

# 彰基原力醫學院 / 彰基罕見疾病委員會

## 電子報

(N20180908) 2019/02/11 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 \ 魏耀輝 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、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           |
|------|-----------|--------|-------|--------|--------------|
| 2/22 | 1:30-2:30 | 結節性硬化症 | 張明裕醫師 | 劉青山副院長 | 七樓血管暨基因體研究中心 |

### 2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：Q82.8

Diffuse Non-epidermolytic Palmoplantar Keratoderma type Unna-Thost 皮膚過度角化症雅司病 ◎

#### 疾病機轉 / 臨床表現

皮膚過度角化症雅司病是一種常見遺傳性皮膚疾病，主要是在手掌和足底，出現過度角質化。依據手掌和腳底的角質化狀況分為瀰漫型(diffuse)、局部病灶型(focal)和點狀(punctuate)三型。它通常在童年早期就出現症狀，如手掌和腳掌逐漸變厚，呈現黃色蠟狀外觀。也常伴有出汗增多（多汗症），且在足部的地方出現真菌和細菌感染的趨勢。它也有可能會影響指關節墊和指甲，但通常不涉及腳或手頂部的薄皮。這些特徵首先由Thost和Unna分別提出，因此命名為Unna-Thost Keratoderma [1] [2] [5]。

#### 流行病學

在日本人群中，NPPK 的患病率估計為 1.2 / 10,000，在中國人群中為 3.1 / 10,000[3]。

#### 基因醫學

皮膚過度角化症雅司病 (NEPPK) 是由染色體 12q 上的 KRT1 基因 (139350) 中的雜合突變引起的。皮膚過度角質化症與角蛋白基因叢(Keratin gene cluster)有關(Kimonis et al. (1994))，已有文獻發現在 KRT1 和 KRT9 基因有突變，會造成皮膚過度角質化。角蛋白是一大家族的結構蛋白，為角蛋白細胞(角蛋白形成細胞)細胞骨架的主要元件，當角蛋白出現突變時，會影響細胞間細胞骨架的中間絲(intermediate filament)的組成和穩定，導致細胞崩解和無法附著，即出現皮膚上的病變。皮膚過度角化症雅司病則是發現與在染色體的第 12 對短臂上的 KRT1 基因突變有關(Kimonis et al. (1994))，位於胺基酸末端的變異區，可能與角蛋白纖維的超分子交互作用比穩定角蛋白纖維的功能還要有關[4] [5]。

## 遺傳類型

皮膚過度角化症雅司病以常染色體顯性遺傳方式遺傳，由 KRT1 基因突變引起[1]，為自體顯性遺傳疾病-不分男女，每一胎都有二分之一的機率罹患此疾病[5]。

參考資料：

1. Unna-Thost palmoplantar keratoderma, Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD), Available at <http://omim.org/entry/600962>
2. Dhillon KS et al. Int J Adv Med. 2015 Aug;2(3):288-290
3. Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis, *Am J Hum Genet.* 2013 Nov 7; 93(5): 945–956.
4. Palmoplantar Keratoderma, Nonepidermolytic; Neppk, Marla J. F. O'Neill - updated : 4/9/2014. Available at <http://omim.org/entry/600962>
5. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=QiSc9q2V1H8>

### 3.彰化基督教院諮詢顧問醫師：

皮膚科 –邱足滿醫師

### 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  
掌蹠角化病(palmoplantar keratoderma，簡稱PPK)是一群具有高度異質性的皮膚疾病，主要特徵為手掌和腳底出現過度角質化，依據區分條件的差異，可將PPK進行不同的分類(如下)，PPK可因後天因素(如：感染、藥物、環境改變等)而引發，但也可以是由遺傳所導致，目前已知至少有25個基因與遺傳性PPK有關(Has and Technau-Hafsi, 2016；Sakiyama and Kubo, 2016)。

