

## 1. 重要會議

時間：9月21日(五) PM2:00 -3:30

地點：教研大樓五樓圖書館 會議室

內容：

罕見研究個案討論

罕病專題講座 -- 先天性痛不敏感症合併無汗症 及 脊髓小腦退化性動作協調障礙

## 2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：G11.4 Hereditary spastic paraplegia 遺傳性痙攣性下身麻痺 ◎

### 疾病機轉 / 臨床表現

遺傳性痙攣性下身麻痺 (HSP)，也稱為家族性痙攣性下肢癱瘓 (FSP)，是指一組遺傳性疾病，其特徵在於腿的進行性無力和痙攣 (僵硬)。在疾病病程早期，可能存在輕微的步態困難和僵硬。這些症狀通常會緩慢發展，因此最終患有 HSP 的人可能需要手杖，助行器或輪椅的幫助。雖然“純”HSP 的主要特徵是進行性下肢痙攣和虛弱，但複雜的形式可伴有其他症狀。這些其他症狀包括白內障引起的視力受損，視神經和眼睛視網膜問題，共濟失調 (缺乏肌肉協調)，癲癇，認知障礙，周圍神經病和耳聾。

### 流行病學

在某些情況下，可能會出現以下症狀：

1. 視力受損
2. 共濟失調
3. 尿急和尿頻
4. 多動反射 (巴賓斯基的標誌)
5. 平衡困難
6. 癲癇
7. 認知障礙
8. 周圍神經病變
9. 耳聾

## 基因醫學

遺傳性痙攣性截癱的基因位點。

- (1) 常染色體顯性遺傳性痙攣性截癱(AD-HSP)4 個基因位點，分別為 14q11.2-24、2P21-24、15q11.1 及 8q23-24。
- (2) 常染色體隱性遺傳性痙攣性截癱(AR-HSP)2 個基因位點，分別為 8p12-13 及 16q24.3。
- (3) X 隱性遺傳性痙攣性截癱(XR-HSP)2 個基因位點，分別為 xq16 及 xq21-22。近來發現常染色體隱性遺傳複雜型 HSP 的新基因位點在 14q12-24。

## 遺傳類型

這種情況以常染色體隱性模式遺傳，這意味著每個細胞中基因的兩個拷貝都有突變。具有常染色體隱性病徵的個體的父母每個攜帶一個突變基因的拷貝，但它們通常不顯示症狀。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [National Institutes of Health](http://www.nationalinstitutesofhealth.gov) 】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=R5-w-afivGQ>

