

彰基原力醫學院 / 彰基罕見疾病委員會

週電子報

(N20181026) 2018/10/26 出刊

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：李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

1. 重要會議

日期	時間	講 題	講者	主持人	地點
12/21	2:00-3:00	進行性神經性腓骨萎縮症	羅敏智 醫師	劉青山副院長	五樓圖書館會議室

108 年度的課程表，等排定時間及講題、講師後，再另行公佈

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：Q82.8 Darier's disease Darier 氏症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

Darier 氏症是一種皮膚病，其特徵是身體上有疣狀瑕疵。瑕疵通常呈黃色，觸感不大，略帶油膩，並且會散發出強烈的氣味。瑕疵最常見的部位是頭皮，前額，上臂，胸部，背部，膝蓋，肘部和耳後。粘膜也會受到影響，口腔、舌頭、臉頰、牙齦和喉嚨上有瑕疵。Darier 氏症的其他特徵包括指甲異常，例如指甲中具有不規則紋理的紅色和白色條紋，以及手掌和腳掌中的小凹坑。

Darier 氏症的特徵性疣狀瑕疵通常出現在兒童晚期至成年早期。疾病的嚴重程度隨時間而變化；受影響的人在經歷較少瑕疵的時期交替出現突然發作。瑕疵的出現受環境因素的影響。大多數患有達里爾病的人在夏季暴露在高溫和潮濕的環境中會產生更多的瑕疵。紫外線；輕傷或摩擦，如摩擦或刮擦；攝入某些藥物也會導致瑕疵增加。

有時患有 Darier 氏症的人可能患有神經系統疾病，如輕度智力障礙，癲癇和憂鬱症。Darier 氏症患者也有學習和行為困難的報導。一些研究人員認為，行為問題可能與許多皮膚瑕疵患者所經歷的社會恥辱感有關。

流行病學

此症在世界各地都有案例報告；估計其發生率從蘇格蘭的 1/30,000 到丹麥的 1/10,000 不等。

基因醫學

ATP2A2 基因的突變導致 Darier 氏症。ATP2A2 基因提供了用於產生簡稱為 SERCA2 的酶的指令。這種酶充當泵，有助於控制細胞內鈣離子的水平，特別是在內質網和肌漿網中的內質網是細胞

內部參與蛋白質加工和運輸的結構。該肌漿網是一種肌肉細胞結構，通過釋放和儲存鈣離子，幫助肌肉收縮和放鬆。鈣離子充當大量活動的信號，這些活動對於細胞的正常發育和功能是重要的。SERCA2 允許鈣離子響應細胞信號進入和離開細胞。

ATP2A2 基因的突變導致功能性 SERCA2 酶的量不足。缺乏 SERCA2 酶會降低內質網中的鈣水平，導致其功能失調。SERCA2 在全身表達；目前尚不清楚為什麼這種酶的變化只影響皮膚。一些研究人員指出，皮膚細胞是唯一表達 SERCA2 的細胞類型，它們不具有用於鈣轉運的“備用”酶。這種對 SERCA2 酶的依賴性可能使皮膚細胞特別容易受到這種酶變化的影響。

Darier 氏症的線性形式是由人的一生中獲得的 ATP2A2 基因突變引起的，並且僅存在於某些細胞中。這些變化稱為體細胞突變，不是遺傳的。

遺傳類型

這種病症以常染色體顯性模式遺傳，這意味著每個細胞中一個改變基因的拷貝足以引起疾病。在某些情況下，受影響的人從一個受影響的父母那裡繼承突變。其他病例可能由新突變引起在基因中。這些病例發生在沒有家族疾病史的人群中。

