

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳明 研發長 \ 魏耀揮 院長

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、馬逸興、邱重閔、楊宗翰

行政秘書：林寶靜、鐘純真、鄭文玲、李美慧、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹

1.重要會議

| 日期 | 時間 | 講題 | 講者 | 主持人 | 地點 |
|---------|-----------|----------|-----|-----|-----------|
| 6/28(五) | 2:00-2:30 | 面肩胛肱肌失養症 | 陳彥宇 | 劉青山 | 兒童醫院九樓醫研室 |

2.罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：G71.0 Facioscapulohumeral muscular dystrophy 面肩胛肱肌失養症◎

疾病機轉 / 臨床表現

Facioscapulohumeral muscular dystrophy 面肩胛肱肌失養症是以肌肉無力和萎縮為特徵的疾病。這個命名的由來是因為最常受影響的地方在臉部，肩胛骨和肱骨，然而，病情的發作和嚴重程度差異很大。較輕微的病例可能在後期的生活才會引起注意，然而罕見的嚴重病例在嬰兒期或幼兒期就已經變得很明顯。這個疾病的症狀，在臉部方面，因肌肉虛弱，無力用吸管飲食，笑不開來。也因眼睛周圍肌肉的虛弱，睡覺時眼閤不攏。肩部肌肉鬆弛往往會使肩胛骨從背部突出，稱為肩胛翼。因肩膀和上臂肌肉的虛弱，要將手臂抬高到頭部或扔球很困難。這些無力狀態在數十年內緩慢惡化，並可能擴散到身體的其他部位。如小腿肌肉的虛弱可導致腳下垂，這會影響行走並增加跌倒的風險。臀部和骨盆的肌肉無力使得爬樓梯或長距離行走變得困難。另外，由於腹部肌肉較弱，受影響的個體可能具有誇大的脊椎前凸。大約 20% 的人最終需要使用輪椅。面肩胛肱肌失養症其他症狀可包括輕度高音聽力喪失和涉及視網膜的光敏組織的異常。這些跡象通常不明顯，只能在醫學檢測期間發現。面肩胛型肌營養不良症有兩種類型：1 型 (FSHD1) 和 2 型 (FSHD2)。這兩種類型具有相同的 sign 和症狀，並且因其遺傳而有所區分。 [1]。

流行病學

面肩胛肱肌失養症盛行率，為約兩萬人中有一名患者。所有病例中約 95% 為 FSHD1 型; 5% 是 FSHD2 型。 [1-2] 。

基因醫學

面肩胛肱肌失養症是由染色體 4q 的遺傳變化引起的。上述兩種類型的疾病都是由染色體末端附近的 DNA 區域 D4Z4 變化引起的。該區域由 11 至 100 多個重複區段組成，每個區段長約 3,300 個 DNA 核鹼基對 (3.3kb)。整個 D4Z4 區域通常是高甲基化的，這意味著它具有與 DNA 連接的大量甲基 (由一個碳原子和三個氫原子組成)。甲基的添加關閉基因，因此 DNA 的高甲基化區域傾向於具有較少的活性基因。當 D4Z4 區域低甲基化，缺乏附著的甲基時，會導致面肩胛型肌營養不良症。

遺傳類型

面肩胛肱肌失養症的兩個類型- FSHD1 是以顯性模式遺傳，在大部份的案例中，是從遺傳到父母，但也有 FSHD1 患者，他們的家族中沒有人有這種疾病。另外一型-FSHD2 以雙基因模式遺傳，這意味著必須進行兩次獨立的遺傳改變才能引起疾病。

參考文獻：

1. National Institutes of Health, Available at <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/facioscapulohumeral-muscular-dystrophy>
2. 台大醫院巴金森症暨動作障礙中心 <http://www.pdcenterntuh.org.tw/index.htm>

