

台灣黏多醣症之跨領域醫療照護—35 年的發展進程

林翔宇、林炫沛^{1,2,3}

¹馬偕兒童醫院兒童遺傳學科，台北，台灣

²馬偕紀念醫院罕見疾病中心，台北，台灣

³馬偕紀念醫院醫學研究部，台北，台灣

摘要

罕見疾病黏多醣症為進行性漸趨惡化的疾病，但近 20 年來的醫學進步，已發展出頗為有效的治療方法可以減輕病情、延長存活期，並改善生活品質，惟早期診斷、早期治療，尤其是症狀發生前的確診與適時治療更能大為增加治療的效果。近幾年透過新生兒篩檢及高風險病人篩檢計畫進行的早期診斷，在發生不可逆的器官損害之前，提供不同型別黏多醣症相對應的治療方法，可使患者獲得更好的臨床預後。此篇報告綜論國內 35 年來黏多醣症照護體系的發展進程及相關的研究成果，可以作為分析黏多醣症治療的兩大支柱「酵素替代治療」和「造血幹細胞移植」對於黏多醣症患者長期療效的基礎數據，並有助於擬定及發展出更為優質、能促進醫療照護品質的策略方案。(生物醫學 2021;14(3):170-179)

關鍵字：黏多醣儲積症 (Mucopolysaccharidosis)、糖胺聚多醣 (Glycosaminoglycan)、多發性成骨異常 (Dysostosis Multiplex)、造血幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)、酵素替代療法 (Enzyme Replacement Therapy)

黏多醣症簡介

黏多醣症的全名為黏多醣儲積症 (mucopolysaccharidoses; MPS)，為先天缺乏黏多醣水解酶 (lysosomal hydrolases) 的遺傳性疾病，致使糖胺聚多醣 (glycosaminoglycan; GAG)，即黏多醣體 (mucopolysaccharide) 堆積於皮膚、毛髮、角膜、骨骼、關節、韌帶、內臟、呼吸道、心臟瓣膜等處，日積月累而造成獨特的

臨床症狀。糖胺聚多醣為複雜的大分子結構，有至少六種以上的異構物，分別存在於人體各部位。分解糖胺聚多醣大分子各個不同異構物之水解酶或硫酸酯酶共有 11 種，個別的基因缺陷會導致個別的黏多醣儲積症，臨床上分為 7 型，共計 11 個亞型，除了第二型屬性聯隱性遺傳之外，其他型皆為體染色體隱性遺傳方式，由無症狀、帶病因的母親 (第二型) 或父母雙方 (其他型) 將「隱而未顯的基因缺陷」遺傳給子女，導致子女

通訊作者：林炫沛 醫師

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5月23日來稿；2021年8月1日修改；2021年8月5日同意刊登

的黏多醣代謝基因產生功能障礙而罹病。黏多醣症在台灣的發生率與西方國家相近，約為五萬分之一。

由於黏多醣的堆積是個漸進的過程，因此罹病的孩子絕大多數在剛出生時並無異樣，隨著年齡的增加，逐漸囤積在體內的黏多醣會損及病童的外貌、智能、內臟器官及骨骼關節，造成面容毛髮粗糙、角膜混濁、智力受損（部分嚴重型病例）、語言障礙、腹部突出、肚臍疝氣、脊椎變形、手指彎曲浮腫僵硬、行動不便等症狀，以及視力、聽力障礙等現象；病人的呼吸道會逐漸狹窄變形，同時其分泌物量多且稠，因此常常併發支氣管炎或肺炎，不只是生活的品質受到相當大的影響，病人的壽命也較常人為短。嚴重型的孩子很少活過十五歲，不過輕型患者活過四十歲倒也不是問題，智能也完全不受影響。

