

週電子報

(N20180727) 2018/07/27 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 罕見疾病防治中心 主任

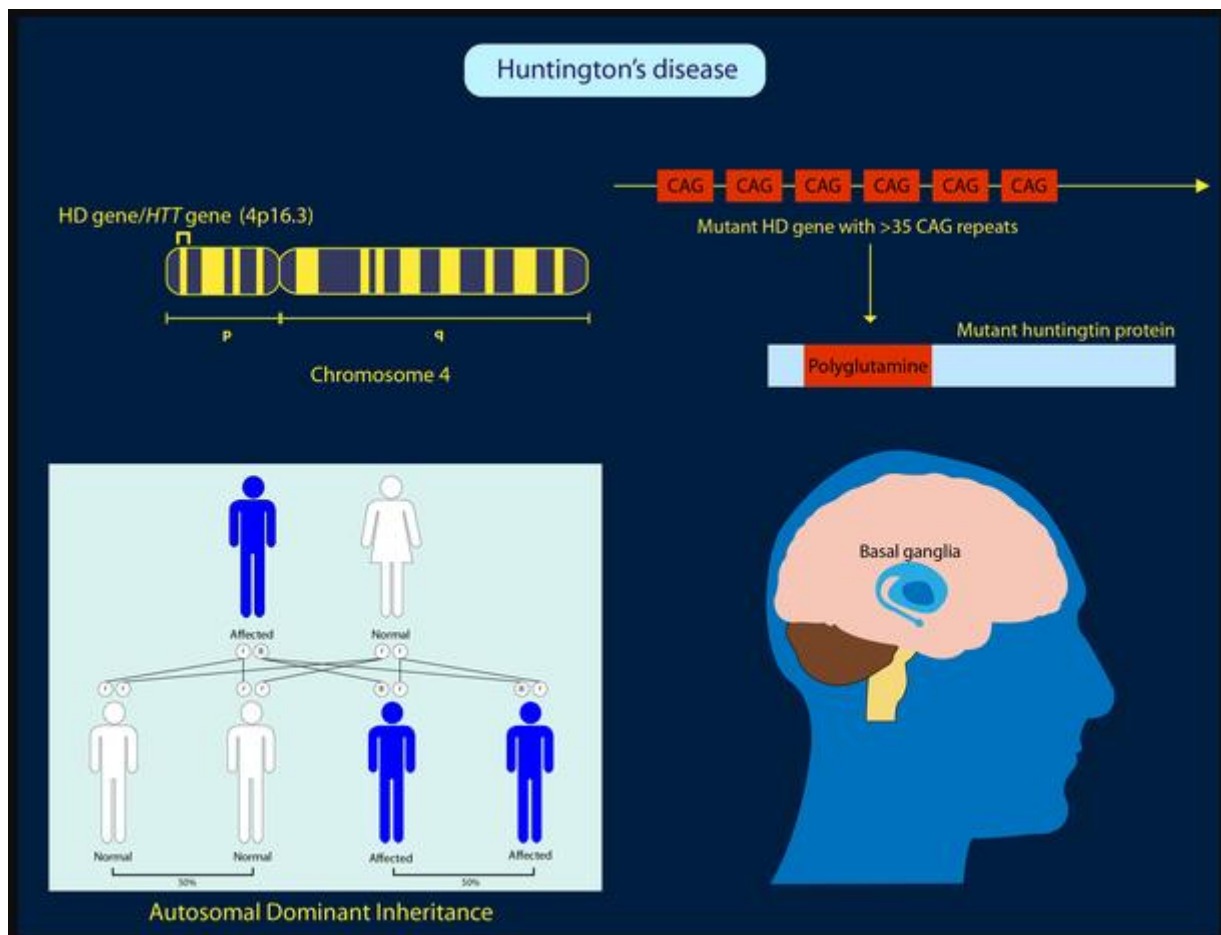
執行秘書：邱重閔、蔡玲貞

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. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：G10 Huntington disease 亨丁頓氏舞蹈症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現



