

腎上腺腦白質失養症 (ALD, Adrenoleukodystrophy) 新生兒篩檢

腎上腺腦白質失養症是一種性聯隱性遺傳疾病，導因於 X 染色體長臂上的 *ABCD1* 基因產生致病性變異，造成患者細胞中的過氧化小體 (peroxisome) 功能異常，無法代謝非常長鏈飽和性脂肪酸 (very long-chain fatty acids; VLCFA)，致使其異常堆積在大腦白質和腎上腺皮質，進而侵害中樞神經，造成脫髓鞘性神經炎 (inflammatory demyelination)、妨礙神經傳導、也會導致腎上腺功能異常。*ABCD1* 基因變異個案的臨床症狀相當多變，大致可以分為典型的兒童大腦型 (childhood cerebral form, ALD)，約佔所有男性個案的 35-40%；成年型腎上腺髓鞘神經病變 (adrenomyeloneuropathy; AMN)，影響 80% 的女性個案以及約 40% 的男性；以及腎上腺功能不足 (又稱愛迪生氏病, Addison's disease)，約 80% 的男性個案終其一生都可能出現相關的症狀。治療方面，羅倫佐的油 (Lorenzo's Oil) 雖然能減低患者體內合成 VLCFA，但已被證實無法治癒神經病變，對成年病患也不具療效。目前唯一證實有效的治療為造血幹細胞移植，但不適用於神經症狀明顯的個案。美國剛於 2022 年核准一款基因治療藥物，適用於無法進行幹細胞移植的 ALD 個案。

由於 ALD 個案須於症狀不明顯時進行幹細胞移植治療，因此美國衛生資源和服務局 (Health Resources and Services Administration; HRSA) 所制定的新生兒篩檢建議項目 (Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)，於 2015 年將 ALD 列入其中，及早診斷可能的個案後加以定期追蹤；台灣新生兒篩檢則是在 2016 年將 ALD 增加為自費篩檢項目。篩檢方式為利用新生兒出生後 48 至 72 小時採集的乾燥血片，檢驗 C26:0-LPC 的血中濃度。為增進檢驗準確度、減少偽陽性，台大新生兒篩檢中心使用兩種不同的檢驗方式，如果初檢血片使用第一種方式的篩檢數值異常，則會利用同一張血片進行第二種檢驗方法；而兩種方法的結果都高於標準的個案，會被要求至醫院進行進一步檢查，同時也會利用初檢血片針對 *ABCD1* 基因進行次世代基因定序，尋找可能的致病性突變。

自 2016 年起，本中心總共篩檢了 320,528 個新生兒，其中有 12 名男性、10 名女性被確定帶有 *ABCD1* 基因的致病性變異，ALD 在台灣人的發生率估計為每 13,825 個活產男性 (95% 信賴區間為 7,914 – 26,755) 有一名患者。此外，由於 Zellweger 氏症候群 (Zellweger Syndrome) 同樣會影響非常長鏈脂肪酸的代謝，使得 C26:0-LPC 上升，因此在這段期間，亦有 3 名 Zellweger 氏症候群的個案藉由新生兒篩檢被診斷。截至目前為止，尚未於台灣人身上發現 *ABCD1* 基因的常見熱點變異，而個案的預後以及臨床表現也有待未來長時間的觀察與研究。

ABCD1 基因有變異的個案經診斷後，建議於小兒遺傳代謝門診接受規律的追蹤。因造血幹細胞移植只適用於臨床症狀輕微的個案，一旦出現明顯的神經學症狀，即使接受造血幹細胞移植，也無法修復已受損的神經。因此，需要定期於門診追蹤腦部核磁共振、以及各項生化檢查，目標是在神經學症狀出現之前先偵測到腦部影像學上的變化，以把握造血幹細胞移植的黃金時機，此外也能即時檢測出腎上腺功能不全的徵兆、及早開始藥物的補充治療並減少併發症的出現。

參考資料: Chen, H. A., Hsu, R. H., Chen, P. W., Lee, N. C., Chiu, P. C., Hwu, W. L., & Chien, Y. H. (2022). High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 32, 100902.