

黏多醣症的遺傳諮詢

張雅惠^{1,2}、林翔宇^{1,2,3}、莊志光^{1,3}、李忠霖^{1,2}、羅允廷^{1,3}、塗如意^{1,3}、林炫沛^{1,2,3}

¹馬偕紀念醫院罕見疾病中心，台北，台灣

²馬偕兒童醫院兒童遺傳學科，台北，台灣

³馬偕紀念醫院醫學研究部，台北，台灣

摘要

黏多醣症之全名為黏多醣儲積症，是一種罕見的遺傳性代謝疾病，因為基因缺陷而導致細胞內溶小體的黏多醣分解酵素功能缺損，造成黏多醣無法代謝而堆積在細胞內，傷害身體的組織與器官，進而影響病患的健康與生長發育，甚至智能發展。不同的酵素缺乏，會導致不同的臨床症狀，所以黏多醣症在臨床上可分為七大類型，並可再細分成 11 種亞型，是一個相當複雜的多重器官系統疾病，需要跨科別的診治。病患在確診後，若未能接受專業的整合治療與完整的遺傳諮詢，可能造成病患、帶因者及其家庭成員極大的身心衝擊，家族中這樣的疾病亦可能再度發生，對於原本就已失衡的家庭功能來說，無異是雪上加霜。因此，臨床醫療團隊除了提供專業的診療服務外，給予個案與家屬完整的遺傳資訊，協助病友與其家人面對特殊疾病的挑戰，亦是黏多醣症臨床工作中十分重要的項目之一，如此複雜的狀況便需要遺傳諮詢的協助。黏多醣症的遺傳諮詢即是處理遺傳性黏多醣症會發生或可能會發生之病情的溝通過程，在此過程中對病人或家人提供疾病診斷、遺傳方式、可能的病程和可能的治療選擇等有關資訊，以及在特定親屬再發疾病之風險和面對再發風險時的取捨，並且提供必要的社會、心理服務協助。

(生物醫學 2021; 14 (4) : 240-248)

關鍵字：黏多醣儲積症 (Mucopolysaccharidoses)、遺傳諮詢 (Genetic Counseling)、新生兒篩檢 (Newborn Screening)、高危險篩檢 (High Risk Screening)、致病性變異 (Pathogenic Variant)、良性變異 (Benign Variant)

黏多醣症的發生率與遺傳模式

黏多醣症屬於罕見疾病，其發生率因區域與種族而有所不同。在台灣地區的發生率約為五萬分之一。台灣最常見的黏多醣症為第二型，之後依序為第三、四、一、六、七型，目前尚無第九型的病例報告。

黏多醣症大多數為體染色體隱性遺傳疾病，唯一的例外是黏多醣症第二型，為 X 染色體性聯遺傳模式。體染色體隱性遺傳模式，乃為從父母雙親各得到一條帶有缺陷基因的染色體，不分男女罹病機率皆為 25%；若僅帶有

通訊作者：林炫沛

電話：886-2-2543-3535

傳真：886-2-2523-2448

地址：10449 台北市中山區中山北路二段 92 號

E-mail：4535lin@gmail.com

2021 年 10 月 3 日來稿；2021 年 10 月 25 日修改；2021 年 11 月 15 日同意刊登

一條缺陷基因的染色體，則可能不會發病，通常稱之為帶因者 (Carrier)，不分男女帶因機率為 50%。(表一)

表一、黏多醣症之遺傳模式

遺傳模式	黏多醣症分型
體染色體隱性遺傳	黏多醣症第一、三、四、六、七、九型
X 染色體隱性遺傳	黏多醣症第二型

黏多醣症第二型為 X 染色體性聯遺傳模式，若在父親為病患的情況下，女孩皆會成為帶因者，兒子則不會罹病；而較常見的情況是母親為隱性帶因者 (一條 X 染色體正常，另一條 X 染色體則帶有基因缺陷)，若生兒子則有 50% 的機會會遺傳到帶有基因缺陷的 X 染色體 (半合子異常, Hemizygote)，成為黏多醣症病患，生女兒則各有 50% 的機會為正常或帶有相同的基因缺陷 (Carrier)；另一種狀況則是由新產生的基因變異所導致，病人為家族中唯一的罹病者，其再發率很低。

