



# 澳亞醫學科學研究學會台灣分會-罕病組電子報

第三十二期 (2019/05/16)

編輯/ 林寶靜、鄭文玲秘書

校稿/ 劉青山秘書長

## 1.重要會議

日期	時間	講題	講者	主持人	地點
5月課程暫停					

## 2.罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：759.89

DiGeorge 氏症候群 ◎

### 疾病機轉 / 臨床表現

DiGeorge 氏症候群(DGS)是一種罕見的先天性疾病，因缺失大量的 22 號染色體重組錯誤產生。1968 年首次被描述為胚胎期內第三和第四咽囊發育異常所引起的原發性免疫缺陷。此症候群在出生後如果可以很快被診斷並進型外科手術可以拯救小孩的生命。

DiGeorge 氏症候群(DGS)的症狀在個體之間差異很大，不過有以下症狀，如重覆感染史，心臟缺陷及獨特的臉面部特徵、餵食困難、腎臟異常、副甲狀腺功能低下、血小板減少症、脊椎側彎、聽力喪失、發展遲緩及學習障礙。 [1]。

### 流行病學

美國一項心臟病發生率的研究中發現，22q11.2 染色體缺失在一般人群中相對常見。該研究也發現，5950 例活產嬰兒中有 1 例在該染色體區域有缺失，83%有與心臟缺陷有關。其他研究報導，22qDS 的發病率高達 4000 分之一。 [2] 。

### 基因醫學

大約 90%的 DGS 患者在染色體 22q11.2 (稱為 DGS1 基因座) 中具有異合性缺失 [16]。 22qDS 的遺傳是常染色體顯性遺傳，但大多數病例是從頭微缺失的結果 [16-18]。 染色體 22q11.2 微缺失的高發生率歸因於在該染色體區域的兩個區域中存在低重複性序列(LCR) 的同源，這使得它易於發生同源重組缺失錯誤 [19]，導致拷貝數變異 (CNVs) 在染色體 22q11.2 區域。

### 遺傳類型

DiGeorge 氏症候群(DGS)的遺傳被認為是常染色體顯性遺傳，因為每個細胞中 22 號染色體的一副缺失足以引起該病症。然而，大多數 DiGeorge 氏症候群(DGS)病例並未遺傳。缺失最常發生在生殖細胞形成期間或胎兒早期發育期間。 受影響的人通常沒有家庭疾病的病史，儘管他們可以將病情傳給孩子。 大約 10%的病例中，患有這種病症的人從父母那裡遺傳了 22 號染色體的缺失。

### 參考文獻：

1. National Institutes of Health, Available at <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/22q112-deletion-syndrome>

- DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Epidemiology and pathogenesis, Christine M Seroogy, MD. 2017 Jul 25.
- Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)
- Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Feb; 3(2): a011775. doi: 10.1101/cshperspect.a011775

影音介紹：[https://www.youtube.com/watch?v=c4EJckes\\_O8](https://www.youtube.com/watch?v=c4EJckes_O8)