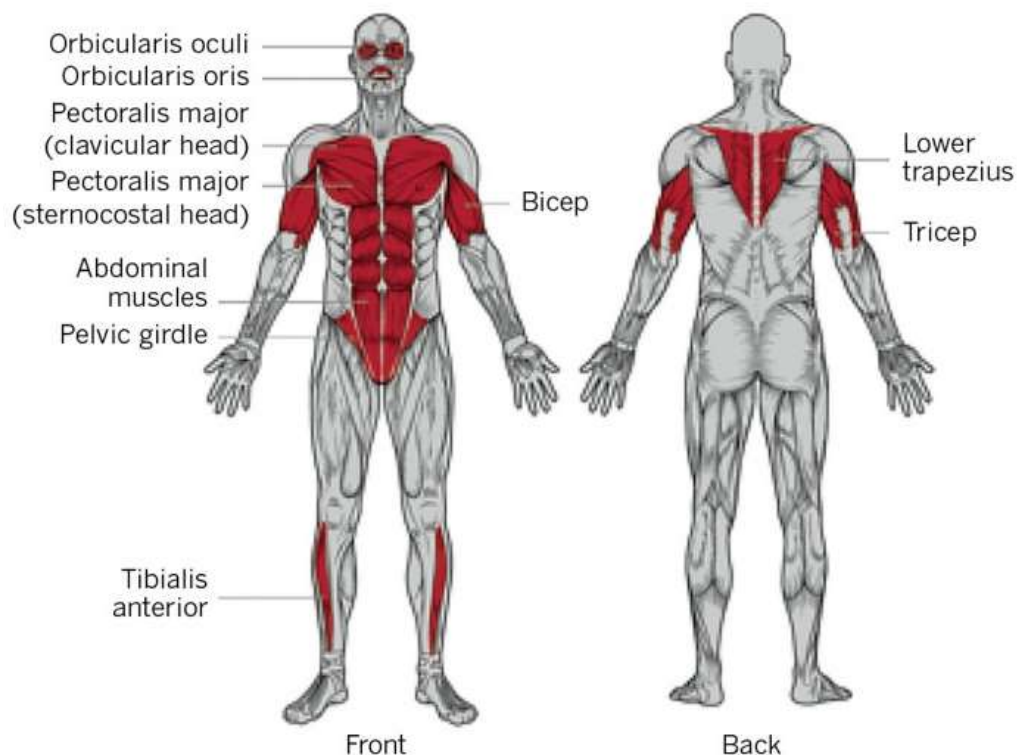
影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=cKq0bxN2XvM>

