

## 第二型瓜胺酸血症新生兒篩檢新知

第二型瓜胺酸血症是一種隱性遺傳的代謝性疾病，其突變基因為 *SLC25A13* 基因，位於第 7 號染色體的長臂（7q21.3）上。致病原因為輔助尿素循環的檸檬素蛋白（citrin）缺損所造成，檸檬素蛋白主要負責將門冬胺酸（Aspartate）從粒線體運送至細胞質，門冬胺酸與尿素循環中的瓜胺酸（citrulline）結合後，經由其他酵素代謝後，將高毒性的血氨（ammonia）代謝出體外。臨床上主要的表現為新生兒膽汁鬱積症、幼兒階段可能出現生長遲滯的情形、成人則容易以反覆高血氨以及肝功能異常來表現。早期診斷能夠及早開始高脂、高蛋白、低醣類的飲食治療，顯著減少併發症出現的機率。

目前第一型與第二型瓜胺酸血症都屬於台大新生兒篩檢中心之常規篩檢項目。在 2018 年 5 月之前，第一型與第二型瓜胺酸血症的檢驗指標都是依據出生後 48 至 72 小時的瓜胺酸數值，第一次結果超出標準值的個案將會要求複檢，兩次檢驗都異常的個案則會安排後續評估與追蹤。然而考量到第二型瓜胺酸血症的疾病特性，若是單以瓜胺酸作為檢定項目，根據各國新生兒篩檢計畫的數據之偽陰性比例普遍偏高，以台大新生兒篩檢中心為例，2011 年至 2018 年 5 月期間總共篩檢了 555,449 個新生兒，其中診斷了 5 個第二型瓜胺酸血症的患者，但是有另外 12 名患者未被新生兒篩檢檢測到異常。這個階段的疾病發生率為每 32,673 個活產中有一名患者（95%信賴區間為 1:52,329 - 1:20,401）。

因此，為了增進篩檢之敏感度，台大新生兒篩檢中心於 2018 年 6 月開始，加入「二階段基因熱點分析」：只要初檢血片瓜胺酸數值異常的個案，除了要求複檢之外，同時也使用初檢血片進行 *SLC25A13* 基因之熱點分析，總共包含了台灣地區 *SLC25A13* 基因最常見的 11 個致病性突變，預期能涵蓋約莫 90% 的突變基因。結果顯示從 2018 年 6 月至 2021 年 9 月，台大新生兒篩檢中心總共篩檢了 198,071 個新生兒，有 1,512 名個案因初檢瓜胺酸數值異常而接受了「二階段基因熱點分析」，其中有 9 名新生兒帶有兩個常見的 *SLC25A13* 致病性突變、進而被診斷為第二型瓜胺酸血症患者；有 59 名新生兒被發現帶有一個常見的 *SLC25A13* 致病性突變，我們安排這些個案接受進一步的 *SLC25A13* 全基因分析，發現其中有兩位同時帶有另一個罕見的 *SLC25A13* 致病性突變、因此被診斷為第二型瓜胺酸血症的患者，其餘 57 位則是無症狀的第二型瓜胺酸血症帶因者。此階段的疾病發生率為每 18,006 個活產中有一名患者（95%信賴區間為 1:32,244 - 1:10,055），此數值顯著高於未使用「二階段基因熱點分析」時期的發生率，證明「二階段基因熱點分析」能夠有效增進第二型瓜胺酸血症的檢測率。

此外，因為基因熱點分析使用的是價格平實、效率極佳的高解析度熔解曲線分析 (high resolution melting analysis; HRM)，所以執行「二階段基因熱點分析」對於新生兒篩檢之成本增加甚微。我們的研究顯示對於第二型瓜胺酸血症，除了使用串聯質譜儀分析之外，在新生兒篩檢策略中加入「二階段基因熱點分析」能有效增加疾病的診斷率，以達到早期發現、早期治療的篩檢目標。同時我們也建議，由於 *SLC25A13* 基因熱點分析所包含的 11 個致病性突變總共涵蓋約莫 90% 的突變，因此帶有一個常見至病性突變的新生兒應接受進一步的 *SLC25A13* 全基因分析，以排除罕見至病性突變之存在。

參考資料：Mol Genet Metab. 2022 Aug;136(4):330-336.