

基因銘記異常疾病：以普瑞德-威利氏症候群(小胖威利)為例

台北馬偕紀念醫院 小兒遺傳科 林翔宇 林炫沛

長久以來我們對於人類遺傳基因的作用機轉仍存有牢不可破的觀念，認為位在同源染色體上的對偶基因具有同等的重要性，且協同一致地表現同樣的功能；會引發疾病的基因變異，無論其位於體染色體、性染色體或粒線體，是以隱性、顯性或共同顯性方式遺傳，均必須具備基因序列之改變，進而導致基因產物的結構缺陷、產量不足或功能降低，才會因此造成疾病。然而新近的觀察及研究結果顯示，人類的許多性狀或疾病，因個別基因的來源不同（源自父親，或源自母親），而有相當顯著的差異。這種因親源（parent of origin）之不同而導致的臨床差異，稱作基因銘記作用（genomic imprinting），屬於新興的表觀遺傳學（epigenetics）所探討的非DNA序列直接表現的諸種現象之一¹。

目前已知的基因銘記異常疾病當中，普瑞德-威利氏症候群 (Prader-Willi syndrome，簡稱PWS)和Angelman syndrome分別源自染色體15q11-q13區段的父源性（以SNRPN基因為代表）或母源性（以UBE3A基因為代表）銘記基因的功能喪失，是兩個最著名的例子。其他如Beckwith-Wiedemann syndrome、Silver-Russell syndrome，以及某些情感性精神疾病（如major affective disorder 1, MAFD1），或某些特定基因如IGF2、PEG2、MEST等，均被發現有基因銘記現象，而其不同親源性的染色體區段或對偶基因的功能喪失，或是受到干擾，乃是導致臨床變化的主因。最近幾年陸續有論文報告指出，單一精子卵質內顯微注射（ICSI）或其他的人工生殖科技（ART）很可能與部分基因銘記異常疾病的產生有關聯，值

得大家的密切注意¹。

PWS簡介

普瑞德-威利氏症候群，俗稱「小胖威利」，是一種複雜的神經、行為及內分泌系統疾病。十九世紀的英國大文豪狄更斯（Charles Dickens, 1812~1870）曾在其著作中描述一位嗜睡的胖男孩，其症狀包括嗜吃、嗜睡、肥胖等症狀，應為此症見諸文獻之首例。而較完整的醫學論述應為Prader、Willi及Labhart三位瑞士醫師於1956年所報導的一群小孩，具有肥胖、身材矮小、隱睾症或陰莖短小、發育遲緩及出生後低張力等特殊表徵²。

此症是一種主因父源性第15對染色體長臂近端(位置15q11-q13)出現缺陷所導致的疾病，其致病成因可分為：（1）病患源自於父親的第15號染色體之15q11-q13部位具有小片段缺失（microdeletion），約佔70%至75%；（2）病患的第15對染色體皆源自於母親（單親源二倍體：uniparental disomy, UPD），亦即喪失了父源性第15對染色體，約佔20%至25%；（3）病患源自父親的第15號染色體上之基因銘記作用控制中心（imprinting center, IC）發生突變，約佔2%至5%。由於病患罹病的成因不同，因此該疾病的再發率也有所差異。若病患是屬於上述之第（1）、（2）型時，下一胎再發生機率約小於1%；若是屬於第（3）型的病患，則下一胎再發生的機率則高達50%³。

此症盛行率約為一至二萬分之一。患者在嬰兒期的臨床表徵與眾所周知的小胖威利有很大的差異；嬰兒期常見的表現為肌肉張力低

下、餵食困難、哭聲微弱及生長遲滯，常需鼻胃管餵食；但在6個月至6歲間（平均約為1~2歲），肌張力逐漸改善時，食慾便開始大增，很快就造成肥胖，加上活動力不佳，脂肪常累積於下腹部，臀部及大腿側，日後往往併發糖尿病或心臟血管疾病。病童外觀可見杏眼、前額窄、雙側嘴角下垂的嘴型、小手、小腳，及皮膚、毛髮顏色較淡。由於性腺機能不足造成男童陰莖短小、陰囊發育不良及隱睪症，女童則造成大陰唇及陰蒂發育不良。成年男性患者均有不孕的現象，女性患者則有生育障礙。智能發展方面，通常有輕中度智障，智商約在30-110之間。患者在幼兒期常顯得快樂及好脾氣，但在孩童後期偶而可見頑固及暴怒等情緒性反應。到了青春期的時候，會出現第二性徵不足及行為異常(例如：脾氣暴燥、低挫折忍受度及嗜食)²⁻⁵。

