

家族性澱粉樣多發性神經病變

陳省先護理師整理 楊智超醫師校閱

前言

家族性澱粉樣多發性神經病變（Familial Amyloidotic Polyneuropathy；FAP）是一種見的染色體顯性遺傳疾病，最早是由葡萄牙學者Andrade於1952年提出。它是因為不正澱粉樣蛋白(amyloid) 堆積而引起的多發性神經病變。

病理機轉

眾所周知，由胺基酸組成的蛋白質是構成人體細胞、組織的主要分子之一，欲正執行其功能，蛋白質必須先形成緊密且獨特的三度空間結構，而胺基酸的序列則蘊藏決定三度空間結構所需之密碼。蛋白質於摺疊過程中，可能會因為溫度變化、PH值或突變，造成錯誤的蛋白質摺疊。所謂澱粉樣蛋白(amyloid) 是一群具有相同特性且不溶的蛋白質的總稱。在早期因為不了解這種蛋白質的特性而將其誤認為澱粉，後來才發這是一種蛋白質的堆積。這種蛋白質呈現” β -sheet” 的結構，具此結構是澱粉樣蛋白共同特性。

澱粉樣蛋白堆積在不同的器官與組織中如血管、心臟、腸胃系統，周邊神經系統會導致不同疾病，統稱為澱粉樣蛋白疾病(amyloidosis)。表一則列出一些澱粉樣蛋白疾和相關的蛋白質。

表一、澱粉樣蛋白疾病與相關的蛋白質

澱粉樣蛋白疾病	蛋白質
阿茲海默氏症Alzheimer's disease	A β (β -amyloid protein)
帕金森氏症 (Parkinson's disease)	α -synuclein
亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's disease)	Huntington
庫賈氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease)	Prion
家族性澱粉樣多發性神經病變 (FAP I)	Transthyretin
Haemodialysis-related amyloidosis	β_2 -microglobulin
Finnish hereditary systemic amyloidosis	Gelsolin

疾病分類

FAP亦是澱粉樣蛋白疾病的一種。起初，因為人種與地域不同，臨床症狀與發病的年齡也有所不同，因而傳統上將FAP以葡萄牙、瑞士、愛荷華州及芬蘭等國家分成四型。然而，歸功於分子生物醫學與基因工程科技的進步，對FAP疾病的診斷與判別便漸為人所知，發現主要引發FAP的突變蛋白包括了Transthyretin (TTR)、Apolipoprotein

二) 。

表二、FAP疾病類型

突變蛋白質	疾病分類	神經病變型態	相關症狀
Transthyretin；TTR	FAP-Ⅰ	感覺運動神經病變	心臟病變
		自主運動神經病變	腎臟病變
	FAP-Ⅱ	腕隧道症候群	心臟病變
	變異型	以心臟病變為主	癲癇
		軟腦膜與蛛膜沈澱	失智
			中樞神經症狀
Apolipoprotein-A1	FAP-Ⅲ	感覺運動神經病變	腎臟病變
			胃及十二指腸潰瘍
Gelsolin1	FAP-Ⅳ	顱神經病變	角膜格狀失養症
			Corneal lattice dystrophy

其中TTR就佔了50-70%。TTR是由四個單元體（monomer）所結合成的四元體（tetramer）。每一個單元體都由127個胺基酸組成，所合成的基因就為TTR，位於18q11.2-q12.1。如果基因發生突變，改變了單元體之間的鍵結，會形成異常的β-sheet二次結構。

TTR是屬於運輸蛋白質（transport protein）的一種，在血液內可以運輸甲狀腺素（thyroxine）且與視網醇結合蛋白（retinol-binding protein）有高度親和力，而retinol-binding protein的功能是負責運輸維他命A。人體內90%以上的TTR是由肝臟製造，然而真正的生理功能尚未完全確知。

目前已經知道有超過100個的突變點與缺陷的TTR基因有關，其中又以葡萄牙家族最常患的Val30Met型最廣為人知。在台灣，則是以Ala97Ser較多，於50歲之後發病，且7-8年會惡化到無法行走。FAP整體發病年齡分佈從20-70歲，平均年齡為30歲左右。

發生率

FAP是一種罕見疾病，依不同的疾病類型與種族，其發生率也有所不同，所以目前尚無確切的統計數字。就類型而言，超過30個國家出現TTR類型的FAP，當中又有超過15個國家是以Val30Met型表現。葡萄牙人TTR類澱粉沉積症的發生率約為1/538，但是歐洲裔與美國人，其發生率則為十萬分之一；心臟型的TTR類澱粉沉積症在非洲人中很常見，其發生率約為1/1000。

遺傳模式

FAP是一種體染色體的顯性遺傳（Autosomal dominant inheritance）疾病，常見的致病基因TTR位於第18對染色體上的18q11.2-q12.1，約有1/3遺傳自父母，2/3為自發性突變。若為異型合子（heterozygous）的患者，下一代罹患FAP的機率是50%，或為同型合子（homozygous）的患者，下一代帶有突變基因的機率是100%。

