

1. 重要會議

日期:2018年9月7日(五)

時間:14:00~15:30

地點:教研大樓五樓圖書館會議室

會議內容:

下午 2:00-2:30 罕病研究個案討論

下午 2:30-3:30 罕病專題講座-先天性痛不敏感症合併無汗症、家族性澱粉樣多發性神經病變

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E85.1 Familial Amyloidotic Polyneuropathy 家族性澱粉樣多發性神經病變 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

家族性轉甲狀腺素蛋白 (TTR) 澱粉樣變性的特徵在於緩慢進展的外周感覺運動神經病和自主神經病以及心臟病、腎病，玻璃體混濁和 CNS 澱粉樣變性的非神經性變化。通常情況下，感覺神經病開始於下肢伴有感覺異常和足部感覺，隨後在幾年內出現運動神經病變。在一些人中，特別是那些患有早發性疾病的人，自主神經病變是該病症的第一次表現；研究結果可能包括：姿位性低血壓、便秘與腹瀉交替、噁心和嘔吐發作，胃排空延遲、性陽痿、無汗、尿瀦留或尿失禁。心臟澱粉樣變性病的主要特徵是進行性心臟病。患有軟腦膜澱粉樣變性的個體可能具有以下 CNS 發現：癡呆，精神病，視覺障礙，頭痛，癲癇發作，運動麻痺，共濟失調，脊髓病，腦積水或顱內出血。

流行病學

在全球發現的 Val30Met 致病變體是最廣泛研究的 TTR 變體，特別是葡萄牙，瑞典和日本中具有 TTR 澱粉樣多發性神經病的個體。由 Val30Met 變種引起的家族性 TTR 澱粉樣變性的頻率估計為葡萄牙北部 538 個 (Povoa do Varzim 和 Vila do Conde) 中的一個，這是世界上最大的家族性 TTR 澱粉樣變性病人群。

在美國北歐血統的個體中，Val30Met 相關的家族性 TTR 澱粉樣變性的頻率估計為 100,000 個 [Benson 2001]。在瑞典北部，Val30Met 的頻率為 1.5% [Holmgren 等 1994]；然而，該區域的外顯率非常低 [Hellman 等人 2008] (參見 Penetrance)。

非洲裔美國人口中 Val122Ile 的頻率為 3.0%-3.9%; 大多數個體發展為遲發性心臟澱粉樣變性。西非一些地區超過 5% 的人口是這樣。在美國，白人和西班牙裔人群中 Val122Ile 的頻率分別為 0.44% 和 0.0% [Jacobson 等 1997, Yamashita 等 2005]。

基因醫學

TTR 是已知突變導致家族性 TTR 澱粉樣變性的唯一基因。

遺傳類型

家族性甲狀腺功能亢進症甲狀腺素血症由 TTR 中的良性變體引起，包括 Gly6Ser, Ala109Thr, Ala109Val 和 Thr119Met [Nakazato 1998, Benson 2001, Saraiva 2001]。TTR 蛋白結合約 15% 的血清甲狀腺素。這些變體增加了總血清甲狀腺素濃度，因為它們對甲狀腺素的親和力增加，然而，它們既不增加游離甲狀腺素也不增加游離三碘甲腺原氨酸。因此，具有這些序列變體的個體不會產生臨床症狀（即它們是甲狀腺功能正常）。

老年系統性澱粉樣變性 (SSA; 以前稱為老年性心臟澱粉樣變性) 是由野生型 TTR 的病理性沉積引起的，主要發生在心臟中。病理沉積也見於肺臟、血管和腎髓質 [Westermark 等 2003]。SSA 主要影響老年人，但在生命中很少被診斷出來。SSA 的確切患病率仍然未知，但屍檢樣本的檢查顯示老年人（年齡 > 80 歲）的患病率為 10%-25%。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [NCBI](#) 】

影音介紹：

<https://www.youtube.com/watch?v=NOSmVMu3TL0&list=PLBOFSBV-SJ8AzWsDIYGxDJqcbL7dxwnIW>

3. 彰基諮詢顧問醫師：

神經醫學部 – 劉青山、巫錫霖

4. 遺傳診斷現況與發展：

彰化基督教醫院 基因醫學部 研究員/學術副主任 馬國欽 博士

澱粉樣蛋白 (Amyloid) 是一群球蛋白和黏多醣複合物的總稱，早期以未成熟的碘染色技術可以呈色，而被誤認為是一種澱粉 (碳水化合物)，故又稱類澱粉蛋白。人體內至少有 18 種澱粉樣蛋白，會因結構錯誤折疊而堆積在組織或器官，造成該組織或器官有不同程度功能障礙，變異蛋白堆積在不同的位置，所導致的各類疾病，統稱為澱粉樣蛋白疾病 (Amyloidosis)。

家族性澱粉樣多發性神經病變，或稱家族性類澱粉多發性神經病變 (Familial amyloidotic polyneuropathy; FAP)，就是一種澱粉樣蛋白疾病，其成因為不正常澱粉樣蛋白堆積而引起全面性的週邊神經病變 (Pan-modality 或 Global neuropathy)，臨床症狀常牽涉神經系統與非神經系統，像是神經痛、運動與感覺神經病變、內臟病變 (如：腎臟、心臟、肝臟)、自主神經症狀 (如：姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿障礙) 等。引發 FAP 的異常澱粉樣蛋白包括了 Transthyretin (TTR)、

