



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第三十五期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：G71.0 Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle)◎

系統歸類：

1.神經科 2.小兒神經科 3.復健科 4.心臟內科 5.胸腔內科 6.遺傳諮詢 7.心理諮商

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：劉青山醫師

疾病影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=a1OitIarHYo>

疾病發展與遺傳診斷現況

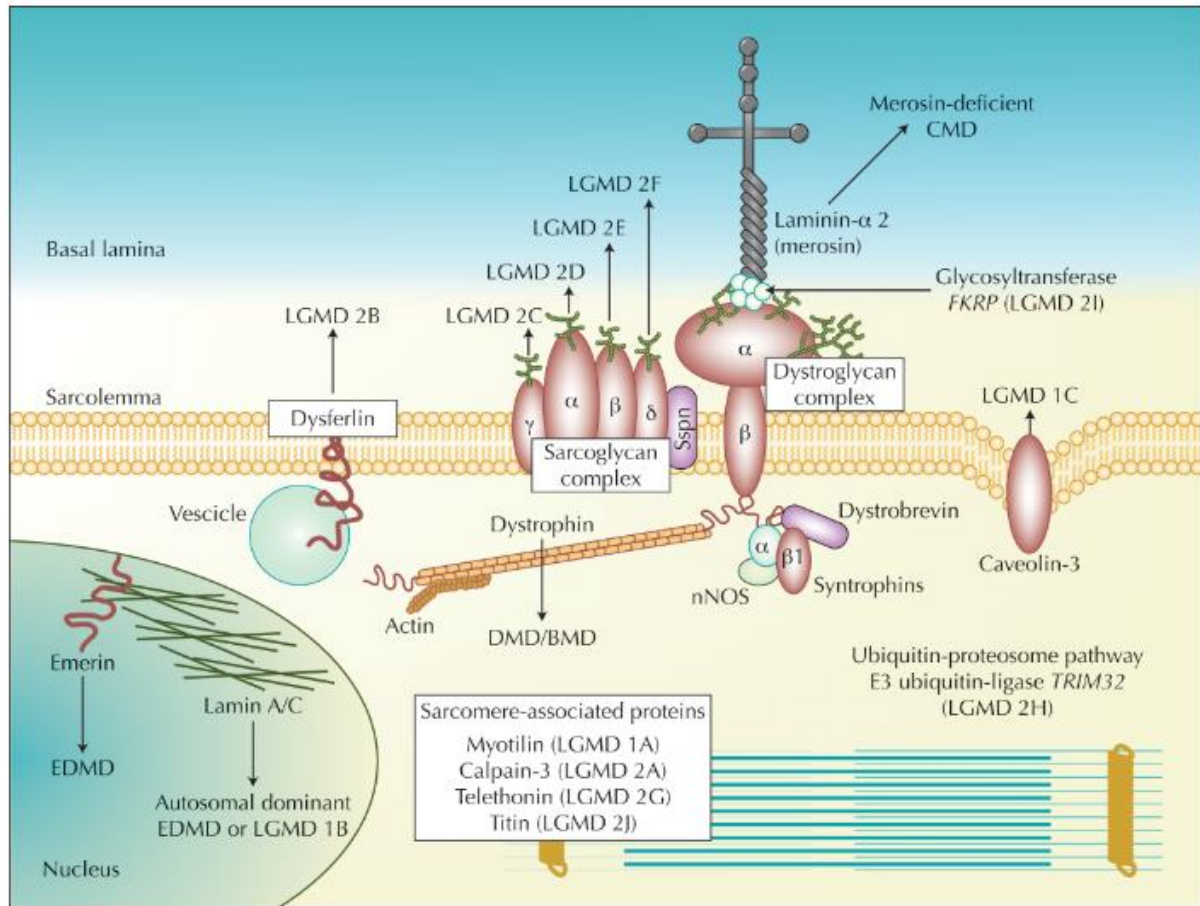
彰化基督教醫院 神經醫學部 施昱丞 醫師

肌肉失養症(Muscular dystrophy)是一群和基因遺傳相關，臨床上緩慢進展、逐漸惡化的肌肉疾病，可影響四肢、軀幹、顏面肌肉，並且在顯微鏡下，顯示有肌肉組織的不正常退化及再生。而所謂的肢帶型肌肉失養症(Limb-girdle Muscular dystrophy, 簡稱LGMD)，指的是一群異質性的進行性肌肉失養症，主要影響肩帶以及骨盆帶的近端肌肉，以體顯性/隱性遺傳為主，與常見的性聯遺傳肌肉萎縮症(Duchenne 裘馨氏/Becker 貝克氏肌肉萎縮症)有所不同[1]。LGMD最早是由兩位英國籍的醫師，John N. Walton 以及 F. J. Nattrass，於1954年提出[2]。據統計LGMD是第四常見的肌肉失養症，保守估計其盛行率約為20,000分之1[3]。罹患此病的患者，其共通點為近端肢體無力、萎縮，早期會發現患者爬樓梯有困難，或是蹲下後再站起來，需要以手撐地、撐膝蓋(高爾現象, Gowers Sign)。患者走路時會左右搖擺，呈現蹣跚步態(waddling gait)，要把手舉高也可能會出現問題，並且觀察其肩胛骨會有左右不平的現象(翼狀肩胛, scapula winging)，小腿肌肉可能會假性變大(pseudohypertrophy)。一般而言，兒童期發作的患者以骨盆帶的近端肌肉為主，而成人發作的患者會同時影響肩帶以及骨盆帶的肌肉，容易造成肢體活動度的限制，甚至須坐輪椅[4]。大多數LGMD的患者並不會影響智力發展，並且臉部的肌肉、遠端四肢的肌肉在疾病早期不受影響。抽血檢驗可以發現患者血液中的肌肉酵素(Creatine Kinase, CK)顯著上升。

