狀且進展迅速。

五、診斷：

實驗室診斷初步篩檢可使用薄層層析法偵測尿液中寡糖的異常型式。透過白血球與皮膚切片培養的纖維母細胞作涎酸酵素活性檢測，若酵素缺乏，即可確認診斷。產前診斷可藉由已培養的羊水細胞或絨毛膜組織檢測涎酸酵素活性。

影像檢查涎酸酵素缺乏症第二型於疾病早期可能僅顯現出骨垢斑點。骨骼變化類似黏多醣症，但較不嚴重。典型骨骼發育不良如：椎體前端裂損、肋骨變寬、髖骨發育不良、掌骨與指骨幹展開。但對於涎酸酵素缺乏症一型並不會出現如此表現。有些病人可在腦部影像檢查發現腦部萎縮。

組織學檢查周邊淋巴球、骨髓細胞、結膜上皮、庫氏細胞、肝細胞、組織纖維母細胞、神經切片採樣、肌神經叢神經元與腦部切片採樣，在電子顯微鏡下可見程度不等的細胞質內空泡。

六、治療：

本病尚無治癒方法，治療以支持療法與症狀緩解為主。肌陣攣之藥物治療效果因人而異。藥物目前以Valproate、Piracetam、Clonazepam為主。適當的營養與癲癇控制，有助於維持健康狀態。

七、預後：

- (一) **第一型(成人型)**：患者通常不因此病致命，但會面臨到視力減退及因肌陣攣影響行走能力。
- (二) **第二型(先天型)**：出生即死產或在2歲內過世。
- (三) **第二型(嬰兒型)**：通常於20多歲過世，但仍有報告指出有患者可存活至30歲。

一、病因學：

此症為一遺傳性感覺不敏感與自律神經性病變的罕見類型，無論是近親聯姻或非近親結婚者皆有病例被報告過。

致病基因(NTRK1 gene)已知位於第1號染色體1q21-q22的位置，NTRK1 gene 對於神經生長因子而言，為一高親合力的酪胺酸酵素接受體(tyrosine kinase receptor)，維持神經元自然生長與維持胚胎感覺神經元與交感神經元的生存。當NTRK1基因突變時，會使得連結於神經生長因子上的酪胺酸酵素接受體功能變得不完全或失去正常傳導的機制。

二、發生率：

目前美國已有35個案被報告過，而在日本則有超過300以上的個案，因為此症較易發生於同源體系的社會。Shatzky等學者曾於2000年的連鎖基因研究發現，此症在耶路撒冷的貝都因人種中具有高度的相關性，其中有90%的患者與NTRK1 gene的缺陷有關。

三、遺傳模式：

為一體染色體隱性遺傳，父母各帶一個突變的基因，但沒有臨床症狀而稱為帶因者。患者本身必須要同時帶有兩個突變的基因(由父母各得到一個突變基因)才

會發病；只要是父母均為帶因者，則每一胎不分性別罹患此症的機率為25%。目前已知的基因缺陷為NTRK1gene位置在第1號染色體長臂(1q21-q22)的地方。

四、臨床症狀：

針對痛覺的刺激與自覺的多發性行為的不同而形成多樣的臨床表徵，包括無汗症、角膜潰瘍，痛覺缺乏，手臂、腿部以及口腔結構損傷的無痛覺症狀，舌頭、嘴唇、牙齦的癍痕，骨頭與關節的慢性感染，骨折，多發性的癍痕，骨髓炎(osteomyelitis)與關節變形，更甚至於會惡化到需要截肢(amputation)的可能。有一些患者會有智能遲緩的情形發生。

患者無法排汗的現象是因為產生反覆性且無法解釋的周期性高燒、呼吸困難以及致命性的高熱症(hyperthermia)，尤其是發生在嬰兒與較小的患孩身上。

痛覺的缺乏由於背根神經節(Dorsal root ganglia)的缺損所造成，無汗症是因為由交感神經所管控的外分泌腺(汗腺)喪失了交互的作用所導致。

五、診斷：

目前國外已有研究室發展出此症基因突變的分析方法，超過98%的此症患者被偵測有NTRK1gene 基因突變的情形，患者中有超過50個是來自於日本、中東、地中海、北歐與美國的非親屬家庭。

六、治療：

牙齒矯正師建議患者應保護牙齒使其不受損傷，所以有些患者會採用護口器

(mouthguard)來保護舌頭，將護口器固定於上顎的彈性軟墊，可以將堅硬的牙齒與軟組織分隔；或是充當避震器以分散對硬組織(牙齒和齒槽骨)的衝擊。但因有些患者已被留意到在其口腔處產生一些來自於護口器所引起的傷口疼痛。所以建議應改用一些引起創傷較少的護口器來使用，此治療的結果可以大大地減低口腔潰瘍與協助避免咀嚼過度的現象。

參考資料

- OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=256800>
- Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli-Bedouins: genetic heterogeneity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nerve conduction studies. Shatzky S, Moses S, Levy J, Pinski V, HersHKovitz E, Herzog L, Shorer Z, Luder A, Parvari R. Am J Med Genet. 2000 Jun 19;92(5):353-60.