為一種家族顯性遺傳疾病，導致情緒問題和認知能力喪失認知的障礙，通常出現在三十或四十歲的成人。早期症狀可能包括煩躁、抑鬱、不自主運動、協調性差，以及無法學習新信息或做出決定。許多患有亨丁對氏舞蹈症的人會發生非自主的抽搐，隨著疾病的進展，這些運動變得更加明顯。受影響的人可能在行走，說話和吞嚥方面遇到困難，患有這種疾病的人也會經歷人格的改變以及思維和推理能力的下降。

一種不常見的亨丁頓舞蹈症形式稱為幼年型，始於兒童期或青春期的。它還涉及運動問題以及心理和情緒變化。青少年形式的其他跡象包括緩慢的動作、頻繁跌倒、僵硬、言語不清和流口水。隨著思考和推理能力受損，學校表現下降，在這種情況下，30%至50%的兒童發生癲癇發作。

流行病學

亨丁頓舞蹈症每10萬人中就有3至7人有歐洲血統，通常發病年齡為35-44歲之間（但10%的人在二十歲以前，25%的人可能在五十歲以後），發病後平均存活壽命為15-18年，一般過世的年齡為54-55歲左右

基因醫學

HTT基因的突變引起亨丁頓氏舞蹈症，HTT基因提供了製造了一個名為亨丁頓蛋白質的指令，這種蛋白質在大腦中的神經細胞中有重要的作用。

HTT基因突變導致亨丁頓舞蹈症的病因涉及稱為CAG三核苷酸重複的DNA片段。該片段由連續多次出現的三個DNA構建塊所組成。通常，CAG區段在基因內重複10至35次。在患有亨丁頓舞蹈症的人中，CAG段重複36次至120次以上。患有36至39個CAG重複序列的人可能會或可能不會出現亨丁頓舞蹈症的症狀，而40或更多重複序列的人幾乎總是會患上這種疾病。

CAG區段大小的增加導致產生異常長的亨丁頓蛋白，細長的蛋白質被切割成較小的有毒片段，這些片段結合在一起並在神經元中累積，破壞這些細胞的正常功能。大腦某些區域的神經元功能障礙和最終死亡是亨丁頓舞蹈症的症狀基礎。

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。受影響的人通常從一個受影響的父母那裡繼承改變的基因。

隨著改變的HTT基因從一代傳遞到下一代，CAG三核苷酸重複的大小通常會增加。更多的重複通常與早期出現的症狀有關，這種現象稱為預期。具有成人發病形式的亨丁頓舞蹈症的人通常在HTT基因中具有40至50個CAG重複，而具有該少年形式的疾病的人傾向於具有超過60個CAG重複。

在HTT基因中具有27至35個CAG重複序列的個體不會發生亨丁頓舞蹈症，當基因從父母傳給孩子時，CAG三核苷酸重複的大小可以延長到與亨丁頓舞蹈症相關的範圍（36次重複或更多）。