### 3. 彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：

神經醫學部 – 劉青山、巫錫霖、蔡定倫

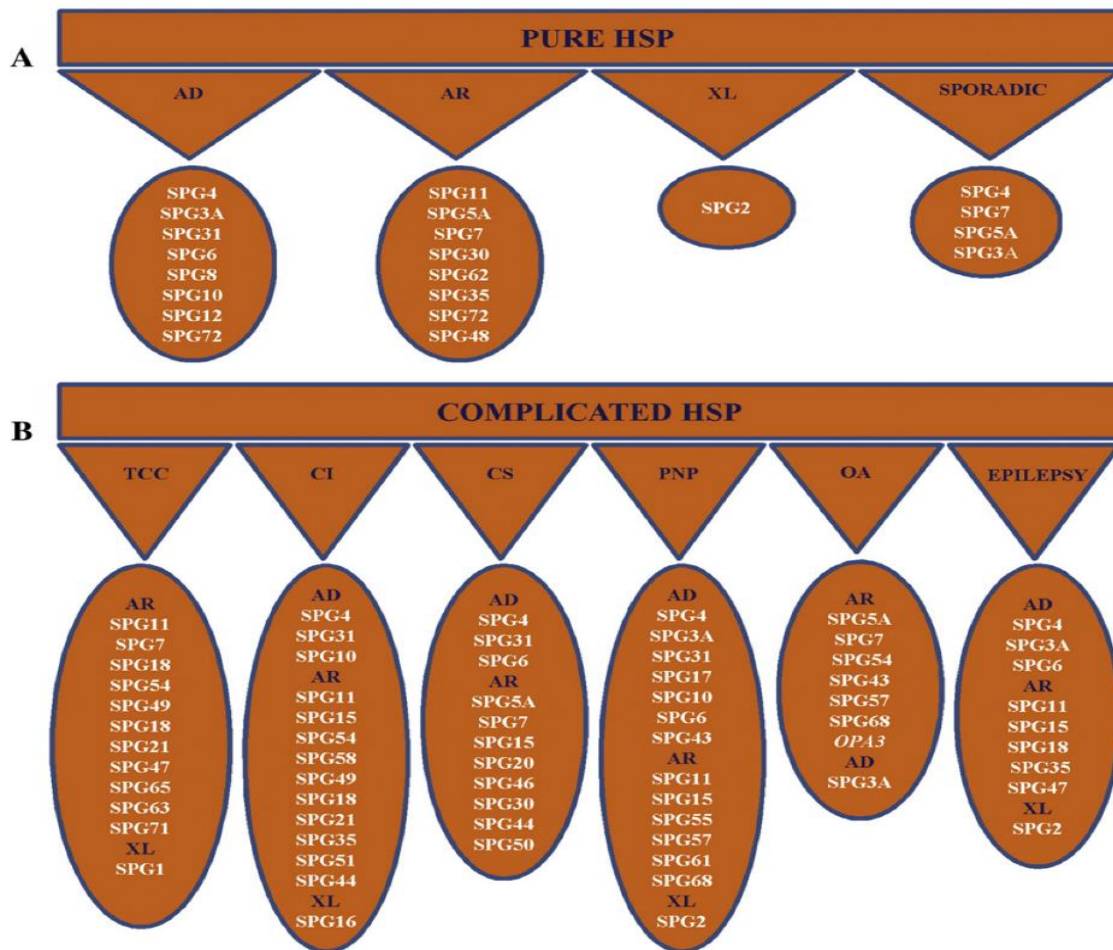
### 4. 遺傳診斷現況與發展：

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

遺傳性痙攣性下身麻痺(Hereditary spastic paraplegia, HSP)是一群由不同基因變異造成神經及所支配肌肉退化而導致下肢漸進性僵硬、攣縮、無力及麻痺的疾病總稱，發病時間可能從剛出生到成年後期(>70歲)都有可能，據估計，全球平均發生率約為十萬分之1.8 (Ruano, et al. 2014)。

依照臨床症狀影響的範圍，HSP可概分為兩大類：單純型(Pure)及複雜型(Complicated或Complex)。單純型的神經損傷侷限於下半身，因此主要受影響的區域都出現在下半部，如：下肢肌肉無力、膀胱無力、輕微的下肢震顫感受及本體感覺減少，嚴重者可能會有下肢麻痺、行走困難及尿失禁等問題。複雜型則除了下半身症狀外，還合併有其他神經學問題，如：痙攣、癲癇、小腦萎縮、智能障礙、其他周邊神經元病變或不同系統疾病(如：糖尿病、視網膜病變、發展遲緩)，總體而言，單純型較複雜型常見。

HSP患者可藉由臨床症狀、家族史分析，神經學檢查及HSP相關基因檢測進行診斷。依照致病基因或基因座(Locus)的差異，HSP又可被區分為不同的基因型，截至2018年，已有超過79個基因型被發表，而有60個以上的SPG(Spastic paraplegia genes)基因被找到並證實，另外，尚有一些可能的HSP相關基因也被陸續發現，目前等待驗證中(表一)。除有關基因數眾多外，HSP的遺傳模式也相當多樣化，包括：體染色體顯性遺傳、體染色體隱性遺傳、X染色體性聯隱性遺傳，以及粒線體母系遺傳(表一)。相同的基因型除可能會同時與單純型及複雜型HSP有關外(圖一)，也可能同時具有不同的遺傳模式(表一)，但一般而言，複雜型HSP多為體染色體隱性遺傳，在一些近親通婚較頻繁的地區(如：一些地中海國家)，複雜型發生的機率相對會較高(Lo Giudice, et al. 2014)。HSP疾病的外顯率(Penetrance)相當高，估計約有90%。



圖一、簡單型及複雜型遺傳性痙攣性下身麻痺(Hereditary spastic paraplegia, HSP)的遺傳檢測策略，橘色橢圓形內各基因型排列由上到下係依其在各臨床症狀(橘色三角形)出現時，相對發生的機率由高到低。AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; CI: cognitive impairment; CS: cerebellar signs; OA: optic atrophy; PNP: polyneuropathy; TCC: thin corpus callosum; XL: X-linked. (圖片來源：Lo Giudice, et al., 2014)。