一、病因學：

下視丘位於眼睛後側的腦部，位於視神經交叉(optic chiasm)之後，環繞著第三腦室(3rd ventricle)；它的體積很小，但卻具有相當重要的功能。下視丘的作用在於協助腦下垂體調控甲狀腺、腎上腺、性腺等內分泌腺體的功能，以調節體重、胃口、體溫、鈉水平衡及情緒，同時與生長、泌乳、生產及睡眠等活動有關，以維持穩定的生理與心理的狀態。

很多原因都可能造成下視丘的功能發生障礙，包括：腦部腫瘤、感染、手術、外傷、營養失調、厭食或暴食，及鐵質的攝取過量等。而兒童最常發生腫瘤的部位為位於腦下垂體漏斗的顱咽瘤(craniopharyngiomas)。

此外，下視丘在腹內側核和外側核各具有飽覺中樞和餓覺中樞，因此下視丘功能障礙者，也容易出現食慾及發育上的問題；以普瑞德-威利症候群(Prader-Willi Syndrome; 俗稱小胖威利症)為例，由於此症患者位於下視丘腦室旁核(hypothalamic paraventricular nucleus)的催產素神經元(oxytocin neurones)顯著的少於一般人；而該神經元被認為與飽食感有關，所以此一神經元的缺陷，容易造成患者出現食慾無法滿足及過胖的問題。

二、診斷：

相關診斷方式，依患者不同的臨床表徵及病因而定，患者通常需接受相關攝影及實驗室檢查，以確定其病灶及受影響的相關內分泌激素的數值。

（一）攝影檢查

可接受腦部斷層或核磁共振等檢查

（二）實驗室檢查

可抽血檢測包括：甲狀腺素、泌乳激素、可體松、雌性素、黃體素及生長激素等荷爾蒙的數值。此外可接受相關的特殊檢查如：先接受相關激素的注射，接下來在不同的時間點抽血進行檢測，以了解該激素的反應或代謝的情形。

若因腫瘤造成視力的問題，可接受視力的視野檢查(visual field exam)，以了解患者視力缺損的程度。

三、臨床表徵：

因病因的不同，患者可能出現相異的症狀，但一般來說，下視丘功能障礙常導致相關激素的功能不足，若發生在兒童，可能因此造成生長發育上的問題，如：生長過高、過矮、過胖或過瘦等情形都可能發生。

若為頭部腫瘤所致，則可能出現頭痛、視力喪失等症狀。此外，患者也可能因此產生對冷熱溫度的感覺異常、過度攝食及情緒障礙等問題。

四、治療：

治療方式因症狀的不同而異；若為腫瘤需視嚴重度接受手術或放射線治療，並補充不足的相關激素。

五、預後：

視病因而定，多數下視丘障礙的問題都能得到不錯的治療。若因腦部的腫瘤或感染所引起的下視丘功能障礙，通常在獲得治療與控制後即能改善。

當下視丘功能障礙導致相關激素過度分泌或分泌不足時，則需以手術或予以藥物抑制或補充；以普瑞德-威利症候群來說，目前認為可使用生長激素，來改善患者肌肉張力不足及身體體脂肪分佈等問題；然而激素的補充對此症患者而言，並不能改善所有生長發育上的問題，更無法矯正食慾，長期來說，此症患者還是需接受相關的早期療育及適當的教養方式，以獲得較佳的生活品質。

一、病因學：

Miller-Dieker Syndrome是一種腦迴發育不全之遺傳疾病，主要為第17號染色體上短臂小片段缺失所致，罹患率約為11.7/1,000,000。此疾病主要症狀為典型平腦畸形，同時伴隨特殊的面部特徵。其腦迴發育不全導致發育遲緩，使患童大多無法自行坐或站立，另有智能發展障礙以及癲癇等問題。

二、臨床表徵：

在胎兒時期可能有羊水過多、胎動少以及子宮內發育遲緩等現象。其他主要症狀有：

1. **腦部**：腦迴發育不全、腦表面平滑及胼胝體發育不全。患童自出生至6個月內便可能有癲癇的症狀，通常以小兒痙攣為主。
2. **頭**：小腦、高前額、兩側顳骨凹陷、哭泣時前額有垂直的皺紋，下頷小。
3. **耳朵**：低位耳、耳朵發育異常。
4. **眼睛**：白內障、虹膜發育異常、眼距寬、輕微眼瞼下垂、內眥贅皮。
5. **鼻子**：鼻樑短、朝天鼻。
6. **口腔**：上嘴唇薄、乳牙發育慢、嘴角下垂。
7. **肌肉**：早期肌肉張力低，但後來會呈現肌肉緊張甚至角弓反張等。其他也可能

出現四肢攣縮與手指彎斜。

8. **心臟**：法洛氏四重症(Tetralogy of Fallot)、心室中隔缺損。
9. **生長發育**：嚴重的生長遲緩以及動作、語言及智能發育遲緩。發展里程碑通常停留在3~6個月的階段，無法獨立坐或行走。
10. **餵食與吞嚥困難**：導致體重不足、生長遲緩。
11. **其他症狀**：隱睪、腎臟發育不良、薦部小凹陷。