依據患者的不同基因病變，其發病時間、疾病進程、臨床表現、嚴重程度，以及預後各有不同。依照基因遺傳方式的不同，可概分為體顯性遺傳(LGMD1)，以及體隱性遺傳(LGMD2)兩大類，其中以LGMD2為大宗，病患數量相對較多。LGMD有各種不同的亞型(subtype)，是由於不同的基因突變影響不同的肌肉蛋白所造成，如圖一所示。依據影響的肌肉蛋白不同，可概略分成Dystrophin-glycoprotein complex 的病變 (LGMD2C-F,P)、肌小節(sarcomere)相關蛋白的病變(LGMD1A;



LGMD2A,G,J)、肌纖維膜上(sarcolemma)運輸蛋白(Trafficking)相關突變(LGMD1C,2B)、核蛋白病變(LGMD1B)、醣基化(Glycosylation)相關蛋白的病變(LGMD2I)、泛素-蛋白酶體路徑(ubiquitin proteasome pathway)病變(LGMD2H)等，目前已發現有超過25種亞型[2, 5]。表一是整理常見的LGMD，其臨床特徵、基因突變點位及影響蛋白。



DMD: Duchenne Muscular Dystrophy; BMD: Becker Muscular Dystrophy;
CMD: Congenital Muscular Dystrophy; EDMD: Emery Dreifuss Muscular Dystrophy.

圖一、骨骼肌蛋白相關的肌肉失養症病變(圖片來源[1])

表一、肢帶型肌肉失養症之整理(資料來源[1, 2, 5])

LGMD(OMIM #)	臨床表徵	突變基因點位	影響蛋白
LGMD1A (159000)	近端及遠端肢體無力、鼻音重、構音困難及臉部肌肉無力，有心肌及神經病變	5q 22-34 (TTID)	Myotilin
LGMD1B (159001)	臨床症狀多樣，包含肩帶及骨盆帶無力、關節攣縮、脊柱僵硬、擴張型心肌病變、心律不整併房室傳導阻滯，易有心源性猝死、神經病變	1q 11-21 (LMNA)	Lamin A/C
LGMD1C (607801)	近端及遠端肢體無力、小腿假性變大、肌肉疼痛	3p25 (CAV3)	Caveolin- 3



