

彰基原力醫學院 / 彰基罕見疾病委員會

週電子報

(N20181012) 2018/10/12 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

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、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

罕見疾病專題講座：

日期	時間	講題	講者	主持人	地點
11月2日	2:00-3:00PM	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

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼: Q81.9 Hereditary epidermolysis bullosa 遺傳性表皮分解性水泡症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

遺傳性表皮分解性水泡症或稱做先天性表皮鬆解症、先天性表皮鬆解性水皰症，是由一群表現不同的水皰病所組成，一般臨牀上可以簡單分成瘢痕型及非瘢痕型兩類。

依組織病理學，利用電子顯微鏡檢查其水皰破裂位置（表皮內、表皮真皮接合處或真皮上層），可以大略分成三大類：單純型、接合型及營養失養型。三大類又可以細分成二十幾種亞型，其中有些類型症狀輕微只是在一些摩擦部位偶而起水皰，不過也有些類型症狀極嚴重，在嬰兒期因傷口感染或營養不良致死。其中最嚴重、需要長期照顧的一型，當屬營養失養型。

先天性水皰症的病因主要是負責維繫皮膚表皮與真皮附著的成分基因產生突變遺傳所造成，這包括 keratin 5 or 14（單純型）、laminin-5（接合型）及第 7 型膠原（營養失養型）。

多數的急性發作可以藥物來緩解，嚴重時仍需經由醫院作緊急處理，必須快速地找出並移除急性發作的促發因子。在治療上，一開始有症狀時，應立即點滴注射或口服高濃度的葡萄糖及碳水化合物。減輕患者疼痛可藉由止痛劑像嗎啡等的使用，焦躁的症狀可由心跳過速或高血壓的治療藥物舒解，癲癇可利用鎂離子或 gabapentin 治療，而靜脈注射血基質用以減少毒性物質 ALA 的累積，有效地阻止急性發作。如果急性發作是因為生理周期，可服用長效黃體激素（LHRH）類似物，如 leuprolide 來抑制排卵，降低週期性之月經期發作，這樣的治療需要一群專業人員，如：婦科醫生及其他相關醫生共同參予與評估。

流行病學

在美國的統計，每 50000 個新生嬰兒即有一例先天水皰病兒，目前國內罹患人數不明，期望以後能成立全國性罕見疾病登錄系統，建立國人資料。

這是一種罕見的遺傳性疾病，並非傳染性疾病！病人往往一出生下來皮膚就異常地脆弱，稍微地摩擦隨即造成破皮或在數小時內產生腫大的水皰或血皰。其中最嚴重、需要長期照顧的一型--瘢痕型，不只皮膚會起水皰、血皰，嚴重者連口腔、舌頭、食道、腸胃等黏膜部位也可能起水皰，造成阻塞進食或斑痕狹窄現象，這種情形往往會持續一輩子。長期之後，可能貧血、營養不良、皮膚變形、肢體萎縮、關節攣縮甚至產生皮膚癌，面臨截肢的最終命運。不過泡泡龍兒除了皮膚缺損、肢體障礙外，其他方面與正常人無異。

遺傳類型

先天性表皮鬆解性水皰症分類一覽表

單純性水皰性表皮鬆解症	失養性水皰性表皮鬆解症	交界性水皰性表皮鬆解症
<p>1.Weber-Cockayne氏單純性水皰性表皮鬆解症（侷限於手腳型）</p> <p>2.Koebner氏（全身型）單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>3.皰疹樣水皰性表皮鬆解症或稱Dowling-Meara氏單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>以下是較罕見的類型：</p> <p>4.單純性水皰性表皮鬆解症併有肌肉失養症</p> <p>5.表淺性單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>6.Kallin氏症候群</p> <p>7.單純性水皰性表皮鬆解症併有色素斑點</p> <p>8.致死性自體隱性遺傳單純性水皰性表皮鬆解症</p> <p>9.Ogna氏（Gedde-Dahl氏）單純性水皰性表皮鬆解症</p>	<p>1.隱性遺傳失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>2.白色丘疹樣水皰性表皮鬆解症</p> <p>3.癰瘍性水皰性表皮鬆解症</p> <p>4.腔骨前失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>5.短暫性水皰性表皮鬆解症</p> <p>6.Cockayne-Touraine氏失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>7.Hallopeau-Siemens氏失養性水皰性表皮鬆解症</p> <p>8.顯性遺傳失養性水皰性表皮鬆解症</p>	<p>1.Herlitz型（致死性）交界性水皰性表皮鬆解症</p> <p>2.良性交界性水皰性表皮鬆解症</p> <p>3.交界性水皰性表皮鬆解症併有幽門萎縮（註：可能有些病人的臨床表現介於此3種之間，難以界定）</p>

