

~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

(N20191203) 2019/12/3 出刊

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

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：Q87.1

Prader-Willi syndrome 普瑞德威利症候群◎

系統歸類：

1.神經科 2.小兒神經科 3.新陳代謝科 4.小兒新陳代謝科 5.精神科 6.遺傳諮詢 7.心理諮商

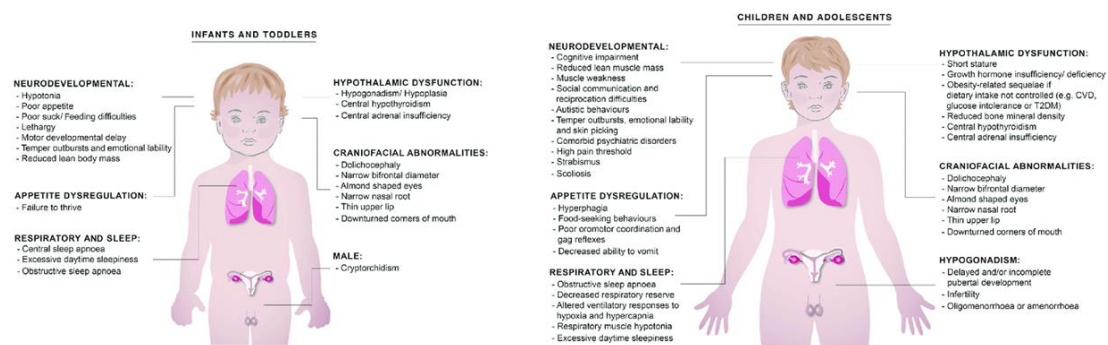
彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：王育美醫師

疾病影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=Dgi6jhwup5U>

遺傳診斷現況與發展

基因醫學部研究員/學術副主任 馬國欽 博士

Prader-Willi症候群(Prader-Willi Syndrome, 簡稱PWS) (OMIM #176270)為紀念1956年由3位瑞士籍醫師Andrea Prader、Heinrich Willi及Alexis Labhart首先提出一種新病例報告因而命名的一種多系統複雜性遺傳疾病(multisystemic complex genetic disorder)，全球平均發生率估計約每15,000位新生兒會出現1位，男、女罹患PWS機會並無差異[1]。PWS在嬰幼兒期會出現低肌肉張力(Hypotonia)與吸吮困難現象，身形也略顯瘦弱，若未加注意，其實不容易在此時期完成診斷。患者在進入兒童期則開始出現持續性飢餓感與無節制的暴飲暴食行為，過度肥胖為最常見症狀，所以PWS又被暱稱為小胖威利症，而多數患者也常是因為肥胖問題，到院檢查後才被確診為PWS；除此之外，PWS還有許多臨床症狀，例如：發育遲緩、缺乏或延遲性徵發育、情緒控制問題、強迫性行為、學習障礙、內分泌問題以及一些外觀上的異常(圖一)。過去研究已顯示PWS對於患者壽命具有威脅，約有13-20%患者在35歲前即因肥胖引起的心臟或呼吸問題而提早離世[2]，而近年則有賴早期臨床診斷與醫療行為的介入，已可延緩或抑制PWS肥胖問題的發生，患者的存活年齡也明顯提升。

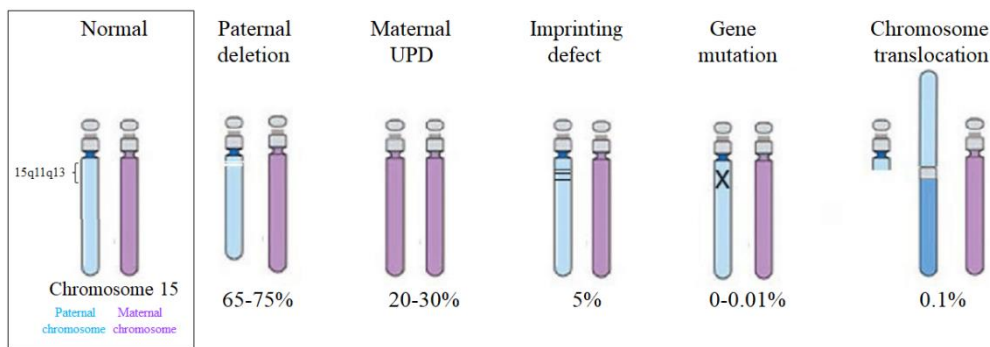


圖一、Prader-Willi症候群(Prader-Willi Syndrome)在嬰幼兒、兒童及成人出現的症狀；CVD,

cardiovascular disease ; T2DM, type 2 diabetes mellitus (圖片來源：[1]Mackay, et al. 2019)。