黏多醣症的遺傳型式，除了第二型是屬於「性聯隱性遺傳」之外，其餘六個類型均為「體染色體隱性遺傳」方式。第二型又稱為韓特氏症 (Hunter disease)，是最常見的黏多醣症，也是台灣及亞洲地區最常見的一型，約占半數的病例。其性聯隱性遺傳方式與較常見的「蠶豆症」、「紅綠色盲」、「血友病」、「杜馨氏/貝克氏肌肉失養症」等疾病一樣，罹病者幾乎清一色皆為男性，絕少有女性罹病，乃因其致病基因均位在 X 染色體上之故。

黏多醣症的診斷

黏多醣症的臨床診斷除了靠前述的症狀做參考之外，還需要藉著 X 光檢查及特殊的生化學、分子生物學檢驗等技術來確認和分辨類型。典型黏多醣症病人的影像學檢查可以觀察到多發性骨骼異常及變形；尿液中會排出大量不正常的黏多醣代謝產物，運用薄層色層分析法及二次元電泳法可以偵測得到，進一步的判定則需使用血液細胞或皮膚纖維母細胞的培養來測定特定的酵素活性；而基因診斷技術從早期的桑格定序，到目前逐漸廣泛運用的次世代定序策略，經由基因缺陷的探索和辨認，其準確性幾乎可達 100%，對臨床分型與疾病嚴重程度的預測相當有幫助。將之應用到遺傳諮詢和產前診斷，可以協助黏多醣症家庭生育正常的下一代，避免疾病的再發。

黏多醣症的治療

在二十多年前黏多醣症並無有效的療法，除了症狀緩解、復健治療及心理支持之外，造血幹細胞移植是僅有的治療選項，雖然可以帶給部分患者一絲的治癒希望，但因其代價高昂，尋求適當的捐髓者相當不易，且需愈早診斷愈早移植（兩歲以前）療效較好，而萬一移植失敗，病童將會性命不保，因此在早年，合適的且勇於嘗試的個案並不多。就醫界的經驗，一般認為造血幹細胞移植對第一型、第二型及第六型的患者較具療效，近年來幹細胞移植相關技術有很大的進

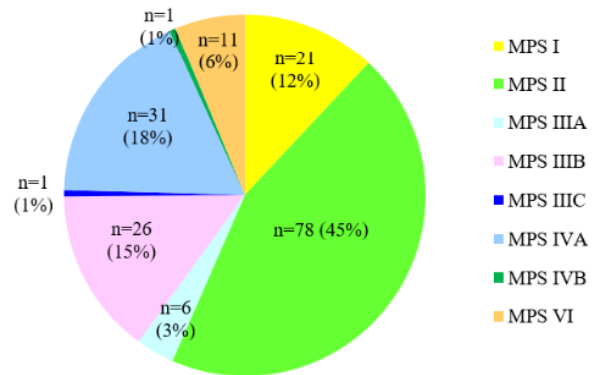
步，其植入成功率大增，若能嚴謹選擇適當病人運用新的移植方法，並搭配酵素替代療法，將能為病患帶來更好的治療效益。

自 2001 年起已有文獻報告針對第一型施行重組型人類 α -L-iduronidase 之酵素替代療法 (Enzyme Replacement Therapy, ERT)，對於病情改善確有幫助。酵素替代治療的相關研發工作進展神速，目前第一型、第二型輕型、第四A 型、第六型及第七型患者的酵素替代療法已核准上市，嚴謹的人體試驗報告顯示其療效甚佳，且無太大副作用；另有第三型的酵素替代療法也在積極研發當中。在台灣，黏多醣症的酵素替代療法改善了病患的運動耐力、行動能力、關節功能、肺功能及阻塞性睡眠窒息，減少尿液 GAG 排放量，並有可接受的安全性。基因治療雖仍在研究中，卻是眾望所繫，可望將來能為黏多醣症患者帶來更穩定持久的療效。