三、診斷：

此疾病在胎兒時期即可以超音波診斷平腦的現象，另外，電腦斷層攝影(CT)以及核磁共振造影(MRI)亦為診斷腦迴發育不全的主要檢查。而近期所發展出的螢光原位雜交法(Fluorescent in Situ Hybridization,簡稱FISH)用來偵測患者第17號染色體上缺失片段，可提升疾病診斷的準確性。

四、治療：

以症狀治療為主，主要以癲癇控制及營養照顧為目標。

- (一) **癲癇控制**：患童一般以小兒痙攣呈現癲癇的症狀，隨著時間而發展成不同類型的癲癇，家長們必須特別注意癲癇的變化，並配合醫師的指示使用治療癲癇之藥物。除使用藥物治療外，近年來，生酮飲食亦為控制癲癇的方法之一。生酮飲食乃是藉由大量脂肪的攝取(並嚴格控制醣類攝取)，藉以改善癲

痛 患童的過度興奮及不安。然而使用生酮飲食治療，必須密切地與專業醫師及營養師配合，以擬定最適合患童的飲食計劃。

- (二) **營養照顧：**患童大多會有飲食困難的問題，應避免患童噎到所引起的吸入性肺炎，同時要避免胃液的回流，有一些藥物可改善此現象，如Reglan或Bethanecol等。增加食物熱量的攝取可改善患童的體重增加不足，家長必須配合營養師及醫師建議，耐心地逐步調整患童的熱量攝取。亦可配合職能治療師的建議，利用輔具調整進食的姿勢及食器等等。如果經由以上方法，患童之營養狀況仍未獲得改善，可考慮鼻胃管或胃造口手術，以提升患童的營養攝取。

一、病因學：

此症是一遺傳性神經退化性疾病且為溶小體的儲積症，特徵為漸進性的心智與運動知能上的惡化癲癇與早期死亡。視覺喪失為所有類型當中的主要特徵，其他症狀則會隨著不同類型與發病年齡而有不同的臨床表現。

此症的徵候與人體組織中一種逐漸累積的物質，稱之為脂色素(lipopigment)有相關，脂色素(lipopigment)是由脂肪與蛋白質所組成，此成分在紫外線光學顯微鏡底下觀察會呈現黃綠色，所以被稱之為「脂色素」。脂色素存在於腦部、眼睛、皮膚、肌肉及眾多的組織細胞中。且此物質可沉澱並附著於細胞上呈現出特殊的形狀；半月型(half-moons)、曲線型(curvilinear bodies)，有些則會出現指紋型(fingerprints)。醫師可依據患者皮膚檢體上的沉澱物質去進行此症的診斷。

此症的致命原因是因為有特殊神經元的存在(有特殊的細胞被發現存在於腦中、視網膜、中樞神經系統內)，但真正的致死原因至今仍不甚清楚。

二、發生率：

約為1/25,000的盛行率，在各個國家的發生率不盡相同，在出生新生兒中約為每0.1/100,000-7/100,000。

文獻上報告約有一半的嬰兒型患者是在芬蘭被診斷，發生率是

1/20,000。典型晚發型的嬰兒的發生率則為在出生新生兒中約為每0.36/100,000~0.46/100,000。

至於青春型患者的發生率在不同國家也有不同的比率，冰島的發生率在出生新生兒中約為每7/100,000；西德則為在出生新生兒中約為每0.71/100,000。

三、遺傳模式：

絕大部份患者為體染色體隱性遺傳，父母親雙方各帶有此一缺陷基因，不分性別，每一胎皆有25%機率可遺傳此症。成人型的患者遺傳模式，則可為體染色體顯性遺傳或是體染色體隱性遺傳模式。

基因名稱	染色體位置	蛋白質名稱
PPT1	1p32	Palmitoyl-protein thioesterase 1
TPP1	11p15.5	Tripeptidyl-peptidase I
CLN3	16p12.1	CLN3 protein (battenin)
Unknown	Unknown	Unknown
CLN5	13q21.1-q32	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 5
CLN6	15q21-23	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6
CLN8	8pter-p22	CLN8 protein

四、臨床表徵：

所有的患者皆有神經退化，認知與運動上功能失調(失智，共濟失調，不自覺

的動作，腦性麻痺），癲癇，結果導致發展上的失能現象。成人型與北方癲癇型的臨床表現與漸進式的視覺喪失有相關。

嬰兒型的患嬰(INCL)出生時為正常，約在2歲前會出現視網膜的視覺喪失與癲癇，隨之則會有漸進式的心智遲緩出現，生命期約為8-11歲。嬰兒晚期型(LINCL)患孩的症狀通常在2-4歲時發生，通常會有癲癇發作，隨之會有發展遲緩的退化現象，失智共濟失調與椎體外、錐體路徑徵候群，視覺上的損傷會出現在4-6歲，並且快速進展直到完全失去視覺，生命期約為6-30歲。成人型患者的臨床區分，是以發生於成人時期內的發病時間與眼睛被侵犯的時期來加以分類。

臨床類型		發病比率	缺陷基因	發病年齡	表現症狀
嬰兒型(INCL) (Santavuori-Haltia)		50%	PPT1	6~24個月	認知/動作功能減低，視覺喪失，癲癇。
		50%	PPT1	3~38歲	慢性的進程。認知/動作功能減低，視覺喪失，癲癇與行為異常。
嬰兒晚期型(LINCL)	典型 (cLINCL) (Classic)	8%	PPT1	2~8歲	認知/動作功能減低，視覺喪失，癲癇。
		80%	CLN2 PPT1		認知/動作功能減低，視覺喪失，癲癇。
		12%	other		認知/動作功能減低，視覺喪失，癲癇。