3.彰化基督教醫院諮詢顧問醫師： 陳彥宇醫師

4.遺傳診斷現況與發展：

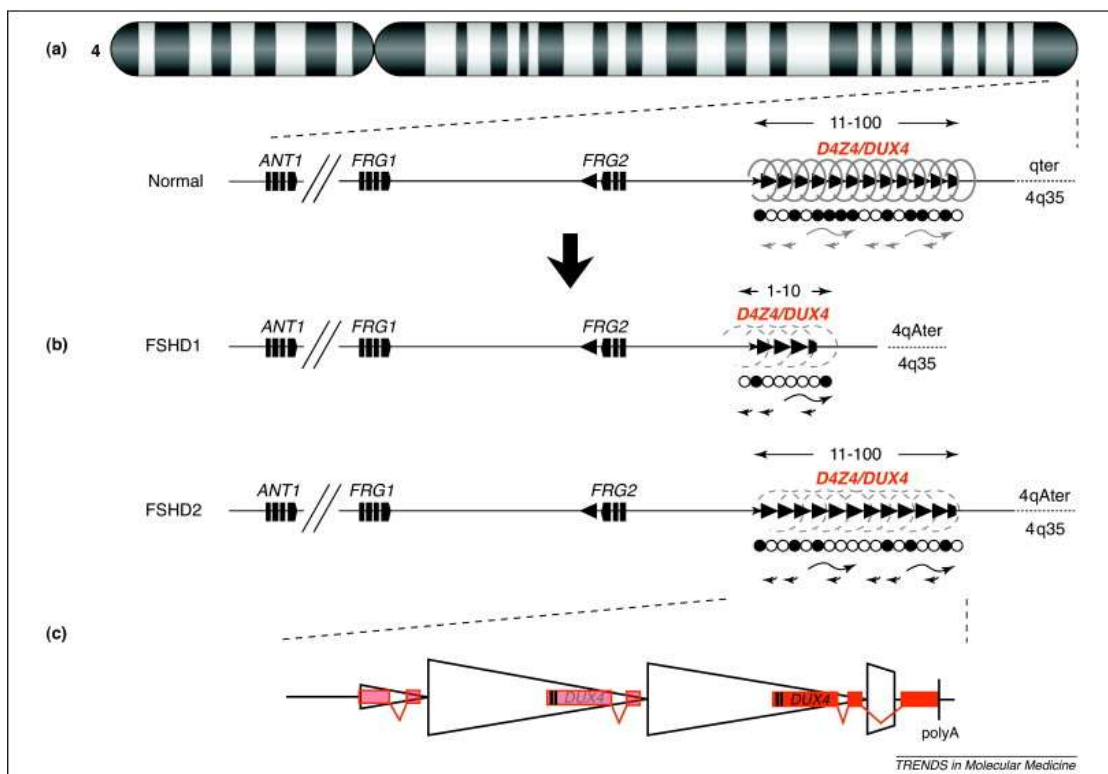
基因醫學部研究員/學術副主任 馬國欽 博士

面肩胛肱肌失養症(Facioscapulohumeral muscular dystrophy，簡稱 FSHD)是一群在顏面(Facio-)、肩胛骨(Scapulo-)及上肢肱骨(Humeral)附近逐漸出現肌肉無力及萎縮(Muscle weakness and wasting)的遺傳性疾病，症狀常不對稱(Asymmetric)發生，有時也會牽涉到胸部、腹部及其他部位肌肉(圖一)，疾病嚴重程度在患者間具有相當大的差異性，部分個案甚至伴隨聽力障礙與視網膜病變等現象，疾病病程為不可逆，約 20%患者後期需依靠輪椅活動，但對其壽命則不具威脅性。FSHD 通常在 11 到 20 歲之間被診斷出，而在嬰兒或兒童早期則很少出現明顯症狀而被發現，平均發生率預估約為 1/8,500-1/20,000(Mason, et al. 2017)，是在三十多種肌肉失養症中，僅次於裘馨氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy)與肌肉強直症(Myotonic muscular dystrophy)的第三常見型肌肉失養症



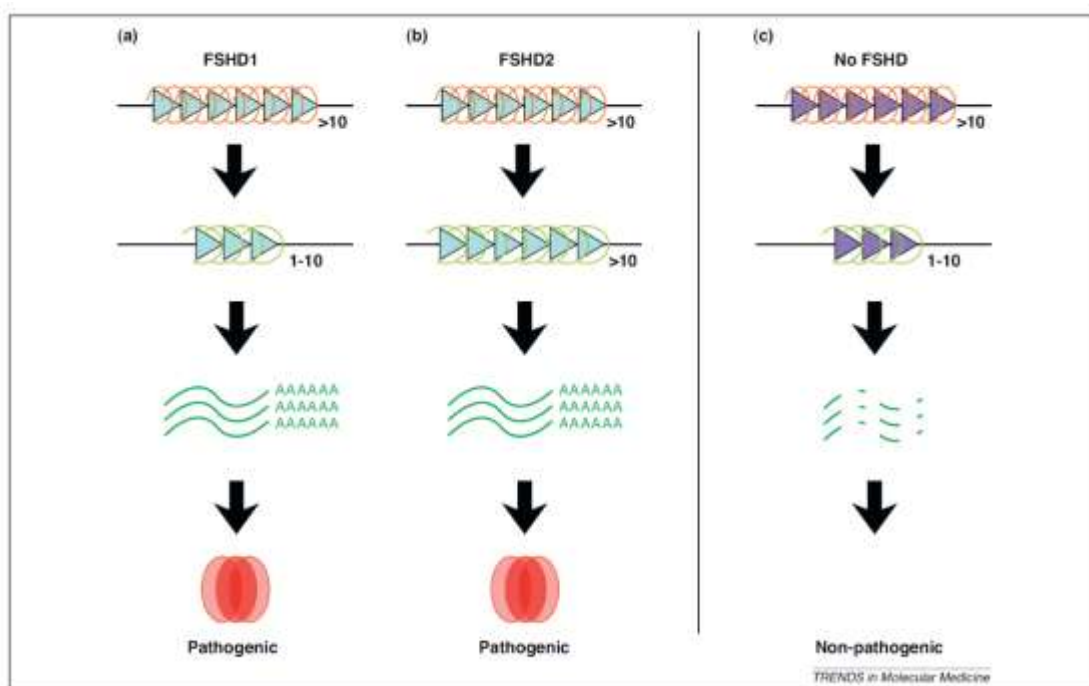
圖一、面肩胛肌失養症(FSHD)初期多在眼周、嘴邊、肩胛及上臂肌肉出現肌肉無力，而後症狀可能慢慢延伸至胸部、小腿、腹部及髖部肌肉。臉部的無力主要影響眼睛與嘴部閉合(即環眼肌與環口肌的活動)，症狀有時十分輕微，可能僅因臉部表情不對稱而被注意到(圖片來源：<https://fshdglobal.org/fshd-body/>)。

