



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第五十一期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

「彰化基督教醫院罕見疾病電子報」為彰基罕見疾病委員會版權所有，未經同意，不可翻印。

【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：

▶院內訊息:

1.111年度第三次罕見疾病照護委員會

講師：林光駿 諮商心理師

名稱：受苦的身體，繁盛的心靈—淺談沙遊療法與罕見疾病

時間：2022-07-05 12:00~13:30

地點：彰基總院7期向上大樓1樓S011會議室

2. 「111年彰基春季網路寶貝病友會」

時間：2022-07-16日(星期六)

視訊會議：

<https://zoom.us/j/95639051958?pwd=d1BqMVI3bEFxRStoMIQrTWFMdnEvZz09>

會議 ID：956 3905 1958

密碼：475199

費用：免費

敬邀您一同參與。

▶會議訊息:

2022 大數據時代神經罕見疾病之診斷與治療國際學術研討會暨台灣神經罕見疾病學會年會

(一) 日期：2022-07-31 (日)

(二) 主辦單位：台灣神經罕見疾病學會

(三) 地點：臺北榮民總醫院東院區致德樓(醫學研究大樓)

(四) 研討會網址：<https://reurl.cc/VDX6pY>

攝影徵稿 Photography Contest (罕鏡下的故事)

(一)活動宗旨：神經罕病病友們在面對疾病的過程中常面臨許多困難。希望藉由攝影比賽，讓社會大眾更加了解神經罕見疾病並給予更多的關注與尊重。

(二)主辦單位：台灣神經罕見疾病學會

(三)徵件期間：即日起至 2022-06-30

(四)參加對象：罕病病友、照護者、罕病親友、罕病醫療團隊及志工，均可參加。

(五)徵稿網址：https://sites.google.com/snerdtaiwan.org/icbnrd-snerd-t/patients_pics



1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E70.8

◎ 疾病名稱：瓦登伯格氏症候群 (Waardenburg Syndrome)

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：兒童遺傳及新陳代謝科 趙美琴醫師

疾病影音介紹：https://www.youtube.com/watch?v=jC_sjzDI5Q

疾病介紹

Waardenburg Syndrome (WS) 瓦登伯格氏症候群是一種以常染色體顯性遺傳方式遺傳的罕見的遺傳性疾病 [1]。1951 年，荷蘭眼科醫生 Petrus Johannes Waardenburg 對此疾病進行了描述並報告了此疾病的首次發病率，並以他的名字命名 [2]。然而，主要特徵通常包括明顯的面部異常；頭髮、皮膚和/或雙眼虹膜 (虹膜) 的著色 (色素沉著) 異常減少；和/或先天性耳聾。更具體地說，由於眼睛內角 (眼角) 的側向 (橫向) 位移 (反烏托邦眼角)，兩眼眼距較寬，但瞳孔間距離正常，又稱為內眦外移，一些受影響的個體可能具有異常寬的鼻樑。此外，色素異常可能包括前額上方長出一撮白髮 (白額髮)；頭髮過早變白或變白；兩個虹膜或同一虹膜的不同區域的顏色差異 (異色虹膜，藍眼睛)；和/或斑片狀、異常輕 (脫色) 的皮膚區域 (白皮病)。一些受影響的個體也可能由於內耳異常 (感覺神經性耳聾) 而出現聽力障礙 [3]。相關症狀和發現的範圍和嚴重程度可能因病例而異。

病因學

研究人員根據相關症狀和特定的遺傳發現，及幾種不同的基因突變 (插入、缺失、移碼、錯義和無義突變) 描述了不同類型的 WS (表一) [1, 4]，目前有四種臨床變異型，WS I 型和 WS II 型是最常見的類型。WS I 型是由於 *PAX3* (Paired Box 3; 2q35) 基因突變，臨床表現為先天性耳聾 (感覺神經)、眼角異位 (眼角內側移位)、神經管缺陷、腭裂和嘴唇，頭髮和皮膚有斑片狀脫色。這些症狀與眼睛的色素異常有關。WS II 型是由於 *MITF* (microphthalmia-associated TF; 3p14.2) 基因的突變 [5, 6]。雙眼內眦正常，但有與 WS I 型相似的其他特徵。WS III 型 (*PAX3*; 2q35) 是 WS I 型上肢異常的極端表現，患者偶爾會出現骨骼異常，包括肌肉骨骼發育不良、四肢肌肉發育不良和肘部 (手指) 關節攣縮，一些病例還伴有精神障礙殘疾和小頭畸形 [4]。WS IV 型是