臨床類型		發病比率	缺陷基因	發病年齡	表現症狀
嬰兒 晚期型 (LINCL)	芬蘭變異型 (fLINCL)	100%	CLN5	4~7歲	認知/動作功能減低， 視覺喪失，癲癇。
	吉卜賽/印度變異型，青春早期型 (vLINCL)	8~15%	CLN6	18個月~8歲	認知/動作功能減低， 視覺喪失，癲癇。
	土耳其變異型 (tLINCL)	?	CLN8	3~7.5歲	動作功能減低，視覺喪失， 癲癇。
青春型(JNCL) (Batten Disease)		21%	PPT1	4~10歲	認知/動作功能減低， 視覺喪失，強直—陣攣 發作。
		7%	CLN2		
		72%	CLN3		
北方癲癇型(NE) (Northern Epilepsy)		100%	CLN8	5~10歲	認知功能減低，漸進 式癲癇發作且有智能 遲緩情形。
成人型(ANCL) (Kuf's Disease)			PPT1 CLN3 CLN4	15~50歲	Type A：認知/動作功 能減低，癲癇。 Type B：行為異常， 認知/動作功能減低。

五、診斷：

青年期此症患者，初次的發病症狀經常是喪失視力，所以患者會先接觸到眼科醫師。但有許多其他的眼科疾病也有類似或相同的症狀。因此眼科醫師或其他

的專科醫師接觸到可能是此症患者時，必須將患者轉介給神經專科醫師與遺傳專科醫師，以便進行相關檢查，包括：

- (一) **尿液的生理檢查**：在許多患者的尿液中可以偵測到一種特殊化學物質，稱之為dolichol。
- (二) **皮膚或組織的切片**：將切片以電顯觀察，特別是皮膚切片中的汗腺細胞中，可以觀察到典型的脂色素沉澱的特殊圖形。
- (三) **腦波圖檢查EEG**：如果有痙攣症狀時，醫師可以從腦波圖判讀出腦部組織有不正常放電情形。
- (四) **眼科檢查**：特殊的眼科檢查，可以看出不同的視力問題。
- (五) **腦部檢查**：包括超音波，腦部電腦斷層掃描(Brain CT)或是腦部的核磁共振檢查(MRI)。
- (六) **產前遺傳診斷**：採絨毛膜或羊膜穿刺術分析以獲得胎兒細胞進行酵素活性分析與缺陷基因(CLN gene)的分子遺傳學檢測。

六、治療：

在此症中幾乎所有的類型皆有癲癇症狀發生，應可在專科醫師的建議下服用抗癲癇的藥物，來控制癲癇發作的頻率與症狀。且應慎防吸入性肺炎的發生，並注意是否有胃食道逆流的情形。有一些報導指出針對兒童期的患者，服用維生素C與E，且控制攝取維生素A的量，可以減緩疾病的進展。

一、病因學：

屬於一罕見的體染色體隱性遺傳之神經退化性疾病，臨床上的特徵包括尿崩症、糖尿病、視神經萎縮、聽障(diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic nerve atrophy and deafness, DIDMOAD)。患者通常也會有中樞神經系統、泌尿系統以及內分泌系統之廣泛性變異的異常現象，並伴隨有行為與精神異常的問題，其中25%有自殺的傾向。腦幹萎縮與小腦萎縮也曾被報告過。

二、發生率：

臨床上所見案例有家族遺傳性且有近親關係，也有散發性的個案。自1938年至今，已有超過170個以上的患者被醫學文獻所記載。

三、遺傳模式：

最近已發現大部分與第4號染色體上位置為4p16.1的Wolframin (WFS1)基因突變有關，也有報導指出與第4號染色體4q22-q24的位置有相關性。

近來醫學報導也指出一些患者的致病原因，是由於粒線體缺陷遺傳所致；調查發現在少數的患者身上第4號染色體正常，但是粒線體上的DNA異常。

四、臨床表徵：

糖尿病是首先被觀察到的特徵(在3~8歲時出現)，之後接續發生聽障與視覺上的缺損現象。

多變的神經學異常現象包括眼球震顫(nystagmus)、心智遲緩(mental retardation)、癲癇(seizures)，周邊神經病變、失智，並伴隨有行為與精神異常的問題。

臨床表徵摘要	發生率
0~9歲	
糖尿病	100%
視神經萎縮	100%
10~19歲	
糖尿病	~70%
泌尿道異常	~66%
異常的性別發育	低於50%
聽障	~66%
超過20歲	
中樞神經系統症狀	
所有年齡層	
心智上的疾病	高於50%
心臟節律疾病	低於10%
消化系統症狀	~25%

五、診斷：

當發生依賴型之糖尿病與雙側漸進式退化性之視神經萎縮特徵時，可診斷為 Wolfram Syndrome (DIDMOAD)，在患者的兒童期，青春期或是成人早期這兩項特徵可能會同時出現，通常但不是絕對的，糖尿病是最先會被偵測到的特徵。