PWS的臨床診斷依據

普瑞德-威利氏症候群的診斷有賴臨床的懷疑，佐以實驗室檢查來確診。其臨床診斷，可依 Holm及Cassidy等人於1993年所提出的診斷標準^{6,7}：

(一)主要條件(每項計1分)

1. 新生兒及嬰兒期中樞性低張力
2. 嬰兒期餵食困難及發育不良
3. 12個月大後(6歲前)，體重快速或過度增加；中心性肥胖
4. 臉部表徵(杏眼、窄額、小嘴及嘴角下垂)
5. 性腺機能低下或外生殖器發育不良
6. 發展遲緩(<6歲)；學習障礙

7. 嗜食

8. 染色體15q11-q13缺失或基因異常

(二)次要條件(每項記0.5分)

1. 胎動少或嬰兒期哭聲弱
2. 行為異常
3. 睡眠障礙
4. 身材矮小
5. 膚(髮)色淡
6. 手腳小
7. 眼睛異常(內斜視)
8. 唾液黏稠
9. 發(構)音異常
10. 喜好戳刺自己皮膚

(三)支持條件(不計分)

1. 高疼痛閾值
2. 體溫不穩定或體溫調節功能較不好
3. 骨質疏鬆

PWS的實驗室診斷

常用的實驗室檢查有：

- (一)高解析度染色體分析(high resolution chromosomal analysis)：可偵測染色體區域15q11-q13的缺失(deletion)，大約可診斷70%的PWS個案。
- (二)螢光原位雜交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)：利用位於15q11-q13的探針(例如：SNRPN基因)，可以偵測出小片段缺失。
- (三)甲基化分析(methylation analysis)：藉由父源及母源染色體上與PWS有關的基因

(例如：SNRPN gene)，其核苷酸甲基化的不同，以PCR或Southern氏浸漬法來診斷。此種方法可診斷因為染色體基因缺失(deletion)或單親源二倍體(UPD)所造成的PWS，缺點是無法區分此二者。

SNRPN基因位於造成PWS的最小缺失區域上。臨床上，因為「銘記現象」，正常人只有父源染色體15q11- q13上的SNRPN基因會被表現出來，而同段的母源染色體上的SNRPN基因則因被甲基化故無基因功能之表現。如果父源染色體上的這個基因有缺陷，就可能表現出PWS的各種臨床症狀。故可藉此基因為探針，以FISH或甲基化特異性聚合酶鏈鎖反應(methylation-specific PCR)來診斷PWS^{8,9}。

PWS治療照顧的台灣經驗

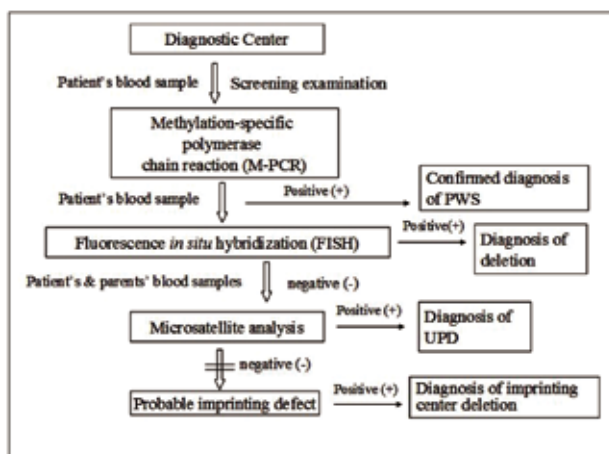
在治療方面，PWS於嬰兒期常見呼吸及餵食問題，故此階段的治療著重呼吸照護及營養支持(例如：鼻胃管灌食，甚或進行胃造瘻手術以助餵食)。在兒童期以後，由於病理性肥胖會造成生命期縮短，所以體重的控制特別重要。此時應由減少熱量的攝取著手，居家應限制病童食物的取得，並需加入行為治療及復健治療，以加強體重控制的效果。由於患者通常有輕中度智障，故應接受早期療育及特殊教育，以提升其智能表現。