黏多醣症病人資料的分析統計

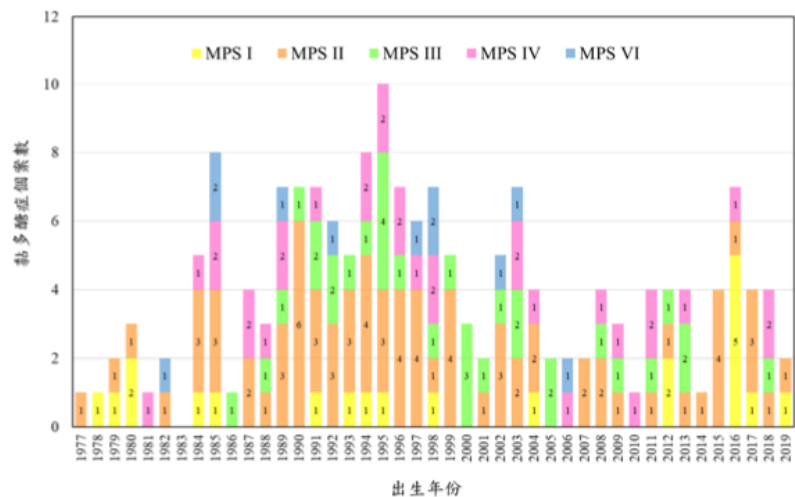
馬偕紀念醫院罕見疾病醫療照護團隊整合了：(1) 台灣黏多醣症協會會員名單；(2) 台灣十家醫學中心的病歷資料，包括馬偕紀念醫院、高雄榮民總醫院、成功大學附設醫院、中國醫藥大學附設醫院、台大醫院、台北榮民總醫院、奇美醫院、彰化基督教兒童醫院、高雄長庚紀念醫院、林口長庚紀念醫院；(3) 馬偕紀念醫

院醫學研究部的實驗室記錄；(4) 罕見疾病基金會的記錄；以及 (5) 衛生福利部國民健康署的通報資料等五大資料庫，取得了自 1985 年至 2019 年間所有的台灣黏多醣症確診患者的臨床資料，加以統計分析整理。



圖一、自 1985 年至 2019 年間，台灣不同型別黏多醣症患者的個案數和百分比 (個案數= 175)

我們的研究分析結果發現：自 1985 年至 2019 年的 35 年間，台灣人口中有 175 人被診斷罹有黏多醣症。其中總共有 21 名 (12%)、78 名 (45%)、33 名 (19%)、32 名 (18%) 和 11 名 (6%) 患者分別被診斷為黏多



圖二、175 名台灣黏多醣症患者的型別和出生年份

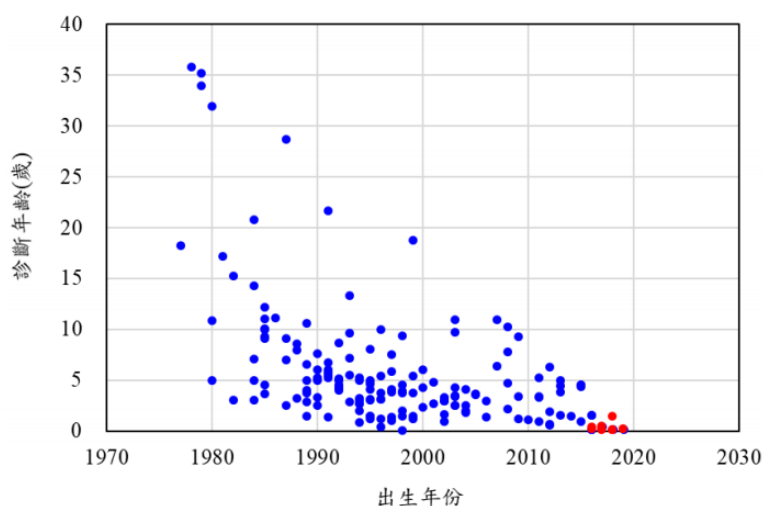
醣症第一、二、三、四、六型。在 33 例黏多醣症第三型患者中，以三B 型個案最多 ($n = 26$)，其次是三A 型 ($n = 6$) 和三C 型 ($n = 1$)。在 32 例黏多醣症第四型患者中，大多數為四A 型 ($n = 31$)，只有一例為四B 型 (圖一)。