Medlej等人曾於2004年發表過一份報告指出，在黎巴嫩地區有來自於17個家庭中的31個患者，此症候群診斷標準為糖尿病與雙側漸進式退化性之視神經萎縮。在患者中發現有87%的個案有中樞性尿崩症(Central diabetes insipidus)，在患者中發現有64.5%的個案經聽力檢測被確認有感覺神經性聽障(sensorineural deafness)的情形。

六、治療：

當首次臨床症狀發生後，如果可能的話需避免再發的機率。目前為止並無任何患者被描述只有一種臨床表現，通常會合併多種症狀出現。患者並無漸進式會危及生命的合併症或提早面臨死亡的威脅。

建議必須每年進行中樞性尿崩症檢測，視覺與聽力的評估以及核磁共振的檢查。必要時使用口服的抗生素預防泌尿道感染，膀胱機能失常，並監測是否有呼吸暫停症(apnea)。

此症患者需要廣泛且多面性的照護，無論是社會性的，情緒性的與心理上的協助。若有嚴重的視覺失能情形時，建議應需多去適應家庭或學校的環境，以期

發展自我的自尊與自信，例如說拓展其在學校的表現。患童的雙親應學習如何建立患童的價值觀且盡力幫忙達成這些目標。

參考資料

- Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, Permutt A, Halaby G. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1656-61.

一、病因學：

遺傳性痙攣性下半身麻痺(Hereditary Spastic Paraplegia; HSP)又可稱為家族性痙攣性下半身麻痺(Familial Spastic Paraplegias)或Strumpell-Lorrain症候群，此疾病並非單一疾病，而是一群因錐體路徑退化而產生漸進式下半身麻痺的疾病之總稱。致病的主因為皮質脊髓束(Corticospinal tract)的退化，使運動神經元發生病變，有時會伴隨著髓鞘減少或消失的症狀，但更進一步的致病機制目前尚未完全釐清，並且會依不同的基因型而有所不同。

二、發生率：

在愛爾蘭島上自體染色體顯性遺傳的HSP盛行率佔人口的1.27/100,000。此為目前確定的盛行率調查報告。

三、遺傳模式：

可能的遺傳方式有：體染色體顯性遺傳、體染色體隱性遺傳或是X染色體性聯隱性遺傳等三種。

在臨床上的分類方式為：單純的(uncomplicated或是nonsyndromic)、複雜的(complicated或是syndromic)以及以遺傳模式的基因來分類，也就是找出染色體上變異的位置或是致病的基因來決定。

因為致病基因在染色體上的位置陸續被發現，所以也陸續以 "spastic gait" (SPG)位置1~20來排定標示。

四、臨床表徵：

Hereditary Spastic Paraplegia(HSP)是以不知不覺中逐漸進展的下肢無力與痲痺為特徵的一種疾病，若是神經學的損傷只侷限在下肢，而且發展出：

- 1.下肢因痲痺而無力。
- 2.因肌肉張力低下所造成的膀胱無力。
- 3.下肢的震顫感覺；以及偶而會連同位置感覺；出現稍微減少的現象；以上的HSP病症歸類為「單純的」或是「純粹的」HSP。

而當表現的症狀伴隨涉入在其他的系統或是有其他神經學的發現，例如：痙攣、失智、神經原性肌萎縮(amyotrophy)、錐體外路徑混亂、周邊神經元病變、或是出現其他疾病(如糖尿病)時，便被歸類為「複雜的」HSP。

五、診斷：

單純HSP的診斷是建立在當患者有不知不覺中漸進的雙下肢無力和髂腰肌(iliopsoas = musculus iliopsoas)，腿後肌(hamstring)及脛骨的前面(tibialis anterior)部位呈現肌肉張力全面增加的症狀；而下肢的過度反射和伸肌的蹠向反應，通常伴隨著遠端下肢輕微的震顫感覺損傷，以及有相似患者的家族病史。

腦部和脊髓的MRI通常是正常的。大部分的HSP患者是以排出的方式診斷

出來的，鑑別診斷的疾病包括：多發性硬化症、涉及脊髓的結構異常、維生素B12不足、腎上腺白質退化症(adrenomyeloneuropathy)和其他的腦白質營養不良(leukodystrophies)、以及對多巴胺有反應的肌緊張異常(dopa-responsive dystonia)。

基因突變的分子遺傳檢驗包括了有：PLP1基因 (與 X-linked complicated HSP/SPG2有關)、L1CAM基因、SPG3A基因、SPG4基因、NIPA1基因、SPG7基因、HSPD1基因，以及SPG20基因等，這些基因能在少數可作為臨床依據的實驗室中執行檢測。

遺傳的模式通常由家族圖譜來鑑定，只有少數是以分子遺傳檢驗來測定。

產前遺傳診斷是可行的，但只針對診斷為PLP1基因突變並伴隨有SPG2蛋白變異的家族成員，診斷為SPG7基因突變並伴隨有SPG7蛋白變異的家族成員，以及診斷為L1CAM基因突變並伴隨有SPG1蛋白變異的家族成員。在美國，一些因spastin蛋白變異的HSP，如：SPG3A，NIPA1或是SPG20等基因的變異，其家族成員的產前遺傳診斷現今依舊是不可行的。