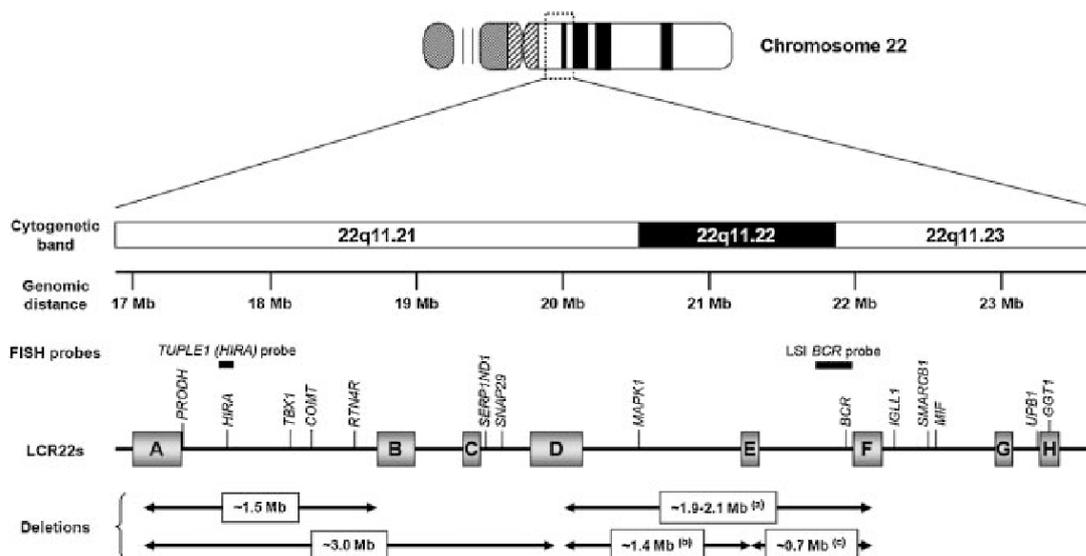
3.彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：趙美琴醫師

#### 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

狄喬治氏症候群(DiGeorge syndrome, 簡稱DGS) (OMIM #188400)是在1965年由Angelo Mario DiGeorge首先提出, 主要症狀包括顎裂(Cleft palate)、心臟異常(Cardiac abnormality)與顏面異常(Abnormal facies), 所以過去也被稱作顎帆心臟顏面症候群(Velocardiofacial syndromes, 簡稱VCFS)或心臟錐幹畸形顏面症候群(Conotruncal anomaly face syndrome, 簡稱CTAFS), 而後發現患者也常合併胸腺發育不全(Thymic hypoplasia)與血鈣低下(Hypocalcemia), 並出現缺失的22號染色體(Deleted chromosome 22), 結合這些臨床特徵與遺傳缺失, 此病症又被稱為CATCH-22症候群(CATCH-22 syndrome), 而近年由於絕大多數患者22號染色體缺失已被確認位於長臂q11.2的位置(圖一), 因此, 此具各種別名的疾病目前多以22q11.2缺失症候群(22q11.2 deletion syndrome)統稱之。

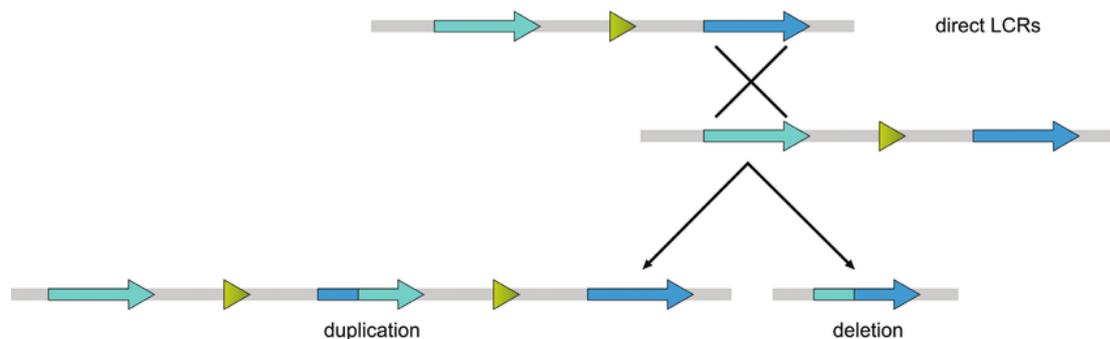
DGS為體染色體顯性遺傳, 多數個案是因偶發性遺傳變異所導致, 僅5-10%個案是遺傳自父母, 但是當一個人具有染色體22q11.2缺失, 就有50%的機會將此異常染色體傳遞至其後代。DGS全球發生率估計約為1/3,000-1/6,000(Fomin, et al. 2010; Sgardioli, et al. 2015), 但實際上此病症為非完全外顯性遺傳疾病, 個案間臨床症狀不盡相同且嚴重程度差異大, 部分症狀輕微患者甚至到了成年才因小孩罹病而被間接診斷出DGS, 據統計, 在四歲前能被正確診斷的患者比例不到三成, 所以上述疾病發生率有可能被低估(Fomin, et al. 2010)。