■ 依據症狀影響的範圍，PPK可區分為：

- 單純性(simple): 僅有皮膚症狀。
- 複雜性(complex): 除皮膚症狀外，異常處尚包括其他皮外組織及/或外胚層衍生物(如：指甲、毛髮、牙齒)。

■ 依據角質化的臨床特徵，PPK可區分為：

- 瀰漫型(diffuse): 常侵犯手掌和腳底大部分部位。
- 局部型(focal): 主要侵犯手掌和腳底常受壓迫的部分。
- 橫紋型(striate): 主要侵犯手掌和腳底彎曲皺褶處，角質化部位多呈線狀分布。
- 點狀型(punctuate): 手掌和腳底出現點狀腫塊(bumps)。

■ 依據皮膚組織學特徵，PPK可區分為：

- 表皮鬆解性(epidermolytic): 顆粒層(stratum granulosum)與棘狀層(stratum spinosum)增厚，出現細胞空泡變性(vacuolar degeneration)，致使表皮分層不明顯。這類PPK簡稱為EPPK。
- 非表皮鬆解性(non-epidermolytic): 顆粒層與棘狀層細胞無變性現象，表皮分層仍明顯。這類

PPK簡稱為NEPPK。

- 依據可能的遺傳模式，PPK可區分為：
  - 體染色體顯性(autosomal dominant)。
  - 體染色體隱性(autosomal recessive)。
  - X染色體性聯(X-linked)。
  - 粒線體(mitochondrial)。

皮膚過度角化症雅司病(diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma type Unna-Thost，簡稱Unna-Thost NEPPK)是一種瀰漫型非表皮鬆解性掌蹠角化病，一般在嬰兒早期可能會在掌蹠部位出現紅皮膚現象，至兒童期，手掌和腳底多數部位開始出現表皮增厚並形成黃色蠟狀硬塊或是繭狀物，而隨著年紀增長，這些症狀會愈趨明顯且持續終身，部分個案可能會在指關節墊和指甲部位也受影響，次發性的皮膚真菌感染所導致的脫皮、脫屑現象為該患疾常見的併發症。Unna-Thost NEPPK的臨床表現差異大，即便是同一家庭成員，患者症狀的嚴重程度也可能會明顯不同(Das et al., 2013)。

Unna-Thost NEPPK與另一瀰漫型掌蹠角化病Vörner EPPK (epidermolytic palmoplantar keratoderma type Vörner)在臨床症狀的表現上十分相似，但基於兩者在組織學特徵上的差異(非表皮鬆解性 v.s. 表皮鬆解性)，過去一直被認定是不同疾病，前者被相信是導因於位於染色體12q13.13上的*KRT1*基因變異所致，而後者則被認為與位於染色體17q21.2上的*KRT9*基因變異有關(少部分個案則可能與*KRT1*變異有關)，但近年對原本被用以研究命名的Unna-Thost NEPPK家庭重新進行遺傳分析，發現在*KRT9*基因上具有與原本被用以研究命名的Vörner EPPK家庭類似的遺傳變異(p.R162W v.s. p.N160I)，且對最早研究的Unna-Thost NEPPK家庭後代成員進行組織學研究，亦可發現患者同樣具有表皮鬆解性特徵，再加上兩種疾病同樣都為體染色體顯性遺傳，因此Unna-Thost NEPPK與Vörner EPPK被認為可能為同種疾病(Sakiyama and Kubo, 2016)。

由於同種疾病表現的多樣化及不同疾病症狀具有重疊性，現階段PPK疾病的臨床診斷多需仰賴不同面向的數據與資料(如：組織學特徵)，但近年隨著分子生物學的發展，許多PPK疾病的致病基因已被陸續被發掘及證實，因此透過基因定序已可對多數PPK疾病進行遺傳診斷；而對於那些未知分類或是在所懷疑的致病基因上找不到致病突變的少數PPK疾病，則可另外透過外顯子組定序或全基因組定序尋找新的致病基因或突變點。藉由基因型與表型的關聯性資料的逐步累積，預期分子遺傳診斷將有助於PPK疾病的重新分類、診斷及臨床處置。

