

黏多醣儲積症的診斷、治療與照護

台北馬偕紀念醫院 兒科部小兒遺傳科 林炫沛

黏多醣儲積症簡稱為黏多醣症 (mucopolysaccharidoses, MPS)，乃因先天缺乏分解黏多醣所需之多種水解酶類 (lysosomal hydrolases) 當中的某一種特定酶所導致的代謝性疾病，致使葡萄糖胺聚醣，即黏多醣複合大分子 (mucopolysaccharide, glycosaminoglycan, GAG) 逐漸堆積於皮膚、毛髮、角膜、骨骼、關節、韌帶、內臟、呼吸道等處，而造成獨特的臨床症狀。葡萄糖胺聚醣為複雜的大分子結構，有至少六種以上的異構物，常見的有皮質素硫酸鹽 (dermatan sulfate, DS)、肝素硫酸鹽 (heparan sulfate, HS)、軟骨素硫酸鹽 (chondroitin sulfate, CS)、角質素硫酸鹽 (keratan sulfate, KS) 及透明質 (hyaluronan) 等，分別存在於人體各部位。由於黏多醣分子的代謝分解作用是在細胞質的溶酶體 (lysosomes) 中進行，當基因病變導致特定酶的功能不彰，會使得溶酶體內產生過量黏多醣分子的聚積，黏多醣症也因此歸屬溶酶體儲積症 (lysosomal storage disease, LSD)。

遺傳型式與基因位點

分解葡萄糖胺聚醣大分子各個不同異構物之水解酶共有12種，個別的基因缺陷會導致個別的黏多醣儲積症，其臨床分類分為7型，共計12個亞型，除了第二型屬性聯隱性遺傳之外，其他型皆為體染色體隱性遺傳方式 (表一)，由無症狀、帶病因的母親 (第二型) 或父母雙方 (其他型) 將「隱而未顯的基因缺陷」遺傳給子女，導致子女的黏多醣代謝基因產生功能障礙而罹病¹。黏多醣症在台灣的

發生率與西方國家相近，約為五萬分之一²，據估計至少應該有200~250個病例；第二型又稱為韓特氏症 (Hunter disease, MPS II, OMIM 309900)，是台灣及亞洲地區最常見的黏多醣症，約占半數的病例²，罹病者幾乎清一色皆為男性，絕少有女性罹病，乃因其致病基因均位在X染色體上之故；其餘發生率依序為第三、四、六、一型，至今國內尚未有第七及第九型個案之報告 (圖一)。