【 以上罕病介紹內容摘錄自 National Institutes of Health 】

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=Emq8KU229qg>

2. 彰基諮詢顧問醫師：

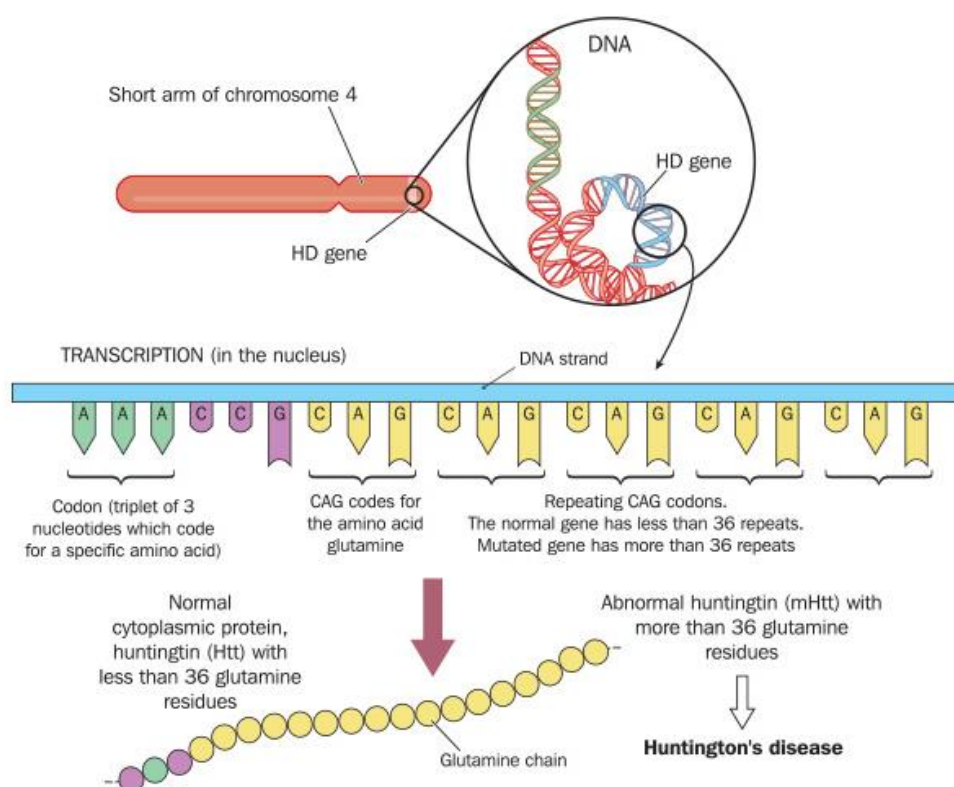
神經醫學部 -- 劉青山、巫錫霖

3.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

亨丁頓氏舞蹈症(Huntington disease, HD)是一種遺傳性神經退化疾病，患者通常在中年(約 35-44 歲)出現症狀，初期往往是情緒或智力方面的輕微問題，之後逐漸開始出現不自主運動、臉部輕微抽搐、無來由的坐立不安，以及缺乏運動整合協調性，隨著病程的發展，抽搐症狀將日益嚴重，並出現口齒不清、吞嚥困難、失禁、及記憶力消失等症狀。多數 HD 個案都有家族史，少有偶發病例，發病後平均生存期約 15-18 年。

HD 為體染色體顯性遺傳，是由於位在 4 號染色體短臂 16.32 位置(4p16.32)的亨丁頓基因(*HTT*)發生三核苷酸(CAG)異常擴增，導致基因產物異常(圖一)，而引起腦部神經細胞退化與死亡。檢測 *HTT* 基因 CAG 重複次數可以用於 HD 的確認診斷，也可評估患者下一代可能的罹病風險(表一)；此外，臨床研究顯示，HD 發病年齡與 *HTT* -CAG 序列擴增長度成反比。



圖一、亨丁頓氏舞蹈症的分子致病機轉 (圖片來源：Huntington's Disease Society of America; <http://hdsa.org/>)。

遺傳檢測雖可用於 HD 診斷，但施行於尚未出現症狀受檢者的預測性篩檢則要特別小心，事前的遺傳諮詢與知情同意為必須，主要是因為 HD 為晚發型疾病，但其外顯性高(High penetrance)，且目前無藥可治，無法改變將來發病事實，因此檢測結果若為陽性，受檢者將出現焦慮與不安，且嚴重影響後續生活。有 HD 家族史之夫妻，若太太已經懷孕，則可進行產前遺傳檢測，診斷胎兒是否罹病。若太太尚未懷孕，則可考慮在計畫懷孕前即進行胚胎植入前遺傳診斷，藉由選擇未遺傳到雙親所帶有之 *HTT*-CAG 異常擴增區域作的胚胎作為植入對象，可避免 HD 的發生；另一種較為特殊的狀況是有罹患 HD 風險之夫妻本身並未出現症狀，也不希望自身進行預測性的遺傳檢測，但卻

還是希望小孩沒有罹患家族性 HD 的疑慮，這時可以選擇非揭露式遺傳檢測(Non-disclosure testing)進行胚胎植入前遺傳診斷，藉由選擇未遺傳到家族中已知患者所帶有之 *HTT*- CAG 異常擴增染色體區域的胚胎作為植入對象，也可避免 HD 的再發生，其優點是不需揭露夫妻雙方是否罹病。

有關於 HD 遺傳檢測實施時須注意的事項及相關細節，可參考歐洲分子基因診斷質量聯盟(EMQN)與英國臨床分子基因診斷協會(CMGS)所共同發布之 HD 分子基因檢測指南(Losekoot, et al. 2013)。

