



家族性類澱粉多發性神經病變(Familial amyloid polyneuropathy)

神經部 薛學文醫師、趙啟超醫師

一、什麼是類澱粉蛋白(Amyloid protein)？

蛋白質是身體內非常重要的物質，而若其功能出現問題，不論是失去功能或是產生毒性，皆會產生不同的疾病。而其中類澱粉沉積症(Amyloidosis)也許可以說是最多或是最知名的類型。類澱粉蛋白(Amyloid protein)的名稱是來自於碘染色技術(Iodine staining)，而曾被誤以為它是一種澱粉(Amylum)，而後來才發現它其實是一群結構類似的蛋白質，但因為這共同的結構(即「 β -sheet」)可以跟碘反應而呈色，因此稱為「類-澱粉-蛋白」¹。

二、什麼是家族性類澱粉多發性神經病變(familial amyloid polyneuropathy)？

現今有至少 30 種蛋白質符合類澱粉蛋白的診斷標準，其中有五種會影響周邊神經(AmTTR, AApoA, AGel, AL, APrP)²。而其中若是因為基因突變遺傳造成一整個家族都有神經病變的，我們就稱為家族性類澱粉多發性神經病變(Familial amyloid polyneuropathy, FAP)，而其中包含了三種類澱粉蛋白：轉運蛋白(Transthyretin, TTR), Apolipoprotein A1, gelsolin。其中 TTR 是裡面最常見的，也是台灣最常見的類型，所以接下來所討論的 FAP 皆是 TTR 相關的類澱粉神經病變。TTR-FAP 是在在 1952 年由葡萄牙醫師 Corinho Andrade 所發現並描述其臨床表現³，其後在世界各地陸續都有人發現並描述此類疾病。

三、病理機轉

轉運蛋白的名稱來自於它的功能，它可以在血液中運輸甲狀腺素(thyroxine)及視網醇結合蛋白(retinol-binding protein)。而轉運蛋白在體內是由肝細胞與位於脈絡叢(choroid plexus)之腦室壁細胞(ependymal cell)所分泌^{4,5}。其蛋白質結構為一個四元體(tetramer)，由四個單元體(monomer)所組成，

每一個單元體都由127個胺基酸組成，轉運蛋白的位於18q11.2-q12.1。如果基因發生突變，改變了單元體胺基酸的序列，會造成四元體的結構不穩定，解構成為單元體，而這些突變的單元體會進一步形成異常的 β -sheet二次結構，形成不可溶的類澱粉蛋白原纖維(Amyloid fibril)堆積在體內⁶。而進一步這些類澱粉蛋白原纖維如何造成神經的損傷的真正機轉則還不是很清楚。而FAP的基因變異型在世界上最常見的是Val30Met，但在台灣卻是Ala97Ser⁷⁻⁹。

四、臨床症狀

周邊神經可以其功能，概分為運動神經、感覺神經及自主神經。而其中感覺神經又以是否有髓鞘包覆及髓鞘包覆的厚度分為大纖維感覺神經與小纖維神經。而類粉神經病變是一全面性的週邊神經病變(pan-modality或是global neuropathy)，影響運動、感覺(大纖維與小纖維)與自主神經。而其症狀又因所影響的神經不同會產生不同的症狀⁹⁻¹¹：

- (1)運動神經：通常遵循末稍神經病變的表現(length-dependent neuropathy)，由肢體末端肌肉無力開始往近端惡化(腳趾、足部、手指)，兩側對稱發生，到了疾病後期，有些患者會有近端肌肉無力，造成起身困難。
- (2)大纖維感覺神經病變：本體感覺的消失所造成的症狀是感覺型共濟失調(sensory ataxia)，導致步態不穩。
- (3)小纖維感覺神經病變：包括正性症狀(positive symptom)，如神經痛與負性症狀(negative symptom)，如溫、熱、痛感覺喪失，甚至因感覺喪失造成皮膚受傷(painless injury)，如燙傷等。
- (4)自主神經症狀：最容易出現的是姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿障礙、性功能缺失等，依據各個系統(心血管、消化、泌尿生殖、排汗、分泌、視覺系統)之自主神經受犯而出現不同的自主神經症狀。