高雄長庚醫院皮膚科主治醫師邱耀堃提供

【以上罕病介紹內容摘錄自社團法人台灣泡泡龍病友協會】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=ZPdniauUt6w>

3.彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：

新生兒科 - 陳曉能

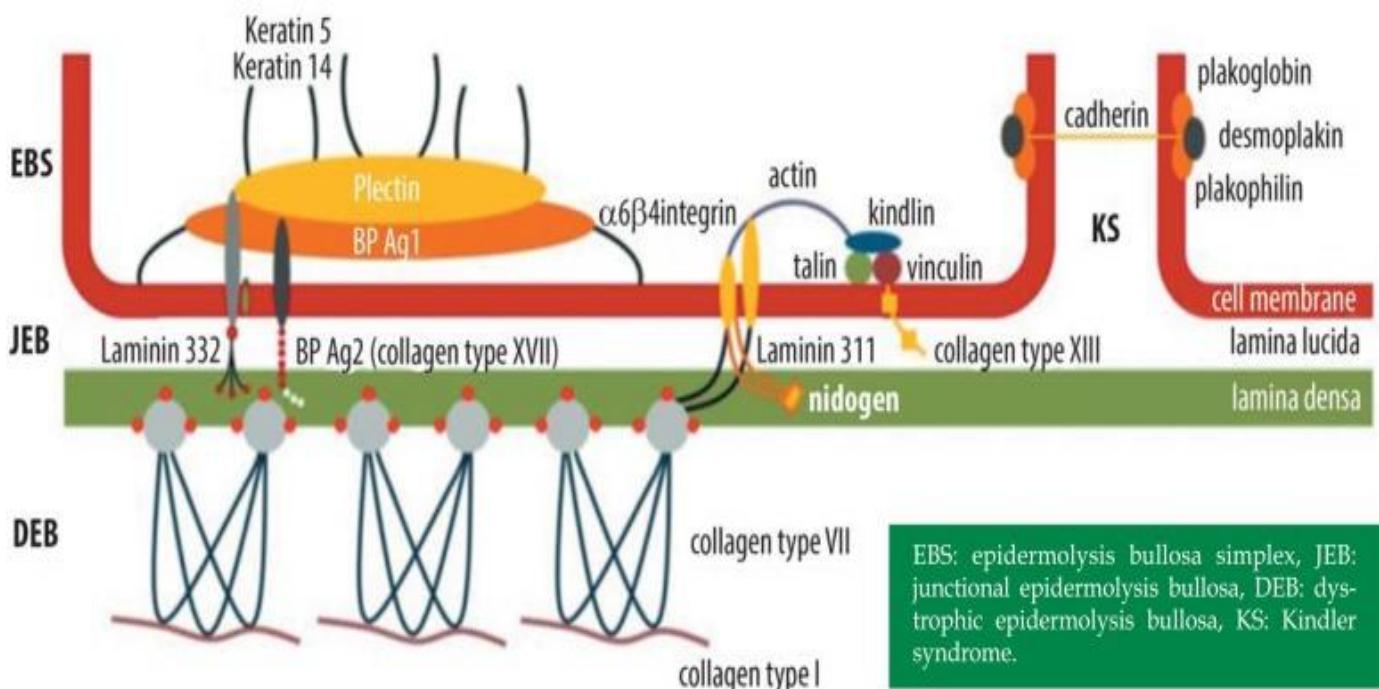
皮膚科 - 邱足滿

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

遺傳性表皮分解性水皰症(Hereditary epidermolysis bullosa, 簡稱HEB)，俗稱泡泡龍，是一群因為基因缺陷使連結皮膚各層蛋白異常或缺失，導致表皮無法被正常固定，而容易在自然狀況或是輕微外力作用下形成水皰的疾病總稱。多數個案在一出生或出生後不久後即出現症狀，據估計在新生兒發生機率約為1/200,000(Fine et al., 1999)。

HEB依照水皰在皮膚結構中所產生的位置和影響的基因，可區分為四大類：單純型水皰症(Epidermolysis bullosa simplex, EBS)、接合型水皰症(Junctional epidermolysis bullosa, JEB)、營養失養型水皰症(Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB)和金德勒氏症候群(Kindler syndrome) (Uitto et al., 2017)；其中，與單純型水皰症與接合型水皰症有關的基因不只一個，故此兩大類水皰症之下又可再細分為同的亞型(圖一及表一)。



圖一、遺傳性表皮分解性水皰症(Hereditary epidermolysis bullosa, HEB)導因於不同的皮膚結構蛋白的異常，而有不同的臨床症狀與分型(圖片來源: Boeira et al., 2013)。