(圖二) 顯示了 175 例台灣黏多醣症患者的型別及其出生年份。全部患者中年齡最大者為黏多醣症第二型，出生於 1977 年。在 1977 年至 2019 年之間，除了 1983 年以外，每年都有黏多醣症患者出生。(表一) 顯示不同型別黏多醣症患者的診斷和死亡時的年齡平均數 (標準差) 和中位數。所有患者的診斷年齡中位數為 3.9 歲。在不同型別的黏多醣症患者中，最早的診斷年齡中位數為黏多醣症第一型的 1.5 歲，其次是第六型 (3.7 歲)、第二型 (3.8 歲)、第四型 (4.5 歲)、以及第三型 (4.7 歲)。近幾十年來，黏多醣症患者的診斷年齡明顯提早 (p 值 < 0.01) (圖三)。

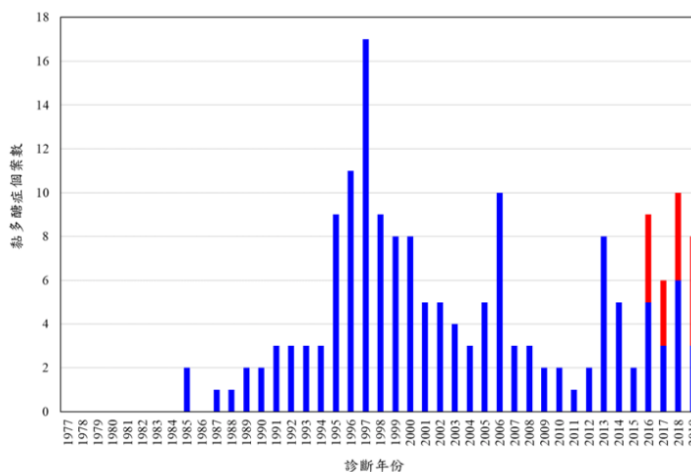
(圖四) 顯示了在台灣每年被確診為黏多醣症的患者人數，以及該診斷的轉介來源為臨床適應症 (表二) 或是新生兒篩檢計畫。在 1995 年台灣開始施行全民健康保險之前，每年黏多醣症的新確診人數不超過 3 例，但是從 1995 年以後，特別是在 1995 年至 2000 年之間，每年的新確診人數增加

表一、不同型別的黏多醣症患者的診斷和死亡的平均年齡和中位數年齡

黏多醣症的型別		一	二	三	四	六	全部
診斷年齡(歲)	個案數	21	78	33	32	11	175
	平均數(標準差)	7.7 (12.1)	5.4 (5.6)	4.9 (2.6)	5.8 (5.7)	3.9 (2.1)	5.6 (6.2)
	中位數	1.5	3.8	4.7	4.5	3.7	3.9
	個案數	6	46	15	11	3	81
死亡年齡(歲)	平均數(標準差)	17.6 (13.0)	15.0 (7.3)	18.1 (5.9)	17.3 (6.9)	24.2 (5.1)	16.4 (7.6)
	中位數	15.0	14.1	18.5	16.8	26.6	15.6



圖三、175 名台灣黏多醣症患者的出生年份與診斷年齡之間呈現負相關 (相關係數 = -0.537 , p 值 < 0.01)。藍點代表診斷的轉介來源為臨床適應症，紅點代表診斷的轉介來源為自 2016 年起在台灣開始施行的黏多醣症新生兒篩檢計畫



圖四、每年被確診為黏多醣症患者的個案數及其轉介診斷的來源。藍色代表診斷的轉介來源為臨床適應症；紅色代表診斷的轉介來源為自 2016 年起在台灣施行的黏多醣症新生兒篩檢計畫

