

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

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、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

時間：10 月 5 日(五) PM2:00 -3:30

地點：教研大樓五樓圖書館 會議室

內容：

罕見研究個案討論

罕病專題講座 – Moebius 症候群

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：I78.0 Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

遺傳性出血性血管擴張症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

遺傳性出血性血管擴張症是一種導致血管中多種異常發生的疾病。在循環系統中，來自肺部攜帶氧氣的血液通常由心臟泵送進動脈，壓力允許血液通過動脈進入較小的血管為人體組織提供氧氣，當血液到達毛細血管時，壓力要低得多，然後血液從毛細血管進入靜脈，通過靜脈最終返回心臟。

在遺傳性出血性血管擴張症中，一些動脈血管直接流入靜脈而不是毛細血管，這些異常稱為動靜脈畸形，它們出現在皮膚表面附近的血管中，為紅色斑紋，被稱為毛細血管擴張症。在沒有毛細血管的正常緩衝液的情況下，血液在高壓下從動脈移動到較薄壁，彈性較小的靜脈中。額外的壓力趨於使這些血管變形和擴張，並且可能導致鄰近組織的壓迫或刺激以及嚴重出血的頻繁發作，鼻出血在遺傳性出血性血管擴張症患者中非常常見。

有幾種形式的遺傳性出血性毛細血管擴張症，主要區別在於其遺傳原因，但在症狀的模式上存在一些差異。1 型患者比 2 型患者更容易出現症狀，並且更容易在肺部和大腦中出現血管畸形。2 型和 3 型可能與肝臟受累的風險較高有關。女性比男性更容易在 1 型肺部發生血管畸形，並且 1 型和 2 型肝臟受累的風險也更高；任何形式的遺傳性出血性毛細血管擴張症患者都可以這些問題。

青少年息肉病/遺傳性出血性血管擴張症是一種既涉及動靜脈畸形又有發展生長傾向的病症在胃腸道。遺傳性出血性毛細血管擴張症 1,2 和 3 型似乎不會增加這種息肉的可能性。

流行病學

遺傳性出血性血管擴張症的發病率難以確定，因為症狀的嚴重程度可能差異很大，常見一些症狀如：頻繁的流鼻血。遺傳性出血性血管擴張症廣泛分佈於世界各地的許多民族，一萬人中有一人會受此疾病影響。

基因醫學

幾種基因的突變，包括 *ACVRL1*，*ENG* 和 *SMAD4* 基因，導致遺傳性出血性血管擴張。

遺傳性出血性毛細血管擴張症 1 型是由 *ENG* 基因突變引起的。2 型是由 *ACVRL1* 基因突變引起的。青少年息肉病/遺傳性出血性血管擴張症是由 *SMAD4* 基因突變引起的。所有這些基因提供了製備在血管內壁中發現的蛋白質的說明。這些蛋白質與控制血管發育的生長因子相互作用。其他基因的突變解釋了其他形式的遺傳性出血性血管擴張症。

這些基因中的突變通常會阻止相關蛋白的產生或導致產生不能發揮其功能的缺陷蛋白。因此，具有突變基因的個體將具有減少量的在血管內襯的組織中可用的功能性蛋白質。這種短缺導致遺傳性出血性血管擴張症的症狀。