圖

氏症候群(DiGeorge syndrome)在染色體 22q11.2 的位置發生一個拷貝數(Copy)的微小片段缺失，近 90%個案缺失掉約為 3.0 百萬個鹼基對長度；而近 8%個案，則缺失掉約 1.5 百萬個鹼基對長度；另有少數的缺失種類屬於非典型(圖片來源：Descartes, et al. 2008)。

染色體 22q11.2 的位置具有多個低拷貝數的 DNA 重複性序列(Low copy repeats, 簡稱 LCR) (即圖一中的 LCR A-H)，DGS 在染色體 22q11.2 處發生缺失是因為非等位基因上的 LCR 因高度相似的序列而配對，而發生同源重組(Nonallelic homologous recombination)的結果(圖二)。DGS 在染色體 22q11.2 區域最常見(~90%個案)的缺失大小約佔 3.0 百萬個鹼基對(3.0 Mb)，橫跨 LCR A-D 區域，並包含近 60 個基因，其次，約有 8%個案，染色體缺失長度稍短，約佔 1.5 百萬個鹼基對(1.5 Mb)，涵蓋 LCR A-B 區域，並包含近 28 個基因，此外，另有其他少數非典型的染色體缺失亦已被發表。在染色體 22q11.2 區域中，部分基因的缺失與特定的臨床症狀具有相關性，例如 HIRA、UFD1L、TBX1 與 CRKL 基因的劑量缺乏被認為會造成心臟異常，而 PIK4CA 與 SNAP29 基因的劑量缺乏則會導致神經精神症狀(Michaelovsky, et al. 2012)。