到 8-17 例。台灣自 2016 年起，逐步施行黏多醣症第一、二、三B、四A 與六型的新生兒篩檢計畫。在 2016 年至 2019 年之間確診的黏多醣症患者中，有 48% (16/33) 是經由新生兒篩檢計畫的轉介而被診斷出來；其診斷年齡中位數為 0.2 歲，這明顯低於其他 159 名由於出現臨床症狀而被轉介診斷出來的患者的診斷年齡中位數 (4.3 歲)。而在 2016 年至 2019 年之間出生的黏多醣症患者，經由新生兒篩檢計畫的轉介而診斷出黏多醣症的比例更高達 94% (16/17)。其中僅

一名於 2016 年出生的個案，在 1.6 歲時由於臨床適應症的轉介而被診斷出黏多醣症第四型。經由新生兒篩檢計畫的轉介而診斷的 16 名黏多醣症患者中，有 9 名 (患者編號 1-4, 6-8, 15, 16) 已開始接受靜脈注射的酵素替補治療。其中 2 號、3 號和 7 號患者也分別在 0.9、0.6 和 1.5 歲接受了造血幹細胞移植。其他 7 名患者則每 6 個月在遺傳專科醫師門診進行定期追蹤與評估 (表三)，以觀察是否出現任何黏多醣症的初期症狀 (表二)。

截至 2020 年一月底為止，共有 81 名黏多醣症患者死亡。死亡年齡中位數為 15.6 歲。分別有 6、46、15、11 和 3 例黏多醣症第一、二、三、四、與六型個案死亡，生存年齡中位數分別為 15、14.1、18.5、16.8 和 26.6 歲 (表一)。在 6 例黏多醣症第一型患者中，有 2 例為嚴重的 Hurler 症候群 (MPS IH)，其生存年齡中位數為 5.9 歲；有 4 例為 Hurler-Scheie 症候群 (MPS IH/S)，其生存年齡中位數為 5.9 歲；有 4 例為 Hurler-Scheie 症候群，其生存年齡中位數為 23.9 歲。在 46 例黏多醣症第二型患者中，有 36 例為嚴重型，其生存年齡中位數為 13.1 歲，有 10 例為輕型或中間型，其生存年齡中位數為 18.2 歲 (表四)。

(圖五) 顯示了所有 175 名患者的 Kaplan-Meier 生存曲線。(圖六) 顯示了不同型別的黏多醣症患者 (圖六 A) 以及在 2000 年之前和之後被診斷為黏多醣症患者的 Kaplan-Meier 生存曲線 (圖六 B)。此兩組患者在 10 歲之前的生存概率相似。然而，與

表二、黏多醣症的高風險群體篩檢標準，英文字首縮寫 “BECARE”

英文字首縮寫	臨床症狀
B	Bone and joints: dysostosis multiplex, joint contracture, carpal tunnel syndrome, kyphoscoliosis
E	Eye: corneal opacity, retinopathy
C	Cardiac system and central nervous system: valvular heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, psychomotor delay, behavioral disorders
A	Abdomen and appearance: hepatomegaly, splenomegaly, hernia, coarse face, macroglossia, early macrocephaly
R	Respiratory system: snoring, recurrent respiratory tract infection
E	Ear, nose, and throat: recurrent otitis media, hearing impairment, obstructive sleep apnea syndrome