在上述各種症狀中，有相當高比例之患者以神經痛與自主神經症狀為初始症狀，運動系統障礙數月或數年後才出現，特別是部分病人以自主神經症狀為初始表現，數年後才出現感覺及運動神經病變之症狀。這是目前造成早期診治之困難，因為神經再生之治療目前仍有困難，如何早期診治，並減緩疾病惡化，是比較可行的策略。

根據以前在台大醫院的19位Ala97Ser類澱粉神經病變病人的系列研究⁷，顯示Ala97Ser病患以男性居多(男：女=16:3)，發病年齡為59.5+5.7歲(範圍

48~68)，初始症狀以感覺神經症狀為主，於病程中會陸續出現運動症狀及自主神經障礙。感覺神經症狀通常同時有大纖維神經與小纖維神經症狀，約百分之六十病人有神經痛⁷。

五、診斷

要確立類澱粉蛋白的診斷，是在組織切片上以剛果紅 (Congo red) 染色，發現有細胞外的紅色沈積物，並在偏光顯微鏡下呈現蘋果綠 (apple-green) 的螢光反應，來確認有類澱粉蛋白的沉積，之後進一步去分析為何種類澱粉蛋白 (圖 1)。然而針對TTR類澱粉沉積症的患者，可利用TTR基因定序檢測出近99%的致病基因，而在台灣因為Ala97Ser是一個熱點突變(hot spot mutation)，所以台大醫院有設計了一個限制性片段長度多態性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)，可以針對這一突變位點作快速篩檢，若不存在這一突變點，再作全基因定序⁷。

六、治療

類澱粉神經病變的治療可以概分為兩個方面：(1)減少類澱粉沉積造成的持續傷害及讓神經復原再生 (2)症狀緩解治療。而其中神經復原再生是所有神經退化疾病的目標，而目前並沒有解決之道，所以以下並不討論這個部份。

(1)減少類澱粉沉積造成的持續傷害：

根據前述的病理機轉，我們可以將相關的治療方式為兩類：(a)避免突變型轉運蛋白的產生 (b)減少突變型轉運蛋白形成類澱粉。轉運蛋白主要是由肝臟所產生，所以最直接的避免突變型轉運蛋白產生的方式，就是肝臟移植¹²。這一治療方法在盛行率高的國家，如瑞典、葡萄牙與日本，是廣接受的治療，其效果則變異頗大，有些報告可以阻止疾病進行，有些病人則持續惡化，主要的因素與移植時間有關，神經傷害愈少，效果愈好^{13,14}。而現在也有小分子核糖核酸(microRNA, miRNA)的臨床試驗正在進行中，其原理是希望藉由小分子核糖核酸的調節基因表現的特性，減少突變型轉運蛋白的產生¹⁵。

而另一治療方式則是阻止突變型轉運蛋白形成不可溶的類澱粉。因此以小分子藥物tafamidis及diflunisal則可以穩定四合體轉運蛋白，減少單元體的形成，進而減少類澱粉蛋白的沉積^{16,17}。

(2) 症狀緩解治療

雖然現在對於病因與神經退化尚無有效之治療，但是對於病人還是可以藥物緩解其症狀，改善生活品質。而臨床上可以藥物治療之症狀包括(1)神經痛 (2)自主神經症狀 (姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿困難等)。對於神經痛的治療，可以遵循神經痛的治療原則，包括抗憂鬱藥與抗癲癇藥物^{18,19}。而自主神經症狀則根據其症狀給予相對應的藥物治療或是物理治療。而病人若症狀進展嚴重至長期臥床，則需預防褥瘡。而同時給予情緒支持是很重要的原則。

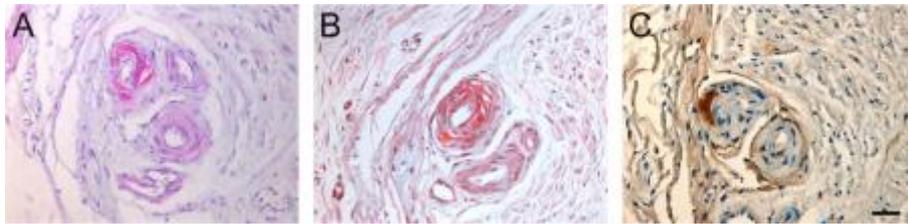


圖1：轉運蛋白類澱粉沉積在神經組織上。

- (A) 蘇木素-伊紅染色顯示類澱粉蛋白在血管附近呈現為嗜酸性聚集體。
- (B) 剛果紅染色顯示類澱粉蛋白在血管壁周圍呈紅色沉積。
- (C) 轉運蛋白抗血清免易染色顯示血管壁中的類澱粉沉積含有轉運蛋白聚集體。