Darier 氏症的線性形式通常不是遺傳性的，而是由受孕後發生的身體細胞突變引起的。這些改變稱為體細胞突變

【 以上罕病介紹內容摘錄自 [National Institutes of Health](#) 】

3.彰化基督教院諮詢顧問醫師：

皮膚科 – 邱足滿

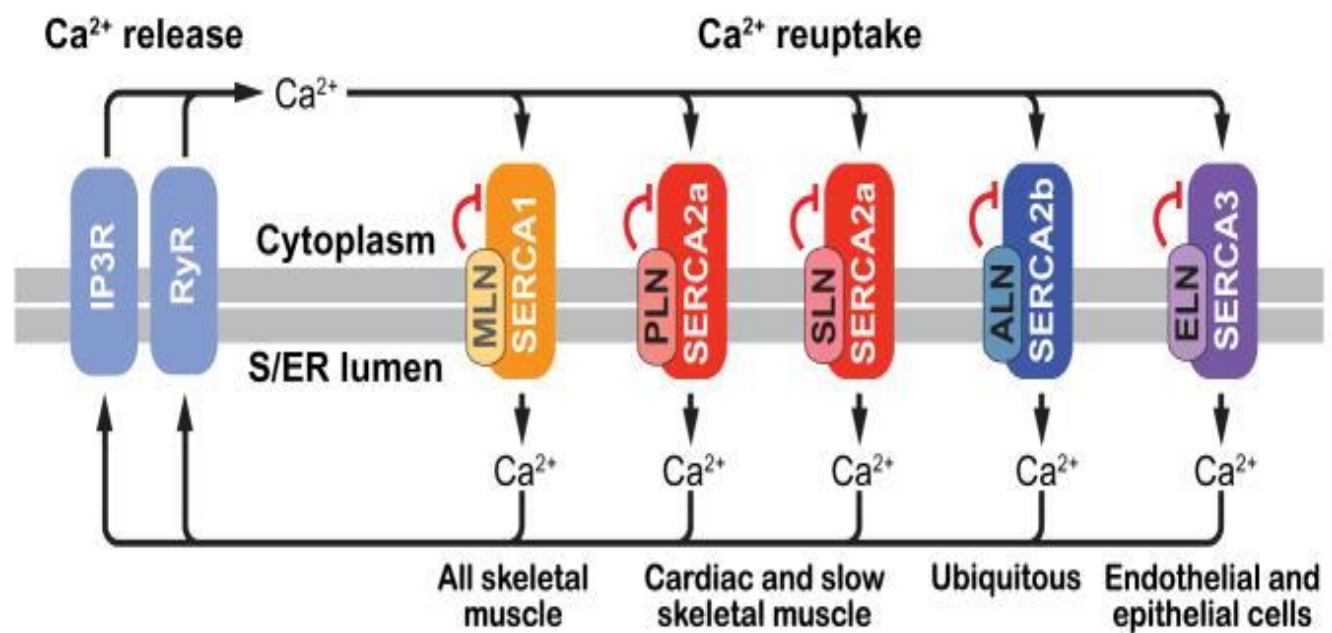
4.遺傳診斷現況與發展：

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

Darier 氏症 (Darier's disease 或 Darier-White disease，簡稱 DD)，又稱為毛囊角化症 (Keratosis follicularis) 或毛囊角化不良症 (Dyskeratosis follicularis)，是一種體染色體顯性遺傳的皮膚疾病 (Genodermatosis)，但亦可能會因體細胞基因突變而偶發出現，主要特徵為皮脂漏區域出現過度角質化與脫屑般的丘疹，病理上可見皮膚棘層鬆解與角質化不全，其他臨床症狀還包括指甲異常、手掌和足底出現小凹陷，以及黏膜的改變，而另有一部分個案可能會同時合併不同的精神及神經性症狀。DD 的皮膚初始症狀多在青春期的時候出現，而後因日曬、受熱、摩擦及感染的原因而產生慢性脫屑現象，該疾病全球平均盛行率約為 1/30,000-1/100,000，男、女均可能罹病。

DD 是由於 ATP2A2 基因 (位在染色體 12q24.11) 突變使得所合成的 SERCA2 蛋白產生缺陷所導致，SERCA2 蛋白是位於內質網上的一種鈣離子 (Ca²⁺) 幫浦，會主動將鈣離子由細胞質運送進內質網，以維持細胞質中低鈣離子濃度狀態。脊椎動物 (包含人類) 實際上具有三個 ATP2A 基因 (ATP2A1、ATP2A2、ATP2A3) 可在特定細胞類型產生不同的 SERCA 蛋白 (SERCA1、SERCA2、SERCA3)，並還可透過不同的 RNA 剪接 (Splicing) 產生不同的蛋白異構物 (Isoforms) (如: SERCA2a、SERCA2b)