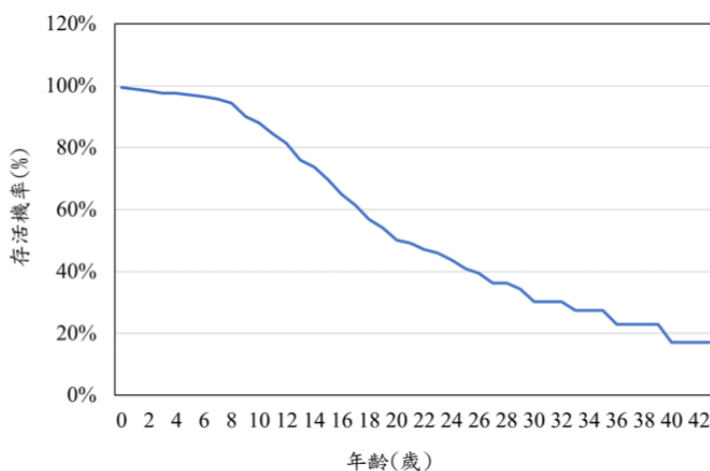
表三、2016 年至 2019 年出生的 17 例台灣黏多醣症患者的臨床資料

編號	出生年份	診斷年份	診斷年齡(歲)	黏多醣症的型別	轉介來源	治療
1	2019	2019	0.2	一	新生兒篩檢	酵素替代療法
2	2019	2019	0.2	二	新生兒篩檢	酵素替代療法+造血幹細胞移植
3	2018	2019	0.1	二	新生兒篩檢	酵素替代療法+造血幹細胞移植
4	2018	2018	0.1	四A	新生兒篩檢	酵素替代療法
5	2018	2019	0.1	三B	新生兒篩檢	定期追蹤
6	2018	2019	1.4	四A	新生兒篩檢	酵素替代療法
7	2017	2017	0.1	二	新生兒篩檢	酵素替代療法+造血幹細胞移植
8	2017	2018	0.2	二	新生兒篩檢	酵素替代療法
9	2017	2017	0.4	一	新生兒篩檢	定期追蹤
10	2017	2018	0.5	二	新生兒篩檢	定期追蹤
11	2016	2016	0.1	一	新生兒篩檢	定期追蹤
12	2016	2016	0.1	一	新生兒篩檢	定期追蹤
13	2016	2016	0.1	二	新生兒篩檢	定期追蹤
14	2016	2016	0.2	一	新生兒篩檢	定期追蹤
15	2016	2017	0.4	一	新生兒篩檢	酵素替代療法
16	2016	2018	1.6	一	新生兒篩檢	酵素替代療法
17	2016	2017	1.6	四A	臨床症狀	酵素替代療法

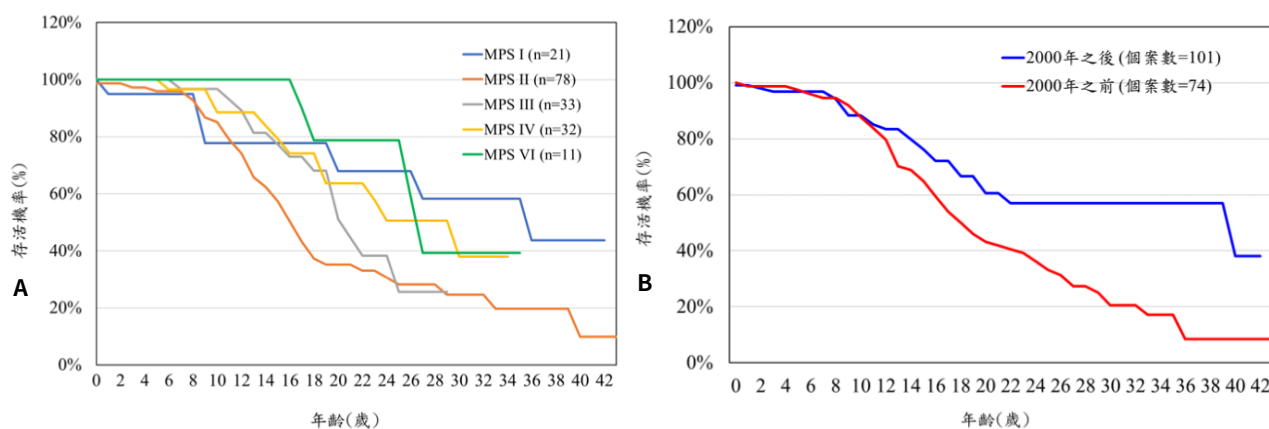
表四、黏多醣症第一型和第二型的不同亞型患者的死亡平均年齡和中位數年齡

死亡年齡(歲)	第一型			第二型		
	嚴重型	中間型	全部	嚴重型	輕型與中間型	全部
個案數	2	4	6	36	10	46
平均數(標準差)	5.9 (5.6)	23.4 (11.7)	17.6 (13.0)	13.0 (5.5)	22.0 (9.0)	15.0 (7.3)
中位數	5.9	23.9	15.0	13.1	18.2	14.1