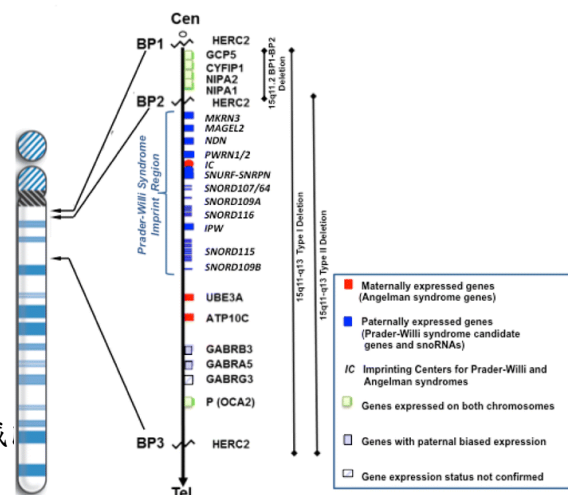
就遺傳病因而言，Prader-Willi症候群屬於一種基因印痕疾病(Genomic imprinting disorder)，是因為在父親來源(父源)的第15號染色體長臂q11至q13(15q11q13)位置上印痕基因區內的基因不表現所導致，在已知的遺傳缺陷中，父源染色體15q11q13位置發生染色體片段缺失為主要致病原因，約有65-75%的個案因此罹病，其次，約有20-30%患者是因為同時擁有兩條來自母親(母源)第15號染色體，也就是母源單親二體症(Maternal uniparental disomy, UPD)，另外，約有5%的個案則是因為父源15q11q13染色體位置內印痕基因區發生甲基化異常(Methylation defects)而引起，近年則還發現有極少數個案是因為單基因突變或是發生染色體轉位(Chromosome translocation)所造成[3] (圖二)。

染色體15q11q13位置上印痕基因區內具有許多印痕基因，其中有部分基因僅在母源染色體上表現，而另有部分基因則僅在或主要偏向在父源染色體上表現(圖三)。染色體15q11q13區域內具有三個易斷裂DNA序列位置(Break point, BP)：BP1、BP2與BP3，其斷裂後造成染色體15q11至15q13區域出現三種常見缺失型態：15q11.2 BP1-BP2缺失、15q11q13第一型缺失(含BP1-BP3)與15q11q13第二型缺失(含BP2-BP3)，其中父源染色體15q11q13第一型缺失及第二型缺失都與Prader-Willi症候群疾病有關，但前者臨床症狀會較後者嚴重。母源染色體15q11q13第一型缺失及第二型缺失則與另一疾病-天使症候群(Angelman syndrome，簡稱AS) (OMIM #105830)有關，AS也是一種基因印痕疾病，但臨床特徵與PWS明顯不同。



圖二、Prader-Willi症候群是由於第15號染色體長臂q11至q13 (15q11q13)之間發生染色體或基因變異導致父親來源的印痕基因(Imprinting genes)不表現所導致，遺傳變異種類多樣，其發生機率也不盡相同；藍色與紫色分別表示源自父親與母親的染色體 (圖片修改自：[3])。

圖三、染色體15q11q13區域



染色體上表現，而另有部分基

因則只在母源染色體上表現。此區域內具有三個易斷裂位置(Break point, BP): BP1、BP2與BP3。染色體15q11q13具有三種常見缺失:15q11.2 BP1-BP2缺失、15q11q13第一型缺失(含BP1-BP3)與15q11q13第二型缺失(含BP2-BP3)，其中父源染色體15q11q13第一型缺失及第二型缺失都與Prader-Willi症候群疾病有關(圖片來源:[4])。

