

**Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群
之診斷、治療、追蹤與遺傳諮詢**

編輯單位：成大醫院 遺傳中心

編輯日期：96年7月1日

目錄

前言	2
第一章 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群之臨床診斷	4
第二章 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群之分子遺傳學診斷	9
第三章 Prader-Willi 氏症候群之治療及追蹤	18
第四章 Angelman 氏症候群之治療及追蹤	23
第五章 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群之遺傳諮詢	25
附錄 1 以『成大醫院』為例之 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群基因診斷流程及送件單	30
附錄 2 『行政院衛生署國民健康局遺傳諮詢服務窗口網頁』	34
附錄 3 『行政院衛生署國民健康局認證通過之遺傳諮詢中心』	35

前言

成大醫院分子遺傳實驗室從民國 87 年起提供 Prader-Willi syndrome 及 Angelman syndrome 的基因診斷服務，十年以來，已經免費提供 863 例的基因診斷，其中確定診斷 Prader-Willi syndrome 157 例，Angelman syndrome 28 例。我們也藉由提供基因診斷服務，讓台灣的小兒科醫師及社會大眾，更加熟悉 Prader-Willi syndrome 及 Angelman syndrome 的臨床表現、致病機轉及診斷流程。這本小冊子問世，象徵十年來的基層服務工作，終於到了開花結果的階段。

遺傳醫學在目前的醫療環境之下，屬於弱勢科別，能夠從體制內管道拿到的資源非常稀少。我覺得自己是有福氣的人，一直可以從許多體制外的管道得到奧援，這些奧援讓我可以持續關注特定的罕見疾病。在這裡特別要感謝國衛院臨床醫學組蘇益仁教授、前國民健康局長，現任成大醫院遺傳中心主任林秀娟教授、國衛院基因醫學組蔡世峰教授、各醫學中心的長輩、朋友、我歷年來的研究助理，以及各界朋友（特別是建成機械股份有限公司陳雅夫董事長）的長期協助，希望這本小冊子的內容，能不負大家的期待。

成大醫院婦產科 郭保麟 2007 年 7 月 1 日

執行編輯

作者	單位
主編	
郭保麟醫師	成大醫院婦產科
遺傳診斷	
張令瑋醫師	成大醫院婦產科
李逸文醫師	成大醫院婦產科
治療及追蹤	
周言穎醫師	成大醫院小兒科
蔡文暉醫師	奇美醫院小兒科
遺傳諮詢	
潘慧萍遺傳護理師	成大醫院遺傳中心

致謝：協助本手冊審核之遺傳科、小兒科專家名單

姓名	單位
胡務亮醫師	台大醫院小兒科
林炫沛醫師	馬偕醫院小兒科
牛道明醫師	台北榮總小兒科
蔡立平醫師	新店慈濟醫院小兒科
朱紹盈醫師	花蓮慈濟醫院小兒科
林如立醫師	林口長庚醫院小兒科
侯家瑋醫師	林口長庚醫院小兒科
許嘉琪醫師	台中榮總小兒科
徐山靜醫師	台中榮總小兒科
蔡輔仁醫師	中國醫大醫院小兒科
王育美醫師	彰化督基教醫院小兒科
柯瑜瑗醫師	彰化督基教醫院小兒科
林秀娟醫師	成大醫院小兒科
王慈柔醫師	高雄長庚醫院小兒科
趙美琴醫師	高雄醫大醫院小兒科
邱寶琴醫師	高雄榮總小兒科

第一章

Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群 之臨床診斷

成大醫院婦產部遺傳學科 張令瑋醫師 / 成大醫院小兒科 周言穎醫師

Prader-Willi 氏症候群和 Angelman 氏症候群皆屬於罕見的神經行為方面的遺傳疾病，發生率約兩萬五千分之一左右。其發病原因皆在於第十五對染色體長臂 15q11-q13 區域發生變異。這片段上的基因屬於一種稱為基因印記(imprinting)的遺傳機制所調控。兩個症候群的差別在於：Prader-Willi 氏症候群乃因缺乏 15q11-q13 片段上，由父親遺傳來的印記基因(imprinted genes)而造成；相反的，Angelman 氏症候群則是缺乏該片段上，由母親遺傳來的印記基因而造成。

本文將依據文獻上的資料，對兩個症候群的臨床診斷標準做個整理。

一、Prader-Willi 氏症候群 (Prader-Willi syndrome, PWS)

Prader-Willi 氏症候群患者在嬰兒時期，會表現出肌肉張力低下（屬於中樞性）、餵食困難、體重不易增加、哭聲微弱，男孩隱睾症、陰莖短小，女孩外陰部發育不全。低張力及餵食困難的情況，一般在 6 個月大後會逐漸改善，在 2 歲後，卻又會因為腦部控制飽食中樞的下視丘功能失調，開始食慾大增，無法控制地大飲大食，導致體重急速增加，故又稱小胖威利，對食物會有強迫的行為，由於在孩童時期，腦部發育遲緩，身材矮小及肥胖，可能導致一些異常的行為與情緒問題。患者平均智力為 65，有輕度或中度智能障礙，少數有嚴重智障或正常智力。其中有些 Prader-Willi 氏症候群的兒童，僅以低張力來表現。

1993 年，Holm 等人發展出一套 Prader-Willi 氏症候群臨床診斷計分標準，直到現在仍非常實用。其將臨床症狀分為「主要臨床症狀」（每一項各佔 1 分）與「次要臨床症狀」（每一項各佔 0.5 分），小於等於 3 歲的小孩總分 5 分以上（但須含有 4 個以上的主要臨床症狀）或三歲以上的小孩總分 8 分以上（但須含有 5 個以上的主要臨床症狀）即可確立診斷。

主要與次要臨床症狀分類如下表：

表 1.1 Prader-Willi 氏症候群臨床診斷標準所依據的臨床症狀分類

主要臨床症狀 (major criteria)

新生兒及嬰兒期肌肉張力低下，但會隨年紀增加而改善 (neonatal and

infantile hypotonia, with poor suck and subsequent improvement with age)
嬰兒期餵食問題，生長緩慢、體重增加不易 (feeding problems and poor weight gain in infancy)
滿一歲到六歲間，體重快速增加，導致肥胖 (weight gain (rapid onset at 1-6 years old), which leads to central obesity)
特殊外觀：窄面、前額窄、長頭、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角下垂 (characteristic facial features, including narrow bifrontal diameter, almond-shaped palpebral fissures and down-turned mouth)
性器官發育不全 (男生睪丸未降或外觀無睪丸、陰莖短小；女生小陰唇與陰蒂)、青春期發育遲緩 (例如超過 16 歲無月經) (hypogonadism/hypogenitalism: small labia minor and clitoris in females, and hypoplastic scrotum in males; incomplete and delayed puberty, and infertility)
六歲以前發展遲緩，輕度到中度的智障，年紀大一點的小孩有學習障礙 (developmental delay/mild-to-moderate mental retardation/multiple learning disabilities)
過度進食、無法控制食慾、有強烈的索食行為 (hyperphagia/obsession with food)
實驗室分生診斷出第十五對染色體上長臂 15q11-q13 異常
次要臨床症狀 (minor criteria)
胎兒活動降低，嬰兒時期慵懶，哭聲微弱 (reduced fetal movement and infantile lethargy, which improves with age)
行為問題：易動怒、暴力行為、強迫行為、愛爭辯、敵對的、佔有慾強、頑固、偷竊、說謊等 (characteristic behavioral problems, including temper tantrums, obsessive-compulsive behavior, stubbornness, rigidity, stealing and lying)
睡眠障礙、睡眠呼吸暫停 (sleep disturbance or apnea)
身材矮小 (short stature for family by 15 years of age)
皮膚白 (hypopigmentation)
小手小腳 (small hands and feet for height and age)
手狹窄且尺骨邊緣較直 (narrow hands with straight ulnar border)
視力異常：近視、內斜視 (eye abnormalities, including esotropia and myopia)
口水量多黏稠、聚在嘴角 (thick viscous saliva)
構音缺陷 (speech articulation defect)
摳抓皮膚 (skin picking)
其他支持性的臨床特徵，但不計分 (additional features)
高疼痛閾值 (high pain threshold)

嘔吐反射減低 (decreased vomiting)
體溫調節異常 (altered temperature sensitivity)
脊柱側彎或駝背 (scoliosis or kyphosis)
陰毛提早發育(early adrenarche)
骨質疏鬆 (osteoporosis)
特殊拼圖遊戲技巧 (unusual skill with jigsaw puzzles)
神經肌肉報告 (肌肉切片、肌電圖) 正常 (normal neuromuscular studies, including muscle biopsy and electromyography)

