

# 高雄長庚雷特氏症整合醫療門診的先鋒道路

高雄長庚兒童神經科主任 洪碧蓮



一年前在雷特氏症 (Rettsyndrome, RTT) 家長請託、上帝的呼召、以及陳肇隆院長的支持下，成立「高雄長庚雷特氏整合醫療門診」。台灣實在是雷特氏症的沙漠，直到現在，我的兒科同事幾乎沒人可以把「雷特氏症聯合門診」提供的服務說完整。

雷特氏症是先天性神經系統發展異常的罕病，發生率約 1 萬分之 1 至 1 萬 2000 分之 1，致病原因為 X 染色體長臂上的人類甲基化 CPG 結合蛋白 2 (methyl-CpG-binding protein-2; MECP2) 基因突變所導致。MECP2 基因突變使下游諸多基因的表現出現問題，導致神經滋養因子、神經傳導物質分泌障礙、突觸塑形能力缺失，進而造成病人複雜的臨床症狀。其中，腦源滋養因子無法表現為關鍵性的致病機轉。

雷特氏症臨床症狀可分為以下四期：第一期為早發期，大約六個月至一歲半。病人起初發展正常，之後父母開始發現病人目光不注視外界人物，逐漸

對玩具不感興趣，常被診斷為自閉症；此外頭圍生長也逐漸變慢。第二期為退化期，約一至四歲。病人顯現快速退化，包括語言表達能力逐漸喪失，手部出現洗手、捻手、搓手等刻板動作；有的病人會呈現陣發喘氣、憋氣、睡眠不安穩或步態不穩，頭圍成長顯著變慢。第三期為穩定期，約二至十歲。病人自閉傾向較以前不明顯，對外界事物較能感興趣，此穩定時期可維持長達三、四十年的時間。第四期為運動功能喪失期，約五至二十五歲，病人通常於十歲左右產生動作失能現象，逐漸不能走路，需坐輪椅或臥床，但認知、語言溝通及手部動作較穩定，注視他人能力仍能維持。雷特氏症病人必經一段功能退化時期，接著出現部分技巧改善之恢復期。依據 2010 年更新後的雷特氏症的診斷需符合以下標準：

## A. 主要診斷要件 (須符合 2 項以上)

1. 部分或完全喪失後天有目的的手部技

巧。

2. 部分或完全喪失後天口語表達。
3. 步態異常：無法行走或步態障礙。
4. 手部刻板動作：如洗手、扭絞手、拍手、吃手、搓手等。

## B. 支持性診斷要件（須符合 5 項以上）

1. 呼吸障礙。
2. 清醒時磨牙。
3. 肌張力異常。
4. 睡眠障礙。
5. 脊柱側彎/駝背。
6. 生長遲滯。
7. 手腳冰冷且小。
8. 不切時宜的笑或尖叫。
9. 痛覺反應降低。
10. 強烈的眼神溝通。
11. 周邊血管收縮異常。

目前台灣只有 80 名已知的確診病友，依照盛行率估算絕不止這個數目。診斷率低肇因於醫療從業人員對此疾病欠缺正確的認識。為了提高雷特氏症候群的診斷率和照護品質，高雄長庚雷特氏症聯合門診結合兒童神經科、兒童復健科、兒童心智科、兒童腸胃科、兒童骨科與營養諮詢師，並配置個案管理師一名，致力於提升雷特氏症醫療品質，也注重居家照護需求與健康狀況追蹤。自 2015 年 3 月到 2016 年 3 月一年間達成的工作項目總計有：個案建檔管理、舉辦疾病宣導講座、架設雷特氏症網路衛教網站、製作雷特氏症就醫護照、舉

辦國內外專家交流研討會、市議會公聽會爭取資源、率先以音樂治療課程增進溝通能力。此外我們也致力於建立雷特氏症各系統併發症的處理準則。針對常見的併發症，我們訂定初步的處理原則為：

### 一、自主神經失調

病人因自主神經失調而有不規律之呼吸型態。清醒期會出現過度換氣夾雜憋氣、呼吸暫停或低換氣的複雜型呼吸型態，嚴重時會發紺。呼吸節律失調是雷特氏病人猝死的原因之一。因心血管功能失常而致心律不整，其中 QT 延長症候群是猝死原因之二，雷特氏症的病人應常規追蹤 12 導程心電圖或 24 小時心電圖。

### 二、癲癇

約 60% 至 80% 的雷特氏病人在四歲左右發生癲癇。各種癲癇型態皆可發生，除了抗癲癇藥外，生酮飲食對雷特氏症的癲癇控制具有不錯的療效。

### 三、腸胃道的問題

雷特氏症病人常有便秘、胃食道逆流、吞嚥困難或餵食困難的問題。多攝取水分、增加日常活動量、訓練固定如廁時間、口腔按摩等皆可改善這些問題。

### 四、手部刻板動作所致之老繭或潰爛

可戴手部輔具加以改善。高雄長庚輔具中心使用低溫塑料新創之手部輔具如圖 1 2，可有效改善病人因不斷搓手、咬手所導致的手部潰爛。

## 五、脊柱側彎

雷特氏症病人應視骨骼成熟狀況，每3-6個月追蹤全脊柱X光片，脊柱側彎角度大於20度建議穿背架或使用擺位椅，以預防側彎角度快速惡化；若側彎角度大於40度，建議開刀以免肺部功能受影響。

## 六、骨質疏鬆，導致骨折

根據文獻報導雷特氏症的病人約有35%的比例會發生骨折，肇因於病人體內活性維他命D-25(OH)D嚴重缺乏。補充含維他命D的鈣片可以改善骨質疏鬆程度，降低骨折的發生率。


## 七、睡眠障礙

雷特氏症病人易有睡眠週期混亂、睡眠中驚醒等睡眠疾患，褪黑激素可有效改善睡眠品質。

## 八、情緒障礙

MECP2基因變異會造成促腎上腺皮質激素釋放激素表現過量，病人臨床上

常見尖叫、焦躁、哭鬧無法安撫等情緒障礙的問題。可使用血清回收抑制劑協助安定情緒。

雷特氏症在人體試驗已有不錯的成果。臨床上用來治療身材矮小的生長激素IGF-1激活的細胞傳遞訊息途徑與腦源滋養因子雷同，因此哈佛大學兒童醫院於2014年完成小規模人體試驗，以皮下注射生長激素於雷特氏症病人身上，成功改善病人行為異常與情緒障礙問題。澳洲生物製藥公司Neuren Pharmaceuticals於2014年完成NNZ-2566治療雷特氏症的第二期人體試。NNZ-2566是IGF-1合成類似物，穿過血腦屏障的能力較IGF-1更佳，是治療雷特氏症極具潛力的藥物。我們成立雷特氏聯合門診的目的乃希冀有機會結合臨床醫學與基礎研究，為台灣的雷特氏症醫療與研究貢獻綿薄之力。讓我們一起努力！



▲圖一 輔具中心研發之手部輔具



▲圖二 病人穿戴手部輔具示意