除了第二型黏多醣症屬性聯隱性遺傳，其致病基因IDS (MIM 300823) 位於X染色體Xq28位點之外，其他各型黏多醣症相關基因的位點分別位於：

MPS IH、IH/S及IS：IDUA gene (MIM 252800) at 4p16.3

MPS IIIA：SGSH gene (MIM 605270) at 17q25.3

MPS IIIB：NAGLU gene (MIM 609701) at 17q21

MPS IIIC：HGSNAT gene (MIM 610453) at 8p11.21

MPS IIID：GNS gene (MIM 607664) at 12q14.3

MPS IIIE：？

MPS IVA：GALNS gene (MIM 612222) at 16q24.3

MPS IVB：GLB1 gene (MIM 611458) at 3q21.33

MPS VI：ARSB gene (MIM 611542) at 5q13-q14

MPS VII：GUSB gene (MIM 611499) at 7q21.11

MPS IX：HYAL1 gene (MIM 607071) at 3p21.31

表一、黏多醣症的分類

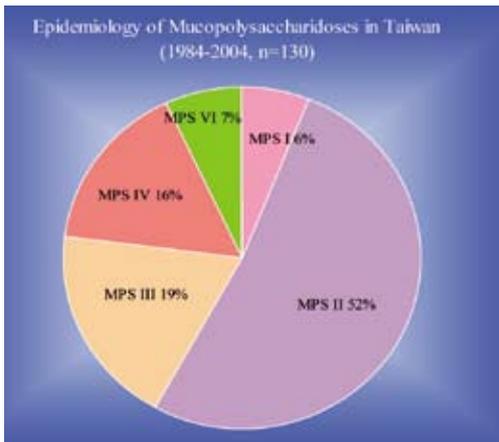
類別	通俗名稱	遺傳型式	病情嚴重度
第一型 IH亞型 IH/S亞型 IS亞型	賀勒氏症(Hurler) 賀勒-席艾氏症(Hurler-Scheie) ~智力不受影響 席艾氏症(Scheie) ~智力不受影響	體染色體隱性 遺傳	極嚴重 中重度 輕度
第二型 嚴重型 輕微型	韓特氏症嚴重型(Hunter, severe) 韓特氏症輕型(Hunter, mild) ~智力不受影響	性聯隱性遺傳	重度 輕度
第三型 IIIA亞型 IIIB亞型 IIIC亞型 IIID亞型 IIIE亞型	聖菲利柏氏症A型(Sanfilippo A) 聖菲利柏氏症B型(Sanfilippo B) 聖菲利柏氏症C型(Sanfilippo C) 聖菲利柏氏症D型(Sanfilippo D) 聖菲利柏氏症E型(Sanfilippo E)	體染色體隱性 遺傳	中重度
第四型 IVA亞型 IVB亞型	莫奎歐氏症A型(Morquio A) ~智力不受影響 莫奎歐氏症B型(Morquio B) ~智力不受影響	體染色體隱性 遺傳	中度
第五型	併入第一型IS亞型(Scheie)		
第六型	馬洛托 拉米氏症(Maroteaux-Lamy) ~智力不受影響	體染色體隱性 遺傳	輕度 中度
第七型	史萊氏症(Sly)	體染色體隱性 遺傳	中重度
第八型	(已取消)		
第九型	玻尿酸酶缺乏症 (Hyaluronidase deficiency) ~智力不受影響	體染色體隱性 遺傳	輕度

臨床症狀與確認診斷

由於黏多醣的堆積是個漸進的過程，因此罹病的孩子通常在剛出生時並無異樣，但隨著年齡的增長，逐漸囤積在體內的葡萄糖胺聚醣（黏多醣），會損及病童的外貌、行動能力、內臟器官及骨骼關節，造成面容毛髮粗糙、角

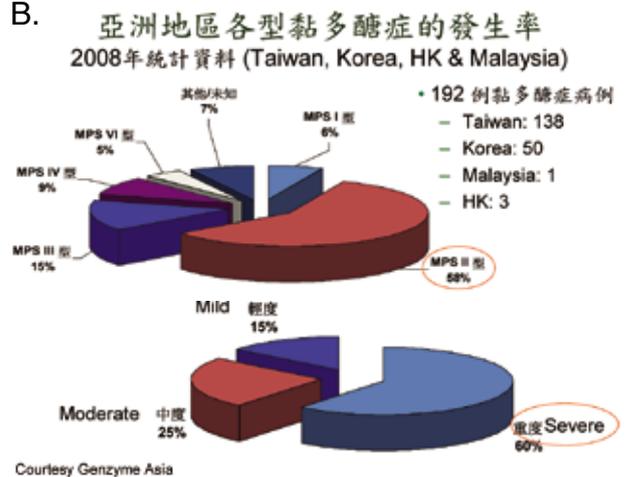
膜混濁（第二型例外）、智力受損（部分嚴重型病例）、語言障礙、心臟瓣膜病變、腹部突出、肚臍疝氣、脊椎變形、腕隧道症候群、手指彎曲浮腫僵硬、行動不便等症狀，以及視力、聽力障礙等現象（表二）；病人的呼吸道會逐漸變窄，同時其分泌物量多且稠，因此常

A.



*摘自Lin HY, Lin SP, et al. Am J Med Genet 2009; 149A:960-4

B.