參考資料：

- 1.de Die-Smulders CE, de Wert GM, Liebaers I, Tibben A, Evers-Kiebooms G. Hum Reprod Update. 2013;19(3):304-315.
- 2.Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE; European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. Eur J Hum Genet. 2013;21(5):480-486.
- 3.Huntington's Disease Society of America (<http://hdsa.org/>).
- 4.亨汀頓氏舞蹈症關懷網(<http://www.hdc.org.tw/>)。
- 5.財團法人罕見疾病基金會網站(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/68)。

表一、亨汀頓基因(*HTT*)三核苷酸(CAG)重複數與亨汀頓氏舞蹈症(HD)罹病狀況及下一代罹病風險之相關性。

CAG 重複數	分類	是否出現 HD 症狀	下一代罹病風險
< 26	正常值	否	無
27 - 35	中間值	否	<<50%
36 - 39	不完全外顯值	部分個案 •65 歲發病風險: 60% ¹ •75 歲發病風險: 70% ¹	50%
> 40	完全外顯值	是	50%

¹de Die-Smulders, et al. 2013.

4.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

亨汀頓舞蹈症(Huntington's disease, HD)最常見的症狀為患者體重快速下降，所以 HD 患者的 BMI 通常都比健康族群還低，所以飲食方面致力於維持理想體重，避免體重過輕造成肌肉流失而全身無力、感染或傷口不易癒合之問題，因此此類患者通常一天需要補充比一般人更高的卡路里，且足夠的熱量攝取也可提供足量的巨量或微量維生素。熱量攝取建議 25-35kcal/kg/day、蛋白質 1-1.5g/kg/day、碳水化合物和脂肪攝取量比率同正常健康人即可，水分 30-35ml/kg。日常生活中有些食物可用來補充額外所需的熱量，例如 1.每日 1-2 杯全脂奶(1 杯=240ml) 2.可在料理當中加入起士片/條 3.肉類烹調後可添加醬汁 4.湯品或蔬菜料理中可多添加豆漿、牛奶、蛋花、豆類、種子類等蛋白質食物 5.堅果可加入湯品、米飯、沙拉、優格、奶昔或菜餚，也可當點心食用 6.下午點心可食用全脂優格外加新鮮水果。但隨著

疾病的發展，患者的生理困難將出現在運動協調性與肌肉控制，進而導致吞嚥功能出現問題。吞嚥困難飲食方面建議少量多餐、減少有碎屑的食品，例如麵包、餅乾、酥餅等勿一次攝取大量水分，可使用吸管少量攝取水份，避免嗆咳、避免刺激性或過硬的食物或料理時適時補充增稠劑等。

文獻參考：

1.亨汀頓舞蹈症關懷網

2.Brotherton, A., Campos, L., Rowell, A., Zoia, V., Simpson, S. A., & Rae, D. (2012). Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegenerative Disease Management*, 2(1), 33-43.

5.中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閱 醫師

舞蹈症症狀身體肢體不自覺抽動或活動，中醫認為”諸風掉眩，皆屬於肝”，這裡指的風即為肢體不受控制的現象，或者腦神經的活動異常的表現。臨床上這類病人都有或多或少的”肝”的虛損(這裡的肝為中醫臟象的肝,大約等同於西醫的自律神經系統或者腦神經系統的定義)，治療上可以養肝血、滋肝陰、熄肝風等治療策略。另外,“諸瘰癧強，皆屬於濕”,“諸熱瞋癰，皆屬於火”，指的是肌肉較為拘攣緊張，與體質上的”濕”有關，若出現類似抽搐表現，則和”火”有關。所以一樣的舞蹈症，中醫治療方式會略為因人而異，看病人發展出的症狀，來判斷體質傾向，然後治療體質傾向，來緩解症狀表現。不過，長期須要注意的點是一開始提到的”肝”，因為畢竟是基因影響腦神經的功能異常，所以長期的保養或體質照顧應該顧好”肝”，生活保健重點在早睡、足量休息，適量運動，養氣固氣，方能讓神經系統穩定。