LGMD2A (253600)	近端肢體無力、關節攣縮、翼狀肩胛	15q15–21 (CAPN3)	Calpain 3
LGMD2B (253601)	近端及遠端肢體無力，左右不對稱	2p13 (DYSF)	Dysferlin
LGMD2C (253700)	近端肢體無力，有心臟及呼吸異常	13q12 (SGCG)	γ - Sarcoglycan
LGMD2D (608099)	近端肢體無力，有呼吸異常	17q 12–21 (SGCA)	α - Sarcoglycan
LGMD2E (604286)	近端肢體無力，有心臟及呼吸異常	4q12 (SGCB)	β - Sarcoglycan
LGMD2F (601287)	近端肢體無力，有心臟及呼吸異常	5q33–34 (SGCD)	δ - Sarcoglycan
LGMD2G (601954)	近端肢體無力，有心臟異常	17q11–12 (TCAP)	Telethonin
LGMD2H (254110)	近端肢體無力，可能有臉部及頸部肌肉無力	9q31–34 (TRIM32)	Tripartite motif containing 32
LGMD2I (606596)	近端肢體無力、小腿假性變大、肌肉疼痛，可能有心肌病變及呼吸異常	19q13.3 (FKRP)	Fukutin- related protein
LGMD2J (608807)	近端及遠端肢體無力，近端較嚴重、脛骨肌肉萎縮	2q24.3 (TTN)	Titin

診斷方面，主要是依據臨床症狀及家族史，辨別可能的基因亞型，並且生化檢查、肌電圖檢查、免疫印染(immunoblotting)以及肌肉切片可協助醫師確認為肌肉失養症[6]。但確立真正診斷仍需靠基因體定序或全外顯體定序(Whole-genome/Whole-exome screening)，或甚至是次世代定序(Next-generation sequencing)來確認基因突變的位置。

治療及併發症

目前並沒有有效的疾病緩解藥物。跨團隊的支持性治療，包含物理治療師、職能治療師、呼吸治療師、心臟內科、胸腔內科及基因中心，可協助維持患者的生活自理能力及活動度，避免相關的併發症，並且增進患者的生活品質。先前的研究顯示 LGMD2I 的患者接受 12 周的低強度的原地腳踏車(Cycle Ergometer)運動，不會造成嚴重的 CK 上升，並且患者自覺的身體耐力、雙腳力量、與行走距離都有顯著提升[7]。患者可在醫師及治療師的建議下，適度的從事有氧運動及肌耐力訓練。

而很多 LGMD 亞型的患者，會有潛藏的心臟疾病，有猝死的風險。是故建議無症狀的患者，應每兩年定期追蹤心電圖及心臟超音波。若患者有頭暈、心悸、昏厥等心臟相關症狀，應至心臟內科作進一步處置，並且每年定期門診追蹤。

呼吸問題也是 LGMD 患者的隱憂。定期追蹤肺功能檢查是需要的。若患者有喘、呼吸衰竭、日間嗜睡、睡眠呼吸問題等，可考慮使用非侵襲性呼吸器治療。

營養團隊之建議：

文 麥庭瑜/血管醫學防治中心 營養師

審訂 蔡玲貞/血管醫學防治中心 主任(營養師)

LGMD 是退化性肌肉疾病的統稱，診斷上須排除是否為更常見的性聯遺傳型肌萎縮蛋白疾病，LGMD 可能於兒童期或成人期發病，臨床病徵為四肢骨骼肌無力或消瘦，LGMD 2B 型患者走路能力可維持三十幾年以上，而與其他型 LGMD 患者比較起來，LGMD 2B 型患者肌無力狀況較晚發生。針對



LGMD 2B 型患者較無心肌病變、呼吸衰竭、關節攣縮、臉肌肉無力或智力受損的情形，所以飲食部份採取均衡飲食即可。每日均衡攝取全穀雜糧類、蔬菜類、豆魚蛋肉類、油脂與堅果種子類、水果類、乳品類，食物份數可進一步諮詢營養師規劃出個別化飲食計畫，依照患者身高、體重與活動量推估一天所需的總熱量，依熱量可再估算出六大類食物所需份數，平均分配在三餐中並攝取充足，且此疾病易使四肢骨骼肌無力或消瘦，故蛋白質攝取量更應攝取足量，避免骨骼肌流失而促使病程加速。而其中 LGMD 型患者例如 LGMD 1A 患者會有口齒不清之情形、LGMD 1F 患者的吞嚥肌與負責聲帶振動的肌肉群會受到影響，則飲食可嘗試改變食物質地，依個案吞嚥狀況可將飲食製備為細碎、半流質、全流質、半固體飲食，且可適當增加食物濃稠度，可添加米麩、五穀粉、蓮藕粉等或商業配方一增稠劑，另外也應避免稀薄液體，例如飲料、茶、清湯等；避免濃稠食品，例如湯圓、年糕、麻糬等；避免滑溜食品，例如仙草、愛玉、果凍等；避免碎屑多的餅乾、酥餅、蛋捲等，所以針對 LGMD 1A 與 LGMD 1F 患者應即早給予營養介入，避免患者體重下降和營養不良之狀況發生。針對運動方面，研究報告已證實阻力運動可增加四肢力量，建議每週 2-3 次/週，每次至少 20-30 分；有氧運動則是可提升心肺功能、提高代謝率，建議每週 3-5 次，每次至少 30 分以上，有氧運動可搭配阻力運動，運動後 30 分~1 小時內可補充蛋白質：碳水化合物=1：3~4 的飲食，熱量約 300 大卡，例如一杯豆漿/一杯優格+一烤地瓜(小)/一根玉米(中)，有助於肌肉合成並幫助修補肌肉。不論阻力或有氧運動必須考量患者體能及安全性為最重要，可自少時間 5 分鐘做起，累加整天多次運動的時間，最好依患者體能狀況，決定運動種類及時間的調整；以上運動量、種類及時間務必請教主治醫師可行性[8, 9, 10, 11]。