黏多醣症的診斷方式

黏多醣症的診斷方式目前大致可以分成：

新生兒篩檢 (Newborn Screening)

透過新生兒乾血片酵素篩檢方式 (Dried blood spot testing)，全國三家新生兒篩檢中心之疑陽性與陽性個案會轉介至確診醫院 (馬偕紀念醫院與台大醫院)，在尚未出現臨床症狀前進行整合性的評估與確認診斷，以達到未發病前之完整醫療追蹤目標，並針對確診而尚

未出現典型病徵的嬰幼兒給予積極協助，安排必要的定期評估檢查，並爭取早期獲得酵素替補治療 (Enzyme replacement therapy; ERT) 或其他有效治療的機會，以達到最佳療效。

已確診為黏多醣症，但尚未出現臨床症狀之個案：目前安排每 3~6 個月回門診追蹤一次，在症狀開始出現之前，及早評估酵素替代治療或造血幹細胞移植的可行性，以期達到最佳的治療效果。

已確診應為非典型 / 非嚴重型黏多醣症，但其血液酵素活性仍偏低之個案：目前安排每年回診進行追蹤，直到六歲入小學前之階段，以確定其各項生理指標與生長發育皆無異常，之後則提供黏多醣症病情變化的衛教資訊，視其臨床狀況演變，必要時再安排回診。

高風險族群篩檢 (High-Risk Screening)

透過心臟科、耳鼻喉科、小兒外科、小兒骨科、神經外科等多科系專家與遺傳學科醫師之間的跨科合作，針對疑似個案進行高風險族群尿液黏多醣體檢測 (Urine GAG testing)，以達到早期發現、早期治療之精準醫療概念。

黏多醣症高風險族群的臨床篩檢建議：

(一)、有以下任何兩種骨骼發育異常的病徵：

- 沒有發炎現象的關節攣縮
- 關節活動異常：關節活動受限或過於鬆弛
- 脊柱後凸
- 頸椎管狹窄或脊髓壓迫所導致的症狀
- 脊椎側彎或駝背

- 雞胸
 - 雙側性髖關節發育不良
 - 膝外翻
 - 身材矮小
 - 腕隧道症候群 (缺乏握力及手部麻痺)
- (二)、加上以下任一種黏多醣症的病徵：
- 臉部特徵：頭顱變大、面容粗糙、濃眉、多毛、鼻樑塌陷、嘴唇厚實、大舌頭、牙齒異常
 - 角膜混濁
 - 漸進性聽力喪失及反覆性中耳炎/中耳腔積液
 - 反覆性上呼吸道感染
 - 心臟瓣膜狹窄或閉鎖不全
 - 反覆腹股溝疝氣或臍疝氣
 - 肝脾腫大

病患若有上述的 (一) 加上 (二) 各至少一項以上的相關症狀，即建議進行黏多醣症的初步尿液黏多醣體篩檢。

臨床診斷

針對臨床上已有黏多醣症相關症狀的個案，除了理學檢查與主要症狀評估外，還可藉由臨床影像學檢查、心臟與腹部超音波檢查等進行進一步評估，並輔以特殊生化與分子生物學的檢測項目，來進行診斷確認與鑑別分型。(表二)

孕 / 產前診斷

針對曾生育過黏多醣症個案的家庭，或有此需求的個案，可透過孕前診斷 (家族帶因者確認、胚胎植入前遺傳診斷) 或產前診斷 (絨毛膜取樣或羊膜腔穿刺術)，進行胚胎或胎兒

表二、黏多醣症確認診斷流程

檢測項目	檢測重點項目
門診評估	-Physical examination -History (including pedigree)
尿液檢測	-DMB ratio -HS/DS/KS
血液檢測 (含家族檢測)	-Enzyme assay -Genotyping
心臟超音波	-Color echocardiogram -M-mode and 2-Dimensional echocardiography
腹部超音波	-Liver -Spleen
X光	-Hands -T-L spine -Pelvis -Brain CT or MRI when necessary

