



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第四十三期

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

【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：

▶院內訊息:

1. 110年第二次罕見疾病課程-高免疫球蛋白M症候群(Hyper-IgM syndrome)

講師：高峻凱醫師

時間：110/03/01(一)中午12：00-13：30

地點：教學研究大樓 5樓 圖書館會議室

報名網址：

<http://eform2.cch.org.tw/EduWeb/Logon.aspx?ReturnUrl=%2feduweb%2findex.aspx>

2.國健署罕見疾病照護服務計畫新增聘一位定期專案個案管理師林小雪(連絡分機:4749)·成為二位·與罕病照護團隊成員·增進罕病病友照護服務。

▶會議訊息:

台灣神經學會神經基因學組新春線上研討會-遺傳性腦白質病變與腦血管疾病

(一)日期：2021年02月27日(週六)

(二)主辦單位：台灣神經學會神經基因學組

(三)地點：線上 ZOOM 平台

(四)報名網址:

http://www.neuro.org.tw/active/sign_notMem_table.asp?act=join&news_id=57

1.罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：E75.29

◎多發性硫酸脂酶缺乏症 (Multiple Sulfatase Deficiency)

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：兒童遺傳及新陳代謝科 趙美琴教授
陳冠容醫師

疾病影音介紹：<http://www.savingdylan.com/about-multiple-sulfatase-deficiency>



彰化基督教醫院

兒童遺傳及新陳代謝科 陳冠容醫師 趙美琴教授

疾病簡介¹⁻⁴

多發性硫酸脂酶缺乏症 (Multiple Sulfatase Deficiency) 是一種溶小體儲積症，會影響體內多種硫酸脂酶的活性故得此名。此疾病會引起多重器官如神經、皮膚、骨骼的異常，並且有著漸進性退化的表現。在 1965 年，首例多發性硫酸脂酶缺乏症的案例才被初次報導，當初被認為是異染性腦白質退化症 (metachromatic leukodystrophy, MLD) 的一個亞型。直到 2003 年，多發性硫酸脂酶缺乏症的致病基因 SUMF1 終於被找到，也開始對致病機轉有更多的了解。

疾病盛行率

多發性硫酸脂酶缺乏症相當罕見，目前約僅有百例左右之個案報告，並不好發於特定的種族，在中國、義大利、巴西、印度、德國、英國等國家皆有案例報導。估計在每一百萬人中只會有一個發病的患者，然其發生率亦有可能因容易診斷延誤而有所低估。

病因學

多發性硫酸脂酶缺乏症是由 SUMF1 基因突變引起的，該基因負責製造甲醯甘氨酸生成酶 (formylglycine-generating enzyme, FGE)，而 FGE 的功能是負責活化硫酸脂酶 (sulfatases)。目前已知有至少十七種硫酸脂酶存在於人體內，主要存在於溶小體、內質網、高基氏體內，負責分解含有硫酸鹽結構的分子，包括黏多糖、脂肪、賀爾蒙等。而此疾病就是因為基因異常而引起硫酸脂酶的缺乏，造成細胞死亡或功能異常，進而導致各種臨床症狀。

遺傳模式

多發性硫酸脂酶缺乏症是一種體染色體隱性遺傳疾病，由 SUMF1 基因突變所引起。這類疾病往往遺傳自親代，由父母雙方各帶一個缺陷基因 (帶因者)，而病童則是剛好遺傳了各一個缺陷基因而發病。身為帶因者並不會發病，但會將缺陷基因傳至後代。若雙親都是多發性硫酸脂酶缺乏症的帶因者，每次懷孕有 25% 的機率會生出患病的孩童，有 50% 的機率會生出帶因者。目前技術已可藉由產前絨毛膜和羊水取樣，甚至胚胎著床前基因診斷來事先得知胎兒是否為帶因者或發病者。

臨床表現



多發性硫酸酯酶缺乏症是一個影響全身多器官的疾病：

發育生長	患者的身高與體重成長通常較為遲緩。
面容外觀	粗糙的面容是其特色，包括濃眉、塌鼻、厚唇大舌、小下巴、低位或後旋耳等異常表徵。
皮膚表現（80%）	魚鱗癬（乾燥易剝落的皮膚）、多毛、蒙古班。
神經學表現（90%）	發展遲緩、智能與認知障礙、自閉症傾向、癲癇或痙攣。疾病表現為一漸進性退化的病程，早發型的病童可能連正常站立或語言的能力都不曾有；而較遲發型的病童則是在發病之後才開始出現退化性的病徵，會逐漸的喪失語言與行動能力，其自閉症傾向也較為明顯。腦部核磁共振掃描會出現腦白質失養症、大腦與小腦萎縮等異常徵象。
骨骼（80%）	胸廓異常、關節僵硬，X光片則可見脊柱、肢體出現典型的多發性成骨異常（dysostosis multiplex）。
聽力（30%）	傳導性或神經性耳聾或混合性聽力障礙，另可能因頻繁中耳炎而加重病情。
呼吸道（30%）	容易出現肥大的扁桃腺體、氣管阻塞、短頸，進而引起頻繁的呼吸道感染甚至呼吸困難。
腸胃道與其他臟器異常	疝氣、胃食道逆流、餵食困難都是常見的併發症。另外膽囊疾病（膽沙淤積、息肉、腫瘤）也有較高的發生率。