隨著分子遺傳診斷技術的進步，在臨床診斷確立之後，還需進行進一步的分子遺傳診斷來做最後的確診。關於分子遺傳診斷步驟，將另文介紹。

二、Angelman 氏症候群 (Angelman syndrome, AS)

Angelman 氏症候群患者的症狀包括中度到重度智能障礙、小頭症、步態不穩、癲癇與異常腦電圖、發展遲緩、表達性言語稀少、陣發性發笑、眼睛、視察異常，睡眠、飲食障礙，過動（尤其興奮時拍手舞動）、喜歡音樂或玩水、注意力不集中、常將手指放入嘴巴等行為問題。

Angelman 氏症候群主要的醫療和發展問題為：

- 1.有癲癇、抽筋發作者，就須要長期抗癲癇藥物治療。
- 2.有發展遲緩、學習困難者必須接受特殊教育。
- 3.動作方面要物理和職能治療。
- 4.睡眠障礙和行為問題以行為療法、藥物。
- 5.飲食障礙和異常飲食行為，以口腔運動之職能治療。

表1.2：Angelman 氏症候群患者的臨床表徵

A. 一致性 Consistent (100%)

- 嚴重肢體運動與中度到重度的智能發展上遲緩。Developmental delay, functionally severe
- 運動或平衡的失調通常步態上會共濟失調，或者四肢會呈現震顫。Movement or balance disorder, usually ataxia of gait, and/or tremulous movement of limbs. Movement disorder can be mild. May not appear as frank ataxia but can be forward lurching, unsteadiness, clumsiness, or quick, jerky motions
- 不尋常的行為：經常性的大笑樣或微笑樣會任意的組合、表面上快樂的舉止、易於興奮的人格、經常有手部的擺動動作、過度活動行為、立正姿勢時持續時間短。Behavioral uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor;

easily excitable personality, often with uplifted hand-flapping, or waving movements; hypermotoric behavior

- 語言障礙，幾乎不發一語或使用最短的字彙，無字彙溝通技巧。Speech impairment, none or minimal use of words; receptive and non-verbal communication skills higher than verbal ones

B. 經常性Frequent (超過80%)

- 遲緩頭圍不成比例且遲緩地成長，通常會導致小頭，約在2歲時發生。Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (≤ 2 SD of normal OFC) by age 2 years. Microcephaly is more pronounced in those with 15q11.2-q13 deletions
- 癲癇發作時間通常小於3歲。Seizures, onset usually < 3 years of age. Seizure severity usually decreases with age but the seizure disorder lasts throughout adulthood
- 不正常腦波圖：在2歲之前即出現,典型性出現一大幅度且尖銳外形的波，容易在眼睛關閉時看到。Abnormal EEG, with a characteristic pattern, as mentioned in the text. The EEG abnormalities can occur in the first 2 years of life and can precede clinical features, and are often not correlated to clinical seizure events

C. 關聯性Associated (20%–80%)

- 平坦的枕骨部。Flat occiput
- 枕骨的溝。Occipital groove
- 突出的舌頭。Protruding tongue
- 挺舌：吸或吞嚥的障礙。Tongue thrusting; suck/swallowing disorders
- 嬰兒期餵食時困難或低張力。Feeding problems and/or truncal hypotonia during infancy
- 凸頷。Prognathia
- 寬嘴、牙齒間縫大。Wide mouth, wide-spaced teeth
- 經常流口水。Frequent drooling
- 過度咀嚼的行為。Excessive chewing/mouthing behaviors
- 斜視。Strabismus
- 皮膚色素不足、毛髮稀少。(Hypopigmented skin, light hair, and eye color compared to family, seen only in deletion cases)
- 下肢過度活動有深部的肌腱反射作用。Hyperactive lower extremity deep tendon reflexes
- 步行移動時獨特的肢體姿勢。Uplifted, flexed arm position especially during ambulation, wide-based gait with pronated or valgus-positioned ankles
- 對熱的敏感性增加。Increased sensitivity to heat
- 睡眠障礙。Abnormal sleep-wake cycles and diminished need for sleep
- 喜歡水，喜歡玩塑膠的玩具、汽球、照片及會發出聲音或有音樂的玩具、電視和錄影帶等。Attraction to/fascination with water; fascination with crinkly items such as certain papers and plastics
- 肥胖。Obesity (in the older child)

- . 脊柱側彎。Scoliosis
 - . 便秘。Constipation
-

(Williams, 2006)

Angelman 氏症候群的臨床診斷並無如同 Prader-Willi 氏症候群一樣的記分系統。文獻上雖說不一定要全部的臨床表徵皆俱才能診斷為 Angelman 氏症候群，但在 2005 年的 consensus 中（參考資料 5），作者指出若有表 1.2 中 A 和 B 群的所有表徵，就可以強烈懷疑為 Angelman 氏症候群，但仍須以進一步的分子遺傳檢驗來確認（分子遺傳診斷部分另行介紹）。

以目前分子遺傳檢驗工具來診斷 Angelman 氏症候群，仍有 10-15% 臨床上極為符合的個案無法確診，針對此點，2005 年 consensus 認為臨床醫師仍可以依據強烈的臨床證據下「Angelman 氏症候群」的診斷(cite the content directly)。

參考資料：

- 財團法人罕見疾病基金會醫療服務組(2005)·普瑞德-威利症候群照護手冊·財團法人基金會：台北。
- Goldstone, A. P., (2004). Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinol and Metabol*, 15(1),12-20.
- Holm, V. A., Cassidy, S. B., & Butler, M. G., et al. (1993). Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91,398-402.
- Williams, C. A., (2005). Angelman Syndrome, *Management of Genetic Syndrome*(pp. 53-62). New Jersey: John Wiley & Sons.
- Williams, C. A., Beaudet, A. I., & Clayton-Smith, J., et al. (2006) Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *American journal of medical genetics*, 140A, 413-418.

第二章

Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群 之分子遺傳學診斷

成大醫院婦產科 李逸文醫師

目前已知 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群的關鍵區都位於第十五號染色體長臂近端 (15q11-q13)。

在正常狀況，位於得自父親的十五號染色體上的 Prader-Willi 氏症候群關鍵區會表現而有所作用，遺傳自母親十五號染色體的同區則會被抑制而沒有表現 (silenced)。

相反的，正常狀況下，同樣位於 15q11-13 的 Angelman 氏症候群的關鍵基因 (UBE 3A)，則只表現遺傳自母親的基因，遺傳自父親的基因則會被抑制。

這種只表現來自父源或母源單方基因而抑制另一方的過程需透過所謂印記作用 (imprinting) 的機制。印記作用的掌控中心 (imprinting center) 位於關鍵區之內，掌控印記的過程。

印記中心透過基因調控機制，甲基化 (methylation) 在 DNA 序列 CpG dinucleotides 上的 cytosine，抑制父源或母源單方基因的作用。在精卵形成期及胚胎早期，基因的印記需要消去及重新建立，受精後的胚胎基因作用才能正常 (Goldstone, 2004)。

一、Prader-Willi 氏症候群 (Prader-Willi syndrome, PWS)

1. Prader-Willi 氏症候群遺傳學病因

依檢驗結果及致病機轉，Prader-Willi 氏症候群的患者可分為下列幾型 (Cassidy & McCandless, 2005)：

- (1) 父方 15q11-13 缺失 (deletion)：發生於來自父方的第十五號染色體上的 Prader-Willi 氏症候群關鍵基因缺失，國外文獻指出，此型病患約佔所有病患 70%，據馬偕林炫沛醫師統計：在台灣地區，因 deletion 造成的 Prader-Willi 氏症候群的患者佔所有病人的 84% (Lin et al., 2007)。
- (2) 母源單親二體症 (maternal uniparental disomy 15, UPD 15)：即兩條十五號染色體皆來自母方，沒有來自父親的十五號染色體，約佔所有病患 25%。在

台灣地區，因 maternal UPD15 造成的 Prader-Willi 氏症候群的患者佔所有病人的 15%(Lin et al., 2007)。

這種情形多為細胞分裂過程中產生無分現象(nondisjunction)的配子受精造成 trisomy 15，父源的十五號染色體被丟失而胚胎繼續進行細胞分裂，即所謂 trisomy rescue。