臨床表徵

依疾病類型分類來看，主要的臨床表徵可分為1）神經系統與2）非神經系統兩大類：

1. 神經系統疾病

a、 感覺運動神經病變（sensorimotor polyneuropathy）：

- i. 四肢麻木疼痛
- ii. 痛覺、冷熱覺
- iii. 異感痛（allodynia）
- iv. 本體感、輕觸覺、振動感覺受損
- v. 運動共濟失調

b、 自主神經病變：

- i. 腹瀉/便秘
- ii. 腹痛
- iii. 嘔吐
- iv. 姿位性低血壓
- v. 暈眩
- vi. 尿滯留
- vii. 大小便失禁
- viii. 勃起困難
- ix. 瞳孔反射異常

自主神經功能異常的症狀很多，無法列舉齊全，若這類症狀無法得到明確診斷，則須考慮是否為FAP。

c、 腕隧道症候群（carpal tunnel syndrome）：

手腕的正中神經受到外來壓迫，造成腕隧道症候群。透過腕隧道減壓手術可以治療症狀，但若病患出現不明原因的復發，則須考慮是否為FAP。

d、 多發性神經病變

e、 顱神經病變（cranial neuropathy）

f、 中樞神經病變：如癲癇、失智症。

2. 非神經系統疾病

a、 腎臟病變：

腎臟病變是FAP的常見併發症，主要表現為蛋白尿、血尿、腎功能衰竭等。若發現上述症狀，應考慮是否為FAP。

展至腎病症候群。

b、心臟病變：

- i. 心律不整
- ii. 心臟肥大
- iii. 鬱血性心衰竭

c、肝臟病變：

TTR蛋白突變的患者更為明顯，可能會有慢性肝炎、肝硬化情形。

d、肌肉病變：

澱粉樣沉積於肌肉，造成肌肉病變。如無其他遺傳性肌肉肌肉病變因素，則須考慮FAP。若沉積在腿部肌肉，病患可能出現無法行走、站立等症狀。

e、全身性體質性症狀（constitutional syndrome）：

體重下降、倦怠感等症狀。

f、眼睛病變：

- i. 玻璃體混濁
- ii. 乾眼症
- iii. 青光眼
- iv. 角膜格狀失養症（corneal lattice dystrophy）。

g、腸胃道系統疾病

自主神經病變引起的腸胃道系統疾病，Apolipoprotine-A1型的FAP也常有消化道潰瘍症狀。

診斷

FAP是一種多重系統的疾病，診斷的確立除了上述臨床表徵的觀察如：周邊神經變、腎臟病變、心臟病變、肝臟病變等症狀，仍須有賴醫師詳細的病史詢問與病理學查，可安排神經電氣生理檢查、心臟超音波、腎臟超音波、血液生化檢驗（利用質譜術檢測血清中是否有TTR蛋白的相關產物）等相關檢驗工具來輔助診斷。透過各科間專科醫師（神經學科，腸胃科、眼科及心臟科等專科醫師）共同合作來確立可信的疾病診斷。

傳統上，要確立診斷是在組織切片上以剛果紅（Congo red）染色，發現細胞間質有紅沈積物，並在偏光鏡下呈現蘋果綠（apple-green）的螢光反應，觀察有無澱粉樣的沉積來協助診斷。然而針對TTR澱粉樣沉積症的患者，可利用TTR基因定序檢測出近99%的病基因。

治療

除了FAP的臨床症狀治療外，外科手術方面，目前皆針對TTR所引起的FAP為主，因為TTR大部分是經由肝臟製造，所以肝臟的移植手術是目前唯一較為有效的治療方

法。但肝臟移植手術所費不貲，且移植後，由於移植肝臟中仍含有少量TTR蛋白，故

如：

1. 年齡限制（小於50歲）
2. 疾病嚴重度（罹病時間小於5年）
3. 多發性神經病變只侷限於下肢或自律神經系統
4. 沒有嚴重心臟或腎臟病變。

故疾病的早期診斷，早期確立治療方針，延緩疾病的進展來改善臨床症狀，才能降低病所帶來的後遺症。

除了手術治療的方式以外，目前國外還研發出第一個口服用藥；tafamidis，每日只需服一次，可以延緩TTR蛋白病變的FAP疾病進展。此藥物可以防止蛋白質的錯誤摺疊，減緩類澱粉蛋白的堆積，並結合且穩定正常的TTR，抑制TTR四元體結構的分解，進而減緩至停止疾病的發展。

根據第三期的臨床試驗結果顯示，tafamidis減緩疾病的發展達60%，維持神經的功能達50-80%，證實tafamidis可以停止神經病變的惡化（以NIS-LL做為評估指標），維持下肢肌肉的力量以及行動、感覺和反射的功能。

除此之外，此研究同時發現，除了病患在疾病上能有所改善之外，tafamidis的服用也可改善病患的營養狀況（以mBMI做為評估指標）以及改善病患的生活品質（以日常生活功能評估、症狀、以及神經功能做為評估指標）。

預後

FAP的預後會因為突變的蛋白質不同而有所不同，主要影響患者的預後及生存力需以判斷器官受損的嚴重度而定。且FAP是一種遺傳性的退化性疾病，尚無根治的辦法，只能利用肝臟移植手術來延緩疾病進展，故預後並不佳。典型的Val30Met多在30歲開始發病，約十年左右病患便會因為神經病變而導致失能，行動困難，需仰賴輪椅長期臥床；而國人常見的Ala97Ser型則多在50歲以後發病，約7-8年便會惡化到無法行動的程度。FAP病患主要的死因大多是心臟病變，包括心衰竭或嚴重心律不整皆有可能因此，對於早期診斷方能早期積極治療，對患者而言才能有效控制病情，延長病人的生命。