之生化遺傳學相關檢測，以確定其是否罹患黏多醣症。(表三)

表三、黏多醣症之孕產前診斷方式

診斷方式	檢測項目
孕前診斷	胚胎植入前遺傳診斷
產前診斷	絨毛膜取樣 (懷孕 10-13 週) 羊膜穿刺 (懷孕 15-20 週)

黏多醣症的遺傳諮詢

依據美國人類遺傳學會 (American Society of Human Genetics) 的定義，遺傳諮詢是一個溝通與教育的過程，主要在處理一個家族中各種已發生或可能發生之遺傳疾病其再發率 (recurrent risk)，與再發危險因子的預估 (risk assessment)。在遺傳醫學的完整領域中，「遺傳諮詢」是臨床遺傳醫學中極為重要的工作項目，也是衛生保健工作中極重要的一環。基於預防醫學的概念，遺傳諮詢工作對於提高人口素質，孕育健康的下一代扮演著重要角色。近年來隨著人類基因圖譜的完成、分子生物與基因工程科技的快速進步，因遺傳物質改變所造成的各種人類遺傳疾病陸續被科學家發現與確認，並因而得到較為明確的診斷。隨之而來的問題，將是如何協助病患及其家屬了解及面對遺傳疾病的複雜性、遺傳模式、診斷及治療上所面對的問題、對家庭所帶來的各項身心衝擊。尤其是家族中下一次生育的再發率，與帶因者接受檢測後，所帶來的各項身心影響等，都是在黏多醣症臨床工作上，除了疾

病診斷之外不可被忽視的重要議題。因此，「即時有效的診斷系統」加上完整的「醫療照護與遺傳諮詢計畫」，是馬偕醫療團隊一直致力推動的黏多醣症全人醫療照護服務工作。

黏多醣症的遺傳諮詢工作，除了在進行上述篩檢診斷方式前，以及進行檢測結果聆聽後的遺傳諮詢外，亦著重在分子檢測的遺傳諮詢工作上。在臨床上，無論透過任何篩檢系統進行確診的黏多醣症的個案，皆會進行生化遺傳相關檢測。由於目前分子生物檢測技術蓬勃發展，透過次世代定序技術，大多數確診個案皆可以發現其帶有不同程度的基因變異，並代表著不同的臨床意義 (Clinical Significance)。

根據目前常用的 ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 國際分類，其臨床意義大致可以分成以下五種：

致病變異 (Pathogenic Variants)

此類變異已有國際性文獻或病例報導指出其將造成蛋白質功能缺損及改變，因此將此變異歸類為可致病性。(表四)

表四、致病變異 (Pathogenic Variants)

Gene	cDNA change	Amino acid change
IDUA	c.2T>C	p. M1T
	c.1037T>G	p. L346R
	c.1874A>C	p. Y625S
IDS	c.254C>T	p. A85V
	c.1025A>G	p. H342R
GALNS	c.953T>G	p. M318R
	c.319G>A	p. A107T
ARSB	c.478C>T	p. R160*
	c.1394C>G	p. S465*

可能的致病變異 (Likely Pathogenic Variants)

此類變異可能具有致病性，但尚未有國際性文獻或病例報導可以明確得知其將造成蛋白質功能缺損及改變，而是藉由相關預測軟體或資料庫資訊，來推估此變異的致病性。(表五)

尚無定論的變異 (Variants of Uncertain Significance; VUS)

個案基因序列與資料庫上的標準序列不同，但此變化與疾病的風險是否有直接相關，目前仍不清楚。目前尚未有國際的文獻或病例

報導與相關預測軟體之揭露，可以明確得知此類變異將造成蛋白質功能缺損及改變。因此，對於帶有此類變異的個案，臨床醫師或遺傳諮詢師必須仔細地向家屬說明檢查結果，建議其應配合定期且完整的臨床評估，並耐心地持續追蹤，以釐清此類變異的臨床致病性。(表六)

可能的良性變異 (Likely Benign Variants)

