

## 1. 重要會議

主題:罕見疾病教學及研究會議

日期:107.08.24(五)

時間:14:00-15:30

地點:教研大樓五樓圖書館會議室

內容: 1.罕病個案研討

2.罕病專題講座 – 結節性硬化症 & 瑞特氏症候群

## 2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：F84.2 Rett syndrome 瑞特氏症候群 ◎

### 疾病機轉 / 臨床表現

Rett syndrome 是一種幾乎全部發生在女孩身上的腦部疾病，患有 Rett syndrome 的女孩在出現語言和交流、學習、協調和其他大腦功能的嚴重問題之前，有 6 到 18 個月的正常發育。在童年早期，受影響的女孩失去了有目的地使用她們的手，並開始反覆用手擰乾，洗滌或拍手動作。她們的生長速度往往比其他兒童慢，小頭畸形、呼吸異常、癲癇發作、脊柱側彎和睡眠障礙。

### 流行病學

每 8,500 名女性中有 1 名會罹患此病症。

### 基因醫學

Rett syndrome 和一些變異形式的病症是由 MeCP2 基因的突變引起的。該基因提供了製備對正常腦功能至關重要的蛋白質 (MeCP2)，儘管 MeCP2 蛋白的確切功能尚不清楚，但它可能參與維持連接突觸和神經元之間；也可能是其他類型腦細胞的正常功能所必需的。

MeCP2 蛋白被認為有助於調節大腦中基因的活性。該蛋白質還可以控制腦細胞中某些蛋白質的不同形式的產生。MECP2 基因的突變改變了 MeCP2 蛋白或導致產生較少的蛋白質，這似乎破壞了大腦中神經元和其他細胞的正常功能。具體而言，研究表明 MeCP2 蛋白的變化可能會降低某些神經元的活性並削弱它們彼此通信的能力。尚不清楚這些變化如何導致 Rett syndrome 的特徵。

已發現幾種與 Rett syndrome 重疊的症狀是由其他基因的突變引起的，包括 *FOXG1* 在內的這些病症以前被認為是 Rett syndrome 的變異形式。

## 遺傳類型

在超過 99% 的患有 Rett syndrome 的人中，他們的家庭中沒有這種疾病的病史，其中許多病例是由 *MECP2* 基因的新突變引起的。

研究人員確定經典的 Rett syndrome 和由 *MECP2* 基因突變引起的變異具有 X 連鎖顯性模式繼承。如果導致該病症的突變基因位於 X 染色體上，則該病症被認為是 X 連鎖的，該染色體是兩個性染色體中的一個。如果每個細胞中改變的基因的一個拷貝足以引起該病症，則遺傳是顯性的。

具有 *MECP2* 基因突變的男性通常在嬰兒期死亡。然而，少數具有涉及 *MECP2* 的遺傳變化的男性已經出現類似於 Rett syndrome 的症狀，包括智力受損、癲癇發作和運動問題。在男性中，這種情況被描述為與 *MECP2* 相關的嚴重新生兒腦病。

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

### 3. 罕見疾病個案通報審查標準：

疾病名稱	審查條件	基因檢附需求	附件
瑞特氏症候群 (Rett Syndrome, RTT)	(1) 符合必要臨床表徵：原有功能及技巧退步之退化期，接著出現部分技巧改善之恢復期或穩定期。 且(2)符合排除性臨床表徵：(A)頭部外傷、代謝性中樞疾病或嚴重感染造成之神經問題；(B)六個月大前出現明顯精神運動發展遲緩。	<b>需要</b> ，需檢附 <i>MeCP2</i> 基因檢測報告。	(1)需檢附病歷紀錄(提供主要臨床表徵、病程發展過程、發展里程碑、排除性臨床表徵、支持性臨床表徵等於病歷資料中)。 及(2)需檢附基因檢測報告。

