

台灣黏多醣症新生兒篩檢的現況

黃宥芯¹ 林炫沛^{1,2}

¹ 馬偕紀念醫院罕見疾病中心，台北，台灣

² 馬偕紀念醫院小兒遺傳科，台北，台灣

壹、何謂黏多醣症

黏多醣症全名為黏多醣儲積症 (mucopolysaccharidoses, 簡稱為 MPS)，是一項罕見之先天性黏多醣代謝異常的遺傳性疾病，因製造黏多醣水解酵素的基因缺陷，導致疾病所需要的酵素酶產生減少或活性缺乏，體內中代謝產物黏多醣體 (glycosaminoglycan, GAG) 無法正常分解而堆積在細胞內的溶酶體 (Lysosome) 內，進而使黏多醣體堆積於皮膚、毛髮、角膜、骨骼、關節、韌帶、內臟、呼吸道等各處，最後造成全身性器官病變的發生。目前至少有六種以上的異構物，常見為硫酸軟骨素 (chondroitin sulfate; CS) 外，硫酸皮膚素 (dermatan sulfate; DS)、硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate; HS) 以及 (或) 硫酸角質素 (Keratan sulfate; KS) 等存在於體內組織，因此，當黏多醣特定基因產生變異致使體內特定酵素的運作功能不彰時，過多黏多醣體堆積於溶酶體中，故而黏多醣症又歸類於溶酶體疾病 (Lysosomal Storage Disease)

貳、黏多醣症新生兒篩檢

「新生兒篩檢」的正式名稱為「新生兒先天性代謝異常疾病篩檢」。是在新生兒在出生滿 48 小時且餵奶滿 24 小時即採足跟血檢查，其主要用意是可以幫助孩子早期發現先天性代謝異常疾病，早期接受治療，以減少疾病造成身體或智能上的損害。由於有些先天性疾病初期並無症狀，卻很容易因此而錯過治療時機，然而當出現出症狀時，智力及發育可能早已受到影響，此時再介入治療也許就太晚了。所以「新生兒篩檢」最主要的目的是找出這些先天性、可治療的病患，在症狀尚未出現以前，也就是治療黃金期內，給予積極治療，以獲得最好的控制，讓寶寶可以和正常人一樣生活。當新生兒篩檢檢驗結果出現「疑陽性」時，原出生醫院會先通知新生兒返院採足跟血複檢，大部分的家長多會緊張、擔心及害怕，此時必須做的就是盡快讓新生兒回原出生醫院接受足跟血複檢，暫時先不用太擔心，主要是因為隨著新生兒的生理狀況及成熟度，是有一定比例的「偽陽性」。當特定疾病之確診醫院在收到新

通訊作者：林炫沛 醫師
電話：886-2-2543-3535
傳真：886-2-2523-2448
地址：10449 台北市中山區中山北路二段 92 號
E-mail：4535lin@gmail.com

生兒篩檢中心的疑似個案轉介之後，確診醫院之遺傳諮詢師一般會立即聯繫新生兒的父母，初步說明疾病之成因、治療方式及檢查方式等，並依據新生兒篩檢指數高低及新生兒表現症狀判斷，當緊急且幾乎是確定個案的，便會立即安排住院治療，以免延誤病情。

黏多醣症新生兒篩檢流程與一般傳統新生兒篩檢流程相同，也是在新生兒出生後的 48 小時會進行第一次篩檢，若新生兒指數呈疑陽性（亦即未達標準），一個月後再於原出生醫院進行第二次採檢，如果新生兒指數仍為陽性，遺傳諮詢師亦是聯繫統一窗口，會轉介特定確診醫院之遺傳科醫師作更進一步的確認檢查。當確認檢查結果診斷為黏多醣症寶寶後，遺傳科醫師會安排定期追蹤，給予支持性治療或酵素替代療法（Enzyme Replacement Therapy, ERT）或造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）供家屬參考。自 2015 年 9 月至 2017 年 3 月，衛生保健基金會新生兒篩檢中心與台北病理中心新生兒篩檢室開始進行黏多醣症第一型、黏多醣症第二型及黏多醣症第六型之新生兒篩檢，因特定酵素活性複檢結果未達標準，而進行轉介確診之疑似黏多醣症新生兒共有 72 名個案。經過完整且精密的遺傳特殊檢查後，目前共發現一名黏多醣第二型寶寶；三名黏多醣第一型寶寶；十九名寶寶檢驗結果良性狀況，排除為黏多醣症；仍有四十九名寶寶因檢驗結果尚無法判定疾病狀態，故尚需持續性的追蹤或家族成員的追蹤檢查。