參考資料：

1. Das A, Kumar D, Das NK. Diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma. Indian Pediatr. 2013;50(10):979.
2. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(2):123-139.
3. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma "clinical and genetic differential diagnosis". J Dermatol. 2016;43(3):264-274.
4. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

## 5.粒線體科學分享：

彰化基督教醫院 粒線體醫學暨自由基研究院 研究員 馬逸興 博士

### 粒線體tRNA的轉錄後修飾參與粒線體疾病的致病機轉

一大部分的粒線體疾病患者源自於粒線體DNA (mtDNA)的突變，儘管這些mtDNA突變都會破壞細胞的能量生成，不同的突變會導致不同的臨床症狀，其致病的分子機轉仍未完全釐清。粒線體有其獨立的粒線體DNA，可轉錄22個不同的轉移RNA(tRNA)，在粒線體中用於合成mtDNA所編碼的13個粒線體蛋白。tRNA的重要功能在於解碼訊息RNA (mRNA)至相對應的胺基酸序列，而tRNA上的轉錄後修飾在調控tRNA的功能中扮演重要的角色。最近發表在*Nature Communications*的一篇研究—「人類粒線體轉移RNA(離胺酸)的轉錄後甲基化修飾可調控蛋白質合成」，修復存在於一位myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF)病人中的tRNA轉錄後修飾的缺損，促進病人粒線體蛋白質合成功能和粒線體蛋白質穩定性[1]。芬蘭赫爾辛基大學和美國芝加哥大學的研究人員利用次世代RNA定序來研究來自MERRF病人骨骼肌檢體的粒線體tRNA庫，除了在tRNA<sup>Lys</sup> (轉移RNA(離胺酸))上的mtDNA A8344G點突變之外，也同時喪失tRNA<sup>Lys</sup>上的兩個轉錄後甲基化修飾N<sup>1</sup>-methyladenosine 58 (m<sup>1</sup>A58，位於T-loop)和 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$  (位於wobble anticodon的第一個位置)。過去的研究結果已證實 $\tau\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ 的轉錄後修飾缺損會影響粒線體蛋白質的合成[2]。研究人員推測tRNA<sup>Lys</sup>的A58喪失甲基化修飾可能是另一個A8344G點突變造成粒線體蛋白合成缺損的重要因素，經由大量表現m<sup>1</sup>A58甲基移轉酶TRMT61B到病人細胞後，可回復m<sup>1</sup>A58甲基化修飾並增加粒線體蛋白MT-COI、MT-CYB和MT-ATP6的蛋白表現量，MT-ATP6的表現量甚至完全回復到正常水準，儘管新生成蛋白的穩定性仍不足，這些結果指出m<sup>1</sup>A58正向調控粒線體蛋白表現的效率(efficiency)與正確性(fidelity)。

tRNA在反轉錄為cDNA之後以cDNA為模板進行次世代定高通量定序，在進行反轉錄反應時，RNA鹼基上的轉錄後修飾會阻礙反轉錄酶的作用，反轉錄酶停留在轉錄後修飾鹼基的前一個核苷酸上，從深度定序的覆蓋率落差處可得知轉錄後修飾的位點，比對序列資料庫後可判定轉錄後修飾的種類[3]。

參考資料：

1. Richter U, Evans ME, Clark WC, Marttinen P, Shoubridge EA, Suomalainen A, Wredenberg A, Wedell A, Pan T, Battersby BJ: RNA modification landscape of the human mitochondrial tRNA<sup>Lys</sup> regulates protein synthesis. *Nat Commun* 2018, 9:3966.
2. Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ohta S, Watanabe K: Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease. *EMBO J* 2001, 20:4794-4802.
3. Hauenschild R, Tserovski L, Schmid K, Thuring K, Winz ML, Sharma S, Entian KD, Wacheul L, Lafontaine DL, Anderson J, et al: The reverse transcription signature of N-1-methyladenosine in RNA-Seq is sequence dependent. *Nucleic Acids Res* 2015, 43:9950-9964.

