

認識複雜免疫疾病之基因檢測

◎林口長庚檢驗醫學部主治醫師 楊晶安



專長

分子診斷基因檢測、精準醫學、檢驗醫學、過敏免疫風濕學、兒科學

複雜免疫疾病以全外顯子定序診斷

人體大約有 2 萬到 2.5 萬個基因，其中僅約 1~2% 的 DNA 序列是外顯子 (exon)，負責轉譯為蛋白質，然而，超過 85% 的人類遺傳疾病相關變異點位都發生在外顯子區域。因此，對外顯子進行定序分析（全外顯子定序，WES）是一種有效且經濟的方式，用於尋找可能導致疾病的基因變異以協助複雜或罕見疾病之診斷。

嚴重難治療的皮膚過敏發炎，若合併其他免疫失調症狀或發展遲緩，考慮基因檢測

6 歲阿凱從小有難治療的嚴重異位性皮膚炎，除了全身奇癢難耐，睡眠品質差，幼稚園和小學老師也都告訴家長阿凱的身高和體重一直是在同年齡的 3% 以下，這學期導師注意到在同校就讀的阿凱 7 歲哥哥也有類似的症狀，便請媽媽帶阿凱去看免疫及基因檢測諮詢門診。阿凱媽媽身高也不高，並表示自己從兒時起也有難治療

的異位性皮膚炎，最近還被檢查出自體免疫性甲狀腺疾病及肝脾腫大。經過醫師的諮詢，阿凱做了進一步的免疫檢測分析及全外顯子定序檢測，發現帶有一個 JAK1 基因功能增強性致病突變。因為國外有報告過帶有一樣基因變異的病童以 JAK(酪胺酸激酶) 抑制劑治療後大幅改善的案例，阿凱媽媽正在跟臨床專科醫師討論是否接受此一治療。媽媽和哥哥後來也針對此一基因變異點位做檢測，發現皆帶有跟阿凱一樣



▲ 次世代基因定序儀

的 JAK1 突變，可能可以 JAK 抑制劑治療。

● 週期性反覆發作的發炎找不到原因，可以做基因檢測諮詢

自體發炎疾病是一種週期性、嚴重的發炎性疾病，它與自體免疫疾病不同，病人血清中沒有自體免疫抗體。單基因的自體發炎疾病多於兒童發生，但也可於成人時才有症狀。病人可能在經過一些未知，或輕微的環境刺激，例如暴露到冷空氣、病毒感染、熬夜等，誘發劇烈的關節痛，全身性蕁麻疹或是發燒，症狀有可能於幾天內緩解，但下個月可能復發。由於自體發炎疾病缺乏明確的生物標記和臨床檢測，因此病人經常面臨延遲診斷的問題，且可能接受帶有強烈副作用的治療，或使用不必要的抗生素。這類病人可以考慮做全外顯子定序的基因檢測諮詢。

● 疑似免疫性血小板低下的年輕患者，同時發現嚴重肝硬化，建議做基因檢測諮詢

阿雄 22 歲時因疑似免疫性血小板低下症住院檢查，沒想到

在檢查過程中發現他的肝有嚴重肝硬化，後續追蹤一年後甚至發現疑似肝腫瘤的影像。阿雄過去並不大量喝酒，也沒有活動性病毒性肝炎，在接受了其他生化檢查後，醫師建議他做全外顯子定序基因檢測，希望找出隱藏的病因。結果顯示阿雄帶有罕見基因變異與早發性肝硬化與肝癌風險相關。阿雄把這個檢測結果與家人討論，剛好最近阿雄的弟弟參加健康檢查時發現有輕微肝功能異常，便擔心自己是否會與哥哥一樣會這麼年輕就肝硬化，因此決定去基因檢測門診做諮詢。

全外顯子定序也有檢驗限制，但配合臨床警訊及檢驗前諮詢，能提升診斷率，提升精準醫療效益

全外顯子定序並非萬能，無法檢測出以結構變異或基因拷貝數異常，或有多個重複序列的致病變異為主的疾病。但相較於傳統的檢測方式，對於複雜免疫疾病的診斷仍有較高的效益，尤其近年來被報告與單基因先天免疫缺失 (inborn error of immunity) 有關的基因變異數目不斷增加，若配合偵測一些臨床警訊，例如

上述案例的合併症狀或家族史，並進行全外顯子定序基因檢測前諮詢，便能提升診斷的陽性率。

台北長庚特別開設複雜免疫疾病暨遺傳基因檢測諮詢門診，若有類似上述病例之症狀，或有多系統症狀警訊 (如嚴重異位性皮膚炎加上家族癌症史或自體免疫疾病症狀)，檢驗報告輕微異常但無法解釋所有臨床症狀或風險 (如輕微肝功能指數上升但有不明原因早發性肝硬化家族史，心電圖輕微異常但有猝死的家族史)，週期性發燒或關節腫痛，遇冷加劇的慢性尋麻疹及自體發炎，早發性疾病，家族遺傳史，癌基因檢測諮詢 (如家中有乳癌、卵巢癌、胰臟癌家屬之遺傳諮詢，或癌症病人基因檢測用藥報告諮詢)，等等需求，歡迎至門診諮詢。