FSHD 除了在臨床表現具有差異外，在遺傳上也同樣具有異質性，依據已知的遺傳缺失種類，FSHD 可概分為兩型:FSHD1(OMIM #158900)與 FSHD2(OMIM #158901)；其中，FSHD1 發生機率最高，約有 95%的 FSHD 個案都是屬於這一型，這其中約有 70%-90% FSHD1 患者屬於家族性遺傳，而有 10%-30% FSHD1 患者則是因為原發性(de novo)遺傳變異所引起。FSHD1 的發生與 4 號染色體長臂末端 35.2 位置(4q35.2)的重複性序列(稱為 D4Z4 array)長度有關(圖二)，D4Z4 序列是由約 3.3 kb 核苷酸單位重複 11 至上百次所組成，當染色體 4q35.2 發生缺失造成 D4Z4 重複次數少於 11 次，則會導致 FSHD1(圖二)，在 FSHD1 病人身上，D4Z4 序列重複次數減少，而原本緊密纏繞的染色絲(Chromatin)變的疏鬆，序列上的甲基化程度也明顯降低，這使得在肌肉細胞中原本被抑制的 DUX4 基因(位於 D4Z4 重複序列內)得以大量表現(圖二)，進而活化其他基因，最後引起肌肉細胞毒性與細胞凋零(Cell toxicity and apoptosis)(van der Maarel, et al. 2011, Cortesi A, et al. 2019)，FSHD1 遺傳模式已知為體染色體顯性遺傳，但是須注意，DUX4 基因表現需利用最接近 D4Z4 重複序列末端的 Polymorphic polyadenylation signal(PAS)序列以穩定 mRNA。在健康人族群中，約一半比例的人在 4q35.2 具有 PAS 序列，這樣的基因型稱為 4qA，而另一半比例的人在 4q35.2 則不具有 PAS 序列，這樣的基因型稱為 4qB，基因型 4qA 與 4qB 旗下又可細分為至少 9 個不同的基因亞型。具有 4qB 基因型的人，即使 D4Z4 重複次數少於 11 次，則 DUX4 基因會因缺乏 PAS 序列而無法大量表現，因此並不會出現 FSHD 症狀(Mason, et al. 2017)(圖三)。



圖二、面肩胛肌失養症(FSHD)與染色體 4q35.2 位置的 D4Z4 重複性序列(稱為 4q-D4Z4 array)及其上的 *DUX4* 基因有關。在健康人族群中，D4Z4 序列(以實體三角表示)重複 11 至上百次，而染色絲纏繞緊密(以實線環型彈簧狀表示)，並高度甲基化(以實體圓圈表示)；當 4q35.2 發生缺失造成 D4Z4 重複次數<11 次，且此 4 號染色體基因型為 4qA，則會導致 FSHD1，研究發現此時的 D4Z4 區域的染色絲纏繞會變的疏鬆(以虛線環型彈簧狀表示)，並呈現低度甲基化(以空心圓圈表示)，造成原本被抑制的 *DUX4* 基因(位於 D4Z4 重複區域內)開始在肌肉細胞大量表現，*DUX4* 基因會利用最接近重複序列末端的 Polymorphic polyadenylation signal(PAS)產生穩定的 mRNA，進而轉譯成蛋白並活化其他基因。FSHD2 在染色體 4q35.2 的 D4Z4 重複序列並無發生減少，而是因為其他基因發生突變，導致 *DUX4* 基因同樣大量表現而導致(圖片來源：van der Maarel, et al. 2011)。