偶爾一部分病人在兒童期會發生糖尿病，血中胰島素增高，以及生長激素下降；另外部分病人則因腦下垂體功能低下，造成體內性荷爾蒙缺乏。對於男童，早期施以短時間的睪固酮治療可使陰莖成長至正常大小；於青春期的時候，亦應考慮給予男性病人睪固酮的補充治療，以

促進其第二性徵的發育，以及調節新陳代謝機能。生長激素目前已被證實可改善病童的生長及抑制肥胖，在一系列的研究發現生長速率有明顯增加，而體脂肪則明顯減少，肌耐力及呼吸功能亦獲得改善。

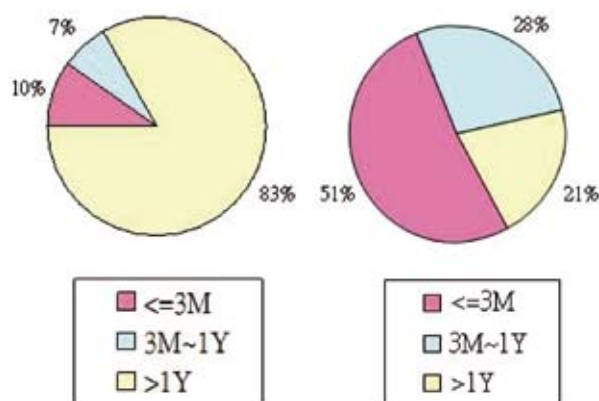
臨床上，新生兒若有肌肉張力低下，活動力差，胃口不佳及吸吮力不良，即應懷疑此症。鑑別診斷應包括新生兒窒息症候群，先天性神經肌肉病變等，有賴進一步追蹤檢查³⁻⁵。

我們近年來整合國內八家醫學中心的小兒遺傳與內分泌的醫療研究團隊，發表了多篇關於PWS的診斷、照護與治療的台灣經驗，並刊登於知名的國際醫學期刊¹⁰⁻¹⁴。其中，包括自1980年一月至2005年六月的一項回溯式研究¹⁰。共收集了70個PWS的病例個案，其中包括39位男性及31位女性，年齡自1個月大至23歲。平均出生體重為 2588 ± 552 公克。肥胖者(身體質量指數 > 第95百分位)佔54.7%，而六歲以上者更達73.3%。骨齡延遲超過兩年者佔27.5%，生長激素缺乏者佔60%。我國在2000年通過「罕見疾病防治及藥物法」，同時對於臨床上疑似PWS的個案開始進行三階段的篩檢計畫(圖一)，使得此疾病的早期診斷有了很大的進步，也改善了此類患者的治療及預後狀況。我們發現在1999年之前大多數PWS病童(83%)在確定診斷時已超過一歲，而在2000年之後的PWS病童有51%在三個月大前即已確定診斷(圖二)。所有患者均有新生兒時期肌肉張力低下、餵食困難及胎動減少的臨床表現，93%性腺功能低下。其他症狀包括：76%在出生12個月後體重快速增加，73%有特殊面貌



圖一、國內對於臨床上疑似PWS的個案所進行的三階段篩檢計畫¹⁰。

特徵，91%發展遲緩，73%有暴食現象，66%有行為異常，81%睡眠異常，53%身材矮小，81%膚色較淡，81%手掌及腳掌較小，29%視力異常，64%唾液黏稠，57%構音異常，54%會經常性搔抓皮膚。此外，2008年我們也發表了以生長激素治療台灣PWS病童的經驗¹³。我們回溯式分析46位過去曾接受或是正在接受生長激素治療(0.1國際單位/公斤/天，皮下注射)至少滿1年至3年的PWS病童(27位男性及19位女性；年齡範圍自1歲4個月至13歲7個月)的療效。我們發現在接受生長激素治療1年、2年及3年之後，病童平均身高的標準差分數有顯著的改善，分別自-1.24 進步至-0.31 ($p < 0.01$)，0.00 ($p < 0.001$)，以及-0.26 ($p < 0.001$)。平均身體質量指數的標準差分數在治療1年之後有顯著的減少，自1.93降至1.13 ($p < 0.05$)；然而此後即無顯著改變。平均Rohrer指數有顯著的減少，分別自224.2 減少至186.6 ($p < 0.001$)，178.9 ($p < 0.001$)，以及169.3 (p