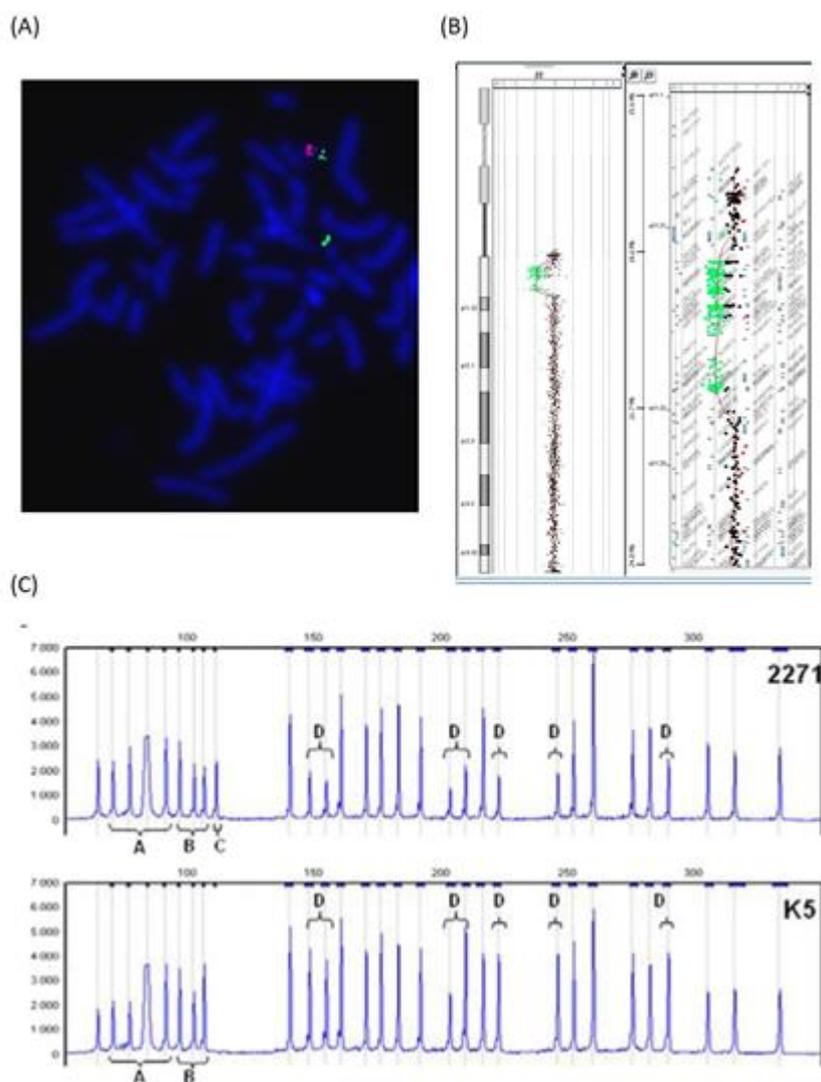


圖二、非等位基因同源重組(Nonallelic homologous recombination)。非等位基因上的低拷貝數DNA重複性序列(Low copy repeats, LCR)會因序列高度相似而配對，進而發生重組，最後產生染色體片段缺失與重複現象 (圖片來源：Kooy 2010)。

DGS是一種染色體微缺失疾病，其22號染色體上的缺失常小於一般光學顯微鏡的解析力(>5 Mb)，所以使用細胞遺傳學進行染色體核型分析，大概只能診斷~20%的個案，故無法完全達成遺傳診斷的目的，因此，此疾病的遺傳檢測一般採用分子細胞遺傳學的方法，如：螢光原位雜合分析(Fluorescence in situ hybridization, 簡稱FISH)，或是分子遺傳學的方法，如：基因晶片分析(Array-based comparative genomic hybridization, 簡稱aCGH)或多重連接依賴式探針擴增法(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, 簡稱MLPA) (圖三)。這些方法中，基因晶片分析不只可用於DGS的遺傳診斷，在個案(包括產前胎兒)尚未出現確切病徵前，還可兼具遺傳篩檢的功能；相反的，螢光原位雜合分析與多重連接依賴式探針擴增法因有特定探針或檢測套組的選定限定，因此多僅用於疑似DGS個案或家族性DGS成員的確認診斷。而對於夫妻一方帶有染色體22q11.2缺失，則可建議上述方法進行產前遺傳檢測或胚胎植入前遺傳檢測。

目前，除了常見的染色體22q11.2缺失外，其他染色體缺失也可能造成類似DGS症狀，像是10p13p14缺失就與第二型的DGS(DGS II) (OMIM %601362)有關；此外，有些DGS個案遺傳上找不到相關染色體的微小缺失，但卻在一些重要基因上發現遺傳變異，例如在染色體22q11.2區域內與

劑量表現有關的TBX1基因發生突變，已知會造成與DGS相重疊的臨床症狀，這一類病人需另外採用基因定序進行遺傳檢測。現階段，依據臨床表現或生理特徵進行DGS診斷有時具有困難度，尤其是在一些不具典型症狀的病人，採用遺傳檢測分析將有助於該疾病的確認診斷。



圖三、狄喬治氏症候群常用遺傳檢測方法。(A)螢光原位雜合分析(FISH)。利用DNA探針(如:紅色螢光標定的TUPLE1探針(位於染色體22q11.2)，與綠色螢光標定的N85A3探針，(位於染色體22q13.3))檢測染色體22q11.2的缺失，結果為ish del(22)(q11.2q11.2)(TUPLE 1-)[20]；(B)基因晶片分析(aCGH)。利用晶片上DNA探針檢測全部23對染色體的拷貝數及片段拷貝數，結果為arr[hg19] 22q11.21(18894339\_21440514)×1，綠色訊號部分即為發生染色體缺失的區域；(C)多重連接依賴式探針擴增法(MLPA)。利用不同的DNA探針與引子組合，進行染色體22q11.2上不同區域(以A、B、C、D表示)的劑量檢測，探針訊號明顯削減表示染色體相對位置上發生片段缺失(MLPA圖片(C)來源：Sørensen, et al. 2010)。

#### 參考文獻：

1. Descartes M, et al. Distal 22q11.2 microduplication encompassing the BCR gene. Am J Med Genet A. 2008;146A(23):3075-3081.