圖一、台灣(A)及亞洲地區(B)黏多醣症各個型別所占比率

常併發睡眠呼吸障礙、中耳炎、支氣管炎或肺炎等狀況，不只是生活的品質受到相當大的影響，病人的壽命也較常人為短。嚴重型的孩子很少活過十五歲，不過輕型患者活過五十歲倒也不是問題，智能也完全不受影響。

黏多醣症的臨床診斷除了靠前述的症狀做參考之外，還需要藉著影像學檢查及特殊的生化學、分子生物學檢驗等技術來確認和分辨類型。典型黏多醣症病人的影像學檢查可以觀察到多發性骨骼異常及變形；尿液中會排出大量不正常的葡萄糖胺聚醣代謝產物，可以運用薄層色層分析法及二次元電泳法以定性及定量方式進行偵測，並可粗略區分不同異構物的堆積。進一步的判定則需使用血液中白血球或皮膚纖維母細胞的培養來測定特定的酵素活性；而基因診斷技術在台灣已被廣泛使用，經由基因缺陷的探索和辨認，其準確性幾乎可達100%，將之應用到產前診斷，可以協助黏

多醣症家庭生育正常的下一代，避免疾病的再發。

遺傳諮詢

除了第二型之外的各個黏多醣症亞型均屬體染色體隱性遺傳疾病，而第二型黏多醣症則以性聯隱性方式遺傳，遺傳諮詢的重點因此必須建立在正確的診斷上，以作為臨床諮詢服務的主要依據。第二型黏多醣症家族遺傳或新的突變所導致者約占各半，家族的遺傳分析及篩檢出可能的女性隱性帶因者，是諮詢工作的重要目標。由於罹病者幾乎皆為男性，而可能的帶因者均為女性，在父系社會的家庭中有引發衝突與糾紛的可能，因此在病情解說及預計進行家族成員篩檢時，必須十分小心；女性帶因者的檢測與確認僅能依賴分子生物學技術，亦需妥善安排適當的檢驗單位。對於屬於體染色體隱性遺傳的其他型別，其諮詢工作著重在

表二、黏多醣儲積症的臨床表徵

	MPS IH	MPS IH/S	MPS IS	MPS II (Severe)	MPS II (Mild)	MPS IIIA-D	MPS IVA	MPS IVB	MPS VI	MPS VII	MPS IX
智能發展障礙	+++	+/-	-	+++	-~ +/-	+++	-	+/-	-	+/-~++	-
生長發育遲緩	+++	+/-~+	+/-	++	+/-~+	+/-	+++	++	++	--~++	+~++
水腦	+++	+/-	+/-	+	-	+	+/-	-	+/-	--~+/-	-
面貌異常	+++	++	+	++	+	+/-~+	+	+	++	+/-~+	+/-~+
角膜混濁	+++	++	+	--~+/-	-	+	++	+	++	--~+/-	+/-
聽力缺損	++	+/-	+/-	+++	+~++	++	++	-	+/-~+	+	?
多發性骨變性	+++	+~++	+	++	+~++	+	+++	+	+++	+/-~++	+/-
關節攣縮	+++	++	+/-~++	++	+	+	++	+	++	--~+/-	--~+/-
心臟症狀	++	+/-	+/-	+~++	+/-~+	+/-	+	?	++	?	?
肝臟腫大	+++	+	+	++	+~++	+~++	+/-	+/-	+++	+	?
疝氣	+++	+	+	+++	+~++	+	+/-	+/-	+	+	?
其他臨床表徵	安靜無語			躁動不安、皮膚丘疹樣突起		過動、注意力不集中	關節鬆弛、瑣瑯質薄				關節周圍軟組織出現小腫塊
發病年齡	四~十八個月	≥一歲~兩歲	五歲~青春期中	一歲前~二歲	大於兩歲	大於兩歲	大於一歲	大於四歲	大於兩歲	小於一歲~青春期中	?
尿中所排之GAGs	DS, HS	DS, HS	DS, HS	DS, HS	DS, HS	HS	KS, C6-S	KS	DS,有時還有C-4-S	DS, HS, C4-, 6-S	Hyaluronan