疾病嚴重度取決於各個硫酸脂酶的活性高低，因此臨床症狀差異很大，即便是同一個家族中的病患表現也不盡相同。根據發病年齡可分為三大類：新生兒型（neonatal）、幼兒型（infantile）和青少年型（juvenile）。

（一）新生兒型（出生～一歲以前發病）

新生兒型是症狀最早出現的一型，疾病進程也是最快速且最嚴重的，有的患童甚至在產前即可發現子宮內生長遲滯。出生後可見明顯的面容異常、角膜混濁、魚鱗癬等皮膚症狀。骨骼異常也相當顯著，包括關節僵硬、脊柱側彎等。餵食困難、聽力損失、肝脾腫大也是常見的症狀。但影響最重大的莫過於神經系統的異常，導致嚴重的動作障礙、癲癇發作、發展與生長遲緩。

（二）幼兒型（一歲以後發病）

幼兒型是最常見的一型，疾病嚴重度也比新生兒期較輕微。由於發病年齡較晚，早期患童仍保有一定程度的智能發展，但隨著時間遞移，其認知功能也會逐漸退化，在十歲以前就會失去語言、行動甚至吞嚥能力而需要長期照顧。這類病人的面部異常通常在年齡大一點之後才會變得明顯，但魚鱗癬與骨骼異常的特徵仍相當常見。



（三）青少年型（童年中晚期後出現）

青少年型是最罕見的一型，臨床症狀也是最輕微的、病程最慢的。最明顯的症狀是輕微的發展遲緩、肢體顫抖、和行為認知退化。面部與器官異常則較為少見，整體的預後也是最好的，通常到青少年時期仍能保有行走能力，平均壽命也較長。

診斷

- （一）SUMF1 基因診斷：基因序列分析即有 98%的檢出率。
- （二）測定血液中硫酸酯酶的酵素活性：至少兩項以上硫酸酯酶活性低下。
- （三）測定個體尿液中的黏多醣以及其他硫酸代謝產物。

預後

根據統計，多發性硫酸酯酶缺乏症的平均壽命為 13 歲，而越早發病的個案通常預後越差。有五成的病人死因為呼吸道感染或呼吸衰竭。

治療

目前的治療仍以支持性療法為主，透過物理治療、水療，可幫助舒緩關節僵硬以增加活動度。另外，由於認知與語言功能會逐漸喪失，及早培養病童以表情與肢體語言表達，也能增進患者的生活品質和減輕照護者的負擔。雖然至今尚未有治癒疾病的藥物可用，但多發性硫酸酯酶缺乏症在動物實驗的基因療法與小分子藥物治療卻是近年炙手可熱的研究主題，期盼在不久的將來，能出現新的療法以能治癒或減緩疾病進程。



多發性硫酸脂酶缺乏症的中醫觀

彰化基督教醫院

中醫部 邱重閱兼任醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

多發性硫酸脂酶缺乏症主要症狀是導因於體內硫酸脂酶不足，無法分解硫酸鹽化學結構的物質，使得這些分子積聚在細胞中無法代謝而死亡，引起體內多重器官或功能的衰竭或不良。依不同分型，可能在不同年紀開始發病，多數在幼童階段呈現發育遲緩，外觀異常，神經、骨骼、消化功能異常。

中醫無法判斷患者是什麼酶缺乏引起的病灶，但是能根據不同影響的器官或外觀，推論體內可能的"痰濕"積聚，或者"肝腎"不足，等等體質，依症狀用藥，輔助緩解部分症狀。比如吞嚥困難，可能是中醫認為的脾腎兩虛，用藥即以健脾補腎的概念來處方，強化患兒體內關於吞嚥功能的神經系統；又如鼻咽處容易黏膜腫脹、分泌物堆積，中藥可以化痰祛濕溫燥的方式處方，協助改善黏膜腫脹帶來的呼吸氧氣量不足，改善精神體力。

病因部分仍須期待未來醫學進展能否從基因去改變病人缺陷，病症部分中醫可以提供部分協助，並且依不同好發症狀的體質來衛教家長如何進行生活照顧，希望減輕家庭負擔，改善生活品質。

參考文獻:

1. Ahrens-Nicklas R, Schlotawa L, Ballabio A, et al. Complex care of individuals with multiple sulfatase deficiency: Clinical cases and consensus statement. *Molecular genetics and metabolism*. 2018;123:337-346.
2. Lars Schlotawa LA, Mauricio De Castro, Rebecca Ahrens-Nicklas Multiple Sulfatase Deficiency 2019.
3. Schlotawa L, Adang LA, Radhakrishnan K, Ahrens-Nicklas RC. Multiple Sulfatase Deficiency: A Disease Comprising Mucopolysaccharidosis, Sphingolipidosis, and More Caused by a Defect in Posttranslational Modification. *International journal of molecular sciences*. 2020;21:3448.
4. Schlotawa L, Preiskorn J, Ahrens-Nicklas R, et al. A systematic review and meta-analysis of published cases reveals the natural disease history in multiple sulfatase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2020;43:1288-1297.