- (3) Imprinting mutation：約1%的Prader-Willi 氏症候群患者是因為基因未帶有正確的印記。這種情形有部份病例是遺傳性的，因為印記作用的掌控中心發生極小的缺失型突變，此會造成Prader-Willi 氏症候群的家族性發生，再發率高達50%。亦有部份病例為偶發性發生,在精卵形成或胚胎早期時基因印記的清除與重建發生異常，這種情形的再發率則難以評估(Buiting et al.,2003)。
- (4) 小於 1%是由於發生在關鍵區 15q11-13 的染色體轉位而干擾關鍵基因的運作或導致基因缺失。

2. Prader-Willi 氏症候群的分子遺傳診斷方式

- (1) Methylation analysis(Kubota et al.,1996,1997)：

A.目前成大醫院在 Prader-Willi 氏症候群的分子檢查方面，是以針對位於 PWS/AS 關鍵區之 SNRPN 基因上游的 SNURF(SNRPN upstream reading frame)甲基聚合酶連鎖反應(methylation PCR)作為第一線分子診斷的工具，此法用以判定 Prader-Willi 氏症候群可靠性可接近至百分百。

B. methylation analysis 的原理：

- a. DNA 經重亞硫酸鹽(sodium-bisulfite)處理後，Cytosine(C)會被轉變為 Uracil(U),在 PCR 的過程中會轉變為 Thymine(T)；被甲基化的 cytosine 對重亞硫酸鹽有抗力,經處理後不會受到改變，仍為 Cytosine，所以 DNA 經重亞硫酸鹽處理後，可以利用 PCR 配合限制酶剪切的方式或南方墨漬法來分析 DNA 甲基化的形式。
- b. 父源基因及母源基因的 DNA 序列可能相同,但其甲基化的形式不同,應用上述方式可分析 DNA 甲基化的情形,借由分析 PCR 產物,得知是否同時存在父源甲基化形式及母源甲基化形式的基因。
- c. 若 methylation analysis 結果缺乏攜帶父源甲基化形式的基因,則可據以診斷 Prader-Willi 氏症候群。

- (2) 螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization ,FISH)：利用針對 SNRPN 的螢光探針可檢查出有無基因的缺失。

- (3) Microsatellite study：比對父母及受檢個案十五號染色體上的 microsatellite 型態，分析有無 maternal UPD15 的情形。
- (4) 高解析度染色體檢查(High resolution chromosomal analysis.)：可觀察出有無 15q11-13 的缺失，但此法偽陽性及偽陰性都偏高，還是需要上述分子診斷作為確診依據。若十五號染色體長臂上關鍵區發現疑似缺失或具有可能涵蓋 15q11-13 的染色體轉位，需進行 FISH 或 methylation PCR 以確診。

3. 分子診斷在遺傳諮詢上的意義(普瑞德-威利症候群照護手冊,2005; Cassidy & McCandless ,2005; Goldstone , 2004)

- (1) 因為 15q11-13 deletion 造成的 Prader-Willi 氏症候群下次懷孕的再發生的機會很低，小於 1%。下次懷孕產前檢查胎兒是否為 Prader-Willi 氏症候群患者並非絕對必要。
- (2) 因 UPD15 造成的 Prader-Willi 氏症候群下次懷孕的再發生的機會很低，小於 1%。故下次懷孕產前診斷胎兒是否為 Prader-Willi 氏症候群患者並非絕對必要。但 Uniparental disomy 與染色體無分離(non-disjunction)現象及母親高齡有關，下次懷孕再發生染色體無分離現象造成胎兒染色體數目異常的機會比一般人高，故下次懷孕宜接受常規產前染色體檢查以排除其他與染色體無分離現象有關的胎兒異常，如唐氏症, trisomy 13, trisomy 18 等。
- (3) 假使 methylation PCR 檢查符合 Prader-Willi 氏症候群，但 FISH 確定基因並沒有缺失，也沒有 UPD15，表示是由於基因未帶有正確的印記(imprinting mutation)所導致，則下次懷孕的再發生率可能高達百分之五十。下次懷孕宜接受產前診斷。

4. 建議接受分子診斷的適應症

- (1) 符合 Prader-Willi 氏症候群的臨床表徵需確定診斷者：以 methylation PCR 為一線檢查。一般會再配合 FISH。
- (2) 產前診斷的需求：
 - 目前對於下列情形建議需做產前分子診斷：
 - A. 涵蓋 15q11-13 的染色體轉位。
 - B. 具有因 Imprinting mutation 造成 Prader-Willi 氏症候群的家族史。需接受產前診斷，診斷方式為 methylation analysis。

C.下列情形為易干擾配子形成及細胞分裂而發生十五號染色體無分現象後 trisomy rescue 產生 UPD15 的情形。故建議接受 methylation analysis 或 microsatellite study 以排除 UPD15。

- a.產前檢查發現雙親之一或胎兒具有牽涉到十五號染色體的羅勃生氏轉位 (Robersonian translocation) (Berend et al.,2002,2000)。特別是 isochromosome 15q，即發生兩條十五號染色體發生 homologous 羅勃生氏轉位，UPD15 的發生機會高達 66% (Berend et al., 2002)。Non homologous 羅勃生氏轉位(十五號染色體之一與其他 acrocentric chromosomes 之間發生羅勃生氏轉位)，UPD(15)的發生機會大約是 0.5 ~1% (Shaffer, 2006)。
- b.來自十五號染色體的 marker chromosome (Hasting et al.,1999)。
- c.絨毛膜採樣或羊膜穿刺下發現的 placenta mosaic trisomy 15 (EUCHROMIC 1999)。

現今在分子診斷 Prader-Willi 氏症候群方面的進步，可使得家長能夠快速的得到結果，避免四處奔波求診的麻煩，也能提早對於低張力的狀況做復健，並控制病童飲食避免過胖，接受生長激素治療，成大醫院目前已建立一套完整的 Prader-Willi 氏症候群檢驗程序。為了及早診斷，同時也使得病童免於因肌肉低張力兒接受侵襲性檢查，對於不明原因之新生兒低張力症，特別是新生兒低張力症合併性腺功能低下(hypogonadism)，亦建議接受 Prader-Willi 氏症候群檢驗。

二、Angelman 氏症候群 (Angelman syndrome, AS)

1.Angelman 氏症候群遺傳學病因

Angelman 氏症候群的遺傳學病因較 Prader-Willi 氏症候群為複雜。除了染色體缺失及印記作用異常等與 Prader-Willi 氏症候群相似的原因以外，Angelman 氏症候群的關鍵基因本身也會發生突變。

若來自母親的 Angelman 氏症候群關鍵基因沒有正常表現，則會造成 Angelman 氏症候群的表型，依據病因區分成以下類別(Clayton-Smith, & Lann, 2003):

Ia：15q11-13 染色體缺失(deletion)：發生於自於母方的第十五號染色體上的基因缺失，約佔所有病人的 70%。

Ib：發生在關鍵區 15q11-13 的染色體轉位：小於 1%。

- II：父源單親二體症(paternal uniparental disomy 15, UPD 15)：即兩條十五號染色體皆來自父方，沒有來自母親的十五號染色體，約佔所有病患 3~5%。
- IIIa：印記中心突變造成的印記失誤(Imprinting defect owing to imprinting center(IC) defect)：約佔 2~4%。這種情形導因於印記中心(imprinting center)產生缺失性突變(Buiting et al.,2003)，導致基因未帶有正確的印記，這種突變會造成家族性發生。
- IIIb：非印記中心突變造成的印記失誤(Imprinting defect without IC mutation)：約半數的印記失誤 Angelman 氏症候群患者中，IC 並未有突變的情形，一般認為這種印記失誤是來自於在配子形成時發生了某些環境事件干擾了印記的過程。
- IV：UBE3A mutation：約 5-10%的患者是因為 UBE 3A 基因本身發生突變因而無法正常運作造成，約 75%家族性的 Angelman 氏症候群患者是這個原因。
- V：No genetic abnormality identified：約 10-15%臨床上符合 Angelman 氏症候群的患者，找不到遺傳學上的證據，需與其他疾病作鑑別診斷（例如 Rett syndrome）(Williams et al., 2006)。

2. Angelman 氏症候群的遺傳診斷方式

- (1) Methylation analysis(Kubota et al., 1996,1997)：目前在 Angelman 氏症候群的分子檢查方面，仍是以甲基聚合酶連鎖反應(methylation PCR)作為第一線分子診斷的工具。約 75-80%左右因 15q11-13 deletion 或 paternal UPD15 造成的 Angelman 氏症候群患者具有不正常的 methylation PCR 結果。
- (2) 螢光原位雜交(FISH)：利用 SNRPN 的探針可檢查出有無染色體 15q11-13 的缺失。
- (3) Microsatellite study：十五號染色體的 microsatellite 比對父母及受檢個案十五號染色體上的 microsatellite 數目，分析有無 paternal UPD15 的情形。
- (4) 高解析度染色體檢查(High resolution chromosomal analysis.)：或可觀察出有無 15q11-13 的缺失,但此法偽陽性及偽陰性都偏高，還是需要上述分子診斷作為確診依據。若十五號染色體長臂上關鍵區發現疑似缺失或具有可能涵蓋 15q11-13 的染色體轉位，需進行 FISH 或 methylation PCR 以確診。
- (5) UBE3A gene analysis：大約有 15~20%左右的 Angelman 氏症候群的病人無法由 methylation analysis 診斷，可考慮 UBE3A 基因的分析。