當家長收到通知新生兒篩檢結果異常，需要轉介至確診醫院再做進一步檢查時，基本上可分為兩大類的情緒反應，一類是很擔心、緊張，自行收集疾病相關資訊，有時甚至會有錯誤認知以為寶寶已經是黏多醣症患者了。相對於大多數很緊張的父母，有少部分父母反而是抱持無所謂的態度，甚至失聯，此時確診醫院或新生兒篩檢中心必須立即轉介當地公共衛生護士或社政單位，前往做家庭訪視以了解是否有什麼困難，給予幫助，積極協助回診檢查或接受治療。

參、黏多醣症診斷流程與診斷方式

在黏多醣症新生兒篩檢正式全面推廣至所有的新生兒之前，黏多醣症患者的發現，主要是在臨床上發現臨床表徵或放射線影像檢查異常，進行特殊生化遺傳學檢查後，進而診斷黏多醣症。除了臨床的身體檢查評估及影像學檢查外，黏多醣症之實驗室診斷涵蓋血液及尿液兩大部分，分述如下：

NE J(+) 尿液黏多醣體 (GAG) 定量檢測：主要是採用甲基甲烯藍方法 (dimethylmethylene blue)，以尿液毫莫耳肌酐酸為基礎單位 (DMB /creatinine ratio)，年齡的因素可能會影響到檢查數值的高低；年紀小於 2 歲者其尿液肌酐酸濃度偏低，因此所測得的 DMB 比值相對偏高，隨者年紀的增長會逐漸下降。罹患黏多醣症的病患其尿液黏多醣的檢測值會增加，因此尿液黏多醣體定量檢測可做為初步診斷的參考。

(二) 尿液黏多醣體二次元電泳 (Two-dimensional electrophoresis, 2D-EP) 分析：主要是利用固定強度之電流使黏多醣體結構之成分分離，藉由黏多醣體不同組成成份的圖譜以判定是否為黏多醣症之懷疑個案。不同型別的黏多醣症其受影響的黏多醣體也會有所不同，二次元電泳則可將大分子的黏多醣體予以分開，電泳分離的位置則可用來判定黏多醣症之型別，是黏多醣症診斷的基礎。

(三) 尿液液相層析串聯式質譜 (LC-MS/MS) 硫酸皮膚素 (DS)、硫酸乙酰肝素 (HS) 及硫酸角質素 (Keratan sulfate; KS) 定量分析：主要是利用串聯式質譜分析設備定量黏多醣異構物的濃度，此檢測不僅可做為診斷之憑據，亦可以作為日後治療或疾病嚴重程度之生物指標。

(四) 白血球酵素活性檢測：主要是檢測病患白血球中黏多醣特定型別水解酵素之活性；若酵素活性小於正常值的 5% 以下，則代表此酵素活性明顯缺乏，可初步判定為黏多醣症病患，或是仍需進一步確認是否有假性酵素低下 (Pseudo-deficiency) 之可能性。

(五) 分子生物學基因檢測分析：不同型別的黏多醣症所在的基因缺陷位置各有不同，黏多醣症第一型為 IDUA 基因，黏多醣症第二型為 IDS 基因，黏多醣症第六型為 ARSB 基因，基因檢測的分析有助於更精確的診斷與疾病嚴重程度的預測，更重要的是對日後該疾病的遺傳諮詢，避免疾病於家族中再度發生。

肆、黏多醣症之治療方式

黏多醣症是一個緩慢漸進發展的疾病，並不會立即發病造成患者生命上之威脅，因此，當新生兒篩檢確定為黏多醣寶寶後，會告知請家長不需太過擔心；然而，隨者年紀的增長，累積在體內的黏多醣體會越來越多，進而影響到臟器功能、骨骼系統甚至於外貌等。因此，定期於每 3 至 6 個月於門診追蹤監測，如尿液特殊生化檢驗、外貌改變、臟器功能、行動或骨骼發育異常等症狀，如有開始產生病變，則可立即開始接受支持性治療或酵素替代療法 (Enzyme Replacement Therapy, ERT) 或造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。

酵素替代療法 (Enzyme Replacement Therapy, ERT)：利用基因工程技術製成基因缺陷導致人體無法產生酵素的一種生物製劑療法。十多年以前，黏多醣症的治療僅依靠臨床症狀的支持性療法、復健治療及心理支持，然而自 1994 年起，基因工程技術的發展越來越進步，溶酶體疾病的酵素替代療法如雨後春筍般的相繼出現，2003 年黏多醣第一型藥物 Aldurazyme® (laronidase) 正式上市；2004 年黏多醣第六型藥物 Naglazyme® (Galsulfase) 正式上市；2006 年黏多醣第二型藥物 Elaprase® (Idursulfase) 正式上市；2015 年黏多醣第四 A 型藥物 Vimizim® (Elosulfase alfa) 正式上市；2016 年開始黏多醣第三 B 型藥物臨床試驗正式展開，經國外研發藥廠評估後，台北馬偕紀念醫院獲選為亞太地區唯一試驗場所，藥物的上