臨床上，分子檢測可用於常見HSP基因型的遺傳診斷，但因牽涉的基因高達數十個，甚至更多(部分HSP相關基因可能尚未被發現)，因此即便採用外顯子體序列分析(Exome sequencing)或更全面的全基因體定序分析(Whole genome sequencing)，仍無法確保能夠完全篩檢出所有的致病性遺傳變異，因此，若遺傳篩檢結果未發現致病變異，並無法完全排除HSP的診斷及其發生的可能性。此外，HSP的遺傳檢測用於產前或胚胎植入前基因診斷，需注意僅限於已知致病基因及位點的家庭。

文獻參考：

1. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol.* 2014;261:518-539.
2. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-183.
3. Wikipedia ([https://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary\\_spastic\\_paraplegia](https://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary_spastic_paraplegia)).
4. 罕見遺傳疾病中文資料庫(<http://web.tfrd.org.tw/>)。
5. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

表一、遺傳性痙攣性下身麻痺(Hereditary spastic paraplegia, HSP)基因型、相關基因、症狀出現時期及遺傳模式。

基因型 (Genotype)	基因	染色體位置	症狀出現時間	遺傳模式
SPG1	<i>LICAM</i>	Xq28	Early	X-性聯隱性
SPG2	<i>PLP1</i>	Xq22.2	Variable	X-性聯隱性
SPG3A	<i>ATL1</i>	14q22.1	Early	體染色體顯性
SPG4	<i>SPAST</i>	2p22.3	Variable	體染色體顯性
SPG5A	<i>CYP7B1</i>	8q12.3	Variable	體染色體隱性
SPG6	<i>NIPA1</i>	15q11.2	Variable	體染色體顯性
SPG7	<i>SPG7</i>	16q24.3	Variable	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性
SPG8	<i>WASHC5/ KIAA0196</i>	8q24.13	Adult	體染色體顯性
SPG9A	<i>ALDH18A1</i>	10q24.1	Teenage	體染色體顯性
SPG9B	<i>ALDH18A1</i>	10q24.1	Early	體染色體隱性
SPG10	<i>KIF5A</i>	12q13.3	Early	體染色體顯性
SPG11	<i>SPG11</i>	15q21.1	Variable	體染色體隱性
SPG12	<i>RTN2</i>	19q13.32	Early	體染色體顯性
SPG13	<i>HSPD1/HSP60</i>	2q33.1	Variable	體染色體顯性
SPG14	—	3q27–q28	Adult	體染色體隱性
SPG15	<i>ZFYVE26</i>	14q24.1	Early	體染色體隱性
SPG16	—	Xq11.2	Early	X-性聯隱性
SPG17	<i>BSCL2</i>	11q12.3	Teenage	體染色體顯性
SPG18	<i>ERLIN2</i>	8p11.23	Early	體染色體隱性
SPG19	—	9q	Adult onset	體染色體顯性
SPG20	<i>SPART</i>	13q13.3	Early onset	體染色體隱性
SPG21	<i>ACP33</i>	15q22.31	Early onset	體染色體隱性
SPG22	<i>SLC16A2</i>	Xq13.2	Early onset	X-性聯隱性
SPG23	<i>DSTYK/RIPK5</i>	1q32.1	Early onset	體染色體隱性
SPG24	—	13q14	Early onset	體染色體隱性
SPG25	—	6q23q24.1	Adult	體染色體隱性
SPG26	<i>B4GALNT1</i>	12q13.3	Early onset	體染色體隱性
SPG27	—	10q22.1q24.1	Variable	體染色體隱性
SPG28	<i>DDHD1</i>	14q22.1	Early onset	體染色體隱性
SPG29	—	1p31.1p21.1	Teenage	體染色體顯性
SPG30	<i>KIF1A</i>	2q37.3	Teenage	體染色體隱性
SPG31	<i>REEP1</i>	2p11.2	Early onset	體染色體顯性
SPG32	—	14q12q21	Childhood	體染色體隱性

