



認識

腎上腺腦白質失氧症

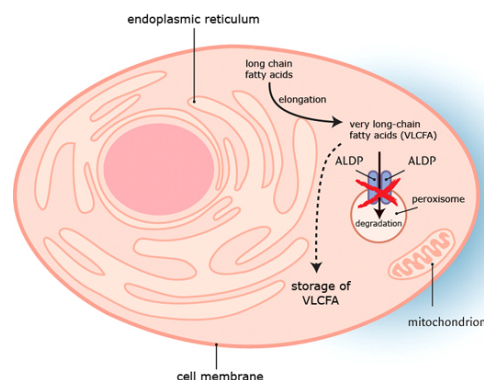
Adrenoleukodystrophy

彙整者：張恩綺
審稿者：台北榮總
牛道明 醫師
撰文日期：20190517
審稿日期：20190517

1. 什麼是腎上腺腦白質失氧症？

1.1. 病因

位於 X 染色體上之 ATP-binding cassette, sub-family D, member 1 基因(簡稱 X-ALD 或 ABCD1 基因)發生突變，造成患者細胞內過氧化小體(Peroxisome)異常，無法代謝非常長鏈飽和性脂肪酸(very long-chain fatty acids, 簡稱 VLCFA)，尤其是 24 個碳及 26 個碳的脂肪酸，導致體內 VLCFA 大量堆積在大腦白質和腎上腺皮質，進而侵蝕腦神經系統的髓鞘質，導致中樞神經發展遲滯退化，產生神經傳遞功能障礙。



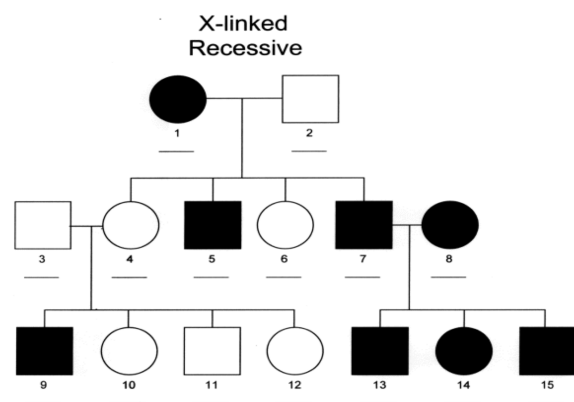
1.2 發生率

ALD 雖然是最常見的過氧化小體異常，發生率卻很低。

以台灣來說，發生率在 1/20,000~1/50,000 之間。

1.3 遺傳模式

腎上腺腦白質失氧症又簡稱 ALD，ALD 是一種性染色體 (X-link) 隱性遺傳疾病，基因位在染色體 Xq28 的 ABCD1 (ATP-binding cassette, sub-family D, member 1 基因) 缺陷基因，目前已經有 850 種的突變基因被證實。由母親遺傳給子女，發病者大都為男性，每次受孕，有一半機會遺傳此病。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。自體顯性的 ALD 根據研究與 PEX1, PEX5, PEX10, PEX13, 和 PEX26 有關，特別是在新生兒的 ALD。



患者體內的基因 ABCD1 所表現的蛋白質 ALDP 是屬於輸送蛋白質中特殊的一個家族(Drs Patrick Aubourg and Jean-Louis Mandel in Paris, 1993)，蛋白質 ALDP 作用於過氧化物體的表面，可以用來調控物質進出過氧化物體，而非常長鏈脂肪酸就是利用 ALDP 進入過氧化體，所以當 ABCD1 基因有缺陷時就會導致 VLCFA 沉積在細胞質中，無法被分解。

2. 會有什麼臨床表現？

2.1. 臨床表現

X-ALD 可能在不同年齡發病，且臨床表徵相當多樣化，初期症狀可能為注意力不集中、記憶減退、活動過度等。隨著病程進展，則會有漸進性聽覺、視覺、語言及行動能力喪失、昏迷等症狀。依其發病年齡及臨床症狀，大致可區分成數種類型，其中以下列兩型最為常見：