(Anderson et al., 2016)。SERCA2b蛋白在人體許多組織都有表現(圖一)，但SERCA2蛋白缺陷卻主要導致皮膚症狀，推測可能與角質細胞(Keratinocyte)缺乏代償機制(Compensatory mechanism)(如:SERCA3蛋白的表現)(Missiaen et al., 2007)，造成細胞與細胞間的黏合強度降低所致(Savignac et al., 2014)。另外有研究發現，同時合併精神及神經性症狀的DD個案與僅單純具有皮膚症狀的DD個案，其在ATP2A2基因上突變的位置分布明顯不同，推測ATP2A2突變若導致特定蛋白功能區的異常，可能會影響細胞神經訊號的傳遞，因而提升個案對於精神及神經性疾病的易感性(Jacobsen et al., 1999)。DD就遺傳上具有完全的外顯性，但個案臨床嚴重程度卻不盡相同，因此其他基因的參與或是環境的因素亦可能會影響DD的臨床表現。



圖一、SERCA蛋白(包含SERCA1、SERCA2、SERCA3)於組織細胞中參與鈣離子的運輸(由細胞質運送進內質網)與恆定，並影響訊號的傳遞(圖片來源: Anderson et al., 2016)。

基因檢測可用於DD的遺傳診斷，檢測策略多採用傳統Sanger定序針對ATP2A2基因的外顯子(Exone)及外顯子與內含子交界(Exon-intron boundaries)序列進行分析，若無發現異常，則可再進行基因片段缺失/擴增檢測；而對於已知肌因缺失位點的疾病家庭，則可直接針對周邊血、產前胎兒檢體(如:羊水、絨毛)，甚至是體外培養的胚胎進行遺傳診斷。

參考資料：

1. Anderson DM, Makarewich CA, Anderson KM, Shelton JM, Bezprozvannaya S, Bassel-Duby R, Olson EN. Widespread control of calcium signaling by a family of SERCA-inhibiting micropeptides. *Sci Signal*. 2016;9(457):ra119.
2. Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B, Burge S, Kwok PY, O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet*. 1999;8(9):1631-1636.
3. Missiaen L, Dode L, Vanoevelen J, Raeymaekers L, Wuytack F. Calcium in the Golgi apparatus. *Cell*

Calcium. 2007;41:405–416.

4. Savignac M, Simon M, Edir A, Guibbal L, Hovnanian A. SERCA2 dysfunction in Darier disease causes endoplasmic reticulum stress and impaired cell-to-cell adhesion strength: rescue by Miglustat. J Invest Dermatol. 2014;134(7):1961-1970.
5. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

5.中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

毛囊角化症雖然有遺傳傾向，在臨床門診中一般造成患者外觀困擾較多，部分合併搔癢、脫屑、粗糙等不適感覺，由於皮膚受熱、流汗、潮濕等都可能加重，因此衛教患者避開加重環境因子很重要。中醫認為"肺"主皮毛，要治療皮膚疾病必須從"肺"下手，即是利用調理"肺"的中藥來治療。毛孔受到阻塞、代謝廢物清理不掉，都必須運用宣肺解表藥物，類似中藥感冒藥的成份，發汗讓毛孔開。另外一部分垃圾要從體內代謝掉，即是利用"肺與大腸相表裡"的原則，把"大腸"的垃圾清掉，能加速"肺"的垃圾往"大腸"去清運，所以讓排便通暢是第二個治療原則。最後，皮膚要有良好營養供應，才能保持代謝正常，減少症狀，中醫供應營養的重點在血液，"養血"才能讓皮膚漂亮，因此改善體內血液循環，不管是用藥，或者鼓勵患者適常運動，讓身體能從內到外輕爽，也才有機會逆轉症狀。