遺傳類型

這種情況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。

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

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=RA1uu2D0l7w>

3.彰化基督教院諮詢顧問醫師：

胸腔內科－林聖皓

血液腫瘤科－沈銘鏡

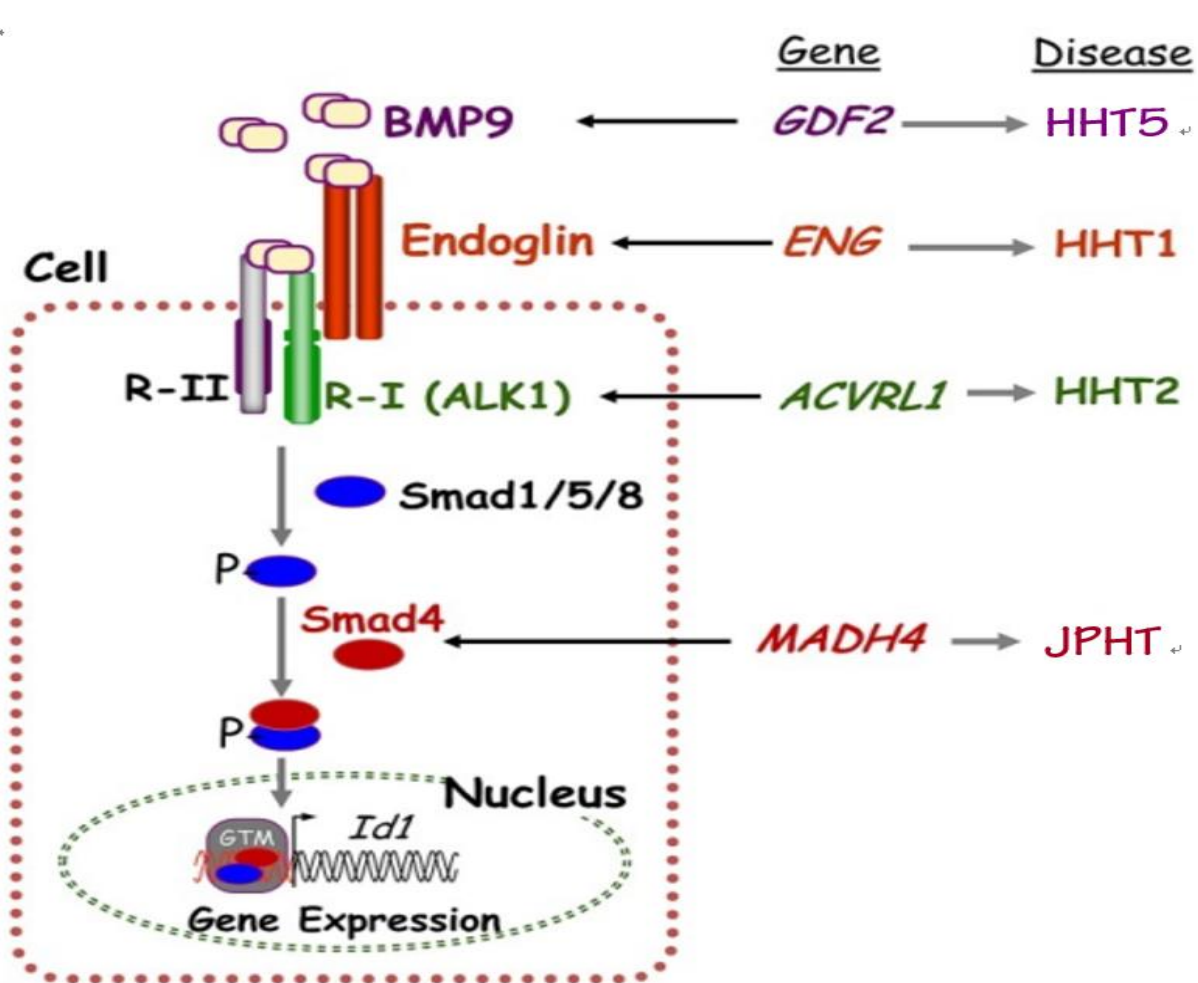
4.遺傳診斷現況與發展：

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

遺傳性出血性血管擴張症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT)是一種因為基因缺陷導致血管生成與修補異常，並有出血傾向的遺傳性疾病，主要特徵為多發性動靜脈畸形(Multiple arteriovenous malformations, AVMs)，由於缺少正常毛細血管床，動脈與靜脈直接連接，並形成發育異常的血管組織構造。臨床上，患者常在各種黏膜組織(如：口腔黏膜、鼻黏膜)、皮膚等部位出現點狀出血瘀點，而自發性及反覆性鼻出血則為該疾病最常見的初始症狀；HHT也可能侵犯內臟器官(如：肝臟、肺臟、腦部等)，造成長期慢性出血，而出血症狀有隨年齡增長而日漸惡化的趨勢。HHT於白人族群較為盛行，亞洲地區則相對罕見，據估計，在北美的整體發生率約為萬分之1