此類變異目前尚未有國際的文獻或病例報告，支持其並無臨床上的顯著意義，而是藉由預測軟體或資料庫資訊，用以推估可能為良性變異的訊息。

表五、可能的致病變異 (Likely Pathogenic Variants)

Gene	cDNA change	Amino acid change
IDUA	c.1091C>T	p.T364M
IDS	c.142c>T	p. R48C
	c.311A>T	p. D104V
	c.589C>T	p. P197S
	c.817C>T	p. R273W
	c.778C>T	p. P260S
	c.1400C>T	p. P467L
	c.1478G>A	p. R493H
	c.1513T>C	p. F505L
GALNS	c.131G>T	p. G44V
	c.374C>T	p. P125L
	c.638C>T	p. A213V
	c.704C>A	p. T235K
	c.782T>C	p. I261T
	c.857C>T	p. T286M
ARSB	c.395T>C	p. L132P
	c.424A>G	p. M142V
	c.716A>G	p. Q239R
	c.1277A>G	p. N426S

良性變異 (Benign Variants)

此類變異已有國際的文獻或病例報導，支持其並無臨床上的顯著意義，帶有此變異之個案並不會導致對應的遺傳疾病。(表七)

表六、尚無定論的變異

(Variants of Uncertain Significance ; VUS)

Gene	cDNA change	Amino acid change
IDUA	c.300-3C>G	
	c.1463G>C	p. A488P
IDS	c.301C>T	p. R101C
	c.851C>T	p. P284L
GALNS	c.887C>T	p. A296V
	c.985C>A	p. H329N

表七、良性變異 (Benign Variants)

Gene	cDNA change	Amino acid change
IDS	c.1180+184T>C	
	c.1499C>T	p. T500I
GALNS	c.*3C>G(3'UTR)	
ARSB	c.313-26T>C	
	c.1072G>A	p. V358M
	c.1143-27A>C	

黏多醣症建議追蹤週期

類別	檢查項目	追蹤週期
酵素治療病人	<ul style="list-style-type: none"> · 依照各型別之健保事前審查所需項目 · LSD/HOS/MARS 等研究評估項目 · 相關專科門診追蹤 	<ul style="list-style-type: none"> · 每 3 個月：門診評估 · 每 6 個月：各項生化指標 · 每年：健保事前審查項目、相關研究項目等
新生兒篩檢已確診待治療病人	<ul style="list-style-type: none"> · 酵素活性、尿液黏多醣分析 · 心臟超音波 · 腹部超音波 · X-Ray (脊椎、手部、骨盆等) · 心智發展評估 	<ul style="list-style-type: none"> · 每 3-6 個月 · 開始治療前：藥物抗體與健保事前審查項目、相關研究項目等 · 視需要進行相關專科追蹤
新生兒篩檢疑陽性需持續追蹤觀察之個案	<ul style="list-style-type: none"> · 酵素活性、尿液黏多醣分析 · 心臟超音波 · 腹部超音波 · X-Ray (脊椎、手部、骨盆等) · 其他項目視需要而定 	<ul style="list-style-type: none"> · 每 6-12 個月
新生兒篩檢結果應為非典型但仍需持續追蹤之個案	<ul style="list-style-type: none"> · 酵素、尿液黏多醣分析 · 其他項目視需要而定 	<ul style="list-style-type: none"> · 每年至上小學前 (滿 6 歲)

黏多醣症的心理社會支持

罹患黏多醣症不僅會影響病患的健康與生活，病患的家人也需要一同面對許多困難與日常生活的調適。因此，除了積極的治療疾病之外，病患與家屬亦需要學習面對挑戰與紓解壓力，保持樂觀正向的態度，期望能將疾病對於生活的影響降到最低。近年來由於黏多醣症新生兒篩檢的普及，往往能在新生兒出生尚未有明顯症狀前，就能及時診斷出新生兒罹患黏多醣症。因而得以及早診斷及早治療，避免四處求醫而延誤診斷與治療的契機，並能預防症狀產生後之不可逆傷害。

