



原發性肉鹼缺乏症 (Primary Carnitine Deficiency)

高雄榮總遺傳諮詢中心 邱寶琴醫師

前言

1990年美國杜克大學陳垣崇教授團隊，首先提出Tandem Mass串聯質譜儀在新生兒篩檢的應用，可以同時檢測多種胺基酸及脂肪酸代謝產物，可以偵測出胺基酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、及有基酸血症等大類疾病，且已經有二十幾種疾病被報告可以用這種方法診斷出來。台灣的三家篩檢中心亦在2001年同步展開此項新生兒篩檢，而國建署亦在2006年新增其中六項，合併為11項新生兒篩檢補助項目，但並未包含原發性肉鹼缺乏症。

原發性肉鹼缺乏症曾經因為造成嬰兒猝死，在香港，起訴母親為殺人嫌疑犯，而美國的案例，甚至母親被判終身監禁，直至在獄中產下第二胎，證實為原發性肉鹼缺乏症，才推翻冤獄。

依據台大簡醫師2013年在JIMD所發表，台大篩檢中心從2003年一月 - 2012年十二月，共10年期間，篩檢790,569位新生兒，發現22位

為原發性肉鹼缺乏症，發生率為 1 / 35,935新生兒，或是 2.78 / 100,000新生兒，亦是脂肪酸代謝異常中最常見的一種疾病。同時在此篩檢中，意外發現另有12位新生兒的母親是原發性肉鹼缺乏症，而非新生兒本身。在這醫病關係緊張的今日，尤其婦兒科醫師，對此疾病更加需要認識，此病為嬰兒猝死症的重要原因之一，因此每位新生兒出院前，必須完成新生兒篩檢，以確保新生兒的基本健康。

病理學

原發性肉鹼缺乏症，是一種罕見的體染色體隱性遺傳病，因脂醯肉鹼轉位酶（簡稱肉鹼）基因突變而引起，脂肪酸 β -氧化 (β -Oxidation)的過程是在粒線體中進行，而肉鹼(carnitine)則負責將脂肪酸送進入粒線體去進行氧化，這個過程牽涉到好幾個步驟，包括carnitine的腸胃道吸收及運送(由carnitine transport



負責)；carnitine和脂肪酸結合(負責酵素：Carnitine palmitoyl transferase 1, CPT 1)；結合型的脂肪酸進入粒線體(負責酵素：Translocase)；以及carnitine和脂肪酸分離(負責酵素：Carnitine palmitoyl transferase 2, CPT 2)，以讓脂肪酸去進行氧化。當其中的任一個酵素缺乏時，都會影響到脂肪酸的氧化。當身體燃燒脂肪產生能量時，脂肪酸積聚細胞內，無法正常運送；因此沒有足夠的脂肪酸進行 β -氧化作用與產生能量，也無法提供足夠的酮體供腦部使用。主要為造成心肌、中樞神經系統及肌肉骨骼等系統的病變，嚴重者會導致猝死。

原發性肉鹼缺乏症患者由於5q31.1位置上的SLC22A5(Solute Carrier Family 22, Member 5)基因缺陷，造成患者缺乏細胞膜上的肉鹼運輸裝置OCTN2(Sodium-independent carnitine transporter)，導致肉鹼由尿中流失，造成體內肉鹼缺乏。

發生率

台灣為1 / 35,935新生兒，日本的發生率約為1/40,000，在澳洲則約為1/37,000~100,000，帶因率約1%，研究發現，東南亞

沿海，如：香港、澳門等地，突變可能具有「方舟效應(Founder Effect)」，導致此症在南中國地區居民的發生率較其他地區為高。

遺傳模式

為體染色體隱性遺傳，父母是此症帶因者，表示各帶一條有缺陷基因的染色體，因另一條染色體上的基因表現正常，所以不會發病，但下一代不分男女，每一胎有25%的機率為患者，50%的機率是跟父母一樣的帶因者，25%的機率正常。

臨床症狀

主要造成心肌、中樞神經系統及肌肉骨骼三方面的症狀。嬰兒期多以低酮體性低血糖的腦神經病變，而出現昏睡、意識混亂，甚至是昏迷猝死的情形發生，若未能及時的給予肉鹼補充，而出現反覆性的腦神經病變，可能導致患童出現發展遲緩及中樞神經功能失常的情形。此外，長期低酮體性低血糖的症狀，易進而造成肝腫大、肝臟脂肪變性(Steatosis)、肝功能指數上升及高血氨症，患童四歲後最常出現的症狀在心臟方面，心臟肥大等心肌病變，並進展成心衰竭，至成人期，則症狀較輕微以肌肉方面為主，常出現虛弱、肌肉低張力及肌肉無力的情形。



診斷

Tandem Mass串聯質譜儀的新生兒篩檢，可以早期檢測出患者，以早期提供治療，預防腦部及心臟等器官發生病變。在實驗室檢驗項目上，可檢驗患者血液及尿液中的肉鹼濃度、血氨、血糖、尿酮、肝功能、電解質、尿酸、CK（肌肝酸）值、乳酸及凝血功能等數值。並可經心臟超音波、X光等影像學檢查，以了解是否發生心臟肥大的情形

在疾病確診上，可以抽血進行缺陷基因的檢測。

治療

口服補充肉鹼，並避免飢餓及禁食的情形發生，以防症狀的惡化。當急性發作，而出現低酮性低血糖的腦神經病變時，則應先給予患者葡萄糖靜脈輸液；若已確認為此症患者，則可經由靜脈補充肉鹼，以提升組織內的肉鹼含量，將有利於粒線體內的脂肪酸運輸及代謝。

需注意的是，肉鹼的補充千萬不可一日停藥，以免因為中斷肉鹼的補充而導致心律不整，甚至將有致命的危機，而導致猝死的遺憾發生。

預後

患者需要終身服用肉鹼治療，不需要採用特殊飲食，但需避免飢餓及禁食的情形發生；若未損害腦中樞及發展的情形，通常患者的預後極佳，學習表現將不會比一般的孩子差。

參考文獻

- 1.Niu DM, Chien YH, Chiang CC et al (2010) Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 33(Suppl 2):S295–S305
- 2.Yin-Hsiu Chien • Ni-Chung Lee, Wuh-Liang Hwu et (2013) Fatty Acid Oxidation Disorders in a Chinese Population in Taiwan• *JIMD* 165-172
- 3.Lijun Fu, MD, Meirong Huang, MD, and Shubao Chen, MD (2013) Primary Carnitine Deficiency and Cardiomyopathy *Korean Circulation Journal* 2013;43:785-792
- 4.Pilar L Magoulas¹ and Ayman W El-Hattab² (2012)Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis,and management *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:68
- 5.罕見疾病一點通
- 6.罕見疾病基金會