SPG33	<i>ZFYVE27</i>	10q24.2	Adult	體染色體顯性
SPG34	—	Xq24q25	Teenage/Adult	X-性聯隱性
SPG35	<i>FA2H</i>	16q23.1	Childhood	體染色體隱性
SPG36	—	12q23q24	Teenage/Adult	體染色體顯性
SPG37	—	8p21.1q13.3	Variable	體染色體顯性
SPG38	—	4p16p15	Teenage/Adult	體染色體顯性
SPG39	<i>PNPLA6</i>	19p13.2	Childhood	體染色體隱性
SPG40	—	—	Adult	體染色體顯性
SPG41	—	11p14.1p11.2	Adolescence	體染色體顯性
SPG42	<i>SLC33A1</i>	3q25.31	Variable	體染色體顯性
SPG43	<i>C19orf12</i>	19q12	Childhood	體染色體隱性
SPG44	<i>GJC2</i>	1q42.13	Childhood/teenage	體染色體隱性
SPG45	<i>NT5C2</i>	10q24.32q24.33	Infancy	體染色體隱性
SPG46	<i>GBA2</i>	9p13.3	Variable	體染色體隱性
SPG47	<i>AP4B1</i>	1p13.2	Childhood	體染色體隱性
SPG48	<i>AP5Z1</i>	7p22.1	6th decade	體染色體隱性
SPG49	<i>TECPR2</i>	14q32.31	Infancy	體染色體隱性
SPG50	<i>AP4M1</i>	7q22.1	Infancy	體染色體隱性
SPG51	<i>AP4E1</i>	15q21.2	Infancy	體染色體隱性
SPG52	<i>AP4S1</i>	14q12	Infancy	體染色體隱性
SPG53	<i>VPS37A</i>	8p22	Childhood	體染色體隱性
SPG54	<i>DDHD2</i>	8p11.23	Childhood	體染色體隱性
SPG55	<i>C12orf65</i>	12q24.31	Childhood	體染色體隱性
SPG56	<i>CYP2U1</i>	4q25	Childhood	體染色體隱性
SPG57	<i>TFG</i>	3q12.2	Early	體染色體隱性
SPG58	<i>KIF1C</i>	17p13.2	Within first two decades	體染色體隱性
SPG59	<i>USP8</i>	15q21.2	Childhood	體染色體隱性?
SPG60	<i>WDR48</i>	3p22.2	Infancy	體染色體隱性
SPG61	<i>ARL6IP1</i>	16p12.3	Infancy	體染色體隱性
SPG62	<i>ERLIN1</i>	10q24.31	Childhood	體染色體隱性
SPG63	<i>AMPD2</i>	1p13.3	Infancy	體染色體隱性
SPG64	<i>ENTPD1</i>	10q24.1	Childhood	體染色體隱性
SPG65	<i>NT5C2</i>	10q24.32q24.33	Infancy	體染色體隱性
SPG66	<i>ARSI</i>	5q32	Infancy	體染色體顯性?
SPG67	<i>PGAP1</i>	2q33.1	Infancy	體染色體隱性
SPG68	<i>KLC2</i>	11q13.1	Childhood	體染色體隱性
SPG69	<i>RAB3GAP2</i>	1q41	Infancy	體染色體隱性
SPG70	<i>MARS</i>	12q13	Infancy	體染色體顯性?
SPG71	<i>ZFR</i>	5p13.3	Childhood	體染色體隱性

SPG72	<i>REEP2</i>	5q31	Infancy	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性
SPG73	<i>CPT1C</i>	19q13.33	Adult	體染色體顯性
SPG74	<i>IBA57</i>	1q42.13	Childhood	體染色體隱性
SPG75	<i>MAG</i>	19q13.12	Childhood	體染色體隱性
SPG76	<i>CAPN1</i>	11q13	Adult	體染色體隱性
SPG77	<i>FARS2</i>	6p25	Childhood	體染色體隱性
SPG78	<i>ATP13A2</i>	1p36	Adult	體染色體隱性
SPG79	<i>UCHL1</i>	4p13	Childhood	體染色體隱性
No SPG designation	<i>CCT5</i>	5p15.2	Childhood	體染色體隱性
No SPG designation	<i>GAD1</i>	2q31.1	—	體染色體隱性
No SPG designation	<i>MT-ATP6</i>	Mitochondria	Adult	母系遺傳
SPG?	<i>SERAC1</i>	6q25.3	Juvenile	體染色體隱性
SPG?	<i>KY</i>	3q22.2	Infancy	體染色體隱性
SPG?	<i>PLA2G6</i>	22q13.1	Childhood	體染色體隱性
SPG?	<i>ATAD3A</i>	1p36.33	Childhood	體染色體顯性
SPG?	<i>KCNA2</i>	1p13.3	Childhood	體染色體顯性
SPG?	<i>Granulin</i>	17q21.31	—	—
SPG?	<i>POLR3A</i>	10q22.3	—	體染色體隱性

SPG: Spastic gait gene; HSNP: Hereditary sensory neuropathy with spastic paraplegia; SPG?, A gene that has been associated with HSP but has not yet received an official HSP gene designation; —: Unknown.