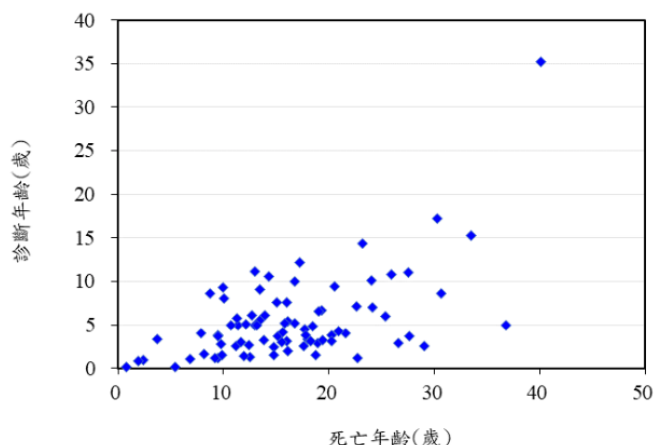
2000 年之前的確診患者相比，2000 年之後的確診患者在青少年期以後的生存概率更高。而隨著患者年齡的增長，兩組之間的差距也逐漸擴大。此外，預期壽命與診斷年齡呈現顯著正相關 (p 值 < 0.01) (圖七)。在 1985 年至 2019 年之間，患者的壽命也顯著地逐漸增加 (p 值 < 0.01) (圖八)。



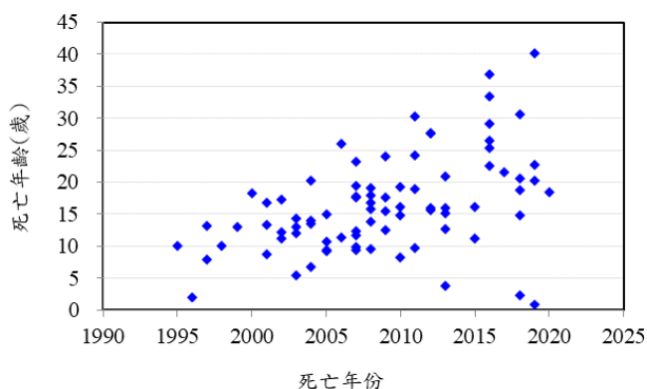
圖五、175 名台灣黏多醣症患者的 Kaplan-Meier 生存曲線



圖六、台灣黏多醣症患者 (A) 不同型別以及 (B) 2000 年前後診斷為黏多醣症患者的 Kaplan-Meier 生存曲線



圖七、81 例台灣黏多醣症患者的死亡年齡與診斷年齡呈現正相關 (相關係數= 0.560, p 值<0.01)



圖八、81 例台灣黏多醣症患者的死亡年份與死亡年齡呈現正相關 (相關係數= 0.459, p 值< 0.01)

結語

近 20 年來，台灣黏多醣症患者的預期壽命已有顯著增加，而且患者的診斷年齡也提早了，此明顯變化的分水嶺乃在 2000 年。由於台灣在 1995 年施行全民健康保險，在 2000 年施行「罕見疾病防治及藥物法」，並且自 2016 年起開始施行黏多醣症的新生兒篩檢計畫，結合了自 2002 年開始引進針對疾病的有效治療「酵素替代療法

(ERT)」，因此上述的進步情況可以歸因如下：近年來台灣醫療人員已大幅增加對此罕見疾病的認知，並能儘早將疑似或臨床確診患者轉介給遺傳專科醫師做出進一步的基因確診，安排特殊生化檢驗，開始有效療育，另外多學科聯合醫療照護的改善、酵素替代治療和造血幹細胞移植技術的進步，以及新生兒篩檢的推廣等因素都為黏多醣症患者帶來更好的預後。