- (6) Imprinting center analysis：需以南方墨漬法、定量 PCR，或其他方法分析 imprinting center 是否細微缺失，但目前國內無提供此檢查的單位。

3.分子診斷在遺傳諮詢上的意義(Clayton-Smith & Lann, 2003)

- (1) 因為 15q11-13 deletion 造成的 Angelman 氏症候群下次懷孕的再發生的機會很低，小於 1%。下次懷孕產前檢查胎兒是否為 Angelman 氏症候群患者並非絕對必要。
- (2) 因 UPD15 造成的 Angelman 氏症候群下次懷孕的再發生的機會很低，小於 1%。故下次懷孕產前診斷胎兒是否為 Angelman 氏症候群並非絕對必要。但 uniparental disomy 與染色體無分離(non-disjunction)現象及母親高齡有關，下次懷孕再發生染色體無分離現象造成胎兒染色體數目異常的機會比一般人高，故下次懷孕宜接受常規產前羊水染色體檢查以排除其他與染色體無分離現象有關的胎兒異常，如唐氏症, trisomy 13, trisomy 18 等。
- (3) 假使 methylation PCR 檢查符合 Angelman 氏症候群，但 FISH 確定基因並沒有缺失，也沒有 UPD15，表示是由於基因未帶有正確的印記(imprinting mutation)，若是由於 IC mutation 造成，則下次懷孕的再發生率有可能高達 50%。下次懷孕宜接受產前 methylation PCR 診斷。
- (4) 假使 methylation PCR 正常，但臨床症狀合乎 Angelman 氏症候群,需接受 UBE 3A 基因突變的分析，因 UBE 3A 基因突變造成的 Angelman 氏症候群可能造成家族性病例的發生，且再發率高達 50%。前胎經證實為 UBE 3A 基因突變者，在有可以使用的分子遺傳檢驗工具的前提下，下次懷孕宜接受羊水 UBE 3A 基因分析的產前診斷。

4.建議接受分子診斷的適應症

- (1) 符合 Angelman 氏症候群的臨床表徵需確定診斷者：以 methylation PCR 為一線檢查。一般會再配合 FISH。
- (2) 產前診斷的需求：

目前對於下列情形建議需做產前分子診斷：

A.涵蓋 15q11-13 的染色體轉位。

B.具有因 Imprinting mutation 造成 Angelman 氏症候群的家族史。需接受產前診斷，診斷方式為 methylation analysis。

- C. 下列情形為易干擾配子形成及細胞分裂而發生十五號染色體無分現象後 trisomy rescue 產生 UPD15 的情形。故建議接受 methylation analysis 或 microsatellite study 以排除 UPD15。
- a. 產前檢查發現雙親之一或胎兒具有牽涉到十五號染色體的羅勃生氏轉位 (Robersonian translocation) (Berend et al., 2002, 2000)。特別是 isochromosome 15q，即發生兩條十五號染色體發生 homologous 羅勃生氏轉位，UPD15 的發生機會高達 66% (Berend et al., 2002)。Non homologous 羅勃生氏轉位(十五號染色體之一與其他 acrocentric chromosomes 之間發生羅勃生氏轉位)，UPD(15)的發生機會大約是 0.5 ~ 1% (Shaffer, 2006)。
 - b. 來自十五號染色體的 marker chromosome (Hasting et al., 1999)。
 - c. 絨毛膜採樣或羊膜穿刺下發現的 placenta mosaic trisomy 15 (EUCHROMIC, 1999)。
- D. 對於前胎已證實為 UBE3A 的突變導致 Angelman 氏症候群的懷孕婦女，下次懷孕需要產前檢查此次懷孕胎兒是否具有 UBE3A 基因的突變。

參考資料:

- 財團法人罕見疾病基金會醫療服務組(2005)・普瑞德-威利症候群照護手冊・財團法人基金會：台北。
- Berend, S.A. et al., (2002). Identification of uniparental disomy in phenotypically abnormal carriers of isochromosomes or robertsonian translocations. *Am. J. Med. Genet.* 111,362–365.
- Berend, S.A., et al., (2000). Identification of uniparental disomy following prenatal detection of Robertsonian translocations and isochromosomes. *Am. J. Hum. Genet.* 66. 1787–1793.
- Buiting, K. et al. (2003) Epimutations in Prader-Willi and Angelman Syndromes: A Molecular Study of 136 Patients with an Imprinting Defect . *Am. J. Hum. Genet.* 72:571–577.
- Cassidy, S. B., & McCandless, S. E., (2005). Prader-Willi Syndrome , *Management of Genetic Syndrome*(pp.429-445). New Jersey: John Wiley & Sons.
- Clayton-Smith, J. & Lann, L. A., (2003). Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *Journal of medical genetics*, 40, 87-95
- European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC). (1999). Trisomy 15 CPM: probable origins, pregnancy outcome and risk of fetal UPD. *Prenat Diagn.* 19(1):29-35
- Goldstone, A. P., (2004). Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinol and Metabol* 15,(1), 12-20.
- Hastings, R. J. et al., (1999) Prenatal detection of extra structurally abnormal chromosomes (ESACs): new cases and a review of the literature *Prenat. Diagn.* 19, 436–445.
- Kubota, T. et al. (1996). Analysis of parent of origin specific DNA methylation at SNRPN and PW 71 in tissues: implication for prenatal diagnosis. *Journal of medical genetics*, 33(12), 1011-4.
- Kubota, T. et al., (1997). Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nature genetics*, 16(1), 16-7.
- Lin, H.Y. et al., (2007). Prader – Willi syndrome in Taiwan. *Pediatrics International*, 49, (3), 375–379.
- Lin, H.Y. et al., (2007). Genotype and phenotype in patients with Prader–Willi Syndrome in Taiwan. *Acta Paediatrica* , 96(6), 902-905.
- Shaffer, L.G. (2006). Risk estimates for uniparental disomy following prenatal detection of a nonhomologous Robertsonian translocation. *Prenat Diagn.* 26, 303–307.

- Williams, C. A. *et al.*, (2006). Angelman syndrome 2005 : Updated consensus for diagnostic criteria. *American journal of medical genetics*, 140 A, 413-418.
- Williams, C.A *et al.*, (2001). *Angelman Syndrome: Mimicking Conditions and Phenotypes*. *Am. J. Med. Genet*, 101,59-64.

第三章

Prader-Willi 氏症候群之治療及追蹤

奇美醫院 小兒科 蔡文暉醫師

Prader-Willi 氏症候群目前並無治癒之方法，治療之目的在預防併發症並藉由早期療育達到最佳之預後。

一、新生兒時期（出生到滿月）

最明顯的問題是低張力，以及繼而引發之餵食困難，所以第一個月最重要的照顧就是提供足夠的營養。

1. 低張力：以物理治療方式可以改善低張力。
2. 營養：在餵食上必須依靠特殊的技巧來提供足夠的營養，譬如特殊奶嘴、特殊的餵奶姿勢、灌食。只有少數病人需要做胃造口術。另外必須定期回門診來監控嬰兒之體重增加是否理想。
3. 其他健康問題：易有溫度調節不正常，有時會體溫過低。性腺功能不足在男性表現為隱睪、扁平的陰囊以及較小的陰莖。在女性則是陰唇、陰蒂較小。
4. 家庭方面：必須提供家長支持性的諮詢，因為寶寶很愛睡、反應少，故需注意維持正常的營養。

二、一個月到兩歲

1. 低張力：通常在一至二歲時會改善，但發展遲緩會出現。
2. 營養：對於那些有嚴重低張力、嗜睡、以及吸吮力弱的寶寶，應特別注意其營養之攝取。體重增加在第一年較緩慢，一歲前大多不會有肥胖的問題。通常在一至二歲時體重會追上正常的體重，但需要持續監控營養，建議可以讓營養師介入。
3. 發展方面：運動發展遲緩幾乎在所有嬰兒都看得到，大多數在六個月以上才會變得較為靈活，大動作的技巧也會改善，平均在十二個月大時開始會坐，而會走則要到足兩歲時，語言發展則會延遲得更久。必須開始早療，包括物理治療、職能治療及語言治療。
4. 其他健康問題：大多數的孩子身高不足，嬰兒及兒童早期生長遲緩，但也有些孩子有正常的身高。Prader-Willi 氏症候群的孩子生長遲緩時，除了考慮疾病