單純型水皰症為最常見的HEB類型，其水皰形成在表皮層，可經由摩擦或碰撞而產生，水皰癒合後較少留下結痂或色素沉澱，部分個案可能有繭形成，並出現指/趾甲缺損及粘膜受損。目前已知至少有9個基因與單純型水皰症有關，其中以KRT5及KRT14基因缺陷為最常見的病因，遺傳模式則涵蓋體染色體顯性遺傳、體染色體隱性遺傳，及體染色體半顯性遺傳(Semi-dominant)。多數亞型症狀輕微且預後較好，通常不影響生活品質，但有少數亞型具有致死性(如:由DSP基因缺陷所導致的Lethal acantholytic epidermolysis bullosa；McGrath et al., 2010)。

接合型水皰症的水皰形成在表皮層和真皮層的連接區，出生時會有大面積的水皰與潰瘍，水皰癒合後會留下淺層瘢痕和輕微的皮膚萎縮，另外在指/趾甲、牙齒及消化道黏膜亦可能出現異常，至少有7個基因與接合型水皰症，遺傳形式多為體染色體隱性遺傳，僅少數個案家庭為體染色體顯

性遺傳。

營養失養型水皰症的水皰形成在真皮層，為重症型的HEB，患者會出現反覆水皰與結痂，而導致手腳指發生沾黏融合及攣縮，另外口腔、食道及消化道黏膜也常受到影響，在日常攝食上常有困難，故名為營養失養型，該病症都是由於*COL7A1*基因發生缺陷所導致，遺傳模式包含體染色體顯性遺傳與體染色體隱性遺傳。

金德勒氏症候群的水皰非只侷限在某一特定皮膚層，其特徵與前面三大類水皰症明顯不同，因此被獨立出來，患者在兒童期會開始出現水皰，但在成年時會漸趨改善，指/趾甲、黏膜亦可能受到影響，在30歲之後，罹患鱗狀細胞癌的風險會增加，該病症都是由於*FERMT1*基因發生缺陷所導致，遺傳模式為體染色體隱性遺傳。

正確的臨床診斷對於HEB患者相當重要，因為及早給予正確治療，可以避免不可逆的疾病傷害。在過去由於國內病人數不多以及檢測工具不足，醫師多只能依靠目視進行病情判斷，對於預後推斷與遺傳模式多所未知，常造成病人及家屬的擔心與害怕，甚至家屬因未知是否為隱性疾病帶原者，而終身活在恐懼中。現今HEB已可藉由免疫螢光染色(IFM)來標定缺失的蛋白質進行診斷；另外，基因檢測也可用於疾病的遺傳診斷，次世代定序技術可針對基因體進行分析，找出可能發生問題的基因與位點。具有HEB家族史之家庭，可選擇於婦女懷孕後，抽取絨毛或羊水進行產前遺傳診斷；或是接受第三代的人工生殖療程，針對胚胎進行遺傳檢測，以篩選健康未罹病胚胎作為植入的對象，以避免疾病的再發生與傳遞。

文獻參考：

1. Boeira VL, Souza ES, Rocha Bde O, Oliveira PD, Oliveira Mde F, Rêgo VR, Follador I. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(2):185-198.
2. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore: The Johns Hopkins University Press;1999.
3. McGrath JA, Bolling MC, Jonkman MF. Lethal acantholytic epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin.* 2010;28:131-135.
4. Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases:: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2017;57-58:76-85.
5. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

表一、遺傳性表皮分解性水皰症(Hereditary epidermolysis bullosa, HEB)的疾病分型、相關基因及遺傳模式。

疾病分型	基因	參與蛋白	染色體位置	遺傳模式
單純型水皰症 (Epidermolysis bullosa simplex, EBS)	<i>KRT5</i>	Keratin-5 (K5)	12q13.13	體染色體顯性
	<i>KRT14</i>	Keratin-14 (K14)	17q21.2	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性 3.體染色體半顯性
	<i>DSP</i>	Desmoplakin	6p24.3	體染色體隱性
	<i>PKP1</i>	Plakophilin 1	1q32.1	體染色體隱性
	<i>JUP</i>	Plakoglobin	17q21.2	體染色體隱性
	<i>PLEC1</i>	Plectin	8q24.3	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性
	<i>DST</i>	BPAG1	6p12.1	1.體染色體隱性 2.體染色體半顯性
	<i>EXPH5</i>	Exophilin 5	11q22.3	體染色體隱性
	<i>TGM5</i>	Transglutaminase 5	15q15.2	體染色體隱性
	<i>LAMA3</i>	Laminin-332	18q11.2	體染色體隱性
接合型水皰症 (Junctional epidermolysis bullosa, JEB)	<i>LAMB3</i>		1q32.2	體染色體隱性
	<i>LAMC2</i>		1q25.3	體染色體隱性
	<i>COL17A1</i>	Collagen XVII	10q25.1	體染色體隱性
	<i>ITGA6</i>	$\alpha 6\beta 4$ integrin	2q31.1	體染色體隱性
	<i>ITGB4</i>		17q25.1	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性
	<i>ITGA3</i>	Integrin $\alpha 3$ subunit	17q21.33	體染色體隱性
	<i>COL7A1</i>	Collagen VII	3p21.31	1.體染色體顯性 2.體染色體隱性
營養失養型水皰症 (Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB)				
金德勒氏症候群 (Kindler syndrome, KS)	<i>FERMT1</i>	Kindlin-1	20p12.3	體染色體隱性

