

遺傳罕見疾病診治照護的新境界

◎林口長庚兒童醫學遺傳科主任 侯家瑋

4歲大的小穎被焦慮的母親帶入診間，他是一個活潑可愛、蹦蹦跳跳的小男孩，濃眉大眼，滿臉笑容很討人喜歡，但頭臉的比例也大，嘴唇較厚，身材顯得很矮小。理學檢查及骨頭X光報告後，小朋友應該是黏多醣症。經由尿液黏多醣、白血球酵素活性與DNA檢查確認屬於黏多醣症第一型（簡稱MPS I）。

MPS I是一種隱性遺傳性先天代謝疾病，由無症狀帶基因的父母親，將「隱而不顯的基因缺陷」遺傳給子女而罹病。此症患者出生時並無異樣，但因黏多醣代謝分解所必須的特定酵素失去功能，導致黏多醣異常的日漸堆積，會進而影響患者皮膚、骨骼、關節、角膜、氣管和大腦等部分器官的形狀或功能。最後結果是：身材矮小、頭顱變大、濃眉、臉部身體多毛、鼻樑塌陷、嘴唇厚實、關節變形僵硬、手臂粗短彎曲、爪狀手、短下肢、膝內翻、脊柱變粗、肝脾腫大、腹部突出、肚臍疝氣、腹股溝疝氣與角膜混濁等。

遺傳諮詢師帶領著父母親進入諮詢室談話與解釋，予安慰及心裡支持。經醫師解釋後，病童因有中度骨質疏鬆症

先行接受雙磷酸鹽注射治療，並於1個月後開始每星期重組型的人類 α -L-iduronidase（此代謝疾病缺少的酵素）之替代輸注治療，明顯改善其語言、認知及動作發展遲緩、成長等問題。

發生率很低的疾病，即是「罕見疾病」（發生率為一至兩萬分之一以下），除了治療藥物來源不易取得（俗稱孤兒藥），大多只能做症狀治療。在各種罕見疾病中，因為基因變化（突變）造成的，占了重要的部分。相對於較為人所知的唐氏症、神經纖維瘤症（顯性疾病）及蠶豆症（性連鎖遺傳），在台灣較罕見的遺傳疾病已被報告的包括：

顯性疾病：以構造型蛋白質異常為主，新突變的機會高，如先天成骨不全症（又稱玻璃娃娃）、軟骨發育不全症（又稱小小人兒）、瓦登伯格氏症（又稱藍眼珠寶寶，常造成聽障）、及遺傳性表皮分解性水皰症（俗稱泡泡龍）。

隱性疾病：以功能性蛋白質異常或先天代謝疾病為主，常有致死或造成智障危險，包括：肌肉萎縮症／失養症，如脊髓性肌肉萎縮症、重型海洋性貧血、尿素循環代謝障礙（出現高血氨，常在出生進食後發病且來勢洶洶有如敗血

症)、胺基酸代謝疾病(包括苯酮尿症、高胱胺酸尿症、非酮性高甘氨酸血症、楓糖尿症)、無法分解老化大分子的代謝物儲積症、有機酸血症、半乳糖血症、粒線體缺陷、脂肪酸氧化作用缺陷,及全身性肉鹼缺乏症。微量元素代謝異常如 Wilson 氏症(銅異常累積)、Menkes 氏症(銅嚴重缺少)等。

染色體異常疾病:染色體因為微細的缺損,或其它不平衡的轉位重組,也會造成相當多且症狀不同的罕見疾病,包括:安琪兒曼氏症(第 15 對染色體長臂缺損)、普瑞德-威利二氏症(又稱小胖威利症,亦是第 15 對染色體長臂缺損)、威廉斯氏症(第 5 對染色體短臂缺損)、及狄喬治氏症(第 22 對染色體長臂缺損)等。

由於分子遺傳學及生物化學分析技術的進展,上述疾病之診斷及篩檢已更精確有效率。當今的對策仍以症狀治療為主:如降銅劑於 Wilson 氏症、輸血於重型海洋性貧血、降血氨藥於各種高血氨症、飲食治療(控制)於苯酮尿症、

高胱胺酸尿症、半乳糖血症、及第一型肝糖儲積症,補充(不足)治療如肉鹼於原發性全身肉鹼缺乏症,輔酶 Q 於粒線體缺陷。令人振奮的是近年來開發出來的特殊治療已大大提高遺傳罕見病患者之存活率與生活品質,例如酵素置換療法乃將(缺陷)所需的基因工程合成的溶解酶直接輸注治療於溶酶體儲積症病患,如高雪氏症、龐貝氏症、及黏多糖症等。開發新適應症治療,如以雙磷酸鹽於先天成骨不全症及各種兒童骨質疏鬆症,生長激素於小胖威利症及諸多生長遲滯或老化症候群,已有令人滿意的結果。

當前診斷治療仍待突破的是各樣粒線體異常疾病,粒線體是細胞質裡的小胞器,功能猶如一個迷你發電廠,產生的高能量分子(腺嘌呤核苷三磷酸)使人體各組織器官充分發揮功能。粒線體也是許多重要生物化學反應的發生處,尤其是耗能量大的腦、心臟、肝臟、骨骼肌、及內分泌系統。症狀一般不會很特別但常是同時影響多重器官。

遺傳性罕見疾病之診斷治療及照護正處於日新月異的快速發展時期。由於大部分的遺傳性罕見疾病屬於代謝疾病,而且治療時機頗具急迫性,目前新生兒代謝篩檢的範圍已大為擴展,例如利用串聯質譜儀(如圖)可以涵蓋更多的胺基酸及有機酸代謝疾病及相關分子遺傳檢驗技術確診諸多遺傳罕見疾病。本院之遺傳疾病諮詢中心及特別門診可提供相關疾病診治照護之服務。☺



▲串聯質譜儀(照片提供:郭惠珍)

