

龐貝氏症簡介

台大醫院神經部楊智超醫師

龐貝氏症(Pompe Disease)的命名源自荷蘭的 J.C. Pompe 醫師，他在觀察患有嚴重肌肉無力和明顯心臟肥大症狀的嬰兒時，發現心肌以及骨骼肌肉內含有大量的肝醣，他首度在 1932 年敘述此疾病¹。

龐貝氏症又名為又稱為酸性麥芽糖酵素缺乏症（acid maltase deficiency，AMD），肝醣儲積症第二型。龐貝氏症患者為一種自體隱性遺傳疾病，在溶小體中缺少負責分解多餘肝醣的酵素「酸性 α -葡萄糖苷酶（acid alpha-glucosidase，GAA）」，導致肝醣不斷堆積而傷害肌肉的功能，使病患出現漸進性的肌肉無力和呼吸困難。當肌肉的功能受損後，便會以纖維組織取代受損的肌肉纖維，也導致其他器官的病變與功能喪失²。龐貝氏症除了是屬於代謝性肌肉疾病（metabolic muscle disease）外，亦屬於溶小體儲積症（lysosomal storage disease，LSD）的一種。

龐貝氏症病因及發生率

龐貝氏症是因第 17 對染色體上 GAA 基因缺陷，此基因負責在溶小體（Lysosome）內製造酸性 α -葡萄糖苷酶（acid alpha-glucosidase; GAA）。龐貝氏症患者的體內，不是完全缺乏 GAA 酵素就是活性不足，溶小體存在於每一個細胞內，具有分解多餘肝醣的功能。罹患龐貝氏症的病患會囤積過多的肝醣在溶小體，過多的肝醣會滲漏出溶小體外，並開始對周圍肌肉細胞造成更大的損害，使病患出現漸進性的肌肉無力和呼吸困難。目前已發現有超過有 250 個基因變異點位於 GAA³，而依種族的不同有特定的變異位置；例如在西方人常見的變異位置為 c. -32-13T>G，非洲人常見的變異位置為 p. R854X，而台灣最常見的位置則是 p. D645E(IOPD, Infantile onset Pompe Disease)及 p. W746C (LOPD, late onset Pompe Disease)。而從體外細胞培養結果發現 GAA 活性高低與表現型 (Phenotype)以及疾病嚴重度有關聯⁴。

據估計，全球約有 5,000 到 10,000 人罹患龐貝氏症。和其他許多罕見疾病一樣，目前仍無法有效地確知實際的病人數。根據荷蘭以及紐約所作之研究，估計全球每 40,000 個新生兒中就有一位罹患龐貝氏症⁵。依據台灣新生兒篩檢計畫結果推測新生兒龐貝氏症發生率約 1/35,000⁶。

龐貝氏症的分類

龐貝氏症依照發病時間點可分為嬰兒型龐貝氏症(Infantile onset Pompe Disease; IOPD) 以及晚發型龐貝氏症 (Late onset Pompe Disease; LOPD)⁷

嬰兒型龐貝氏症

嬰兒型龐貝氏症的 GAA 活性通常<1%，在出生後開始產生症狀，且若無治療會危及生命，影響全身的主要器官以及有全身性症狀，例如：心臟肥大/心臟衰竭、心律不整；在肌肉方面會有嚴重肌肉萎縮，且因為肌肉失去張力而引起的趴趴熊症(floppiness)、雙腿成蛙型、肌肉發育無法符合正常成長速度；呼吸道部分會有呼吸困難、反覆呼吸道感染以及呼吸衰竭症狀；消化系統部分會有吸吮或吞嚥困難、舌頭肥大、肝臟肥大等症狀。

過去研究發現，當嬰幼兒被診斷為龐貝症後，約 1-2 個月病情就急速惡化到需要使用呼吸器維持呼吸，甚至死亡，大部分的早發型龐貝氏症的嬰幼兒平均存活 8.7 個月⁸。