Prader-Willi症候群有超過一半的個案都是因為父源染色體15q11q13位置發生原發性(de novo)染色體片段缺失所引起，因此若在分子細胞遺傳學分析(如：螢光原位雜合分析(Fluorescence in situ hybridization, 簡稱FISH))，或是分子遺傳學分析(如：基因晶片分析(Array-based comparative genomic hybridization, 簡稱aCGH))發現染色體15q11q13缺失，可以利用基因甲基化分析區分是父源性染色體染色體缺失(導致PWS)或母源性染色體染色體缺失(導致AS)；另外，多重連接依賴式探針擴增法(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, 簡稱MLPA)現階段已可同時進行染色體15q11q13缺失及甲基化分析，所以若有疑似PWS(或AS)患者，是可直接以MLPA進行診斷；另一種PWS診斷方式則是針對染色體15q11q13的特定印痕基因直接進行甲基化分析；而對於極少數可能因為單基因突變或是第15號染色體轉位所引起的PWS個案，基因定序或是染色體分析可建議用於這類病人的遺傳分析。

治療

多團隊方法治療是PWS患者的理想選擇。早期診斷，早期多團對照護和成長激素治療大大改善了許多受影響兒童的生活質量。通常，此病的治療取決於患病者的年齡和症狀。[5], [6]

診斷為PWS時，需要進行幾次評估以評估病情的嚴重程度。例如，應評估新生兒的吮吸問題；應評估嬰兒的發育；幼兒應該進行視力檢查。應評估所有男性是否存在隱睾症。建議評估的其他相關疾病包括甲狀腺功能低下，脊柱側彎，行為問題，精神病，呼吸問題和睡眠問題。[5], [6]

在嬰兒中，可能需要特殊的餵養技術。幼兒經常需要早期干預，包括物理療法用於肌肉力量和達到身體上的里程碑，以及針對語言問題的言語治療。隱睾可以自行解決，但通常需要激素和/或手術治療。當開始過量進食並且體重百分位數增加時，受影響的孩子應保持均衡飲食，鍛煉身體並密切監督食物。諮詢營養師被推薦。行為問題可以通過特殊的行為管理程序解決。血清素攝取抑制劑已幫助許多受影響的青少年和成年人，特別是那些具有強迫症的人。[5], [6]

生長激素治療可以使身高正常化，增加肌肉量，增加活動能力，並減少脂肪量。對照生長試驗激素從嬰兒期到成年，這些療法已顯示出顯著的益處。好處可能包括語言和認知技能的提高以及更好的運動表現。性激素替代有助於產生繼發性特徵(在青春期發育)，但由於男性可能出現的行為問題，中風風險以及與女性月經有關的衛生問題而引起爭議。[5], [6]

FDA 批准的治療

下列藥物已被美國食品藥品監督管理局(FDA)批准為用於治療這種疾病的孤兒產品。

注射用生長激素(r-DNA) (品牌名稱: Genotropin) -由輝瑞公司製造

FDA 批准的適應症: 長期治療因 Prader-Willi 綜合徵(PWS) 而導致生長衰竭的小兒患者。

資料來源:[5-6]



營養團隊之建議：

文 麥庭瑜/血管醫學防治中心 營養師

審訂 蔡玲貞/血管醫學防治中心 主任(營養師)

Prader-Willi syndrome 普瑞德威利症候群又稱為小胖威力症候群或簡稱 PWS，為先天性基因遺傳缺陷所致，最主要的病徵為無法控制食慾而影響攝食量，PWS 患者總是缺乏飽足感和身體代謝能力較差，其實是歸因於下視丘功能異常，所以容易造成肥胖，肥胖將導致高血壓、第二型糖尿病、心血管疾病、關節炎等，肥胖即成為了 PWS 罹病與死亡的主要因素，所以 PWS 患者非常需要控制飲食來維持體態與健康。