中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

LGMD 主要影響到髖關節和肩胛關節的肌肉萎縮無力，或者影響到小腿肌肉萎縮。中醫認為單純肌肉較為無力甚至萎縮，是"脾氣虛弱"，因為"脾主肌"，肌肉的壯實或虛弱與"脾"直接相關，"脾"指的是消化吸收系統，比較像是十二指腸、小腸的功能。消化吸收良好，肌肉自然較為有力，較為壯實，不容易疲勞。LGMD 的患者血液中的 creatine kinase(CK)偏高，即是肌肉中的修復異常(dysferlin protein, made by DYSF gene)，導致 CK 從肌肉中流出到血液中，讓 CK 大幅上升。確實 2015 年 F Liu 等人的研究也證實 dysferlin 異常的病理狀態也與粒腺體相關[12]。關於能量的補給，中醫認為"脾"是重要的系統，所以保養好"脾"，可能有助於肌萎縮症狀的減緩。

怎麼健"脾"呢？細嚼慢嚥、不過飽、均衡食飲、並且適度的運動、充足的睡眠，都有助於"脾"的強化，讓肌肉維持在最佳狀態。中藥裡健"脾"的藥材有：黃耆、白朮、人參、甘草、大棗、茯苓、陳皮、神麩等等，不過不是隨性選幾樣服用都有效，經過中醫師診斷後開立合適處方，能夠發揮這類藥材 1+1>2 的效能。

最後特別再說明，現代人經濟條件較好，營養常常過剩，臨床上吃太飽的比吃不飽的多太多了，再加上運動勞動量都普遍不足，所以要改善"脾"的功能，初期最好先暫時食量減少一點，讓自己腸胃感到有飢餓感，再去進食，也儘量吃在七八分飽以內，如此維持數週，必然會覺得精神改善，活力改