市更是指日可待。

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)：黏多醣症的造血幹細胞移植雖然是疾病的治癒的方式，然而，移植需要考量又比酵素替代療法多及深，移植前的捐贈者的配對、移植期間感染的風險、移植後免疫抑制劑的使用與急性及慢性的排斥等，這些都是需要謹慎小心考量的。

黏多醣症目前雖無法徹底治癒，患者需終身使用藥物控制病情，並且愈早治療，預後將會愈好。因此，唯有早期發現，早期施以酵素替代療法治療，並耐心治療，與醫療人員有良好的互動配合，才能達到疾病的控制與生活品質的改善。

伍、遺傳諮詢

目前已發現的黏多醣水解酵素共有 11 種，個別的基因缺陷會導致個別的黏多醣症的發生，臨床上分為 7 型，共有 11 個亞型。除了第二型屬於性聯隱性遺傳之外，其他型皆為體染色體隱性遺傳。

體染色體隱性遺傳：黏多醣症患者的父母各帶有一個會造成此疾病的隱性缺陷基因，當病童各從父母親得到此隱性缺陷基因時，便會讓病童發病，孩子因為身體的酵素無法正常地產生，即導致黏多的堆積。由於父母都是帶因者，因此每一次懷孕都會有 1/4 的機會產下罹病的孩子；性聯隱性遺傳：若母親為帶因者，

其所生的兒子會有 1/2 的機會產下罹病的孩子，若所生的女兒會有 1/2 的機會仍是帶因者、1/2 的機會不會帶到變異基因；若父親為罹病者，其所生的女兒會有 1/2 的機會是帶因者、所生的兒子不會帶到變異基因。

在進行先驅性、大規模的新生兒篩檢及基因檢測，其精準的風險評估判斷轉介個案是否罹病，通常需要包括對新生兒本身進行臨床上及實驗室上多方訊息的評估，甚至有可能還需要進行家族間的檢查以釐清檢測數據之意義。對於基因檢查的結果，一般而言國際上可歸類幾類：

(一) 致病變異 (Pathogenic Variants)：已知致病變異是基於先前已有國內外的文獻病歷報告，因此給予此變異歸屬為致病性，或者基於蛋白質功能的損失或對蛋白質間的相互作用的結果有顯著影響，其預測後為致病變異。

(二) 良性變異 (Benign Variants)：良性變異是以有文獻支持並無臨床上的意義，並非造成遺傳疾病的成因。

(三) 可能的致病變異 (Likely Pathogenic Variants)：相對於其他已知致病變異的臨床訊息和證據，目前並無文獻支持其致病性，是藉由預測軟體來提供此變異的致病性。

(四) 可能的良性變異 (Likely Benign Variants)：相對於其他良性變異的臨床訊息和證據，目前並無文獻支持，是藉由預測軟體來

提供此良性的訊息。

(五) 不確定意義的變異 (Variants of Uncertain Significance, VUS)：這代表基因序列上發生了與資料庫上不同的改變，但是此變化是否與疾病的風險相關聯性還不清楚或不清楚，亦即並無文獻上及預測軟體上提供可能的訊息。因此，更需要清楚地、耐心地向家屬說明檢查結果，配合耐心的持續追蹤、仔細的臨床評估，以釐清此變異 (VUS) 的致病性。

陸、結語

黏多醣症是一多器官侵犯的疾病，通常需要跨科別、跨領域來共同照護黏多醣症病患，除了生理上病痛的緩解外，心理上的情緒支持在疾病治療的道路上更是不可或缺的一部分。黏多醣症新生兒篩檢不僅能早期診斷、早期治療，避免器官上不可逆的損傷，更可為下一胎早期進行遺傳諮詢，避免第二胎再次發生疾病。然而，黏多醣症新生兒篩檢亦會發生不確定意義的狀況，這也是臨床工作者需要多加思考的。

參考文獻

1. Lin HY, Chuang CK, Huang YH, Tu RY, Lin FJ, Lin SJ, Chiu PC, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Chien YH, Lin JL, Chou YY, Tsai WH, Chang TM, Lin SP. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995-2012. Orphanet J Rare Dis. 2016 Jun 27;11(1):85.
2. Lin HY, Chuang CK, Chiu HC, Lin SP. Mucopolysaccharidosis Type II-An Unexpected "3 in 1" Family. Pediatr Neonatol. 2016 Aug;57(4):359-60.
3. Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, Tsai CC, Liu HL, Keutzer J, Chuang CK. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. Orphanet J Rare Dis. 2013 Sep 22;8:147.
4. Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. Mol Genet Metab. 2012 Sep;107(1-2):136-44.
5. de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH, Beck M, Bodamer OA, Clarke LA, Hollak CE, Lin SP, Rojas MV, Pastores GM, Raiman JA, Scarpa M, Treacy EP, Tytki-Szymanska A, Wraith JE, Zeman J, Wijburg FA. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. Orphanet J Rare Dis. 2012 Apr 23;7:22.