雖然目前 PWS 相關研究有些採取藥物控制(octreotide、growth hormone)、運動、改變飲食行為、心理治療等，但以上相關方法皆無達成共識。而目前公認採取”低熱量飲食”是最有效的營養策略。對於 PWS 患者應從小開始培養正確飲食觀念，養成固定時間攝食與餐次，並提供 PWS 孩童多樣化選擇。根據文獻建議，針對 PWS 孩童每日所需熱量約為健康孩童同年齡、同性別、相似的身高者的 2/3，但也需均衡攝取六大類食物，可與醫師與營養師進一步討論個人的營養計畫，避免太過於限制飲食而造成生長遲緩，例如脂肪攝取量小於總熱量的 15%時，將會影響生長與腦部發展，所以需定期監測孩童身高與體重，並做紀錄，若只增加體重、未增加身高，表示熱量過多需調整熱量。可多選擇富含纖維質的食物，例如蔬菜、全穀類、水果等，增加飽足感，而 PWS 孩童點心可選擇低熱量食物，例如無糖豆漿、低脂奶、無糖果凍、愛玉或代糖飲料等，應避免攝取高脂肪、高糖類食物，例如糕餅類、炸雞、薯條、奶油蛋糕等。必要時家長可將冰箱和零食櫃上鎖，避免 PWS 患者看到食物而無法控制食慾，將不利於體重控制。控制體重除了飲食也要搭配運動，每天至少運動 1 小時，可分配在早、午、晚時間，可採取快走、游泳、爬山、低衝擊性有氧運動等。預防與控制肥胖與相關代謝性疾病產生是 PWS 患者重要課題，長期控制 PWS 孩童肥胖的方法即為規律監測生長狀況、飲食控制與規律運動，讓 PWS 孩童也可快樂成長。

●控制體重小秘訣：

1. 每日所需熱量約為健康孩童的 2/3
2. 增加餐盤中蔬菜量，以增加食物份量感
3. 可添加檸檬、蔥、薑、蒜、洋蔥、香草、迷迭香等香氣較重的天然食材，增加菜餚的風味
4. 可改喝桂圓枸杞紅棗茶、檸檬水或菊花茶增加水份攝取
5. 必要時上鎖廚房、冰箱與零食櫃，且避免收取別人贈與的零食
6. 家長協助固定餐食份量
7. 避免以大餐方式慶祝活動
8. 不以食物作為獎勵
9. 規律運動

資料來源：[7-10]



中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閱 醫師

小胖威利症候群的肥胖與好吃是基因缺陷或異常在 15q11-13 所引起。基因缺陷或異常在中醫統稱為「腎精虧損」，即指因為先天的因素造成後天的症狀。中醫治療策略就是補腎填精，利用中醫藥的方式來促進腎精儘量飽滿一些，或者減少流失。中藥裡頭有不少補腎藥，比如還少丹、右歸丸、龜鹿二仙膠等，藉由藥材的作用，雖然無法改變基因，但也許能改善基因轉譯後的蛋白質表現，讓病患不容易因虛致餓，愈吃愈胖。西藥在使用性荷爾蒙或生長激素的方式就等同於中藥的補腎填精藥。另外促進補腎的運動方式，是令病患活動腳部為主的運動，比如跑步、爬山、足球、直排輪等，減少 3C 使用、伏案工作、靜態活動。長期來看此疾病造成成年的心血管或代謝症候群為多，能配合中醫理論改善血糖血壓血脂的方式，都對健康有所幫助。

參考文獻：

- [1]. Mackay J, et al. Requirements for improving health and well-being of children with Prader-Willi syndrome and their families. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(9):1029-1037.
- [2]. Lioni T, Reid SM, Rowell MM. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(6):506-511.
- [3]. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genet Mol Res*. 2014;31;13(1):2290-2298.
- [4]. Angulo MA, et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-1263.
- [5]. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, and Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews*. February 4 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>.
- [6]. Prader-Willi syndrome Diagnosis and Treatments. Foundation for Prader-Willi Research. <https://www.fpwr.org/prader-willi-syndrome-diagnosis-treatments/>.
- [7]. 財團法人罕見疾病基金會-小胖威力症 http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/148
- [8]. de Lima, V. P., Emerich, D. R., de Mesquita, M. L. G., Paternez, A. C. A. C., Carreiro, L. R. R., de Pina Neto, J. M., & Teixeira, M. C. T. V. (2016). Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eating behaviors*, 21, 189-192.
- [9]. http://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library_e/76/tfrd_20120327154251.pdf
- [10]. 美國 PWS 協會 <https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2015/12/Web-Portion-Older-Child-Book.pdf>