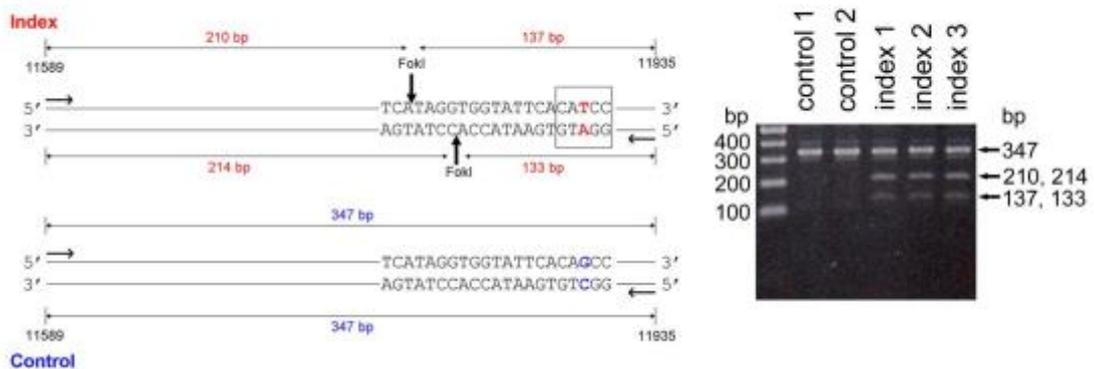


圖2：以限制性片段長度多態性診斷轉運蛋白類澱粉多發性神經病變的示意圖。正常基因轉運蛋白不包含限制酶FokI切割位點，所以只會產生單個347-bp片段。

A97S突變的轉運蛋白類澱粉多發性神經病變患者因基因突變產生了限制酶FokI可辨識的切割位點（箭頭），並產生兩個限制性片段：一個在約210bp，另一個在約130bp。右圖所示為凝膠電泳後的表現。正常人僅包含一個347bp的條帶，而A97S突變的轉運蛋白類澱粉多發性神經病變患者則具有對應於的兩個附加條帶。

參考文獻：

1. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2013;39:323-45.
2. Juan M Bilbao RES. *Biopsy Diagnosis of Peripheral Neuropathy* 2015.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain : a journal of neurology* 1952;75:408-27.
4. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle & nerve* 2007;36:411-23.
5. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *The FEBS journal* 2007;274:1637-50.
6. Cendron L, Trovato A, Seno F, et al. Amyloidogenic Potential of Transthyretin Variants: INSIGHTS FROM STRUCTURAL AND COMPUTATIONAL ANALYSES. *The Journal of Biological Chemistry* 2009;284:25832-41.
7. Hsieh ST. Amyloid neuropathy with transthyretin mutations: overview and unique Ala97Ser in Taiwan. *Acta neurologica Taiwanica* 2011;20:155-60.
8. Liu YT, Lee YC, Yang CC, Chen ML, Lin KP. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression. *Journal of the neurological sciences* 2008;267:91-9.
9. Yang NC, Lee MJ, Chao CC, et al. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. *Neurology* 2010;75:532-8.
10. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle & nerve* 2009;40:363-70.
11. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and

autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clinic proceedings* 2008;83:1226-30.

12. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2009;15:1229-35.
13. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 (Pt 7):1495-504.
14. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7:2597-604.
15. Olsson M, Norgren N, Obayashi K, et al. A possible role for miRNA silencing in disease phenotype variation in Swedish transthyretin V30M carriers. *BMC Medical Genetics* 2010;11:130.
16. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;310:2658-67.
17. Scott LJ. Tafamidis: a review of its use in familial amyloid polyneuropathy. *Drugs* 2014;74:1371-8.
18. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology* 2010;17:1113-e88.
19. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *The American journal of medicine* 2009;122:S22-32.