本身導致外，亦要注意有無甲狀腺功能低下或營養不足。超過一半的孩子有斜視，需要眼科醫師檢查並且可能需以手術的矯正。體溫的調節仍可能是個問題，但體溫過熱較常發生，而且在小病或手術麻醉時變得更為明顯，但也可能發生在沒有明顯的原因時。很多孩子對於痛的感覺降低，所以輕微的疼痛也要注意，因為也可能是嚴重的問題，例如骨折。

- 5.家庭方面：兩歲前照顧的重點放在如何給予足夠的營養，如何正常的增加體重。一歲到兩歲時發展遲緩的改善會讓家長覺得受鼓舞。兩歲時若飲食正常有時會使得家長誤以為極強食慾的特徵不會出現。
- 6.生長激素之治療：許多研究認為生長激素對生長遲緩的 Prader-Willi 氏症候群患者有幫助，美國食品藥物管理局於 2000 年將 Prader-Willi 氏症候群列入生長激素的適應症中，並將其認定為孤兒藥品，健保局亦於 93 年將生長激素治療列為給付項目(http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap5.doc)生長激素治療，除了提高 Prader-Willi 氏症候群患者的生長速率外，還會增加肌肉質量及力量、促進熱量消耗、增加骨質密度以及降低體脂肪等。生長激素治療的患者體組織的改變因人而異，通常在治療的第一年改變最大，但長期而言，生長激素治療只有與飲食控制、物理治療以及精神支持配合才能達到最好的效果。Prader-Willi 氏症候群患者若有脊柱側彎，使用生長激素時，可能會因生長速率增加而加重脊柱側彎，所以在使用生長激素治療時，需要特別注意脊柱側彎的問題，並定期檢查。另外，生長激素可能會降低胰島素敏感性，對於肥胖的 Prader-Willi 氏症候群患者可能會增加罹患非胰島素依賴型(第二型)糖尿病的機會，因此不論是否有接受生長激素治療，Prader-Willi 氏症候群患者都需要 3-6 個月定期監測血糖、血脂肪以及身體質量指數的變化。美國食品藥物管理局認為嚴重肥胖及有嚴重呼吸問題之 Prader-Willi 氏症候群患者不應施打生長激素，且生長激素在 Prader-Willi 氏症候群患者理想之開始施打年齡、劑量、間隔仍有待確立。

三、兩歲到五歲

學齡前的幾年內，極強的食慾以及語言發展遲緩開始浮現，然而大多數的孩子顯得快樂、親切以及合作。

- 1.營養：除非食物的攝取受到控制，否則大多數的孩子在這個時期都會快速的增加體重，因此飲食控制非常重要。Prader-Willi 氏症候群的孩子比正常小孩需要較少的卡路里以維持生長和活動，因此卡路里不需要像一般小孩那麼高，卡路里的攝取應該調整以維持對身高來說的適當體重，體重應時常監控以免快速增加，並確定有足夠的營養以供腦部發展。
- 2.發展方面：少數的病人走路會延遲至四到五歲，語言也有進步，然而大部份的

孩子終其一生都有構音困難的問題。學前課程可加強溝通的技巧，並且鼓勵適當的社交互動。在學齡前安排適當的智能測驗是必須的，物理、職能和語言上的治療亦應繼續進行。

- 3.行為方面：重要的行為改變包括固執、突然的大怒以及難以處理變化性的環境及生活。專業的行為介入可避免稍後更嚴重的問題。藉由所有照顧提供者來建立持續而嚴格的強迫性限制是唯一最有幫助的介入。
- 4.其他健康問題：一般來說健康都不錯，除非有病態之肥胖及其相關問題，例如：血脂異常、胃食道逆流、脂肪肝及高血壓。此外，應注意是否有隱匿症及斜視需手術矯正。脊椎側彎、髖關節發育異常及下肢角度異常的發生頻率顯著增加，須常規篩檢。
- 5.家庭方面：限制食物成為一個挑戰，對於整個家庭有重大的影響。手足、其他家族成員和所有的照顧者都需要被教育和諮詢，特別是關於營養模式和不正常行為處理的參與性指導。因為肥胖多在此期變得明顯，故正確的診斷有時在此期才被確定。

四、六到十一歲

進入學校之後除了體重控制之外，行為問題會出現另外的挑戰。很多小孩的語言能力使家長及教育者高估了他們認知能力。

- 1.營養：可能需要將家中的食物鎖起來，以避免不受控制的進食和過度肥胖。病人對卡路里的需求比正常人要低，可從家裡帶去適當的午餐，因為一般學校的午餐所含的卡路里都太高。家庭和學校可一起設計每天約 20-30 分鐘的運動量。應攝取足夠的鈣質，以免造成骨質疏鬆症。
- 2.行為問題：照顧者須留意一些情緒徵兆的增加，例如情緒不穩、極度興奮、來回踱步、大聲說話和重複的行為可能會轉變為暴怒及破壞性行為，造成家庭和學校的困擾，需要諮詢行為專家、心理師和精神科醫師。有時需要使用治療精神異常的用藥以治療特殊行為，例如選擇性的羥色胺(serotonin)再吸收抑制劑（例如:fluoxetine, sertraline）。
- 3.教育：Prader-Willi 氏症候群的孩子平均智力在邊緣到輕度智障(平均 IQ:70)，但也有可能嚴重低下。語言和操作智力間有明顯的差異，往往語言能力比操作能力要來得好。注意力的失序有時可以服藥治療。很多的小孩需要特殊教育和資源教室的設置。
- 4.健康問題：如果體重控制得好，一般的健康狀況也會不錯。牙齒的照護應該包括氟的使用，以及每日口腔衛生監控。口乾很常見，可採用無糖口香糖來刺激唾腺的分泌。脊椎側彎的發生頻率增加，常規的篩檢是必須的。缺乏線性的生

長在小學時期變得明顯，且缺乏早期青春期發展的徵兆。此時期之生長遲緩，亦應注意有無甲狀腺功能低下。生長激素可以增加身高及肌肉組織的發展，報告顯示治療的成效良好。

- 5.家庭方面：食物的限制及行為的處理必須依整個家庭系統投入大量的時間和精力。將食物鎖起來會使得家庭互動和活動複雜化。Prader-Willi 氏症候群的孩子經常會利用各種手段來向鄰居、朋友甚至陌生人索取食物。對家族、教育者和鄰居的教育和溝通都是必要的。

五、十二歲到二十一歲

Prader-Willi 氏症候群孩子在青少年期會有一段過渡期，要維持正常的體重，易使他們產生挫折感。當越來越清楚他們和其他同輩不一樣時，會加速他們不當行為的產生。

- 1.營養：進入青少年期後，體重的控制對家庭來說仍是個強大的挑戰。參與學校和社區活動使得青少年有更多的機會拿到食物，而忽略了家長對他們食物控制的嚴格要求，需要教育學校的員工關於對 Prader-Willi 氏症候群青少年食物的限制。
- 2.行為問題：Prader-Willi 氏症候群青少年因為這個病症所帶來的限制而感到挫折，同時也使得處理變得更加困難。家長可能會觀察到病人易被激怒、情緒擾動、來回踱步、大聲說話、不合作、強迫行為、不知變通、保守等表示壓力增加，並可能導致突發的大怒和破壞性或攻擊性的行為，通常需要心理師和精神科醫師的介入，有效的介入包括嚴格而持續的強迫性限制和使用藥物（選擇性的羥色胺再吸收抑制劑）。
- 3.教育：學校的人員必須被告知對 PWS 學生食物的限制以及典型的一些行為。Prader-Willi 氏症候群的人二十一歲前都應該留在學校，以維持每日、每週的活動，因為對於轉變的限制可以幫助維持行為控制，並且學習知識或其他謀生技巧。職前的指導很重要，應該在中學時就開始，有益於轉入成年時的過渡期。個人過渡計畫應在十六歲時就開始擬定，幫助學生在青年期準備適當的職業、居所、娛樂等。職業場所不應該選擇和食物有關的工作。
- 4.其他健康問題：青春期體重仍維持在正常百分比範圍內時表示控制成功。第二型糖尿病可能發生在那些過度肥胖的例子，應定期追蹤血糖或醣化血色素。青春期缺乏第二性徵通常表示性腺發育不全，可補充性荷爾蒙。約十六歲時可達成人身高，有時候會提早到十二歲。脊椎側彎在肥胖時常難以察覺，發生率大概百分之三十，在一些生長激素治療的個案中有加速的現象，須定期檢查。骨質疏鬆的發生可能會增多，因此應有足夠的運動及鈣和維他命 D 的補充，性荷爾蒙及生長激素補充會改善骨質密度。第二性徵表現會延遲且不完全，但毛髮