晚發型龐貝氏症

晚發型龐貝氏症因其保有部分 GAA 活性，疾病的惡化速度較嬰兒型緩慢，可能發生於孩童時期或成年，且症狀與嚴重程度也因人而異。此型患者最主要的症狀逐漸肌肉無力，特別是軀幹和下肢、上下樓梯困難、走路時臀部歪斜或是步態蹣跚。此外還可能有吞嚥困難、脊椎側彎及下背疼痛⁹。其表現與其它的肌肉失養症非常類似，但呼吸機能低下的症狀常較早出現，甚至有些患者以呼吸症狀為初始表現，會有白天嗜睡、早晨性頭痛、呼吸困難、反覆呼吸道感染等情形。台灣的晚發型龐貝氏症患者其平均發病時間較早且進展到呼吸衰竭的時程也較快¹⁰。

龐貝氏症之診斷

如何正確診斷龐貝氏症是一項挑戰，因為這個疾病的許多症狀和其他疾病相似，症狀可能緩慢出現且不一定同時發生。嬰兒型龐貝氏症較容易診斷，因為疾病惡化的速度快且明顯。

對於較年長的病患，龐貝氏症的許多症狀與很多常見的疾病相似，而且不是同時出現，這些種種的挑戰，使得獲得正確診斷的道路十分曲折。此外，許多臨床醫師未見過龐貝氏症的病患。基於這些原因，在開始考慮患者可能為龐貝氏症之前，常常需要先排除其他的病因，常見的誤診包括有肢帶型或是杜顯氏肌肉失養症（limb-girdle or Duchenne muscular dystrophy）與多發性肌炎（一種發炎性肌肉病變）。

當察覺臨床上的症狀，開始診斷的第一步常常是抽血檢查，包括肌酸激酶（creatine kinase）的濃度。目前最常使用的診斷方法是酵素分析法，這項生化試驗檢驗可透過不同的檢體執行，例如：血片、淋巴球細胞(血液)、經培養之皮膚纖維母細胞以及肌肉等檢體去檢驗 GAA 酵素的活性。若發現 GAA 酵素活性低於正常值或沒有活性，可疑似為龐貝氏症，如有酵素活性缺乏的現象，需進一步做突變 α -glucosidase (GAA) 基因檢驗。

如何治療龐貝氏症

以往只能以支持性治療來治療龐貝氏症，目前已有透過基因工程方式製造的 GAA

酵素 Myozyme (Alglucosidase alfa)，每月 2 次定期注射酵素 (20mg/kg IV Q2W)，台灣已在 2005 年核可列為罕見疾病用藥並獲得健保給付，歐盟醫藥品管理局 (EMA) 以及美國食品藥物檢驗局 (FDA) 也於 2006 年核准此藥上市。

嬰兒型龐貝氏症

在一為期一年，納入 18 位至少六個月大的嬰兒使用 Alglucosidase alfa 的第 II/III 期臨床試驗中，發現嬰兒型龐貝氏症患者經由酵素補充療法，可有效延長性命，其中 6 位嬰兒參加延續性試驗持續追蹤至 3 年，皆存活超過 36 個月，但是大部分嬰兒的運動及呼吸功能無法恢復正常¹¹。另一個臨床試驗納入 21 位年齡 3-43 個月嬰幼兒且有心臟肥大的族群 (abnormal left ventricular mass index)，研究發現 15 位嬰幼兒存活兩年，其中 7 位可不使用呼吸器維持呼吸，上述研究結果建議若可在肌肉損害之前，早期診斷治療，將可能會有更佳的療效¹²。

台灣新生兒篩檢計畫

在過去研究中已有許多文獻證實早期治療的好處，但較少研究於新生兒發生嚴重症狀開始之前的診斷篩檢。臺大醫院於 2005 年至 2007 年執行一項龐貝氏症新生兒篩檢計畫，篩檢 20 萬 6 千位新生兒，透過血液檢測 GAA 活性，共篩檢出 6 名新生兒為龐貝氏症陽性但尚無觀察到臨床症狀；其中 5 名為典型嬰兒型龐貝氏症患者 (心室肥大症狀)，這 6 位新生兒於出生後 7~33 天確定診斷，並於診斷後 1 天-7 天內開始給予 Alglucosidase alfa 治療，這些患者在治療前皆有心臟肥大的現象，治療後約 4-6 個月心臟即有顯著變小。治療的新生兒在觀察期間 (14-33 個月) 皆存活且不需使用呼吸器維持呼吸，並且能維持正常的生長曲線。此計畫發表之結論也認為龐貝氏症早期診斷治療之重要性，並證實可透過新生兒篩檢早期診斷出嬰兒型龐貝氏症⁶，台灣自 2005 年開始執行新生兒篩檢計畫，統計至 2011 年底已篩檢超過 470,000 新生兒，有 9 位新生兒在出生一個月內即開始使用酵素補充療法 (ERT)⁴。