有別於已經出現明顯症狀才確診的病患，在外觀尚看不出異常的新生兒家庭中，家長可能難以接受孩子已經罹患黏多醣症的消息，若無良好的遺傳諮詢及社會心理服務加以協助，除了疾病接受度低之外，將可能導致家庭資源結構的崩解。因此，除了遺傳諮詢的專業協助之外，醫療團隊會視實際需要提供個案及其家屬心理支持服務，包括疾病適應能力之增進、自我認同能力之提升、家庭及人際關係之增進、病友團體之支持、心靈及悲傷輔導，以及其他各項專業的心理支持服務方案，主動關懷個案及其主要照顧者之身心靈狀況，並針對家庭社會經濟相關問題與壓力，提供直接或間接服務。同時也會評估並分析個案目前實際接受照護之狀況，除了提供個案專屬之醫療照護服務計畫外，並提供未來就學、就業、就養等全人照護的服務資源，希望能夠陪伴病人與家屬一同堅強地面對疾病所帶來的種種挑戰。

參考文獻

1. 林翔宇, 林炫沛。台灣黏多醣症之跨領域醫療照護 -35 年的發展進程。生物醫學 2021 年第 14 卷第 3 期: 170-179。
2. 莊志光、林翔宇、羅允廷、塗如意、李忠霖、張雅惠、林炫沛。黏多醣的實驗室檢查與診斷。生物醫學 2021 年第 14 卷第 3 期:180-190。
3. Chuang CK, Lee CL, Tu RY, Lo YT, Sisca F, Chang YH, Liu MY, Liu HY, Chen HJ, Kao SM, Wang LY, Ho HJ, Lin HY, Lin SP. Nationwide Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidoses in Taiwan and an Update of the “Gold Standard” Criteria Required to Make a Confirmatory Diagnosis. *Diagnostics* (Basel). 2021 Aug 31;11(9):1583. doi: 10.3390/diagnostics11091583. PMID: 34573925; PMCID: PMC8465393.
4. Chan MJ, Liao HC, Gelb MH, Chuang CK, Liu MY, Chen HJ, Kao SM, Lin HY, Huang YH, Kumar AB, Chennamaneni NK, Pendem N, Lin SP, Chiang CC. Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *J Pediatr*. 2019 Feb;205:176-182. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.063. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30409495; PMCID: PMC6623979.
5. Chen CP, Lin SP, Tzen CY, Hwu WL, Chern SR, Chuang CK, Chiang SS, Wang W. Prenatal diagnosis and genetic counseling of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Genet Couns*. 2007;18(1):49-56. PMID: 17515300.
6. Chuang CK, Liao HC, Lin HY, Chiang CC, Lin SP. Newborn Screening of Mucopolysaccharidoses: Comparison of Fluorometric technique and Tandem Mass Spectrometry for Enzyme Assay. *Mucopolysaccharidoses Update*. Nova Science Publishers: New York, 2018: 647-60.
7. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang SF, Lin SP. Bio-Plex immunoassay measuring the quantity of lysosomal N-acetylgalactosamine-6-sulfatase pro-