會比預期早出現。這幾年可能會有不規則、量少的月經。大部份的 Prader-Willi 氏症候群男性直到二十多歲才有稀疏的鬍子。如果太過肥胖還會發生睡眠呼吸暫停的現象，高達 90% 的個案中有白天愛睏，晚上睡眠呼吸困難的現象，這些問題應該要進行睡眠評估檢查及治療，並注意有無扁桃腺體肥大之情形。

5. 家庭問題：當異常行為更嚴重時，使用藥物和對家庭成員精神的支持很重要，家庭和學校缺乏協調時會使得行為治療的效果大打折扣。

參考資料：

- 中華民國小胖威利病友關懷協會（無日期）· 普拉德威利症候群患者之健康照護守則，2006，4 月 10 日取自 <http://www.pwsa.org.tw/>
- 財團法人罕見疾病基金會醫療服務組(2005)· 普瑞德-威利症候群照護手冊· 財團法人基金會：台北。
- 趙美琴(2003)· 小胖的煩惱談普瑞德威利症候群· 高醫醫訊，23 (7)，2007 年 4 月 10 日取自 <http://www.kmuh.org.tw/www/kmcj/data/9212/17b.htm>
- Eiholzer, U., & Whitman, B. Y., (2004). A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 17(9), 1153-75.
- Lee, P. D., (2002). Disease management of Prader-Willi syndrome. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 3(10), 1451-9.
- Nolan, M. E., (2003). Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatric Nursing*, 29(6), 427-30, 451.
- Nativio, D. G., (2002). The genetics, diagnosis, and management of Prader-Willi syndrome. *Journal of pediatric health care*, 16(6), 298-303.
- Wilson, T. A., Rose, S. R., Cohen, P., & Rogol, A. D., (2003). The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *The Journal of pediatrics*, 143(4), 415-21.

第四章

Angelman 氏症候群之治療及追蹤

成大醫院小兒科 周言穎醫師

Angelman 氏症候群目前尚無治癒的方法，但可利用適當之治療來解決他們身體上和神經學的症狀，特殊之教育來幫忙其認知和行為之問題。例如癲癇可以使用抗癲癇藥物治療；物理治療可幫助患者關節的運動，預防關節的硬化；職能治療、語言治療、水療與音樂療法都可用來幫助患者；特別是早期的復健治療可以對病童之認知、語言、及關節活動有所幫助。

一、生長及餵食

- 1.有餵食困難情形出現時，可請營養師給予食物配方。
- 2.胃食道逆流現象可以手術矯正治療。
- 3.若有體重過重現象，應飲食控制及運動。
- 4.有些孩童可能需要韌帶放長手術。若有腳趾外翻、走路外翻、腳踝半脫臼，則需腳踝支架，嚴重則需手術固定。
- 5.在孩童時期通常需一直進行物理職能治療，可有效協助小孩走路。不會走路的小孩在青春期的時候可能有脊椎側彎的情形，可以用支架或手術矯正。

二、發展和行為表現

- 1.對於嚴重發展遲緩患者應給予早期訓練及治療計畫，並且需有持續性的訓練才能維持已學習之能力。教育的目標是使發展遲緩的情況好轉。
- 2.行動不良的患者可給予物理治療。
- 3.職能治療可改善患者精細動作及口腔運動控制能力。
- 4.語言停滯是這類病患最明顯的問題之一，可利用圖卡作為輔助工具來訓練語言。但溝通能力及與其他病童相處之情形卻常是良好而融洽的。
- 5.必須給予不斷的行為指導培養患者日常生活自理能力。
- 6.藥物可改善患者流口水的情形，但無長期治療效果。只有嚴重的舌頭外吐及流口水患者才需接受手術治療。
- 7.過動患者需有特殊設計的教室及特教老師幫助患者適應學校環境。大部分患者過動情形並不嚴重且不需藥物治療。嚴重者可考慮用藥。良好的環境，持續性的行為治療及頻繁地人際互動可改善過動的情形並促進行為發展。
- 8.常合併睡眠障礙。很多家庭會幫患童設計一個安全及受限制的房間，避免孩童半夜醒來時發生危險。如果患者半夜醒來的情形很嚴重甚至影響家庭生活，可考慮給予藥物治療。

三、神經方面的疾病症狀表現與治療

患者之癲癇常常很難控制，尤其是幼兒時期，需有小兒神經科醫師定期治療及追蹤。對輕微的癲癇，通常可給予單一抗癲癇藥物，即可有效的控制。較少數會出現嚴重的癲癇，需要多種藥物及住院治療。許多病人在早期青春期或成年後可以停用抗癲癇藥物。震顫情形很嚴重時也可給予藥物治療。

四、眼睛方面

- 1.30-60% 會有眼球震顫的情形。因為色素不足可能會引響視網膜及視神經傳導途徑。眼球震顫可請眼科醫生給予遮眼布或手術治療。但孩童過動的情形可能會戴不住眼鏡或遮眼布。
- 2.長期看來視網膜、前房功能、及其他眼球的功能是正常的。

參考資料：

- 趙美琴(2004)·安格曼症候群·2007年4月10日取自
http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/disease/Angelman_new1.htm
- 罕見疾病基金會(無日期)·Angelman氏症候群(快樂玩偶) Angelman syndrome ·
2007年4月10日取自
http://www.tfrd.org.tw/rare/typeCont.php?sno=1702&kind_id=
- Clayton-Smith, J. & Lann, L. A., (2003). Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *Journal of medical genetics*, 40, 87-95.
- Guerrini, R., Carrozzo, R., Rinaldi, R., & Bonanni, P., (2003). Angelman syndrome : etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatric drugs*, 5(10), 647-61.

第五章

Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群 之遺傳諮詢

成大醫院遺傳中心 潘慧萍遺傳護理師

Prader-Willi 氏症候群, Angelman 氏症候群均為15號染色體q11-q13區域異常而導致的疾病, 透過以下圖表說明其致病方式及再發率。Prader-Willi 氏症候群, Angelman 氏症候群的診斷在傳統上是基於臨床表現。近年來由於分子遺傳學的進步, 已經可以在臨床症狀尚未完全表現之前就診斷出來, 從而達到早期鑑定→早期療育的目標。

大多數Prader-Willi 氏症候群及Angelman 氏症候群之再發率極低, 但1% Prader-Willi 氏症候群及2-4% Angelman氏症候群之 imprinting mutation及20% Angelman氏症候群 UBE3A突變或未知之突變點之再發率卻高達50%。考量檢驗成本及檢驗效益, 目前成大醫院實驗室是採取步驟式檢驗。建議當M-PCR檢驗異常時, 建議接受螢光原位雜交及多形性基因標記檢查, 以排除 imprinting mutation之可能性。

在 Angelman 氏症候群之基因診斷中, 使用 M-PCR 檢驗 15q11~q13 區域 *SNRPN* 基因的 methylation pattern, 可以檢查出 80% Angelman 症候群。故 M-PCR 檢驗會遺漏 20% UBE3A 突變或未知之突變點的 Angelman 氏症候群, 對於未來基因診斷除建議接受螢光原位雜交及多形性基因標記檢查, 以排除 imprinting mutation 之可能性, 發展 UBE3A 突變基因診斷亦屬重要, 作為遺傳諮詢過程之參考依據。透過以下圖示, 說明其再發率。

正常 15 號染色體：



一條染色體來自爸爸 (P), 另一條染色體來自媽媽 (M)

無特殊結構上的缺失

無重要基因突變

具有正確之基因銘記

表5.1：Prader-Willi 氏症候群遺傳模式

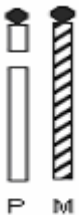
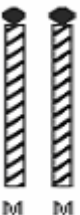

類別	圖示	在 所 有 Prader-Willi 氏 症候群佔的百 分比	是否可以甲基聚合 酶 連 鎖 反 應 (M-PCR)	是否可以以 『螢光原位 雜 交 (FISH)』 偵測	以『小衛星標 竿多形性基 因標記』偵測	下一胎 再發率
來自父親第 十五號染色 體上的基因 缺失		75%	是	是	是	<1%
母源單親二 體症 UPD (15)		25%	是	否	是	<1%
基因未帶有 正確的印記 所 導 致 (imprinting mutation)		1%	是	否	否	某些家 庭 50%，某 些家庭 <1%
15 號染色體 轉位		極少	是	是	是	依據其 轉位情 況

