

基因銘記作用與兒童疾病

馬偕紀念醫院 小兒遺傳科 林翔宇 林炫沛

人類的疾病複雜而多樣，對於各種疾病致病原因的追查與防範措施的研發，是許多科學家念茲在茲的要務。基因銘記作用是指只有來自特定親代的基因得以表達，而不遵從孟德爾定律依靠單親傳遞某些遺傳學性狀的現象。長久以來我們對於人類遺傳基因作用機轉的認知為：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；而會引發疾病的變異基因，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），而有著相當顯著的差異。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），是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^{1,2}。表觀遺傳學是研究在沒有細胞核DNA序列改變的情況時，基因功能的可逆的、可遺傳的改變。這些改變包括DNA甲基化（methylation）、組織蛋白修飾（histone modification）與RNA干擾等，也指生物發育過程中包含的程序的研究³。目前已約有150個銘記基因（imprinted genes）經研究證實存在於老鼠體內，而其中約半數的銘記基因已在人體內發現²。

DNA甲基化為DNA化學修飾的一種形式，是指在不改變DNA序列的前提下，改變遺傳的表現，為表觀遺傳機制的一部分。

DNA甲基化過程會使甲基添加到DNA分子上，例如在胞嘧啶環的5'碳上，進而使基因沉默化而失去功能。研究顯示表觀遺傳機制的調控在銘記異常疾病的基因表現上扮演著重要角色，而DNA甲基化的程度與銘記異常疾病的活性高度相關^{1,2}。

基因銘記現象在胚胎早期的發育、胎盤大小、胎兒生長、嬰兒生長調節與行為、以及智能發展的過程中，占有相當重要的角色。因此當基因銘記作用消失、遭到抑制或破壞時，便會影響這些過程，進而產生許多先天性疾病。近期的研究顯示，基因銘記作用異常亦可能與老化、肥胖、糖尿病、以及癌症的產生有關⁴。目前已知的兒童基因銘記異常疾病包括普瑞德-威利氏症候群（Prader-Willi syndrome，簡稱PWS）⁵和安裘曼氏症候群（Angelman syndrome），分別源自染色體15q11-q13區段的父源性（以SNRPN基因为代表）或母源性（以UBE3A基因为代表）銘記基因的功能喪失，是兩個最著名的例子。其他如貝克威斯-韋德曼氏症候群（Beckwith-Wiedemann syndrome，簡稱BWS）、西弗-羅素氏症候群（Silver-Russell syndrome，簡稱SRS），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，或受到干擾，是導致臨床變化的主因¹⁻⁸。以下將分別介紹貝克威斯-韋德曼氏症候群與西弗-羅素氏症候群的致病機轉、臨床表現、診斷方式與治療照護。

貝克威斯-韋德曼氏症候群簡介

貝克威斯-韋德曼氏症候群是一種先天性過度生長的疾病，通常患者在出生時的身型即較一般嬰兒為大，在出生後則可能發生新生兒低血糖，並伴隨有巨舌、內臟腫大、半邊肥大等臨床表徵，此外在耳朵上可能出現特殊的摺痕與小凹陷。此疾病的成因是因為染色體11p15.5位置上的基因缺陷，進而導致基因銘記機制發生異常而致病。與BWS相關的銘記基因包括源自父親的IGF2、KCNQ10T1(又稱LIT1)基因與源自母親的H19、CDKN1C、KCNQ1(KvLQT1)基因。由於此區域的基因調控細胞週期及腫瘤抑制因子，因而會造成細胞生長異常。約55-70%的患者為LIT1基因低度甲基化(hypomethylation)或H19基因過度甲基化(hypermethylation)。15-20%為兩條11號染色體皆源自於父親(paternal uniparental disomy; patUPD11)，約5%的患者為CDKN1C基因發生突變，少於1%屬於染色體變異所致。大多數的BWS患者並無家族史，但若是CDKN1C基因發生變異，則下一代的罹病率可能會高於50%。若有家族史者且已找到基因突變點，則可作為產前診斷的參考；若找不到基因突變點，可在懷孕16週時，檢驗孕婦的胎兒球蛋白（AFP）血液濃度或在懷孕19-20週及25-32週時進行超音波檢查，以評估胎兒的生長速度與腹部器官的發展等^{6,9-11}。