相對於 FSHD1，FSHD2 在染色體 4q35.2 的 D4Z4 重複序列並未發生縮減(圖二)，而是因為染色體 18p11.32 位置上的 *SMCHD1* 基因，在兩個對偶基因(Alleles)同時發生突變所導致；*SMCHD1* 是一種結構蛋白能夠透過調整染色絲纏繞緊密程度而對特定基因的表現進行調控(Mason, et al. 2017)，*SMCHD1* 已知能與 D4Z4 重複性序列進行結合，當 *SMCHD1* 基因發生突變而導致 *SMCHD1* 無法與 D4Z4 重複性序列結合，會使 D4Z4 附近序列變得不緊密，甲基化程度也明顯降低，因而失去抑制 *DUX4* 基因表現的能力，若個案同時具有 4qA 基因型(即在染色體 4q35.2 位置具有 PAS)(圖三)，則 *DUX4* 基因將大量表現，進而導致 FSHD2(Mason, et al. 2017)(圖三)，由於 FSHD2 的發生需同時具有 *SMCHD1* 基因突變及 4qA 基因型(4qA166 基因亞型除外)，所以是一種雙基因遺傳模式(Digenic inheritance)。另外，近來研究顯示有少數 FSHD2 個案是因為染色體 20q11.21 位置上的 *DNMT3B* 基因發生突變所導致，同樣也為雙基因遺傳的模式(van den Boogaard, et al. 2016)，FSHD2 約佔 5%的 FSHD 患者數。然而，截至目前，仍有部分 FSHD 個案找不出遺傳變異，顯示還有其他可能致病基因尚待發掘與釐清。



圖三、*DUX4* 基因表現需利用最接近重複序列末端的 PAS 以穩定 mRNA。(a) FSHD1 患者 D4Z4 重

複次數明顯縮減，DUX4 基因可利用 PAS 產生穩定 mRNA 表現；(b) FSHD2 患者 D4Z4 重複次數未縮減，但其上 SMCHD1 結合蛋白因為基因突變而失去抑制 DUX4 基因表現功能；(c) 在染色體 4q35.2 位置若缺乏 PAS 序列(即 4 號染色體基因型為 4qB)，則 DUX4 基因無法大量表現 mRNA 以進行轉譯，故不會導致 FSHD 症狀(見 van der Maarel, et al. 2011; Mason, et al. 2017)(圖片來源：van der Maarel, et al. 2011)。

基本上，不論 FSHD1 或 FSHD2 都是由於失去對 DUX4 基因表現的抑制及調控所引起，只是 FSHD1 是導因於染色體 4q35.2 發生缺失造成 D4Z4 重複序列縮減，而 FSHD2 則是因為 SMCHD1 或 DNMT3B 基因發生致病性突變，而兩型患者還都須同時具有 4qA 基因型。目前，分子檢測可利用這些遺傳學特徵進行 FSHD 的疾病診斷。依據 Richard, et al. (2012)建議，可利用南方轉印法(Southern blot analysis)或以脈衝場凝膠電泳(Pulsed-field gel electrophoresis)加上南方轉印法，輔以 DNA 探針先對 4 號染色體 D4Z4 序列進行重複次數分析，以確認是否發生 D4Z4 縮減現象，要進行 FSHD1 確診，則可再以 4qA/4qB DNA 探針進行 4 號染色體基因型分型。針對 FSHD2，在確認 D4Z4 序列重複次數無縮減現象後，則需進行 D4Z4 區域 CpG 甲基化分析，並對 SMCHD1 與 DNMT3B 進行基因定序(表一)。

事實上，南方轉印法相當耗時費工，且須大量 DNA 樣本以用於檢測，因此用於極具時效性的臨床診斷實有其困難，近來，已有新的分子檢測方法陸續被開發，如利用單分子光學圖譜分析(Single-molecule optical mapping)即可進行快速且準確的 FSHD 遺傳診斷(<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/286104v1>)。

