

淺談腎上腺腦白質失養症 與其新生兒篩檢之重要性

◎台北長庚小兒科主任 張魁文



聽到「羅倫佐的油」(Lorenzo's Oil)，浮現在腦海的印象是什麼呢？是很神奇的油，還是真人真事改編的好萊塢感人電影，抑或是父母親自力為了生病的孩子奮鬥的故事呢？在這個故事中的主角，所罹患的疾病是：腎上腺腦白質失養症(Adrenoleukodystrophy, ALD)

● ALD 疾病介紹

腎上腺腦白質失養症為一種遺傳性疾病，主要是脂肪儲存異常。由於患者先天性的 ABCD1 基因異常，導致細胞無法代謝非常長鏈飽和性脂肪酸(very long-chain fatty acids, VLCFA)，而堆積在大腦白質和腎上腺皮質內，造成神經的髓鞘脫失，降低神經訊息的傳導能力，最終造成神經病變退化。

最常見的臨床表現型分成兩類：兒童型腦白質化(childhood cerebral form)及腎上腺脊髓性神經病變型(Adrenomyeloneuropathy, 簡稱 AMN)。最嚴重的兒童型腦白質化患者通常於 4~8 歲發病，臨床上症狀表現出學習或是行為異常，例如學校表現退步、閱讀困難、方向感障礙、視覺及聽力障礙以及

癲癇等症狀。

另一類型是較輕微的腎上腺脊髓性神經病變型，則會發生於約 20 歲至中年的成年人，主要症狀為漸進式腿部僵硬與無力，無法控制括約肌，並伴隨性功能的障礙；約 10~20% 的病人會因腦部的退化而有嚴重的認知及行為障礙，並會惡化到完全失能及喪失生命。

此症發生率約為 1/20,000~1/50,000，並無人種及地域的差別。ALD 是一種性聯隱性遺傳疾病(X-link)，是因為位在性染色體 Xq28 的 ABCD1 基因缺陷而致病，目前已經有 850 種的突變基因被證實會致病。

大部分的情況下，女性帶因者所生育的子代中，男孩有 50% 的機會罹患此症，女孩有 50% 的機會成為帶因者；男性患者所生育的子代中，所有的女兒則皆會是帶因者。雖然攜帶 ABCD1 缺陷基因的女性絕大多數無症狀，然而也有少數 ABCD1 基因缺陷的女性成年之後會有神經系統的症狀。

● 治療方法

目前針對兒童型腦白質症患者，唯有及早進行造血幹細胞移植，方有

機會改善患者的神經學症狀。但是移植必須在症狀不明顯時施行，且具相當的風險性。其他治療方法包括：使用羅倫佐的油延緩神經症狀、或是新開發的基因療法等。羅倫佐的油是混合 2 種不飽和脂肪酸組成的特殊營養品，其作用機制是因合成 VLCFA 的酵素對不飽和脂肪酸的親和力較高，因此以羅倫佐的油取代日常烹調用油，可以讓該酵素合成較多的長鏈不飽和脂肪酸，進而減少 VLCFA 的產生，有機會延緩神經症狀。患童如果有腎上腺功能異常，則可以使用藥物補充。

但是患者的疾病發展情況普遍不樂觀，兒童型腦白質化患者通常於 1~10 歲內死亡。早期飲食治療或許可預防或延緩疾病症狀的發生。越來越多證據顯示羅倫佐的油對腦部 VLCFA 之堆積的改善效果有限，並無法治療已經產生的神經病變，且對成年患者也不具療效。

因此，在患者發病前開始定期追蹤各種症狀，並在神經退化前積極治療，才是延緩病情的最佳處置。也因為如此，能幫助患者早期確診的 ALD 新生兒篩檢更加重要。

● 新生兒篩檢之重要性

目前已知帶有這個基因變異的男嬰，有 35~40% 的機率會早在 5~12 歲間表現出 ALD 的神經學症狀。但是目前並沒有準確的科學方法可以預測實際發病的年齡，且一旦發病後，造成的神經損害無法修復，因此早期診斷出

ALD，並持續追蹤患者的情況，在最適當的時間開始進行治療，對延緩患者的病程是相當重要的。

自 2013 年起，美國紐約州即以全面性的新生兒篩檢以求早期診斷此症，已篩檢超過 30 萬名新生兒。2016 年起美國衛生與公眾服務部也建議將 ALD 新生兒篩檢納入全美新生兒建議篩檢項目中。長庚紀念醫院則預計於 2017 年第三季提供此項自費篩檢項目。

目前的標準診斷方式，是使用篩檢新生兒寶寶的常規新生兒篩檢血片檢體，利用「串聯質譜儀」的分析技術，檢測 C26 非常長鏈脂肪酸（C26：0 lysophosphatidylcholine，C26：0-lyso-PC）濃度是否偏高，及早發現是否罹患該疾病。若新生兒血片 C26：0-lyso-PC 數值有偏高的現象，則建議進行進一步的檢查，包括再次採血，確認血清非常長鏈脂肪酸是否偏高，以及 ABCD1 基因突變分析，以確定寶寶是否罹病。但是目前並沒有準確的方法可以預測 ALD 患者發病的年紀，且已經發生的神經退化現象並無法改善。因此一旦患者被確診後，需要定期的系統性追蹤及評估，及早積極治療。

總而言之，藉由簡便的新生兒篩檢方法，可以有效篩檢出 ALD，得以讓寶寶及早得到正確的診斷，不會因此延遲治療的時間。☺

（感謝臺大醫院基因醫學部專案助理黃淑媛 資料提供）