兒童時期神經退化－尼曼匹克氏症 (Niemann-Pick Disease)

文/小兒科 蔡政道 主治醫師

「以欣國小一年級時，曾是班上說故事比賽冠軍；卻在國小二年級時，媽媽發現她眼球無法垂直向下移動、字越寫越大、課業漸漸跟不上。眼科、腦科、連精神科都看了，檢驗都正常。跑遍各家醫院，歷時18個月的煎熬，才診斷出是罕見的遺傳基因疾病，C型尼曼匹克氏症」。

尼曼匹克症(Niemann-Pick Disease)，是一種體染色體隱性遺傳溶小體(lysosome)脂質代謝異常，導致過量脂質累積於肝臟、腎臟、脾臟、骨髓等，甚至腦部，而造成這些器官的病變。臨床上主要可分為 A、B、C三型。A、B型屬於酸性神經鞘磷脂酶(Acid Sphingomyelinase, ASM)缺乏或活性不足，C型屬於細胞內膽固醇代謝、運輸障礙，而酸性神經鞘磷脂酶則是正常或輕微缺乏。嚴重的神經系統影響主要發生在A、C型，B型則無神經系統的問題。

目前台灣多為C型。估計C型尼曼匹克氏症(NP-C)的發生率約為15萬分之一。現今已知NP-C1或NP-C2基因的突變是導致NP-C的主因，NP-C1基因涉及的蛋白與移除細胞中的膽固醇和脂質有關，NP-C2則與能和膽固醇結合的運輸蛋白有關。95%的NP-C病人主要是第18對染色體上的NP-C1基因突變，其餘約5%的病人是第14對染色體上NP-C2基因突變。

臨床症狀

NP-C典型的發病時間約是在童年的中至後期(2-6歲左右)，常見的症狀如：

- 笨拙(Clumsiness)和步態不穩(Ataxia)。
- 進行性核上凝視麻痺(Vertical supranuclear gaze palsy, VSGP)：這是NP-C發病早期可能出現且最常見的疾病表徵之一。一開始患者會有向上垂直掃視的行為，之後眼球縱向掃視的速度會逐漸減慢、終至喪失，疾病晚期橫向掃視能力也可能受損[1,2]。(圖1)
- 認知能力退化(Presenile cognitive decline or dementia)。
- 肌肉張力低下(Hypotonia)。
- 發音困難(Dysarthria)。
- 大約1/3的NP-C患者會有局部或全身性的癲癇發作情形。

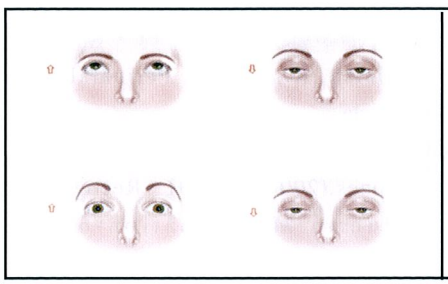

圖1.
- 輕度垂直掃視受損，患者仍能夠查找，但不能往下看。
- 重度垂直掃視障礙，患者不能再向上或者向下看。

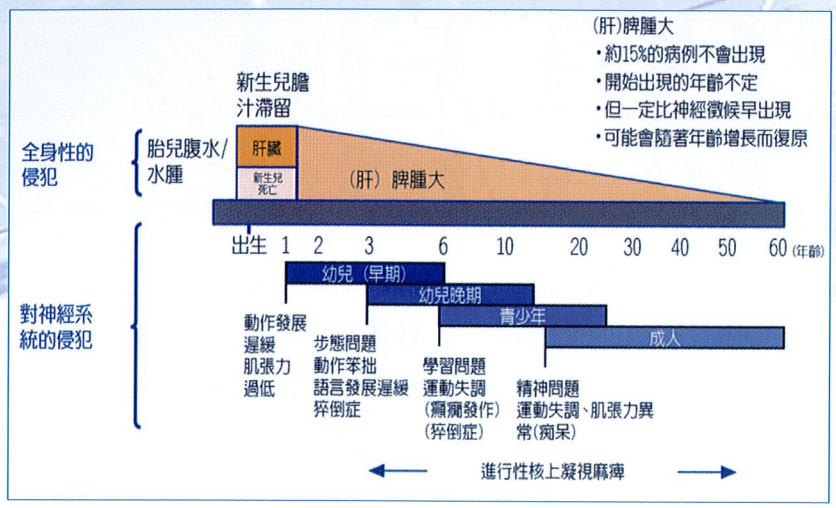

圖2:不同年齡出現不同的NP-C神經及內臟症狀

(資料來源:翻譯自Vanier MT. Orphanet J Rare Dis. 2010 Jun 3;5:16)

青少年或成人時期才發病的患者，病程進展相對緩慢，但仍可能表現前述與神經系統相關的症狀，並出現明顯的心理疾患如憂鬱症或精神分裂症(圖2)。

診斷

- 血液檢體可測定chitotriosidase 活性。嚴重儲積的患者有上升的情形。但部分患者因為chitotriosidase 基因異常，無法製造chitotriosidase。
- 血液檢體可測定plasma oxysterols。嚴重儲積的患者會有較多的oxysterols，但在症狀較輕的患者oxysterol數值可能正常。

確認診斷方式包含：

- 生化檢測(Filipin test)：餵食細胞吞噬filipin (一種cholesterol)，以顯微鏡觀察細胞是否能代謝cholesterol，是否出現脂質分子囤積現象。此檢測需要使用患者的皮膚纖維芽細胞(以皮膚切片取得皮膚細胞後加以培養數周後可得)進行測定。
- 分子遺傳學檢測(Genetic test)：利用DNA檢測NPC1基因突變。

治療原則

由於NP-C是一種漸進性疾病，因此及早診斷、及早接受NP-C疾病特定療法，以確保患者達到穩定或延緩疾病惡化，並維持身體功能及生活品質的關鍵，這是目前NP-C特定治療所能達到的最佳治療目標。其他治療策略同時包含非特異性之症狀療法。

- NP-C疾病特定療法：可減緩疾病的惡化速度；這種藥物為鞘糖脂合成抑制劑，於2009年1月在歐盟取得上市許可，可減緩脂肪分子堆積現象。研究顯示，此藥物可改善或穩定NP-C兒童、青少年及成人患者漸進性神經系統疾病的重要病徵。
- 症狀療法：症狀療法無法影響疾病的惡化，但可改善生活品質。

參考資料:
1.罕見遺傳疾病一點通(http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database)
2.Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010;5:16.
3.NPC Info (http://www.niemann-pick-c.com/)