由於其受體 *EDNRB*(Endothelin Receptor Type B; 13q22) · *EDN3*(Endothelin 3; 20q13.3) 或 *SOX10* 基因(22q13.1)的基因突變所致，通常與先天性巨結腸症有關常伴有先天性巨結腸和胃腸道閉鎖[4]。根據不同的致病基因，WS II 可進一步分為 WS IIA、B、C、D 和 E，WS IV 可進一步分為 WS IV A、B 和 C[4]。由於它是一種遺傳性疾病，因此對於 WS 沒有明確的治療方法，WS 患者耳聾的發生率為 71.0%，其中可以表現為不同程度。其中，深度耳聾 (≥ 90 dB) 更常見[4]，但可以通過人工耳蝸植入和手術來進行支持性治療，遺傳諮詢是必要的[7]。

Type	Clinical features	Gene mutated (chromosome)
I (WS1)	Dystopia canthorum, broad nasal root	<i>PAX3</i> (2q35)
II (WS2)	No dystopia canthorum	<i>MITF</i> (3p14.2-p14.1) <i>SNAI2</i> (<i>SLUG</i> , 8q11)
III (WS3) (Klein-Waardenburg)	Hypoplasia of limb muscles, contractures of elbows, fingers	<i>PAX3</i> (2q35)
IV (WS4) (Shah-Waardenburg)	Hirschsprung disease	<i>EDN3</i> (20q13.2-q13.3) <i>EDNRB</i> (13q22) <i>SOX10</i> (22q13.1)

流行病學

在全球範圍內，WS 它影響全球所有種族，沒有性別差異[8]。在一般人群中的實際發病率估計為 1/42000[9]，約佔所有先天性聽力損失患者的 2-5% 和 0.9-2.8 % 的聾人[10]。WS I 型和 WS II 型在世界範圍內普遍報導，而 WS III 型則很少報導，大約 19%的 WS 為 IV 型。[5]。WS 可以在出生後立即識別，但皮膚會隨著年齡的增長而發生變化。該症候群的臨床表現也各不相同。

診斷

組織病理學

WS 的特徵性組織病理學發現是缺乏黑色素細胞 (很少有 dihydroxyphenyl-alanine 陽性細胞存在)。在色素減退的皮膚中，角質形成細胞中存在黑素體或不確定的樹突狀細胞。表皮 Langerhans 細胞正常，而在脫色區邊緣，色素細胞數量減少，核質和胞質異常多。在液泡內部，出現一個清晰的光暈，周圍有一些黑素體



melanosomes[11]。

耳朵組織病理學檢查顯示脊髓神經節萎縮，神經纖維數量也隨著 Corti 器官的缺失而減少[5]。

臨床診斷

臨床診斷基於上述體格檢查中發現的 WS 關鍵特徵以及完整的病史和家族史。如果懷疑 WS，則通過基因檢測確認診斷。產前檢測和胚胎植入前基因檢測一旦在受影響的家庭成員中鑑定出 *PAX3* 致病性變異，就可以對風險增加的妊娠進行產前檢測和 WS I 的植入前基因檢測。儘管此類檢測可以確定 *PAX3* 致病性變異是否已遺傳，但此類檢測的結果不能用於預測臨床表現或其嚴重程度。

體格檢查

WS 的體格檢查結果包括顱面畸形以及神經、肌肉骨骼或胃腸道特徵，所有這些都可能指向 WS III 和 IV 的罕見變異。根據檢查結果，可能需要進一步評估和篩查。在頭頸部檢查中，臨床特徵可能包括眼部、皮膚和頭髮色素減退。如果懷疑兒童有 WS，檢查者區分 I 亞型和 II 亞型的一種方法是使用 W 指數來判斷反烏托邦角。W 指數基於三個測量值：(1) 內眥距離；(2) 瞳距；(3) 外眥距離。如果在檢查中發現斜視，則不能將瞳距作為準確的測量值。大於 1.95 的指數將支持 WS I 的診斷；但是，提供者應該記住，這不是一個絕對的衡量標準，因為可以觀察到 WS I 和 II 之間存在重疊[1]。

診斷標準

WS 協會於 1992 年制定了 WS 的診斷標準[12]。臨床診斷 WS I-IV 有主要標準和次要標準。一個是須有兩個主要標準來診斷 WS I 和 WS II，或者是一個主要標準及兩個次要標準[1](表二)。要分別臨床診斷 WS III 和 IV，患者必須符合 WS I 的標準以及肌肉骨骼異常 (WS III) 或存在巨結腸症 (WS IV)。