晚發型龐貝氏症

晚發型龐貝氏症

LOTS 研究 (The Late-Onset Treatment Study) 為一個、隨機分配、雙盲、安慰劑控制組、多中心研究 Myozyme® (alglucosidase alfa) 於晚發型龐貝氏症之臨床試驗，90 位 8 歲以上兒童以及成年人參與為期 78 周之研究。與安慰劑組相較，使用 alglucosidase alfa 組的受試者可顯著改善 6 分鐘走路測試之距離以及改善肺功能 (forced vital capacity, FVC)¹³。

其他支持性療法

飲食療法

由於進食困難，許多病患不容易維持正常的體重，飲食中需補充高蛋白、低碳水

化食飲食。然而飲食療法並不會產生一致的結果，1997 年的研究發現，使用高蛋白飲食，只有 25% 的龐貝氏症病患其呼吸或骨骼肌肉功能有改善。無法維持正常體重的病患可能還需要以餵食管餵食，以確認有吸收到每日所需之熱量；同時也適用於呼吸困難、無法正常吞嚥、或是使用呼吸器之病患。

呼吸療法 許多龐貝氏症會有呼吸困難、呼吸衰竭的症狀，呼吸療法為治療中重要的一環。龐貝氏症的病患為了減輕呼吸的工作量，或在呼吸衰竭的緊急狀況下，需使用呼吸器。而依照病患症狀的不同，可選擇不同功能之呼吸器治療，例如：非侵入性呼吸器---持續正壓呼吸器 [Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)]、雙正壓呼吸器 [Bi-level Positive Airway Pressure (Bi-PAP)] 以及侵入性呼吸器。

物理治療/職能治療

物理治療可改善平衡、姿勢及肌肉張力，而治療的方式包括運動、按摩、健身器材或輔助器材的使用，例如：足部固定器或是輪椅等。職能治療可幫助肌肉萎縮之病患學習完成每日例行工作之新技巧，透過一些特定運動已達到維持力量和靈活度，並利用輔助器材將每日例行工作變得更容易達成。

預防感染 預防感染是照護龐貝氏症患者很重要的一部份。大部分的病患都有某種程度的呼吸機能不足，患者也較容易肺部感染。因此，任何感染都必須在它惡化到危急程度前，即刻接受治療。一旦感染開始惡化，除了控制症狀外，常常需要呼吸輔助，以協助病患減緩在此期間可能造成的肺功能傷害。

龐貝氏症雖為罕見疾病，其症狀相當常見且容易與其他肌肉疾病混淆，特別是晚發型龐貝氏症，其發作時間以及症狀更是因人而異。但若能早期正確診斷，接受酵素補充療法以及支持性治療，龐貝氏症並非無藥可治的疾病！因此，未來如何提升早期診斷率，將為治療龐貝氏症最重要的課題。

Reference

1. Pompe J-C. Over idiopatische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneeskd 1932;76:304. (In Dutch).
2. Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-420.
3. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H, Pomponio R, Van der Ploeg A, Halley D, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 60 novel

GAA sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutat* 2012; 33:1161e5.

4. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe Disease: Early Diagnosis and Early Treatment Make a Difference. *Pediatrics and Neonatology* (2013) 54, 219-227
5. Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. 1998. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*, 79:69–72.
6. Chien YH ,et al. Pompe Disease in Infants: Improving the Prognosis by Newborn Screening and Early Treatment. *Pediatrics* 2009;124:e1116–e1125
7. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha glucosidase (acid maltase) deficiency. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001, p 3389–420.
8. Chien YH, Hwu WL. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy* 2007;1(3) 195–201
9. M. Hagemans, L. Winkel, P. Van Doorn, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients, *Brain* 128 (2005) 671–677.
10. Yang CC, Chien YH, Lee NC, et al. Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011 Nov;104(3):284-8.
11. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid alpha glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68(2): 99 –109
12. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*.2009;11(3):210 –219
13. van der Ploeg AT, et al., A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1396-1406.