※病情嚴重程度：- ~ +++。

疾病特性及照顧方法的說明、患者兄弟姊妹的詳細檢查等事項，以確定有無其他家中成員罹病，並應探詢父母未來是否有再生育的打算，協助安排必要的產前遺傳診斷。

產前遺傳診斷不管是哪一型的黏多醣症，主要均賴羊膜腔穿刺術，於妊娠16-20周時採得羊水檢體，以進行生化遺傳學檢驗。羊水標本的上清液可做黏多醣定性、定量分析及二次元電泳分析，通常即能得到初步的實驗數據，再輔以羊水細胞培養後所做之定量酵素活性分析，便可獲致可靠的結果，提供為產前確認診斷的方法，此一診斷流程在國內已實際應用於

各型黏多醣症的產前遺傳診斷。基因型的分析與確認有助於精確、有效率的診斷和諮詢，而絨毛膜取樣術亦可在妊娠較早期時取得檢體進行檢測。胚胎植入前遺傳診斷(PGD)技術漸趨成熟，可於具經驗與診斷能力的醫學中心，經過完整的遺傳諮詢與基因型認定後

進行確診及植入無基因異常之胚胎，以及術後之特殊醫療照護。

治療與展望

在十一、二年以前黏多醣症並無有效的療法，除了症狀緩解、復健治療及心理支持之

外，骨髓移植是僅有的治療選項，雖然可以帶給部分患者一絲的治癒希望，但因其代價高昂，尋求適當的捐髓者相當不易，且需愈早診斷愈早移植，尤其於兩歲以前進行移植者療效較佳；就醫界的經驗，一般認為骨髓移植對第一型及第六型的患者較具療效，但是萬一移植失敗，患童將會性命不保³⁻⁵。

自2001年起已有文獻報告針對第一型病人施以重組型人類 α -L-iduronidase 的酵素替代療法(enzyme replacement therapy, ERT)，對於病情改善確有幫助。酵素替代治療的相關研發工作進展神速，目前第一型、第二型輕型及第六型患者的酵素替代療法已核准上市，嚴謹的人體試驗報告顯示其療效甚佳，且無太大副作用；第四A型及第三型酵素替代療法也在積極研發當中，四A型的ERT目前已進入第三期人體試驗階段。在台灣方面，跨院際合作的治療成果顯現黏多醣症的酵素替代療法改善了病患的運動耐力、行動能力、關節功能、肺功能及阻塞性睡眠窒息(OSAS)，減少尿液GAG排放量，並有可接受的安全性⁶⁻⁸。基因治療雖仍在研究中，卻是眾望所繫，可望將來能為黏多醣症患者帶來一線生機。

就黏多醣症病患的照護而言，家長和醫護人員能做的便是，盡心盡力地照顧罹病的孩子，針對病情的需要，給予藥物、復健或進行必要的手術，以舒緩種種不適的症狀，讓孩子在有限的生命中能有較好的生活品質。看顧黏多醣症的病童絕對不是一件容易的事，然而卻有許多家長掙脫世俗的枷鎖，全心全意接納、照顧罹病的孩子，無怨無悔，著實令人有著深

深的感動。1996年2月間國內報紙等媒體上披露的一位第二型黏多醣症病童周道的故事，他與家人對抗頑疾的事蹟，更是勇敢堅毅的典型，令人聞之動容⁹。周道的父母陪伴孩子走過十三年多的艱辛歲月，也經歷過英國先進的醫療照顧與病友協會全力的幫助，內心感受深刻，發願要在國內籌組黏多醣症家庭聯誼會及協會，凝聚國內所有的黏多醣症家庭，成為一個同舟共濟的大家庭，互相扶持與鼓勵，為孩子的醫療、教育以及安養等特殊需求而努力。這個目標的實現，並不因周道的去世而有所停滯，「台灣黏多醣症協會」成立於1997年5月3日，這是國內黏多醣症病患照護的重要里程碑¹⁰。