表二. WS I-IV 的診斷標準[1]	
主要標準 (五個症狀至少有二個)	次要標準
Congenital sensorineural hearing loss 先天性感覺神經性聽力損失	Congenital leucoderma (hypopigmented skin) 先天性白斑病 (皮膚色素減退)
Complete or partial heterochromia or hypoplastic blue eyes 完全或部分異色或發育不全的藍眼睛	Synophrys 一字眉
White forelock 白色額髮	Broad high nasal root 寬高鼻根
dystopia canthorum 內眥外移	Hypoplasia of ala nasi 鼻翼發育不全
Positive first degree relative 一級親屬陽性	Premature graying of hair or white hair predominance (in individuals <30 years of age)

鑑別診斷[5]

WS 的鑑別診斷包括：

花斑病 Piebaldism：它是一種以皮膚和頭髮脫色為特徵的遺傳性疾病。斑片狀脫色頭髮 (白色額髮，80%-90%) 色素減退病灶內出現色素沉著斑，無聽力損失

Tietz 綜合徵 Tietz syndrome：一種伴有肌肉骨骼異常的罕見疾病。

眼皮膚白化病 Oculocutaneous albinism：一種以黑色素細胞缺失為特徵的疾病。臨床表現為皮膚和毛髮色素脫失，眼睛顏色發生變化。

Vogt-Koyanagi-Harada 病：通常影響皮膚、眼睛、耳朵和神經系統。

白癜風 Vitiligo：它在臨床上表現為皮膚和頭髮的多個脫色斑塊。

治療/管理

WS 是一種遺傳性疾病，目前沒有明確的治療方法。在患有這種疾病的兒童中，早期診斷和改善耳聾和聽力異常對於心理健康發展很重要，以減少被他人忽視的感覺。可用的最終/有效手術治療是人工耳蝸植入。防曬對於色素減退的斑塊是必要的，因為這些患者容易受到陽光的傷害。遺傳諮詢對這些患者非常重要。[5]



WS 症候群之中醫觀

彰化基督教醫院
中醫部 邱重閔兼任醫師
中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

WS 面部出現的眼距過寬、或一字眉等等，屬於發育異常的外貌，中醫認為此類病人皆屬於先天不足，發育時的基因缺陷，即為中醫臟腑的腎精不足，導致聽力障礙、眼珠不黑(藍色)、早年白髮、特殊便秘(巨結腸症)。

最困擾的症狀主要是聽力障礙問題，中醫認為腎主耳，腎精不足的人容易聽力下降，耳不聰、目不明。所以聽力問題要填補腎精、疏通腎氣，其他臟腑的相應治療也要注意能支援腎氣的能量來源，比如健脾胃亦能有補腎的效果，宣肅肺氣亦能有通便與滋腎的效果。患兒一般比較少急性病症，如能定期給予適當中醫衛教，搭配復健或助聽器等輔具，應可最大化增進加患兒的生活適應與學習。

以上內容彰基罕病團隊編輯 聯絡人:鄭文玲小姐/林小雪個管師
04-7238595 轉 4751 或 8379

參考文獻

1. Ringer J. Identification of Waardenburg syndrome and the management of hearing loss and associated sequelae: a review for the pediatric nurse practitioner. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(6):694-701.
2. Waardenburg PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and noseroot with pigmentary anomalies of the iris and head hair and with congenital deafness; Dystopia canthi medialis et punctorum lacrimalium lateroversa, hyperplasia supercilii medialis et radices nasi, heterochromia iridum totaliis sive partialis, albinismus circumscriptus (leucismus, poliosis) et surditas congenita (surdimutitas). *American journal of human genetics*. 1951;3(3):195.
3. Milunsky J. Waardenburg Syndrome: National Organization for Rare Disorders; [Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/waardenburg-syndrome/>].
4. Huang S, Song J, He C, et al. Genetic insights, disease mechanisms, and biological therapeutics for Waardenburg syndrome. *Gene Therapy*. 2021:1-19.

5. Masood NAjRKMS. Waardenburg Syndrome
StatPearls; 2022 [updated May 8, 2022. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560879/>.
6. Ren S, Kong X, Wu Q, et al. Analysis of genetic variation in patients with Waardenburg syndrome type II by next generation sequencing. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2020;100(11):853-8.
7. Yu Y, Liu W, Chen M, et al. Two novel mutations of PAX3 and SOX10 were characterized as genetic causes of Waardenburg Syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(5):e1217.
8. Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2003;112(9):817-20.
9. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Human mutation*. 2010;31(4):391-406.
10. Zaman A, Capper R, Baddoo W. Waardenburg syndrome: more common than you think! *Clinical Otolaryngology*. 2015;40(1):44-8.
11. Ez-Zahraoui M, Lezrek O, Cherkaoui O. Waardenburg syndrome type 1. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2019;42(1):94-5.
12. Wong J. A male infant who has a white hair tuft and hypopigmented macules. *Pediatrics in Review-Elk Grove*. 2012;33(3):e18.