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=FD4t41v67A>

#### 4. 彰基諮詢顧問醫師：

神經醫學部 – 劉青山

兒童神經科 – 張明裕、張通銘

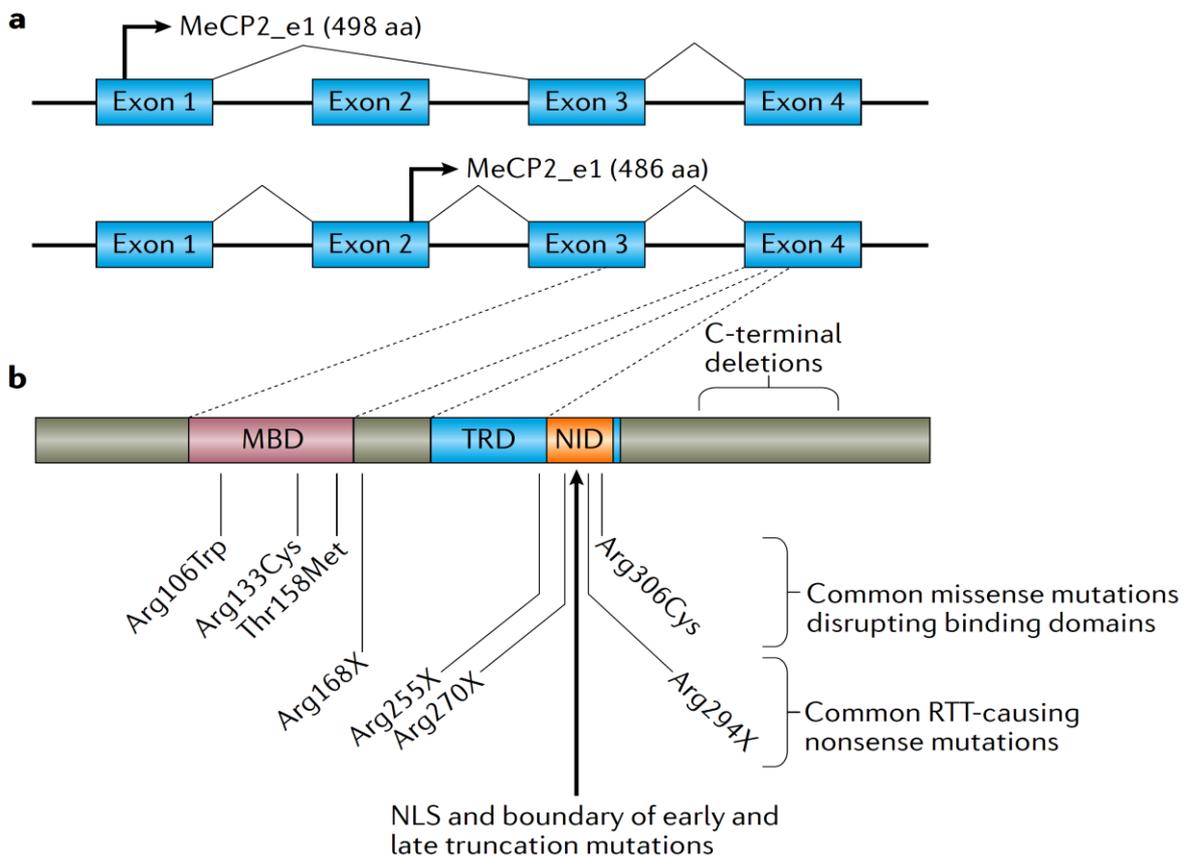
#### 5. 遺傳診斷現況與發展：

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

瑞特氏症候群(Rett syndrome, RTT)或稱蕾特氏症，是一種神經系統疾病，依據臨床症狀或疾病進程的差異，可以區分為典型與非典型兩大類(表一)。

典型 RTT 遺傳模式為 X 染色體性聯顯性遺傳，是因為位在人體染色體 Xq28 位置的 *MECP2* 基因(產物為 Methyl-CpG-binding protein 2; MeCP2)異常所導致(表一)，好發生於女孩，在女嬰發生率約為 1/10,000-1/15,000。患童初期發展正常，但父母若回朔嬰兒早期時，有時會感知嬰兒較安靜、乖巧；6-18 個月之後會漸漸顯露病徵，包括口語能力逐漸喪失、發展出現遲緩、出現類似自閉症症狀與洗手、捻手、搓手等典型刻板動作；平均十歲之後，病程逐漸進入後期，運動機能明顯退化，逐漸無法行走，並在認知與溝通上出現障礙。

非典型 RTT 臨床症狀與典型 RTT 類似，但不完全滿足所有 RTT 判定標準(Neul, et al. 2010)，臨床上具有不同的變異型(Variants)，如：言語保留變異型(Preserved speech variant)，屬於較輕症的 RTT，發病後仍保有語言能力及手部活動技巧，多與 *MECP2* 基因的 Arg133Cys 突變或 C-末端缺失(C-terminal deletions)有關(圖一)；早發性癲癇變異型(Early seizure variant)，為出生後短期內即出現癲癇，現證實與 X 染色體上另一基因 *CDKL5* 的突變有關；先天變異型(Congenital variant)，屬於重症型的 RTT，出生後即出現病症，現已發現是與染色體 14q13 上的 *FOXG1* 基因突變有關，遺傳模式則為體染色體顯性，後面兩種變異型現被歸類於瑞特氏症候群相關疾病(RTT-related disorder)；除此之外，還有其他數種非典型 RTT 變異型被報導，但其個案數少，分子疾病機轉尚不清楚(表一)。



圖一、MECP2 基因與瑞特氏症候群。a) MECP2 具有兩種 mRNA 剪接異構體(isoforms)，分別產生兩種 MeCP2 蛋白異構體；b) MeCP2 蛋白具有不同的功能區，常見致病性基因點突變大都位於重要蛋白質功能區(圖片來源：Leonard, et al. 2017)。