- tein in dried blood spots for the screening of mucopolysaccharidosis IVA in newborn: a pilot study. *BMJ Open*. 2017 Jul 13;7(7):e014410. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014410. PMID: 28710204; PMCID: PMC5734244.
8. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang YH, Chan MJ, Liao HC, Lo YT, Wang LY, Tu RY, Fang YY, Chen TL, Ho HC, Chiang CC, Lin SP. Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 25;13(1):84. doi: 10.1186/s13023-018-0816-4. PMID: 29801497; PMCID: PMC5970538.
 9. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Tsai CC, Liu HL, Lin SP. A modified liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for predominant disaccharide units of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Sep 2;9:135. doi: 10.1186/s13023-014-0135-3. PMID: 25178307; PMCID: PMC4164790.
 10. Chih-Kuang C, Shuan-Pei L, Shyue-Jye L, Tuen-Jen W. MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in sanfilippo and morquio syndromes. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(5):253-8. doi: 10.1002/jcla.10051. PMID: 12357455; PMCID: PMC6808023.
 11. Lin HY, Chen MR, Chuang CK, Chen CP, Lin DS, Chien YH, Ke YY, Tsai FJ, Pan HP, Lin SJ, Hwu WL, Niu DM, Lee NC, Lin SP. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI--experience in Taiwan. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S421-7. doi: 10.1007/s10545-010-9212-5. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20924685.
 12. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Lin SJ, Chiu PC, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Chien YH, Lin JL, Lin SP. Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 4;13(1):89. doi: 10.1186/s13023-018-0827-1. PMID: 29866148; PMCID: PMC5987665.
 13. Lin HY, Chuang CK, Chiu HC, Lin SP. Mucopolysaccharidosis Type II-An Unexpected "3 in 1" Family. *Pediatr Neonatol*. 2016 Aug;57(4):359-60. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.11.005. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27178643.
 14. Lin HY, Chuang CK, Ke YY, Hsu CC, Chiu PC, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):342-343. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.08.005. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30241882.
 15. Lin HY, Chuang CK, Lin SP. Mucopolysaccharidoses in Taiwan. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2018;4:14-20.
 16. Lin HY, Chuang CK, Lin SP. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases in Taiwan. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2017;3:14-19.
 17. Lin HY, Chuang CK, Wang CH, Chien YH, Wang YM, Tsai FJ, Chou YY, Lin SJ, Pan HP, Niu DM, Hwu WL, Ke YY, Lin SP. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Apr 18;7:63-9. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.04.003. PMID: 27134829; PMCID: PMC4834679.
 18. Lin HY, Lee CL, Chuang CK, Lin SP. Long-term outcomes of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis I. *Pediatr Neonatol*. 2019 Oct;60(5):577-578. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.05.005. Epub 2019 May 29. PMID: 31196723.
 19. Lin HY, Lee CL, Lo YT, Wang TJ, Huang SF, Chen TL, Wang YS, Niu DM, Chuang CK, Lin SP. The relationships between urinary glycosaminoglycan levels and phenotypes of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Nov;6(6):982-992. doi: 10.1002/mgg3.471. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30296009; PMCID: PMC6305646.
 20. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, Chao MC, Chiu PC, Lin SJ, Tsai LP, Hwu WL, Lin JL. Incidence of the mucopolysaccharidoses

- in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):960-4. doi: 10.1002/ajmg.a.32781. PMID: 19396827.
21. Lin HY, Lo YT, Wang TJ, Huang SF, Tu RY, Chen TL, Lin SP, Chuang CK. Normalization of glycosaminoglycan-derived disaccharides detected by tandem mass spectrometry assay for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. *Sci Rep*. 2019 Jul 24;9(1):10755. doi: 10.1038/s41598-019-46829-x. PMID: 31341247; PMCID: PMC6656773.
22. Lin HY, Tu RY, Chern SR, Lo YT, Fran S, Wei FJ, Huang SF, Tsai SY, Chang YH, Lee CL, Lin SP, Chuang CK. Identification and Functional Characterization of IDS Gene Mutations Underlying Taiwanese Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type II). *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 23;21(1):114. doi: 10.3390/ijms21010114. PMID: 31877959; PMCID: PMC6982257.
23. Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, Tsai CC, Liu HL, Keutzer J, Chuang CK. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 22;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147. PMID: 24053568; PMCID: PMC3849552.
24. Neufield EF and Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. 136, 8th edn. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 3421-52.
25. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.

林炫沛醫師

馬偕紀念醫院 小兒科部資深主治醫師
醫學研究部 生化遺傳組組長
罕見疾病中心創辦主任
馬偕醫學院醫學系兼任教授
國立台北護理健康大學 幼保系兼任教授
罕見疾病基金會 董事長



張雅惠遺傳諮詢師

台北馬偕紀念醫院罕見疾病中心 遺傳諮詢師
中華民國人類遺傳學會 認證遺傳諮詢師
台灣遺傳諮詢學會 認證遺傳諮詢師
台灣肢端肥大症病友會 執行秘書
台灣遺傳諮詢學會 秘書長