表一、面肩胛肱肌失養症(FSHD)分子檢測。

| 疾病分型 | 基因/基因座 | 檢測方法 | 致病性遺傳變異偵測 |
|-------|--------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| FSHD1 | D4Z4 | 染色體4q35.2位置D4Z4序列重複次數分析 | D4Z4序列重複次數<11次 |
| | | 4號染色體基因型分析 | 4號染色體基因型為4qA (例外:4qA166基因亞型不具致病性) |
| FSHD2 | D4Z4 | 甲基化分析 | D4Z4甲基化程度<25% |
| | | 1. <i>SMCHD1</i> 2. <i>DNMT3B</i> | 基因定序 基因序列出現變異 |

參考資料：

1. Cortesi A, et al. 4q-D4Z4 chromatin architecture regulates the transcription of muscle atrophic genes in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Genome Res.* 2019. doi: 10.1101/gr.233288.117. [Epub ahead of print]
2. Mason, et al. SMCHD1 regulates a limited set of gene clusters on autosomal chromosomes. *Skeletal*

Muscle. 2017;7:12.

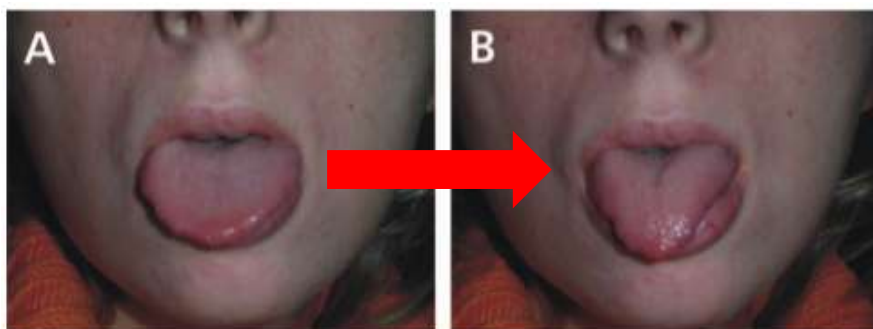
3. Lemmers RJ, et al. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2012;22(5):463-470.
4. van den Boogaard ML, et al. mutations in DNMT3B modify epigenetic repression of the D4Z4 repeat and the penetrance of facioscapulohumeral Dystrophy. Am J Hum Genet. 2016;98(5):1020-1029.
5. van der Maarel SM, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and DUX4: breaking the silence. Trends Mol Med. 2011;17(5):252-258.

5.營養團隊之建議：

血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任
血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

面肩胛肱肌失養症相較於其他肌肉萎縮症的不同，較集中在顏面肌肉、肩胛部、上臂肌及肱骨等部位之肌肉群。而顏面肌肉部份最先影響部份為嘴部周圍的肌肉（環口肌），使患者無法用吸管喝茶水，而患者的咀嚼肌、喉肌、舌肌功能也會漸漸的因此疾病而萎縮(如下圖一)，進而造成患者有厭食、嗆咳、吞嚥困難的狀況發生。當進食困難，無法進食足量，有必要時，照顧者能協助患者進食。首要原則患者應攝取充足熱量、蛋白質等，並持續監測患者體重，如體重非預期下降，請進一步諮詢醫師或營養師。另外為協助患者正常攝取飲食，可嘗試改變食物質地，當疾病發展出現吞嚥或咀嚼困難時，應更注意食物選擇：

1. 調整飲食質地：依個案吞嚥狀況將飲食處理為細碎、半流質、全流質、半固體飲食(如圖二、圖三)。
2. 增加食物濃稠度：避免稀薄的液體，例如飲料、清湯、茶等；及避免滑溜食物，例如果凍、仙草、愛玉、粉圓等；且進食使用小湯匙，以避免嗆咳。
3. 避免會嗆且不易吞嚥之食品：例如鬆散的酥餅、餅乾、蛋捲等；避免黏稠食品，例如麻糬、年糕、湯圓、糯米製品等；及避免不易咀嚼完全的食物，例如帶皮、有殼的。
4. 少量多餐。



圖一、面肩胛肱肌失養症患者舌頭部份最先從舌側面萎縮



圖二、半流質飲食



圖三、全流飲食

資料來源：

1. 財團法人罕見疾病基金會
2. Wohlgemuth, M., De Swart, B. J. M., Kalf, J. G., Joosten, F. B. M., Van der Vliet, A. M., & Padberg, G. W. (2006). Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*, 66(12), 1926-1928.