圖二、台灣PWS病童的確定診斷年齡。左：1980-1999 (個案數為41)；右：2000-2005 (個案數為29)¹⁰。

<0.001)。此研究顯示：生長激素治療對於PWS病童的身高增加及身體組成改善方面是有助益的。

PWS的國際交流

在PWS的醫療照護與研究方面，我們亦積極參與國際性病友團體組織，以進行經驗交流與學術合作。在國外20多年前已開始成立PWS病友團體，並且發展成為相當具有規模的國際性組織：國際普瑞德-威利氏症候群組織(International Prader-Willi Syndrome Organization，以下簡稱IPWSO)，它是一個專門為此罕見疾病所組成的非營利組織，至今全世界已有81個會員國組織參與，我國亦為其中之一員，此組織由世界各地研究PWS的專業醫師、鑽研此病症領域的學者專家、從事醫療照護者及病患家長組合而成。2002年林炫沛醫師獲推薦赴義大利參加IPWSO的特別會議，代表台灣發聲，並於2004年當選為國際理事會

理事及亞洲區顧問，2007年連任理事兼任副主席，同時擊敗強勁對手英國，為台灣爭取到2010年PWS國際學術大會（每三年舉辦一次）的主辦權，又因對亞洲地區IPWSO事務的努力付出多次獲頒榮譽獎座，2009年林醫師繼任此國際組織理事會主席。2010年第7屆國際PWS年會首次在台灣舉辦，會議中除醫學研究性質與專業照護者的研討會外，此領域的國際知名學者專家在最後壓軸全體參與的大會上，亦以淺顯易懂的方式，傳達醫療專業會議的內容，使病友家長及照顧者同步深入了解國際最新訊息，並激發醫學研究者、醫療照顧者與被照顧者間，直接的面對面協商懇談與腦力激盪，共同追求PWS更優質的照顧品質。此項會議提供了國內外罕見疾病治療界人士，齊聚研討最新醫療研究成果及專業照顧訊息的機會，並達到國際交流之目的。對於國內遺傳醫學、基因研發、病理診斷、防治和治療診斷、醫護、社工人員及身心障礙者長期照護管理等專業領域，亦提供了絕佳的交流學習機會，成果頗為豐碩¹⁵。

參考文獻

1. Robertson KD: DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6:597-610.
2. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956; 86: 1260-1.
3. 財團法人罕見疾病基金會官方網站：<http://www.tfrd.org.tw> (2013.7.10)
4. 林翊宇、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.
5. 林炫沛：認識小兒先天性疾病，初版。台北：華成圖書，2002。
6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993; 91: 398-402.
7. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, et al: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: e92 .
8. Hou A, Lin SP, Ho SY, et al: Genetic studies of Prader-Willi patients provide evidence for conservation of genomic architecture in proximal chromosome 15q. *Ann Hum Genet.* 2011; 75: 211-21.
9. Hung CC, Chen CP, Lin SP, et al: Quantitative assay of deletion or duplication genotype by capillary electrophoresis system: Application in Prader-Willi syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chem.* 2006; 52: 2203-10.
10. Lin HY, Lin SP, Yen JL, et al: Prader-Willi syndrome in Taiwan. *Pediatr Int.* 2007;49:375-9.
11. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Genotype and phenotype in patients with Prader-Willi syndrome in Taiwan. *Acta Paediatr.* 2007;

- 96: 902-5.
12. Lin HY, Lin SP, Lin CC, et al: Polysomnographic characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 881-7.
 13. Lin HY, Lin SP, Tsai LP, et al: Effects of growth hormone treatment on height, weight, and obesity in Taiwanese patients with Prader-Willi syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71: 305-9.
 14. Lin HY, Chen MR, Chuang CK, et al: Assessment of Body Composition with Bioelectrical Impedance Analysis in Prader-Willi Syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110: 719-23.
 15. International Prader-Willi Syndrome Organization (IPWSO) official website: <http://www.ipwso.org> (2013.7.10) 🇹🇼