## 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

皮膚過度角化症雅司病又稱為掌蹠角化(Palmoplantar Keratoderma, PPK)，是一種常見的遺傳性皮膚疾病，病徵為手掌與腳底會出現過度角質化現象，而此疾病之患者應加強對於皮膚的保護力，如平時也未攝取足量維生素 A，可能惡化皮脂腺與汗腺上皮細胞過度角化、硬化、分裂，而出現皮膚乾燥、搔癢、脫皮、毛囊丘疹和毛髮脫落。而呼吸道與消化道上皮黏膜也會因角化而受損，容易受細菌與病毒感染，可能造成反覆的呼吸道發炎和腹瀉等情況發生。依國健署國人膳食營養素參考攝取量之成年人：男性 600；女性 500 微克 RE( $\mu\text{g RE}$ )/天。

飲食上可多攝取富含維生素 A 的食物，最好規劃在每餐飲食，包含動物性及植物性食物，植物性如一些蔬菜、水果含有「維生素 A 前驅物 precursor」，例如高活性的  $\beta$  胡蘿蔔素。整體而言建議適量攝取吸收率較高的豬肉、雞肉、雞蛋、豬肝等，每餐約 1-2 兩肉類及每天牛奶 1-2 杯；並能攝取足量的深綠色蔬菜類，每餐進食 0.5 碗深綠色及 0.5 碗其他類蔬菜；富含維生素 A 的食物如下：

1. 蔬菜類：深綠色蔬菜類、紅蘿蔔、青椒、大白菜、番茄、南瓜
2. 水果類：蘋果、香蕉、梨子、櫻桃、西瓜、木瓜、芒果、柑橘
3. 肉類：豬肉、雞肉
4. 其他：雞蛋、豬肝、牛奶乳製品、鯽魚、白鰻、鱈魚、鮫魚、蛤蜊等

良好的生活習慣也很重要，包括避免食用刺激性食物，包括辣和酸等...、均衡攝取六大類食物，少加工食品、規律的作息活動，避免熬夜、適當釋放壓力，保持心情愉悅，避免皮膚反覆發炎感染之情形發生。

參考資料：

1. Goncalves, A., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2016). Microencapsulation of vitamin A: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 51, 76-87.
2. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)-皮膚過度角化症雅司病
3. 國健署國人膳食營養素參考攝取量  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=544&pid=725>

## 7. 中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

雅司病的特徵是掌蹠皮膚角化，手掌心和腳底板原本都是容易流汗的地方，手汗腳汗都是交感神經過度亢奮，人體自律系統失調的警訊點。這些地方出現特殊的皮膚角化，累積厚厚繭皮，中醫認為心腎無法藉由手腳心的敏感神經部位去宣洩能量，表示心經或腎經經絡有瘀，以致於經絡不通暢，堆積代謝廢物呈現角化。手心主要是肺經、心包經、心經通過，腳底主要是腎經通過。由於有遺傳性，因此治療難度較高，必須配合飲食作息，減少心經與腎經的代謝壓力。心腎為人體兩個主要能量來源，即為心臟與丹田兩者能量共振，一般人的生活習性都是心火過亢、腎水不足，因此減少熬夜、身心平靜，是保養心腎經的最佳方法。心腎經有瘀，除了可以透過經絡按摩，穴位針灸，還能配合拉筋運動，擴胸(伸展心經)、劈腿拉筋(伸展腎經)兩者是簡便刺激心腎經動作。保持運動習慣，血循流暢，即是保養心臟的基本要求。