在醫療及研究方面，馬偕紀念醫院於2002年以人道救援治療(compassionate use)的方式引進Aldurazyme進行國內首例黏多醣症(第一型)的酵素補充治療。2003年林炫沛醫師兩度陪伴第六型黏多醣症病童遠赴英國皇家曼徹斯特兒童醫院(Royal Manchester Children's Hospital)接受評估，爭取國際藥物人體試驗計畫參與的機會，終獲成功，之後並促成第六型黏多醣症治療藥物Naglazyme引進台灣，以及後來得到健保給付，造福全台僅存的十例病人。2007年馬偕紀念醫院受台灣人類遺傳學會委託執行國際第二型黏多醣症自然病史研究計畫(Hunter Outcome Survey, HOS)，並成為HOS計畫亞太區代表。2009年成功爭取成為亞洲唯一的第四A型黏多醣症國際自然病史研究計畫(MOR-001，此為人體藥物試驗計畫的前驅計畫)的執行中心。2010年馬偕紀念醫院進一步獲選為第四A型黏多醣症藥物人體試

驗計畫第三期 (MOR-004, MOR-005) 在亞洲的執行中心；2012年3月兩例第四型小病人在極嚴謹的臨床評估與醫學倫理的考量之後，在家長同意和陪伴下，遠赴美國參與了五歲以下第四型黏多醣症藥物國際人體試驗計畫第二期 (MOR-007) 的試驗性治療。

罕見疾病的醫療照護與研究工作需要跨科甚而跨領域的合作才能成事，台灣醫界近十多年來的努力，成果頗豐^{6-8, 11-16}。現階段我們希望能讓社會大眾更加了解黏多醣症，並且不吝於給予必要的支持與協助，進一步則要結合醫界力量繼續推動黏多醣症的研究工作，為追求疾病的根本解決之道而努力。

參考文獻

1. Chuang CK, Lin SP: Neurochemical changes and therapeutical approaches in mucopolysaccharidoses. In: Surendran S, Aschner M, Bhatnagar M (eds) Neurochemistry of metabolic diseases—lysosomal storage diseases, phenylketouria and Canavan disease. 2007. Transworld Research Network, Kerala, pp 1–20.
2. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:960-4.
3. 林翔宇、林炫沛：代謝性疾病；李宏昌及彭純芝主編，簡明小兒科學（第10單元），第五版。Elsevier Taiwan LLC，2008.
4. 林炫沛：認識小兒先天性疾病，初版。台北：華成圖書，2002。
5. 李明亮主編：代謝性疾病---台灣經驗，初版。台北：合記圖書出版社，2004。
6. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Mucopolysaccharidosis I under enzyme replacement therapy with laronidase-A mortality case with autopsy report. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 1146-8.
7. Lin HY, Chen MR, Chuang CK, et al: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI-experience in Taiwan. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:241.
8. Lin HY, Chen MR, Chen CP, et al: Polysomnographic Characteristics in Patients with Mucopolysaccharidoses. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 1205-12.
9. 蔡瓊瑋：當我們黏在一起，初版。台北：聯經，2006。
10. 社團法人中華民國台灣黏多醣症協會官方網站。http://www.mpsociety.org.tw/index.asp (2012.8.10)
11. Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, et al: Detection of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clin Chim Acta*. 2006; 369(1): 29-34.
12. Lee-Chen GJ, Lin SP, Chen IS, et al:

- Mucopolysaccharidosis type I: Identification and characterization of mutations affecting alpha-L-iduronidase activity. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101(6): 425-8.
13. Lin WD, Lin SP, Wang CH, et al: Genetic analysis of mucopolysaccharidosis type VI in Taiwanese patients. *Clin Chim Acta.* 2008; 394(1-2): 89-93.
 14. de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH, et al: Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Apr 23;7(1):22.
 15. Chang JH, Lin SP, Lin SC, et al: Expression studies of mutations underlying Taiwanese Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Hum Genet.* 2005 Feb;116(3):160-6.
 16. Hwu WL, Okuyama T, But WM, et al: Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012 Jul 20. [Epub ahead of print] 