## 5.復健治療之建議：

彰化基督教醫院 物理治療師 賴佐君

彰化基督教醫院 物理治療師 高倚恩

遺傳性痙攣性下身麻痺，其臨床特徵為病患多有正常的出生史及發展史，可能於童年時，逐漸出現緩慢且進行性之雙下肢麻痺、痙攣、反射增強、肌肉張力增加的問題，以致影響正常步行及步態。而雙臂與軀幹則相對或完全不受影響。1.被動式關節運動 2.拉筋運動 3.肌力訓練等是最常用以介入之基礎治療性運動。

相較於一般正常發展兒童，此類患者有困難因應生活中各種預期性或非預期性的外來姿勢干擾 (postural perturbation)，做適當姿勢調整 (postural adjustments)，導致日常生活中容易發生過多跌倒，或是限制參與，進而影響他們與同學一起遊戲，參與同儕社交活動及人際關係等發展。**干擾訓練 (perturbation training)**，從中經驗與學習姿勢反應的技巧；**目標訓練 (targeted training)**從控制較少的身體關節慢慢做訓；以及**電腦化回饋 (feedback)** 的**重量轉移訓練 (weight shifting)**是提供兒童重心位移的姿勢與平衡的進階式治療性訓練。

## 6. 營養團隊之建議：

彰化基督教醫院 血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任

彰化基督教醫院 血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

依臨床症狀可分為單純型及複雜型，單純型侷限於下半身的神經損傷，臨床症狀為肌肉張力增強但肌肉無力、下肢容易顫抖、膀胱無力等，而患者行走時可能不穩，需要拐杖之協助，但上半身活動正常，且吞嚥與咀嚼不受影響；複雜型則是合併其他神經病變，包括癲癇、糖尿病、視網膜病變等。營養部份針對複雜型併發症提出建議。A.癲癇病症者，當醫師處方須執行使用生酮飲食時，先由營養師衛教應用於日常三餐，期能減緩癲癇發作之次數。B.糖尿病營養，依代謝目標及營養需求，個別化設計病友容易做得到的飲食。均衡攝取六大類食物：其中 1.主食類-全穀雜糧類 2.水果類 3.乳品類，因皆為含醣食物，會直接影響血糖上升，所以需依營養師建議量攝取。飲食原則：1.維持理想體重：肥胖者建議減輕體重 5-10%，有助於血糖控制 2.飲食定時定量 3.可多攝取富含纖維質之食物 4.避免精緻食品，例如蛋糕、糖果、蜜餞、蜂蜜等 5.控制每天鹽份 6 公克以內 6.盡量減少飲酒 7.避免高油脂及飽和脂肪酸食品，例如炸物、動物性油脂、鮮奶油 8.攝取足量水分，每公斤 30c.c，掌握以上飲食原則，有助於控制血糖穩定。C. 視網膜病變，視網膜所需營養素以維生素 A、牛磺酸為主，可多攝取菠菜、胡蘿蔔、南瓜、沙丁魚、芒果、檸檬。

文獻參考：

1. 罕見疾病基金會-遺傳性痙攣性下身麻痺
2. American Diabetes Association. (2017). Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 35(1), 5-26.

## 7. 中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

遺傳性痙攣性下身麻痺症狀初期常為小腿緊繃，忍不住會踮腳尖，慢慢地整個腳變僵硬，中醫描述為"痺證"。痺證指的是關節緊繃僵硬(尤其是膝關節)，不同類型的"痺"指不一樣的病因，比如"著痺"是因為受了寒濕而造成受寒或受了濕，症狀加重。一些遺傳性痙攣性下身麻痺患者即在下雨天、颱風天、或者寒流時，腳緊繃的症狀加重。因此初期患者治療上須要溫經通絡，改善局部循環。但是中後期患者長期久坐，同時因不良於行而用眼過度，"久視傷血"，會造成中醫的"腎虛"，又必須填補腎精，同時衛教患者生活保養重點。中醫特別重視攝生保養，如果能按照這類原則，必能延年益壽，增進生活品質。

~ 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>