2. Fomin AB, et al. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(9):865-869.
3. Kooy RF. Distinct disorders affecting the brain share common genetic origins. F1000 Biol Rep. 2010;2. pii: 11.
4. Sgardioli IC, et al. 22q11.2 deletion syndrome: laboratory diagnosis and TBX1 and FGF8 mutation screening. J Pediatr Genet. 2015;4(1):17-22.
5. Michaelovsky E, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. BMC Med Genet. 2012;17:13:122.
6. Sorensen KM, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. J Mol Diagn. 2010;12(2):147-151.

## 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

DiGeorge 氏症候群又稱狄喬治氏症候群，可能合併許多器官產生異常，包括先天性心臟病、臉部外觀異常、免疫缺損、學習障礙、低血鈣、腎臟異常、餵食困難、生長激素缺乏等。低血鈣主要是因副甲狀腺功能低下所造成，副甲狀腺功能包括可調節體內鈣磷平衡、調節維生素 D，當副甲狀腺功能異常時，將導致血中鈣濃度失去平衡。患者隨著年紀的增長，低血鈣狀況可能可漸漸恢復正常值，但也有少許報告提出孩童期或青春期的患者因為生病，而反覆有低血鈣狀況發生，所以依照醫囑適時補充鈣片及維生素 D，或可從天然食物補充，例如鮮奶(每 240c.c 富含 240 毫克鈣質)、紅莧菜(每 100 公克富含 218 毫克鈣質)、傳統豆腐(每 80 公克富含 112 毫克鈣質)等，且應定期追蹤血中鈣質濃度。餵食困難有些是胃食道逆流或會厭部功能不良所造成，會厭功能主要是當食物吞入時，會厭可蓋住氣管避免食物掉入氣管當中，所以在食物製備與攝食時姿勢應更加注意，1.建議少量多餐、2.飲用液體時，可在其中加入食物增稠劑(如快凝寶、易凝素、調稠素等)，調成患者適合飲用的稠度、3.建議以坐姿方式進食、4.調整食物質地為濃流質、稠粥、半流質飲食或剁碎飲食，方便患者攝食，但當患者由口進食非常困難時或攝食量不足總熱量之一半時，可進一步與醫師討論是否需改為鼻胃管或胃造口餵食。尚有少部份患者會有泌尿道系統的問題發生，包括單一腎臟、多囊腎、腎結石等，其中多囊腎與腎結石可能引發慢性腎衰竭，慢性腎衰竭患者需攝取足夠的營養，才可避免及預防營養不良與相關合併症的發生，對於熱量、蛋白質、礦物質與維生素等需求量，需依患者年齡、體重、腎絲球過濾率分期、活動度等進一步評估個別患者的營養需求量。部分患者會因生長激素缺乏，而造成患者體型矮小或生長遲緩，建議飲食攝取部份可進一步諮詢營養師，給予個別化營養評估。當接受生長激素治療時，對於有第二型糖尿病風險之患者，需持續監測飲食狀況和有無高血糖的情形發生。以上相關病徵都建議定期回診追蹤，注意各方面發展，患者們仍然可擁有健康快樂的生活。

### 參考文獻：

1. 財團法人罕見疾病基金會—DiGeorge 氏症候群照護手冊
2. 2017 年台灣地區食品營養成分資料庫
3. 行政院衛生署臨床營養工作手冊
4. Møller, N., & Jørgensen, J. O. L. (2009). Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocrine reviews, 30(2), 152-177.

~ 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>