(Marchuk et al., 1998)。

HHT的遺傳模式為體染色體顯性遺傳，目前已知至少與4個基因(*ENG*、*ACVRL1*、*GDF2*、*SMAD4*)及2個基因座(5q31、7p14)有關，而這4個基因都參與TGF- β /BMP信號傳遞通路(TGF- β /BMP signaling pathway) (圖一)。基於病因的不同及臨床症狀的差異，現階段可將HHT分為六型(HHT1-HHT5及JPHT) (表一)，其中，以HHT1及HHT2最為常見，這兩型分別是因為*ENG*與*ACVRL1*基因發生突變所導致(表一)，約有85%以上的HHT患者，是由於這2個基因發生突變所導致，而錯義突變(Missense mutation)則為最常見的突變型式。突變在*ENG*與*ACVRL1*兩個基因的所有外顯子(Exons)都可發現，因此並無所謂的突變熱點(Mutation hotspot) (McDonald et al., 2015)。



圖一、遺傳性出血性血管擴張症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT)與TGF- β /BMP信號傳遞通路(TGF- β /BMP signaling pathway)中的基因突變有關(圖片修改自McDonald et al., 2015)。

基因檢測可用於HHT的確認診斷，現階段檢測策略可先採用傳統Sanger定序針對*ENG*與*ACVRL1*基因進行序列分析，而定序範圍需特別涵蓋*ENG*基因5'端的非轉譯區域(Untranslated region, UTR)，因有研究顯示，此區域發生序列變異亦會導致HHT (Damjanovich et al., 2011)，若初步檢測無發現異常，則可再進行基因片段缺失/擴增檢測，若結果仍無異常，則建議再對*GDF2*與*SMAD4*進行全基因定序及基因片段缺失/擴增檢測；此外，亦可採用另一種遺傳檢測策略，即利用次世代定序技術針對多基因組合(Multiple gene panel)進行分析，亦或是直接進行外顯子體(Exome)或全基因體(Genome)分析，可快速且全面性尋找可能的基因缺陷。

文獻參考：

1. Damjanovich K, Langa C, Blanco FJ, McDonald J, Botella LM, Bernabeu C, Wooderchak-Donahue W, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. 5'UTR mutations of ENG cause hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:85.
2. Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, Ganguly P. Report on the workshop on Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, July 10-11, 1997. Am J Med Genet. 1998;76:269-273.
3. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Front Genet. 2015;6:1.
4. 罕見遺傳疾病中文資料庫(<http://web.tfrd.org.tw/>)。
5. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

表一、遺傳性出血性血管擴張症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia，HHT)的疾病分型、相關基因及遺傳模式。

疾病分型	基因	染色體位置	影響蛋白名稱	遺傳模式
HHT1	ENG	9q34.11	Endoglin	體染色體顯性
HHT2	ACVRL1	12q13.13	Activin A receptor type II-like 1	體染色體顯性
HHT3	—	5q31	—	體染色體顯性
HHT4	—	7p14	—	體染色體顯性
HHT5	GDF2	10q11.22	Growth/differentiation factor 2	體染色體顯性
JPHT	SMAD4	18q21.2	Mothers against decapentaplegic homolog 4	體染色體顯性

JPHT, Juvenile polyposis associated with HHT; —, Not determined.

5.中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

遺傳性出血性毛細血管擴張症是以鼻腔出血為初期常見症狀，也貫穿整個病程，因此中醫協助調理體質使體質不易出血是重點之一。鼻為肺之外候，中醫認為，要處理鼻腔出血即是調理"肺"。肺主要是交換氣體的黏膜組織，藉由調理肺的黏膜乾濕適中、冷熱適中、血流適中，即有機會降低其鼻出血風險。常人易在乾燥氣候鼻出血，也因此乾燥氣候(如歐美大陸)容易產出酸性水果，比如藍莓、草莓、紅莓、葡萄柚、檸檬等，因為中醫認為酸甘化陰、滋陰則能潤燥，西醫則說富含vitaminC能幫助修復黏膜，所以出血體質大多偏乾燥，中醫食療一樣如同營養學所建議:多吃酸性水果。另外，食用冰涼的食物或水，以及熬夜晚睡，都容易令人口乾舌燥感，其實連帶鼻腔黏膜都會比較乾燥，所以中醫角度仍強烈建議病人要避免不正確生活習慣。