5.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

遺傳性表皮分解性水泡症俗稱泡泡龍，患者的皮膚較為脆弱，稍微摩擦就容易造成破皮產生水皰或血皰，嚴重時可能影響到口腔、舌頭、食道、胃腸部位，長期可能導致營養不良症狀，盡早給予營養介入可維持正常的生長、發育與正常的營養狀態，促進傷口癒合能力。

針對嬰兒與孩童飲食原則包括 1.嬰兒：可使用早產兒配方或母乳強化配方，濃度為每 30ml 約 24-26 大卡；使用蔬菜油/中鏈脂肪酸以增加熱量密度；與正常嬰兒一樣漸進式增加熱量及添加鐵質

配方 2. 12 歲以下兒童：均衡攝取六大類，少量多餐，熱量與蛋白質需求如表一，蛋白質 2-3 公克/公斤體重，食物來源包括豆製品、肉類、乳製品、雞蛋、魚等...。當有傷口或慢性傷口癒合時，增加食物熱量密度，例如豆漿加奶粉、濃湯加奶油及鮮奶等。以下文獻建議可搭配至三餐飲食中，促進傷口癒合。3.ω-3 脂肪酸具抗發炎、提升免疫功能、減少感染機率，食物來源包括酪梨、堅果類、橄欖油、亞麻籽、鯖魚、鮭魚等...4.維生素 A 於傷口發炎時，可使免疫系統活化，增加單核球轉化成巨噬細胞，刺激上皮細胞和膠原蛋白合成，多存在於深綠色蔬菜、紅蘿蔔、番茄；維生素 C 可幫助製造新的蛋白質與抗氧化效果，多存在於柑橘類、芭樂、奇異果等...5.鋅可幫助身體攝取脂肪與蛋白質，且可促進傷口組織的生長與癒合，食物來源包括牡蠣、堅果、雞肉。6.當有傷口產生時，自由基容易傷害健康細胞，可多攝取具抗氧化效果的薑、薑黃、藍莓等 6.研究指出 Glutamine 麥醯胺酸有助於上皮細胞合成與維持正氮平衡，可作為傷口癒合之原料之一。如果患者因長期食物為軟食，而感到無新奇感，可多利用食物顏色稍作變化、可煮成湯品或調製醬料，以提升患者食慾。除注意飲食質地外，務必攝取足量熱量、蛋白質與均衡的六大類飲食，維持良好的健康飲食狀態，可減緩傷口感染機率。

表一、熱量與蛋白質需求表

年齡(歲)	熱量(大卡/公斤/天)	蛋白質(公克/公斤/天)
<1	90-120	2-2.5
1-7	75-90	2.5-3
8-12	60-75	2-3
13-18	30-60	1.5-2.5
≥19	25-35	0.8-2

文獻參考：

- 1.財團法人罕見疾病基金會-遺傳性表皮分解性水泡症
2. Fine, J. D., & Mellerio, J. E. (2009). Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(3), 367-384.
3. Penman, J. P., & Thomson, M. (1998). A review of the textured diets developed for the management of dysphagia. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 11(1), 51-60.
4. Stechmiller, J. K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice*, 25(1), 61-68.

6. 中醫之建議：

彰化基督教醫院 中醫部 邱重閔 醫師

表皮呈現水泡狀的皮膚，中醫認為是水濕在表的狀況，原則上可以利用祛表濕的風藥來進行治療、減少症狀發生的嚴重度，並且著重在健脾利濕的腸胃系統鞏固，讓身體體質減少皮膚或體內黏膜的水腫現象。一樣養生原則嚴禁喝冰涼的水，或冰涼的食物，都會增加體內濕氣的聚集，甚至飲

水能以微溫水最佳，一次一兩口，勿大口喝水，飲食上也不建議讓患兒食過飽，以強化腸胃系統利濕的本性。總之，乾燥溫暖是趨吉避兇的養生之道。