此疾病的整體發生率約為1/13,700個活產數。據統計，在經人工生殖技術(*in vitro* fertilization)出生的新生兒中，似乎有較高的發生機率¹¹。診斷上主要依患者的臨床表徵而

定；臨床表現相當多樣，以下所列為主要及次要的表徵。一般而言，當個案符合三項主要表徵，或兩項主要表徵與一項以上的次要表徵，即符合BWS的臨床診斷。同樣是BWS患者，其顯現的病徵未必會完全相同，亦即在患者身上可能會有一項或全部下列的症狀出現^{9,10}。

主要表徵：

- 家族案例；至少有一位家族成員符合BWS的臨床診斷
- 過度生長(macrosomia)；身高體重>第90百分位的生長曲線
- 耳垂摺痕/耳廓上的小凹陷
- 巨舌(macroglossia)
- 脍膨出(omphalocele)/疝氣
- 腹部臟器腫大；可能為肝、脾、胰、腎及腎上腺
- 胚胎腫瘤；以發生於腎臟的威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)最為常見，其次為發生於肝臟的肝母細胞瘤(hepatoblastoma)
- 半邊肥大(hemihypertrophy)；單側或部分的身體或肢體生長過速
- 腎上腺巨細胞症(adrenal cytomegaly)
- 腎臟異常；可能有結構性異常、腎臟腫大與腎結石
- 頸裂(較少見)

次要表徵：

- 羊水過多(polyhydramnios)
- 早產(prematurity)
- 新生兒低血糖(neonatal hypoglycemia)

- 臉部鮮紅斑痣(facial nevus flammeus)
- 血管瘤(hemangioma)
- 特殊的臉部特徵
- 腹直肌分離(diastasis recti)
- 骨齡超前(advanced bone age)
- 心臟異常(較少見)

此疾病多以症狀治療為主。新生兒低血糖需增加餵食頻率或服用藥物改善；巨舌可透過外科手術或語言治療改善。若有半邊肥大的問題，導致雙腳長短不一，可由復健師的協助製作適當輔具；在胚胎瘤方面，需定期檢驗血液中胎兒球蛋白的濃度，以作為肝母細胞瘤的輔助診斷或追蹤；此外，因為BWS的患童在8歲之前有約7.5% 的機率罹患胚胎腫瘤，亦可透過定期的腹部超音波檢查以監測腫瘤。若患童出現威爾姆氏瘤，須接受腎臟切除手術，並視情況輔以化學治療或放射線治療。BWS的症狀因人而異，一般而言，早期發現可早期治療⁶⁻¹⁰。

西弗-羅素氏症候群簡介

西弗-羅素氏症候群是一種罕見的先天性疾病，於1953年及1954年分別由Silver醫師及Russell醫師所報告。患者通常合併出生體重較輕、身材矮小、三角形的臉、左右肢體長短不一致與生長緩慢。其致病原因並不單純，約有10%的患者導因於第7對染色體的母源單親二倍體(maternal uniparental disomy; matUPD7)，40-60%為第11對染色體上H19基因低度甲基化，另有少部分的患者於染色體17q25有重組的現象，染色體15q26.3或22q11.2位置的微小

缺失(microdeletion)也曾被報導過。此疾病絕大多數屬於偶發案例，無任何的家族史。此症的發生率約為1/3,000～1/100,000，且男女的發生機率相同^{6-8,12-14}。