- (1) **兒童期發病型**（約佔所有患者的 31-35%）：
患者約在 3 至 10 歲發病，一般發病會表現出學習或行為異常，之後語言及其他自主能力會逐漸喪失，通常發病後 6 個月到 3 年內會迅速退化，逐漸喪失神經自主及運動能力，且於數年內死亡。
- (2) **成年期發病型**（約佔 40-46%）：
患者大都於 21 歲以後發病。主要症狀為漸進式腿部僵硬、無力，無法控制括約肌，中樞神經逐漸退化等。約 10% 至 20% 的病患，會因腦部的退化而有嚴重的認知、行為及語言障礙，導致完全失能及喪失生命。
- (3) **愛迪生氏病**（約佔所有患者 10%）：
對於男性的病患，通常在 2~7 歲間發病。主要的病因為腎上腺無法產生足夠的類固醇，因此症狀主要也與類固醇缺乏相關。病患可能會感到疲倦，嘔吐或是早上頭痛，有些病患還會因為過度分泌 ACTH 而有皮膚色素沉澱的狀況。有時也會發生低血糖。大多數患者在中年後會漸漸地有神經學上的症狀。

2.2. 診斷：

1. 抽血：

可以查看血漿、紅血球細胞，與皮膚的纖維母細胞中是否有高的「非常長鏈脂肪酸」，統計 C26:0 的升高與 C26:0/C22:0 與 C24:0/C22:0 比值是否升高。統計起來，於男性患者中百分之百會呈現陽性反應，女性患者中則有百分之八十五呈現陽性。另外，超過八成的孩童型 ALD，有合併腎上腺功能異常的問題。

2. 影像檢查：

腦部電腦斷層可以發現對稱性的大腦白質病變，以後頂葉與枕葉為主，而核磁共振造影會更清楚的顯現腦部病變位置。要小心的是，血液中生化代謝異常的嚴重程度，與腎皮質病變或大腦病變的嚴重度，並沒有成正相關。

3. 基因檢查：

可以抽血萃取出 DNA 利用分生技術檢驗基因是否有突變的點位，報告指出在 ABCD1 基因中有 1065 個突變點位，有 522 個突變是獨一無二的。

3. 了解更多

3.1. 治療

當男性患者發現腎上腺功能不全時，可使用皮質類固醇替代療法來治療腎上腺缺陷，雖然無法改善神經系統受損，但可以改善患者腎上腺功能不全的症狀，並避免危及生命的腎上腺危機。針對有腦部病變的患者，需要父母提供支持性的護理照顧，還有心理及教育的支持。另外，物理治療、監控及治療相關併發症、家庭與就業諮詢也會讓患者獲得更好的生活品質，也有許多控制得宜的腎上腺脊髓性神經病變型(AMN)患者能夠維持良好的生活及職業生涯。

兒童大腦型(ALD)的治療方法還有造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation , HSCT)，但還是有 20%的機率可能會發病或死亡。HSCT 目前只建議給 MRI 顯示腦部有受損、輕微神經心理症狀(作業智商>80)且臨床神經系統檢查正常的患者；不建議神經系統嚴重受損及神經心理功能障礙(作業智商<80)的患者進行此手術。

針對生化檢驗有異常，但尚未出現神經症狀的 ALD 患者，最普遍被採用的治療方式是使用羅倫佐的油(Lorenzo's Oil)，羅倫佐的油含有高量單元不飽和脂肪酸，可降低患者體內特定長鏈脂肪酸(hexacosanoic acid, C26:0)以利於減緩兒童期腦神經症狀出現的速度，此種療法的成效與能患者能減少的 C26:0 相關，儘管能順利減少 C26:0，但患者還是有可能會在兒童期出現腦部症狀。但由於羅倫佐的油的臨床試驗中並沒有使用安慰劑的患者做為對照組，因此目前此項療法仍是屬研究性質。

另外目前正在研究中的療法還有基因治療，此項療法會取出患者本身的造血幹細胞，經過修飾之後，再將這些造血幹細胞移植回患者身上。根據目前的初步結果，此項基因治療有可能對 ALD 患者是一項比傳統的造血幹細胞移植更安全且有效的療法。

3.2. 預後

普遍不是很好，通常於 1~10 歲內死亡。早期飲食治療或許可在早期可預防或延緩疾病症狀的發生。然而證據顯示羅倫佐的油(Lorenzo's Oil)對腦部 VLCFA 之堆積的改善效果有限，無法治療已經產生的神經病變，對成年患者也不具療效。



3.3. 產前遺傳診斷

在以前，產前篩檢不易檢查出其母親有隱性基因遺傳。有家族病史者需要特別謹慎，若母親帶有遺傳缺陷基因，下一代男嬰罹患此類遺傳疾病的比率高達到百分之五十。不過現在對於有家族病史的病患，可以使用 DNA 檢測的方式來診斷。另外有家族史的病人建議使用輔助生殖技術來受孕，在胚胎植入前便可以先進行基因檢測。

參考資料

1. Berger J, Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetic aspects. Biochim Biophys Acta 2006; 1763:1721.
 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>
 3. 財團法人罕見疾病基金會
-