不論是典型或非典型 RTT，MECP2 基因突變都是最常被檢測到的遺傳變異:約佔 95% 典型個案及 75% 非典型個案。MECP2 突變有八成為基因序列發生點突變，而有近兩成屬於基因片段缺失，這些基因點突變大都位於重要蛋白質功能區(圖一)，推測會造成轉譯出的蛋白失去功能(Loss of function)，因而造成疾病。遺傳檢測可用於分子診斷 RTT，但建議配合臨床症狀與家族史資訊(如:遺傳模式)，針對候選基因進行序列分析及片段缺失/擴增分析。此外，亦可利用次世代定序(Next generation sequencing)選擇數個基因同時進行定序分析，除可同時檢測大量病患與檢體，也可同時診斷 RTT 及 RTT-related 疾病(Vidal, et al. 2017)。

文獻參考：

1. Leonard H, Cobb S, Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):37-51.
2. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010;68(6):944-950.
3. Vidal S, Brandi N, Pacheco P, Gerotina E, Blasco L, Trotta JR, Derdak S, Del Mar O'Callaghan M, Garcia-Cazorla À, Pineda M, Armstrong J; Rett Working Group. The utility of Next Generation Sequencing for molecular diagnostics in Rett syndrome. Sci Rep. 2017;7(1):12288.
4. 財團法人罕見疾病基金會([http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare\\_b/view/id/72](http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/72))。

表一、瑞特氏症候群(Rett syndrome, RTT)分型、相關基因、遺傳模式及遺傳檢測方法。

疾病分型	基因	染色體位置	遺傳模式	說明
典型 (Classic)	MECP2	Xq28	X-性聯顯性	出生後 6-18 個月後才會逐漸出現病徵
非典型 (Atypical)				
言語保留變異型 (Preserved speech variant)	MECP2	Xq28	X-性聯顯性	1.發病後仍保留語言能力及手部活動技巧 2.多與特定基因變異有關，如: Arg133Cys 突變、C-terminal 缺失
早發性癲癇變異型 (Early seizure variant)	CDKL5	Xp22	X-性聯顯性	1.出生後 5 個月內即出現癲癇 2.現歸類於瑞特氏症候群相關疾病 (RTT-related disorder)

先天變異型 (Congenital variant)	FOXG1	14q13	體染色體顯性	1. 出生後即出現發育異常 2. 現歸類於瑞特氏症候群相關疾病 (RTT-related disorder)
其他變異型 (如: Forme Fruste variant、Late-childhood form)	—	—	—	可參考網頁說明 ( <a href="https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/4694/disease">https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/4694/disease</a> )

## 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

瑞特氏症候群臨床病徵包括脊椎側彎、容易抽蓄或癲癇發作、生長遲緩、容易骨折、躁動與便秘。目前研究尚未提供相關營養成分對於此疾病之緩解或預防之效果，所以先針對營養相關的臨床病徵給予建議，例如癲癇發作以生酮飲食介入，但每日熱量和三大營養素給予尚需專業人士建議；生長遲緩需增加營養密度、餵食頻率；可能發生患者吞嚥發生問題，進食方面需注意避免有碎屑之食品，例如酥餅、綠豆糕、花生粉等，食物盡量切碎、適量增加食物濃稠度，避免太稀的液體，進食時不應太快速，細嚼慢嚥。患童因骨質疏鬆而容易造成骨折，所以建議患童多攝取富含鈣質食物，例如每天至少攝取 1 份乳品類以上，1 份為一杯 240c.c 鮮奶、2 片起士、3/4 杯無糖優格以補充鈣質。另外常見的問題患童經常便秘，使患童極不舒服，可能因運動量不足、肌肉張力差和水分攝取不足等可能都有所影響，飲食可多攝取全穀類製品、蔬菜、水果，攝取足量纖維質幫助腸道蠕動，縮短糞便滯留腸道的時間，進而減少有毒物質與腸黏膜接觸時間，並給予適當水份及菜餚須有適當烹調油脂，始能有正常的排便功能，而預防便秘之情形發生。

### 文獻參考

- 財團法人罕見疾病基金會-瑞特氏症候群
- Cass, S. R. H. (2001). Growth and nutrition in Rett syndrome. *Disability and rehabilitation*, 23(3-4), 118-128.

## 7. 中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閔 醫師

瑞特氏症候群為小兒發育遲緩的一種疾病，中醫稱為五遲之一(立遲、行遲、齒遲、語遲、髮遲)，發育遲緩部分雖為基因所致，但仍可配合中醫療法緩解部分症狀，比如搓手動作中醫認為是腎精不足(基因缺陷)，因此心氣須代償而下注於腎，因此出現心火旺而手部不斷動作的表徵，可利用補腎填精之中藥儘可能減少腎精不足現象，或加強補心氣，或利用健脾胃(改善消化系統)來加強心氣與補充腎精，進一步改善症狀。小兒服用中藥劑量比大人較輕，除了體質須中醫師臨床判斷以外，並無年紀太小不能服用中藥之禁忌。

~ 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>