表一、體染色體顯性複雜的HSP之基因與檢驗

Locus Name 基因位置名	Locus 染色體上位置	Test Availability 檢驗的可行性
SPG9	10q23.3-q24.1	Research only 僅供研究參考
SPG17	11q12-q14	
SAX1	12p13	

表二、體染色體隱性複雜的HSP之基因與檢驗

Locus/Disease Name 基因位置/疾病名稱	Locus 染色體上 位置	Gene 基因名	Product 基因產物	Test Availability 檢驗的可行性
SPG7	16q24.3	SPG7	Paraplegin	Clinical 可供臨床參考
SPG14	3q27-q28		Unknown	Research only 僅供研究參考
SPG15	14q22-q24			
Troyer syndrome	13q12.3	SPG20	Spartin	Clinical 可供臨床參考
ARSACS	13q12	SACS	Sacsin	Clinical 可供臨床參考
SPG21	15q21-q22	SPG21	Maspardin	Research only 僅供研究參考

表三、X染色體性聯複雜的HSP之基因與檢驗

Locus/Disease Name 基因位置/疾病名稱	Locus 染色體上 位置	Gene 基因名	Product 基因產物	Test Availability 檢驗的可行性
SPG	Xq28	L1CAM	Neural cell adhesion molecule L1	Clinical 可供臨床參考
SPG2	Xq22	PLP1	Myelin proteolipid protein	Clinical 可供臨床參考
SPG16	Xq11.2-q23			

表四、體染色體顯性單純的HSP之基因與檢驗

Relative Frequency 相關的頻率	Locus/ Disease Name 基因位置/ 疾病名稱	Locus 染色體上 位置	Gene 基因名	Product 基因產物	Test Availability 檢驗的可行性
9%	SPG3A	14q11-q21	SPG3A	Atlastin	Clinical 可供臨床參考
45%	SPG4	2p22-p21	SPG4	Myelin Spastin	Clinical 可供臨床參考
Unknown	SPG6	15q11.1	NIPA1	Non- imprinted Prader-Willi/ Angelman syndrome 1	Clinical 可供臨床參考
	SPG8	8q23-q24		Unknown	Research Only 僅供研究參考
	SPG10	12q13	KIF5A	Neuronal kinesin heavy chain	
	SPG12	19q13		Unknown	
	SPG13	2q33.1	HSPD1	60kDa heat shock protein	Clinical 可供臨床參考
	SPG19	9q33-q34		Unknown	Research Only 僅供研究參考

表五、體染色體隱性單純性HSP之基因與檢驗

Relative Frequency 相關的頻率	Locus/Disease Name 基因位置/疾病名稱	Locus 染色體上位置	Test Availability 檢驗的可行性
50%	SPG5A	8p12-q13	Research only 僅供研究參考
	SPG11	15q13-q15	
	SPG24	13q14	

六、治療：

對於目前已知的HSP並沒有治癒的方式或是特定可以用來治療的藥物。一些伸展肌肉的物理治療方式，對於延緩肌肉攣縮是有幫助的。而職能治療與協助行走的輔具也經常地被使用。減少抽筋和肌肉緊繃的藥物，包括：benzodiazepines, baclofen, tizanidine以及dantrolene也都曾被使用。Intrathecal baclofen有時也會使用在較嚴重的病患身上。而注射Botox也曾被用來減緩肌肉緊繃。

一、病因學：

1969年Marie Joubert對於此疾病有詳細的描述，發現4個兄弟姐妹，出現相似的異常症狀：如呼吸異常、眼球震顫、發展遲緩及運動失調等；腦部X光片發現連接左右小腦兩個半球處的小腦蚓部(Cerebellar Vermis)缺乏或不完整地形成。

Joubert氏症候群又可稱為Joubert-Bolthausen氏症候群。

由於小腦蚓部的發育不全或缺失，以致影響患者的活動平衡及協調。又因腦幹發育不良，使得患者在兒童早期即出現異常的急促呼吸，其他症狀包括：眼球震顫、心理缺陷、臉孔、手和腳較小的先天缺陷。

二、發生率：

在美國的發生率為1/100,000，全世界目前已被發現的個案數已超過200位。在這些個案的男女比率為2：1。

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。

目前已知的基因位置為第9號染色體(9q34.3；JBTS1)、第11號染色體(11p12 - q13.3；JBTS2)及第6號染色體(6q23；JBTS3)，其中AH11、NPHP1及

CEP29基因已確定與此疾病有關。

四、臨床表徵：

大部分的患者於幼年和孩童期發病，普遍的特徵包括：運動失調（肌肉控制不佳）、不規律的呼吸型態、睡眠呼吸停止、反常的眼睛及舌頭運動和肌張力過弱。其它症狀如：多指(趾)、唇裂或顎裂、舌頭軟組織腫瘤、癲癇、先天性心臟缺損、肝臟異常等。