Apolipoprotein A1 及 Gelsolin (表一)，其中，TTR FAP 是裡面最常見的，也是台灣患者最常發生的類型，而依澱粉樣蛋白侵犯的位置，TTR FAP 又可細分為神經型(Neuropathic form)、軟腦膜型(Leptomeningeal form)和心臟型(Cardiac form)。

三種澱粉樣蛋白所引起的 FAP 都具有家族遺傳性，且遺傳模式都為體染色體顯性遺傳。合成 TTR、Apolipoprotein A1 及 Gelsolin 蛋白的基因(及所在染色體位置)目前均已知，依序分別為 *TTR* (位於 18q12.1)、*APOA1* (位於 11q23.3)及 *GSN* (位於 9q33.2)，臨床上可利用基因定序進行遺傳診斷，像是在 TTR FAP 中，約 99% 的患者，其基因變異型都可以被檢測出來，目前已有超過 100 個 *TTR* 突變被發表(Planté-Bordeneuve and Said, 2011)，這裡面包含了一些熱點突變(Hot spot mutations)，有些突變甚至還有族群性或是地區性(表一)，例如 TTR FAP 的基因變異型在世界上最常見的是 Val30Met，發生率約為 50%，而在台灣則是 Ala97Ser (Liu, et al., 2008)，遺傳檢測策略上可先針對這些熱點突變作快速篩檢，若無發現，再進行全基因定序。

FAP 臨床症狀廣泛而多樣，確認診斷實有其困難(Adams, et al., 2017)，採用基因檢測可以提早確診 FAP，進行早期治療，除有助症狀緩解，也可減緩疾病的惡化。

參考資料：

1. Planté-Bordeneuve V1, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol. 2011;10(12):1086-1097.
2. Liu YT, Lee YC, Yang CC, Chen ML, Lin KP. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression. J Neurol Sci. 2008;267(1-2):91-99.
3. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2017;30(5):481-489.
4. 財團法人罕見疾病基金會(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/216)。

表一、不同澱粉樣蛋白所引起的家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial amyloidotic polyneuropathy ; FAP)特點、相關基因、遺傳模式及遺傳檢測(表格來源：Planté-Bordeneuve and Said, 2011)。

	Transthyretin FAP	Apolipoprotein A-1 FAP	Gelsolin FAP
Geographic distribution	Endemic in Portugal, Sweden and Japan; sporadic presentation worldwide Several thousand cases worldwide	Rare cases	Most cases in Finland (400 cases) but occasional cases worldwide
Transmission	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Age at onset	Early onset: third to fourth decade Late onset: sixth to eighth decade	Fourth to fifth decade	Third to fourth decade
Main clinical features	Length-dependent small-fibre sensory-motor polyneuropathy with life-threatening autonomic dysfunction Frequent cardiac and eye involvement	Kidneys, liver, and gastrointestinal tract affected, often leading to organ failure	Corneal lattice dystrophy, cranial neuropathy, and cutis laxa
Diagnosis in familial cases	Family history DNA testing: >100 mutations in TTR gene	Family history DNA testing: 16 mutations in APOA1 gene	Family history DNA testing: one mutation accounts for most cases, another one is extremely rare
Diagnosis in sporadic cases	Amyloid deposits in tissues, identified by nerve biopsy or biopsy of salivary glands or abdominal fat Identification of amyloid type by immunolabelling or mass-spectroscopy-based proteomic analysis DNA testing mandatory	Biopsy of affected organs, immunohistochemistry of amyloid deposits or mass-spectroscopy-based proteomic analysis DNA testing mandatory	Typical eye and skin manifestations DNA testing
Genetics	Val30Met almost the only mutation in Portugal and Sweden: accounts for 50% of mutations worldwide	16 mutations in APOA1 gene Neuropathic pattern of symptoms associated with Gly26Arg mutation	Single-base mutation at nucleotide 654A in the gelsolin gene on chromosome 9 in Finland
Treatment	Liver transplantation or tafamidis meglumine Treatment of symptoms	Organ transplantation	Plastic surgery

5. 中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閱 醫師

家族性澱粉樣多發性神經病變症狀多元，中醫並沒有直接對應的典籍記載，但是各種症狀都有對應治療策略。針對症狀來緩解，增加患者的生活品質，是中醫在這個疾病的輔助性角色。比如自主神經病變，便秘和腹瀉交替，中醫可能在判斷患者體質後，給予最合適體質的治療方案，心火不足引起的腸功能紊亂，就開立溫心陽、益心氣的用藥，脾胃氣虛的腸功能紊亂，就健脾益氣。總之，針對不同症狀治療，促進生活品質，是中醫對於此病的幫助。

~ 若要查詢其他電子報，請到學會網站首頁>學會期刊>電子報 內查詢 感謝~

<http://www2.cch.org.tw/acmsr/news.aspx?ID=1>