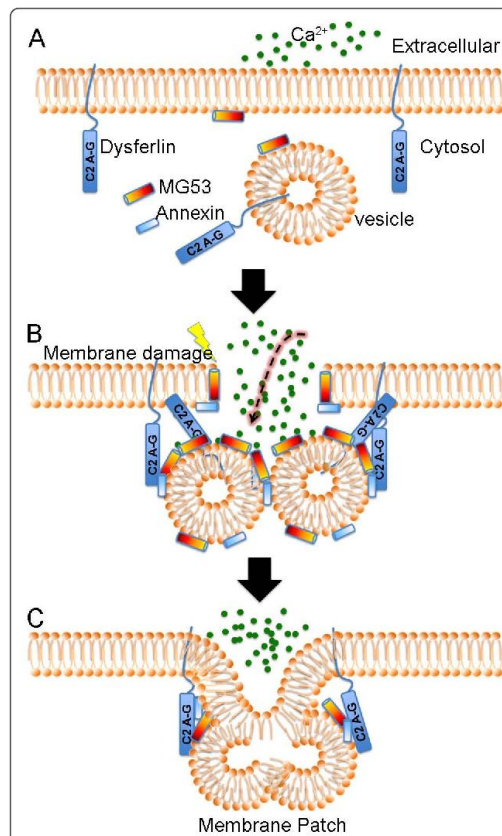


善，也就是"脾"的功能進步了。

肌肉失養症與粒線體：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閱 醫師

2016 年 Vincent 等人指出，與 LGMD-2B 相關的基因 DYSF 會製造 dysferlin，這個蛋白與細胞膜的重新封起來(resealing)功能相關。如果 DYSF 有突變，造成 dysferlinopathy，如果細胞有外來壓力時，細胞膜無法緊密封住，會成 Ca^{2+} 大量流入細胞，而細胞內的 Ca^{2+} 緩衝與粒腺體相關。研究指出如果把患者的肌肉切片與正常人的比較，會發現患者的粒腺體氧化磷酸化(OXPHOS)過程中的 complex I 和 complex IV 明顯較少，而 mtDNA 又沒有明顯異常，因此推論可能歸咎於過高的 cytosolic Ca^{2+} 濃度造成粒腺體異常[13]。一般臨床上 dysferlinopathy 病人驗到超標的 creatine kinase(CK)更證實其肌肉的功能異常[14]。在老鼠實驗中如果用藥物把細胞外的 Ca^{2+} 移除或抑制 Ca^{2+} 通道，則可以明顯減少肌肉細胞發炎或受損，這也證實了 dysferlinopathy 的疾病可能可以使用 Calcium Channel Blockade[15]。



上圖顯示 dysferlin 如何協助 membrane resealing (membrane patch)[16]

在另一個實驗當中，病人肌肉切片除了呈現萎縮變化、分散紅色肌纖維(ragged-red fibers)，粒腺體部分也有出現 cytochrome c oxidase (complex IV) deficiency，mtDNA copy number 在一半左右的肌纖維有出現增加的現象，complex I, III, 和 IV 的活性都降低一些，也因此減少 ATP 產量。這也提示我們或許可以利用粒腺體的指標來觀察 LGMD 的病程[12]。



參考文獻:

1. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt's neurology. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
2. Thompson R, Straub VJNRN. Limb-girdle muscular dystrophies—international collaborations for translational research. 2016;12 5:294.
3. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. Neurologic clinics. 2014;32 3:729-49, ix; doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.005.
4. Darras BT, Shefner JMJU, Waltham, MA. Limb-girdle muscular dystrophy. 2017.
5. Taghizadeh E, Rezaee M, Barreto GE, Sahebkar AJJocp. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: A review. 2019;234 6:7874-84.
6. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B. 2017.12.26. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8574/limb-girdle-muscular-dystrophy-type-2b>.
7. Siciliano G, Simoncini C, Giannotti S, Zampa V, Angelini C, Ricci GJAM. Muscle exercise in limb girdle muscular dystrophies: pitfall and advantages. 2015;34 1:3.
8. 王浩君. Limb-girdle muscular dystrophy type 2A, 2B, 2D. <http://web.tfrd.org.tw/genehelp/article.html?articleID=Limb-girdle%2520muscular%2520dystrophy%2520type%2520A%2C%2520B%2C%2520D&submenuIndex=0>.
9. 台大醫院-衛教資料 肌肉病變篇. <https://www.ntuh.gov.tw/neur/Fpage.action?fid=4254>.
10. Guglieri M, Straub V, Bushby K, Lochmuller H. Limb-girdle muscular dystrophies. Current opinion in neurology. 2008;21 5:576-84; doi: 10.1097/WCO.0b013e32830efdc2.
11. Kisner C, Colby LA, Borstad J. Therapeutic exercise: Foundations and techniques. Fa Davis; 2017.
12. Liu F, Lou J, Zhao D, Li W, Zhao Y, Sun X, et al. Dysferlinopathy: mitochondrial abnormalities in human skeletal muscle. 2016;126 6:499-509.
13. Vincent AE, Rosa HS, Alston CL, Grady JP, Rygiel KA, Rocha MC, et al. Dysferlin mutations and mitochondrial dysfunction. 2016;26 11:782-8.
14. Park HJ, Hong J-M, Suh GI, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN, et al. Heterogeneous characteristics of Korean patients with dysferlinopathy. 2012;27 4:423-9.
15. Kerr JP, Ziman AP, Mueller AL, Muriel JM, Kleinhans-Welte E, Gumerson JD, et al. Dysferlin stabilizes stress-induced Ca²⁺ signaling in the transverse tubule membrane. 2013;110 51:20831-6.
16. Han RJSm. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. 2011;1 1:10.