各系統的症狀如下：

- **眼睛：**眼球震顫、視網膜或虹膜發育不良而影響視覺。
- **嘴和舌頭結構：**舌頭腫瘤和突出。
- **手和腳：**多指(趾)症。
- **肌肉：**肌肉張力不佳，尤其是在嬰兒期。
- **胃腸道系統：**部分個案會有十二指腸閉鎖或纖維化的症狀。
- **腎臟：**腎臟囊腫。
- **生長和發展：**患者的行為、語言、動作及一般的發展都嚴重落後，約有75%的患童學會坐著與50%學會走路，但他們的個性是友善的、容易教導及可融入社會。
- **呼吸：**約50~75%患者會有散發性的呼吸過度及呼吸暫停，此現象大都發生於新生期至嬰兒期。

- **智能：**大部分患者會有輕至中度的智能障礙及學習障礙，但仍有少數患者其智能、學習能力未受影響。

五、診斷：

- 核磁共振攝影(MRI)檢查發現小腦的蚓部或中線(midline of the cerebellum)不完全形成，通常腦幹的影像會猶如臼齒(molar tooth sign)。
- 在嬰兒時期或新生兒時出現肌肉無力及發展遲緩（18個月大時應會走路，但到4歲時才學會）的症狀。
- 不規則的呼吸及眼球震顫。
- 產前診斷：若有家族史，可於懷孕20週後，使用高解析度的超音波加以掃描及了解。

六、治療：

目前多採症狀療法。在嬰兒時期呼吸常發生不規則呼吸，所以需特別注意呼吸的問題。可採取物理療法、職能治療、語言治療和特別教育等改善發展遲緩。

參考資料

• Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Neurology. 1969 Sep;19(9):813-25. No abstract available.

一、病因學：

屬於神經退化性疾病(neurodegenerative disease)，此症大多於30~40歲進展緩慢且具多變性。有些患者會有胸部發育、不孕和睪丸萎縮情形，但不至危及生命；有些患者除了胸部變大，生殖器還會萎縮，最後四肢癱瘓。

對於罹患此症的家族男性而言，長大是件令人感到害怕的事，因為一到青壯年，就會出現手腳和嘴角抖動，說話不清的症狀，更甚者是生殖器陰莖會縮小，無法勃起；還會長出女性才會有的乳房。除了面對睪丸縮小，乳房變大的衝擊之外，這類的患者因四肢癱瘓無力，早期常被診斷為漸凍人。

二、發生率：

約1/40,000，成年後發病約15~59歲（皆於15歲之後發病）。

三、遺傳模式：

為X染色體性聯隱性遺傳，性聯遺傳指的是缺損的基因位於性染色體上，而隱性遺傳是指必須一對（兩條）染色體皆有缺損才表現病徵者。女性患者身上必須有兩條缺陷的X染色體同時集中在一起，才會發病，若祇被遺傳一條有缺陷的基因，則是無症狀的帶因者，女性帶原者所生育的子代中，有50%的男孩會罹患這個疾病，

而有50%的女孩會為帶因者。但在男性則只需一條缺陷基因即會產生症狀，男性患者所生育的子代中，所有的女兒則皆為帶因者。

四、臨床表徵：

（一）主要症狀：

- 肌束顫動(muscle fasciculations)：局部肌肉抽搐或撲動的骨骼肌纖維束的自發性收縮，可見於皮下或黏膜，但不會產生關節運動，約90%患者。
- 臉部無力(facial weakness)：約75%患者。
- 延髓的症狀(bulbar symptoms)：約75%患者。
- 性功能障礙(sexual dysfunction)：約75%患者。
- 男性乳房增殖(gynecomastia)：約50%患者。

（二）神經學上症狀：

肌肉無力從近端的脊髓開始，通常只影響男性，女性帶因者的表現可能較溫和。常有面部肌肉成束和輕微的知覺纏繞。臉部的肌肉萎縮與肌束顫動，尤其以唇、臉頰及舌頭周圍為明顯。病程進展至約50歲左右，患者在臉部、喉部及舌頭出現延髓肌肉無力情況，導致咀嚼與吞嚥的問題而說話含糊不清與產生鼻音，反覆且週期性的吸入性肺炎是此症常見的死因之一。

五、診斷：

甘迺迪氏症的診斷除了依據患者的臨床表現與家族病史外，亦可藉由分子生

物技術來診斷，目前已知的致病基因為雄性激素受器基因(Androgen Receptor；AR)，此基因位於X染色體上的Xq11-q12位置，在患者的AR基因第1個外顯子上(exon 1)會出現重複的CAG三核苷酸序列，重複的數目會大於40以上，正常人的CAG重複數目則小於36。

六、治療：

目前並無有效治療方式，進行四肢復健是現僅能做的。擁有與正常人一樣的生命期與智力。

Index

病名索引

Index

疾病名稱 (英)	頁碼
<i>3-Hydroxy-3-methyl-glutaric Acidemia</i>	61-63
A	
<i>Adrenoleukodystrophy (ALD)</i>	118-120
<i>Agenesis of Corpus Callosum</i>	244-245
<i>Alström Syndrome</i>	193-197
<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)</i>	280-281
<i>Andersen Syndrome</i>	207-212
<i>Argininosuccinic Aciduria</i>	86-88
<i>Aromatic L-amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADC)</i>	236-239
<i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)</i>	229-231
B	
<i>Bartter Syndrome</i>	232-234
C	
<i>Carbohydrate Deficiency Glycoprotein (CDG) Type I Syndrome</i>	166-171
<i>Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)</i>	183-187
<i>Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT)</i>	282-284
<i>Citrullinemia</i>	72-76
<i>Congenital Generalized Lipodystrophy</i>	172-174
<i>Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis(CIPA)</i>	297-299
<i>Congenital Interstitial Cell of Cajal Hyperplasia with Neuronal Intestinal Dysplasia</i>	214-217
<i>Cystic Fibrosis (CF)</i>	200-203
<i>Cystinosis</i>	27-31
F	
<i>Fabry Disease</i>	107-109
<i>Familial Hypokalemia Periodic Paralysis</i>	226-228
<i>Fucosidosis</i>	128-129