6.粒線體科學分享：

粒線體醫學暨自由基研究院 研究員 馬逸興 博士 / 魏耀揮 院長

肌肉粒線體活性低下與系統性氧化壓力於顏面肩胛肱骨型肌肉失養症

顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(Facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD)為一種體染色體顯性遺傳疾病，症狀好發於顏面、上臂、下肢和軀幹的肌肉。遺傳學分析顯示第一型FSHD為染色體4q35中的D4Z4重覆序列(每單位3.3 kb長)因長度縮減至1~10單元，造成染色質結構的鬆散，並提高*Double homeobox 4 (DUX4)*基因的表現機會，*DUX4*基因在正常成年人的肌肉細胞中原處於關閉狀態，其產物為一轉錄因子，在FSHD受到活化並進一步影響其它基因如*PITX1*的表現，基因表現的失調會抑制肌肉生成作用(myogenesis)，並增加肌肉細胞對氧化壓力的敏感度，最後造成肌肉無力與失養[1, 2]。染色質調節蛋白(例如*SMCHD1*)可直接結合到D4Z4並抑制*DUX4*的表現，*SMCHD1*基因發生突變則會造成第二型FSHD。

最近一篇研究論文指出系統性的氧化壓力和粒線體功能不足是肌肉細胞喪失功能的重要因素，FSHD病人的肌肉檢體有cytochrome c oxidase活性降低和ATP含量下降的現象[3]。另一篇發表在*JCSM Rapid Communications*的研究論文指出FSHD病人的股四頭肌的局部耗氧率和最大自主等長收縮(maximal voluntary isometric contraction, MVC_Q)皆低於正長人，且血液的氧化壓力指標高於正常人，肌肉組織的電顯分析也發現毛細血管週邊的肌肉細胞有不正常的粒線體堆積[4]。另一方面，適度的運動可增加肌耐力並降低疲勞感，具有維持FSHD病人肌肉功能的作用[5]。儘管抗氧化物具有調節或延緩氧化損傷的功能，目前臨床上使用抗氧化物治療FSHD的成功病例並不多見[6]。目前美國食品與藥物管理局(FDA)授予治療FSHD的藥物包括GBC0905小分子藥物和ACE-083蛋白質藥物，GBC0905能夠有效抑制*DUX4*功能，而ACE-083則屬於一種局部作用的Myostatin抑制劑，可增加正常人[7]和FSHD病人的肌肉質量[8]。

參考文獻：

1. Lemmers RJ, *et al.*, *Science* 2010, **329**:1650-1653.
2. Tassin A, *et al.*, *J Cell Mol Med* 2013, **17**:76-89.
3. Turki A, *et al.*, *Free Radic Biol Med* 2012, **53**:1068-1079.
4. Wilson VD, *et al.*, *JCSM Rapid Communications* 2018 **1**:e00029.
5. Bankole LC, *et al.*, *Medicine (Baltimore)* 2016, **95**:e4497.
6. Denny AP, Heather AK., *Oxid Med Cell Longev* 2017, **2017**:7020295.
7. Glasser CE, *et al.*, *Muscle Nerve* 2018, **57**:921-926.
8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.06.413>.

7.中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

面部、肩胛骨、上臂等肌肉萎縮的為身體上半部，且經絡上是六陽經為主（陽經均上行於頭面）；又脾主肌內，陽明經與小腸經主宰面部表情肌為多，所以綜合病變特點，病證分類以消化系統病變，須圍繞著消化系統改善病人的體質。另外，面、肩胛、上臂都離心臟很近，中醫認為心主血脈、其華在面，所以面部問題都須考慮心臟循環，中醫治療也可以從心經或心包經等。

目前有個案報導：復健療程是有助於病人肌力回復一些，因此也建議病患保持適當運動習慣。若能搭配有助於消化系的運動或養生操，將提升保養或治療的效果，比如太極拳、瑜珈、氣功等。