表 5.2：Angelman 氏症候群遺傳模式



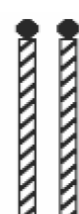

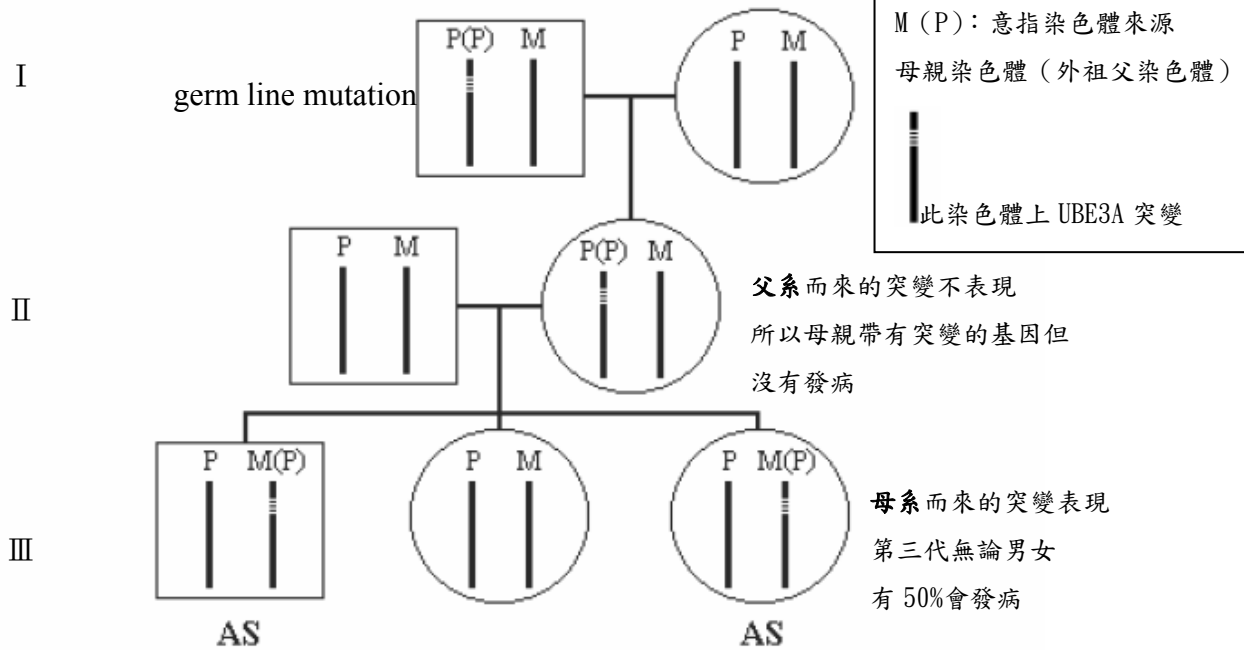
類別	圖示	在 所 有 Angelman 氏症 候群佔的百分 比	是否可以甲基聚合 酶 連 鎖 反 應 (M-PCR)	是否可以以 『螢光原位 雜 交 (FISH)』 偵測	以『小衛星標 竿多形性基 因標記』偵測	下一胎 再發率
來自母親第 十五號染色 體上的基因 缺失		70%	是	是	是	<1%
父源單親二 體症 UPD (15)		3~5%	是	否	是	<1%
基因未帶有 正確的印記 所 導 致 (imprinting mutation)		2-4%	是	否	否	某些家 庭 50%，某 些家庭 <1%
為 UBE3A 或其他基因 突變		10-15%	否	否	否	50%(見 圖 1)， 某些家 庭<1%
15 號染色體 轉位		極少	是	是	是	依據其轉 位情況

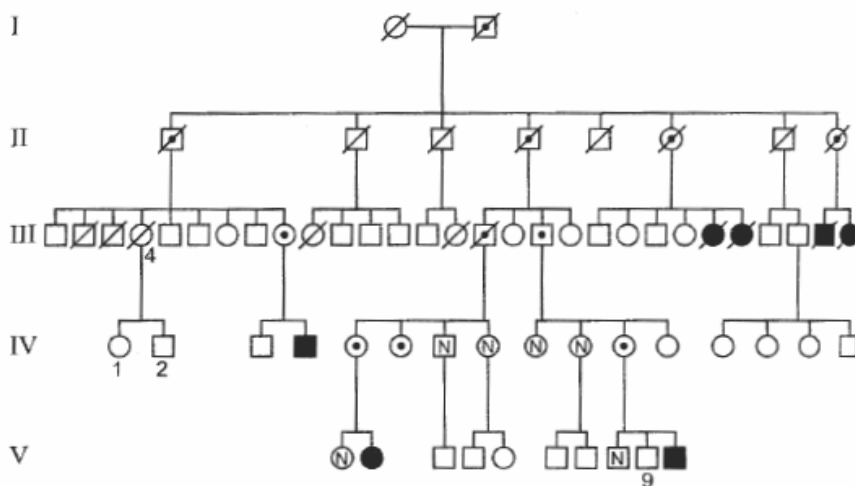
圖5.1：Angelman 氏症候群UBE3A突變遺傳模式示意圖：



說明：

外祖父的germ line UBE3A 基因突變P(P)，傳至母親，由於從父系來的 UBE3A基因不表現（paternally imprinted），所以沒有在母親引起不正常的表現。但是變成maternal imprints M(P)之後，會對50%的孩子造成影響。

圖5.2：Angelman 氏症候群之UBE3A突變遺傳家族之案例：



來自父系之UBE3A突變基因，不會造成下一代發病。但可透過母親遺傳 UBE3A突變基因造成下一代發病。因此，第II、III、IV代之女性下一代50%會發病。（此圖譜中『N』代表經過基因檢測確定無UBE3A突變基因）（Moncla, 1999）

參考資料：

郭保麟（無日期）• **Angelman Syndrome** (天使症候群) • 2007年4月10日取自

<http://www.ncku.edu.tw/~genetics/>

郭保麟（無日期）• **Prader-Willi Syndrome** (普拉德-威利症候群) • 2007年4月10

日取自 <http://www.ncku.edu.tw/~genetics/>

Gardner, R. J. M. & Sutherland, G. R. (2003). Chromosome abnormalities and genetic counseling. New York, New York: Oxford

Moncla, A., Malzac, P., Livet, M. O., Voelckel, M.-A., Mancini, J., Delaroziere, J. C., Philip, N. and Mattei, J. F. (1999). Angelman syndrome resulting from UBE3E mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counseling. *Journal of medical genetics*, 36, 554-560.

附錄

以『成大醫院』為例之 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群基因診斷流程及送件單

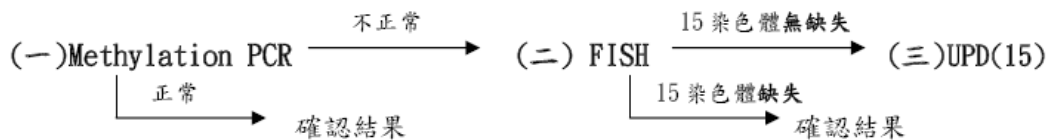
一、送檢流程：

第一步驟-抽小孩血液2-3c. c. 含EDTA紫頭管：目前成大醫院的分子檢查方面，是以『甲基聚合酶連鎖反應 (M-PCR)』作為第一線分子診斷的工具，此法用以判定Prader-Willi 氏症候群及Angelman 氏症候群可靠性為百分七十以上。

第二步驟-抽小孩血液2-3c. c. 含heparin綠頭管及小孩血液2-3c. c. 含EDTA紫頭管：以『螢光原位雜交 (FISH)』偵測是否為『缺失型Prader-Willi 氏症候群或Angelman 氏症候群』。

第三步驟-抽父母血液2-3c. c. 含EDTA紫頭管：若非缺失型，會抽父母血液以『小微星標竿多形性基因標記』偵測是否為『父源或母源單親二體症 UPD(15)』。

PWS/AS 檢驗流程



考量檢驗成本及檢驗效益，目前實驗室是採取步驟式檢驗，避免不必要的檢查。因此，當病患在第一步驟確定為 Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群，若希望進一步確認型別及預測下一胎再發率，配合檢體要求，並請耐心等待，每一步驟都約需『1 個月』方能有結果。請在『第一步驟』確診後，主治醫師與病患討論是否需進行『第二步驟』及『第三步驟』檢驗。