疾病名稱 (英)	頁碼
----------	----

G

<i>Galactosemia</i>	158-161
<i>Gaucher Disease</i>	103-106
<i>Glutaric Aciduria Type I</i>	55-60
<i>Glycogen Storage Disease</i>	90-96
<i>GM1/GM2 Gangliosidosis</i>	285-289

H

<i>Hereditary Fructose Intolerance</i>	125-127
<i>Hereditary Spastic Paraplegia</i>	315-320
<i>Hereditary Tyrosinemia</i>	11-15
<i>Histidinemia</i>	41-43
<i>Holt-Oram Syndrome</i>	204-206
<i>Homocystinuria</i>	7-10
<i>Huntington Disease</i>	250-253
<i>Hyperlysinemia</i>	38-40
<i>Hypermethioninemia</i> (Methionine Adenosyltransferase Deficiency; MET)	16-18
<i>Hyperprolinemia</i>	68-70
<i>Hypothalamic Dysfunction Syndrome</i>	300-302

I

<i>Idiopathic Infantile Arterial Calcification (IIAC)</i>	198-199
<i>Isovaleric Acidemia (IVA)</i>	48-50

J

<i>Joubert Syndrome</i>	321-323
-------------------------	---------

K

<i>Kennedy Disease</i>	324-326
------------------------	---------

疾病名稱 (英)	頁碼
L	
<i>Lesch-Nyhan Syndrome</i>	290-292
<i>Lowe Syndrome</i>	223-225
M	
<i>Maple Syrup Urine Disease</i>	19-23
<i>Medium-chain acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD)</i>	175-178
<i>Menkes Disease</i>	276-279
<i>Metachromatic Leukodystrophy (MLD)</i>	134-137
<i>Methylmalonic Acidemia (MMA)</i>	44-47
<i>Miller-Dieker Syndrome</i>	303-305
<i>Mitochondrial Disorder</i>	138-141
<i>Moya Moya Disease</i>	240-243
<i>Mucopolipidosis</i>	162-165
<i>Mucopolysaccharidoses (MPS)</i>	97-102
<i>Multiple Carboxylase Deficiency</i>	64-67
<i>Multiple Sclerosis (MS)</i>	259-261
N	
<i>Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCLs)</i>	306-310
<i>Niemann-Pick Disease</i>	110-114
<i>Nitroacetylglutamate Synthetase (NAGS) Deficiency</i>	82-85
<i>Nonketotic Hyperglycinemia</i>	24-26
O	
<i>Omithine Transcarbamylase Deficiency (OTC)</i>	77-81
P	
<i>Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI)</i>	154-157
<i>Phenylketonuria; PKU-Tetrahydrobiopterin; BH4 Deficiency</i>	32-37
<i>Phenylketouria; PKU-Phenylalanine Hydroxylase; PAH Deficiency</i>	2-6

疾病名稱 (英)	頁碼
P	
<i>Porphyria</i>	142-147
<i>Primary Carnitine Deficiency</i>	130-133
<i>Primary Pulmonary Hypertension (PPH)</i>	190-192
<i>Propionic Acidemia</i>	51-54
<i>Pyruvate Dehydrogenase Deficiency</i>	179-182
R	
<i>Rett Syndrome</i>	267-270
S	
<i>Short-chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCAD)</i>	115-117
<i>Sialidosis</i>	293-296
<i>Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i>	271-275
<i>Spinocerebellar Ataxia (SCA)</i>	246-249
<i>Sulfite Oxidase Deficiency</i>	121-124
T	
<i>Tuberous Sclerosis Complex (TSC)</i>	254-258
W	
<i>Wilson Disease</i>	148-153
<i>Wolfram Syndrome</i>	311-314
X	
<i>X-linked Hypophosphatemic Rickets</i>	220-222
Z	
<i>Zellweger Syndrome</i>	262-266

國家圖書館出版品預行編目資料

認識罕見疾病=An Introduction to Rare Diseases/[財團法人罕見疾病基金會，臺大醫院基因醫學部編]. -- 臺北市：罕見疾病基金會， 民98.05

面：公分.--（罕見疾病叢書；19）

ISBN 978-986-84920-3-5（第一冊：平裝）

1. 罕見疾病

417.9

98007288



出 版	財團法人罕見疾病基金會
發 行 人	陳垣崇
地 址	104 台北市長春路20號6樓
電 話	02-25210717
傳 真	02-25673560
網 址	http://www.tfrd.org.tw
E - m a i l	tfrd@tfrd.org.tw
郵政劃撥	19343551 （帳戶：財團法人罕見疾病基金會）
印 刷 者	唐潮文創設計事業有限公司
版 次	中華民國98年5月出版一刷