Price醫師於1999年建議將下列特徵列為診斷此症的標準¹²：

- (1) 子宮內生長遲緩、出生時的體重比平均值低於兩個標準差
- (2) 出生後成長的體重與身高比平均值低於兩個標準差
- (3) 成比例的身材矮小，骨齡發展遲緩
- (4) 頭圍正常，但由於身材小，所以頭顯得很大。常有偽水腦的現象(pseudohydrocephalus)
- (5) 典型的臉部特徵：如寬凸的前額、小且三角形的臉、鼻樑突出、嘴角下垂及下巴較小
- (6) 身體左右不對稱以及四肢長度左右不對稱
- (7) 其他有助於診斷的特徵，例如：小指較短並向內側彎曲、併指、咖啡牛奶斑、兩手臂長度較身高短

這些特徵在新生兒或是兒童身上較容易觀察到，在成人身上反而不易察覺。除臨床症狀外，以下的檢驗結果亦可作為診斷之參考依據。

- (1) 放射線骨骼檢查：約有80%患者的小指第二指節較小，且骨齡發展較慢。
- (2) 分子醫學以及細胞遺傳學檢驗¹²⁻¹⁴。

此疾病目前無根本治療的方法，多採取症狀治療為主。肢體長短，在差距不大的情況下，可請復健師協助訂製適當的輔助鞋，同時

避免不良的姿勢影響其他部位的骨骼生長；若雙腿差距過大，可經骨科手術進行治療。在生長部分，家長需注意患者的生長速率與營養狀況，照會小兒腸胃科醫師或營養師以進行計算卡路里的攝取，應有營養估算以提供理想的生長熱量。當患者無法經口進食或發生嚴重的生長遲緩時，需考慮以鼻胃管或胃造口術的進食方式來維持生長。若於兩歲時生長未能趕上標準，可考慮給予生長激素治療（目前健保僅給付經檢查後生長激素缺乏的個案），但無法改善肢體長短不均的現象或達到一般人的身高。對於發展遲緩部分，可於評估後接受早期療育、物理治療，職能治療以及語言治療。患者在孩童時期的身材較為纖弱，青春期後會逐漸改善，但成人後仍較一般人矮小，可能會對自我的身體形象感到自信心低落，家長或學校老師適當的輔導及鼓勵有助於其身心發展。在家長的細心照顧下，其預後頗佳，仍可擁有健康的人生^{6,15}。

參考文獻

- Robertson KD: DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 597-610.
- Peters J: The role of genomic imprinting in biology and disease: an expanding view. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 517-30.
- Rodenhiser D, Mann M: Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174: 341-8.
- 林炫沛：基因印記與人類疾病。生物醫學。2008; 1(3): 311-3.
- 林翔宇、林炫沛：基因銘記異常疾病：以普瑞德-威利氏症候群(小胖威利)為例。台北市醫師公會會刊，2013; 57(9): 22-7.
- 財團法人罕見疾病基金會官方網站：<http://www.tfrd.org.tw> (2014.8.1)
- 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。
- 林炫沛：認識小兒先天性疾病，初版。台北：華成圖書，2002。
- Weksberg R, Shuman C, Smith AC: Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 12-23.
- Ibrahim A, Kirby G, Hardy C, et al: Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics* 2014; 6: 11.
- Chen CP, Su YN, Chen SU, et al: Prenatal diagnosis of hypomethylation at KvDMR1 and Beckwith-Wiedemann syndrome in a pregnancy conceived by intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization and embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53: 90-4.
- Price SM, Stanhope R, Garrett C, et al: The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-42.

13. Lin SY, Lee CN, Hung CC, et al: Epigenetic profiling of the H19 differentially methylated region and comprehensive whole genome array-based analysis in Silver-Russell syndrome. Am J Med Genet A 2010; 152: 2521-8.
14. Li CF, Lin HY, Liu HC, et al: Hepatomegaly and Hyperammonemia in a Girl with Silver-Russell Syndrome caused by Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 7. Am J Med Genet A 2014; 164: 2114-7.
15. Weng HJ, Niu DM, Turale S, et al: Family caregiver distress with children having rare genetic disorders: a qualitative study involving Russell-Silver Syndrome in Taiwan. J Clin Nurs 2012; 21: 160-9. 