二、Prader-Willi 氏症候群及 Angelman 氏症候群送件單

成大醫院 Prader-Willi Syndrome (>3 months) 檢體送件單

姓名：_____

病例號碼：_____

性別：男 女

出生日：____年__月__日

臨床檢查疑似 Prader-Willi Syndrome 有下列特徵：

- General and infantile cerebral hypotonia
- Infantile feeding problems / failure to thrive
- Excessive weight gain after 12 months old
- facial features (≥ 3 items)
 - dolichocephaly ; narrow face ; almond- shaped eye ;
 - small mouth ; thin upper lips ;
 - down- turned corners of mouth ; bitemporal hollow
- Hypogonadism (male)
 - small penis
 - small testis
 - scrotal hypoplasia
 - cryptorchidism
- Hypogonadism (female)
 - absence or hypoplasia of labia minor
 - absence or hypoplasia of clitoris
- Hypopigmentation: fair (light) skin or hair color compared to family
- Mental retardation in child > 6 y/o
- Developmental delay in child < 6 y/o
- Hyperphagia; obsession with food
- Cytogenetic study:
 - normal visible cytogenetic deletion at 15q11-13
 - abnormal, specify:
- Positive family history
 - If yes, in sibs one of parents cousins

轉介醫師：_____

連絡 TEL：_____ FAX：_____

醫師 E- mail：_____

地址：_____

NCKUH. OBGYN. MCG. SOP. FISH-001-07

新生兒（或出生三個月之內）Prader-Willi Syndrome 臨床表徵評分表

姓名：_____ 病例號碼：_____ 出生日期：_____

- (1) **General cerebral hypotonia**
- (2) **Feeding difficulty**
- (3) **Facial features (3 or more required):**
 dolichocephaly ; narrow face ; almond- shaped eye ;
 small mouth ; thin upper lip ; down- turned corners of mouth ;
 bitemporal hollow
- (4) **Hypogonadism (any of the following):**
Male:
 small penis : penile length _____ cm (正常值 \geq 2.5cm) ,
penile circumference _____ cm
 small testis (睪丸直徑 _____ cm , 參考值 1cm)
 scrotal hypoplasia
 cryptorchidism
Female:
 absence or hypoplasia of labia minor
 absence or hypoplasia of clitoris (陰蒂直徑正常值 2-6 mm)
- (5) **Hypopigmentation:**
fair (light) skin, hair or scalp color compared to family members
- (6) **Decreased fetal movement**
- (7) **Infantile lethargy or weak cry**
- (8) **Tapering fingers or toes**
- (9) **Small fingers or narrow hands with straight ulnar border**

以上 9 項中，只要符合 2 項或 2 項以上，無其他特殊診斷，即可考慮送檢。

轉介醫院地址：

轉介醫師姓名：

連絡電話：

成大醫院 Angelman Syndrome 檢體送件單

姓名：_____

病例號碼：_____

性別：男 女

出生日：____年__月__日

臨床檢查疑似 Angelman Syndrome 有下列特徵：

Microcephaly

Seizure

Severe developmental delay

Mental retardation

Speech impairment

Movement or balanced disorder

() ataxic gait; () limb tremor

Abnormal behavior

() frequent laughter; () hand flapping; () hyperactivity

Characteristic EEG findings

Cytogenetic study:

normal visible cytogenetic deletion at 15q11-13

abnormal, specify:

Positive family history

If yes, in sibs one of parents cousin

送檢醫師：_____

送檢醫院：_____

TEL：_____

FAX：_____

E-mail：_____

地址：_____

附錄 2

『行政院衛生署國民健康局遺傳諮詢服務窗口』網頁

網址：<http://www.bhp-gc.tw/front/bin/home.phtml>

民眾及醫師可藉由『行政院衛生署國民健康局遺傳諮詢服務窗口』網頁查詢遺傳疾病相關訊息及診斷機構。

行政院衛生署國民健康局
遺傳疾病諮詢服務窗口
Web Services for Genetic Disease

線上諮詢 聯絡我們 電子報 網站地圖 首頁

95-96年健康資訊網站評獎優良網站

隨著民眾對遺傳學方面的服務需求日漸增加，為使臨床醫療人員能即時獲取新知，行政院衛生署國民健康局委託台中榮民總醫院遺傳專業團隊，彙整有效資源，規劃此遺傳服務資源平台。期望利用網路國際資訊的多元流通性及便利性，相關知識得以迅速累積，提升遺傳疾病的預防、診斷及醫療成效，並使國內遺傳病友有更完善且正確的照護。

more

最新消息

【本月新增文選】

- 如果家族有遺傳疾病，子女罹病的機率會有多少？
- Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy；PHHI 持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症
- Primary pulmonary hypertension, PPH 原發性肺動脈高血壓

- 2007 彰基國際基因醫學研討會暨 2007 台灣神經學會基因學組年會。時間：1/26-1/27，報名日期：即日起-1/23 止
- 腎上腺腦白質失養症(ALD)照護手冊。
腎上腺腦白質失養症(ALD)乃衛生署公告罕病之一，屬於X性聯隱性遺傳的神經退化疾病；其主要病因係體內超長鏈飽和性脂肪酸代謝異常，沈積在大腦白質及腎上腺皮質，侵蝕腦神經系統的髓鞘質，引起中樞神經遲滯發展退化。
- 龐貝氏症(Pompe Disease)照護手冊。
龐貝氏症(Pompe Disease)乃衛生署公告罕病之一，是一種罕見的先天遺傳代謝疾病，主要是由於患者體內無法正常代謝肝糖所致。
 - 2007 年幼年型糖尿病病友體檢活動
2007-01-05
活動日期：2007, 2/10(星期六)。主辦單位：台中榮總兒童醫學部。
 - 花東地區先天代謝異常疾病病友聯誼會
2006-12-06
活動日期：12/09(六)。主辦單位：花蓮慈濟醫院遺傳諮詢中心。
藉此活動在花東地區推廣先天代謝異常疾病的照護觀念。因此特舉辦『花東地區先天代謝異常疾病病友聯誼會』，以凝聚花東地區病友家庭，協助家長更瞭解疾病及照顧技巧，歡迎您來參與。
 - 全國血友病病友「一天護一生」醫療資訊座談活動
2006-11-07
活動日期：11月25-26日(星期六~ 星期日)地點：阿里山青年活動中心。社團法人台灣省關懷血友病協會主辦

more

會員基本資料管理

會員帳號：

會員密碼：

加入會員 忘記密碼

每月一詞

- 何謂「粒線體遺傳」 Mitochondrial inheritance? 何謂「母系遺傳」 Maternal inheritance?

更多...

健康九九
衛生教育資源網

台灣醫學院
Formosan Medical School

行政院衛生署
國民健康局

推薦叢書

The memory keeper's daughter 不存在的女兒

※ 本網站內容僅供醫護人員交流使用，並無法取代正常醫療流程(就醫→檢驗→診斷→治療)。

附錄 3

行政院衛生署國民健康局認證通過之遺傳諮詢中心

民眾及醫師可藉由『行政院衛生署國民健康局認證通過之遺傳諮詢中心』瞭解遺傳諮詢特別門診就診訊息。

醫院名稱	地址	聯絡電話	聯絡人
台灣大學醫學院 附設醫院	(10843) 台北市常德街1號	02-23123456 # 6708	黃愛珠小姐
台北榮民總醫院	(11217) 台北市北投區石牌路二段201 號	02-28712121 # 3292	陳玲招小姐
馬偕紀念醫院	(10449) 台北市中山區中山北路二段92 號	02-25433535 # 2547 / 2548	林美玲小姐
台中榮民總醫院	(40705) 台中市西屯區台中港路三段 160號	04-23592525 # 5938 / 5917	簡淑小姐
彰化基督教醫院	(50006) 彰化市南校街135號	04-7238595 # 5263	李美慧小姐
中國醫藥大學附 設醫院	(40447) 台中市育德路2號	04-22052121 # 7080	梁郁惠小姐
中山醫學大學附 設醫院	(40201) 台中市南區建國北路一段110 號	04-24739595 # 32337	陳素珍小姐

成功大學醫學院 附設醫院	(70403) 台南市勝利路138號	06-2353535 # 3551	潘慧萍小姐
高雄醫學大學附 設中和紀念醫院	(80756) 高雄市三民區自由一路100號	07-3121101 # 7801 07-3114995	王禎鞠小姐
花蓮慈濟醫院	(97002) 花蓮市中央路三段707號	03-8563092	翁純瑩小姐