由於黏多醣症為進行性漸趨惡化的疾病，故透過新生兒篩檢計畫進行的早期診斷，在發生不可逆的器官損害之前及時提供不同型別黏多醣症相對應的酵素替代治療和造血幹細胞移植，可使患者獲得更好的臨床治療效果。在 2016 年至 2019 年之間出生及確診的黏多醣症病人，有高達九成多是經由新生兒篩檢計畫的轉介而診斷的，提早診斷並得到及早適當治療的小病人，其預後極佳。

此研究成果報告可以作為分析酵素替代治療和造血幹細胞移植對於黏多醣症患者長期療效的基礎數據，並有助於擬定及發展出更優質能促進醫療照護品質的策略方案。

參考文獻

1. Lin HY, Lee CL, Chang CY, Chiu PC, Chien YH, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin SJ, Lin JL, Chao MC, Chang TM, Tsai WH, Wang TJ, Chuang CK, Lin SP. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985-2019). Orphanet J Rare Dis. 2020;15:314.

2. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Natural History and Clinical Assessment of Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:21.
3. Lin SP, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Niu DM, Chiu PC, Lin SJ, Lin HY. Characterization of Pulmonary Function Impairments in Patients with Mucopolysaccharidoses---Changes with Age and Treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:277-284.
4. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Lin HC, Chiu PC, Niu DM, Lin SP. Assessment of Hearing Loss by Pure-tone Audiometry in Patients with Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111:533-8.
5. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab.* 2014;111:493-8.
6. Lee SH, Li CF, Lin HY, Lin CH, Liu HC, Tsai SF, Niu DM. High-throughput Detection of Common Sequence Variations of Fabry Disease in Taiwan Using DNA Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab.* 2014;111:507-12.
7. 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;9:135.
8. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:192.
9. Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* 2015;115:41-7.
10. Lin HY, Lo CI, Chuang CK, Lin SP. Mucopolysaccharidosis I (Scheie syndrome) — a rare cause of severe aortic stenosis in a 31-year-old man. *J Formos Med Assoc.* 2015;114:1015-6.
11. Lin HY, Chuang CK, Chiu HC, Lin SP. Mucopolysaccharidosis type II—an unexpected “3 in 1” family. *Pediatr Neonatol.* 2016;57:359-60.
12. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Lin SM, Hung CL, Chang CY, Chiu PC, Tsai WH, Niu DM, Tsai FJ, Lin SJ, Hwu WL, Lin JL, Lin SP. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Mol Genet Metab.* 2016;117:431-7.
13. 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;7:63-9.
14. Lin HY, Chuang CK, Huang YH, Tu RY, Lin FJ, Lin SJ, Chiu PC, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Chien YH, Lin JL, Chou YY, Tsai WH, Chang TM, Lin SP. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995-2012. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:85.
15. Lin HY, Chuang CK, Chang JH, Lin SP. Early Diagnosis for Mucopolysaccharidosis I — A 6-month-old Female Infant Presenting with Gibbus, Hirsutism and Mongolian Spots in a Well Baby Clinic. *J Mucopolysacch Rare Dis.* 2016;2:23-26.
16. Lin HY, Chuang CK, Lee KS, Lin SP. Awareness of mucopolysaccharidosis in an otorhinolaryngologic clinic. *Pediatr Neonatol.* 2017;58:198-9.
17. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang SF, Lin SP. Bio-Plex immunoassay measuring the quantity of lysosomal N -

- acetylgalactosamine-6-sulfatase protein in dried blood spots for mucopolysaccharidosis IVA newborn screening purpose. *BMJ Open*. 2017;7:e014410.
18. Lin HY, Chuang CK, Lin SP. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases in Taiwan. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2017;3:14-19.
19. Chuang CK, Lin HY, Lin SP. Keratanase II digestion accompanied with a liquid chromatography/tandem mass spectrometry for urinary keratan sulfate quantitative analysis. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2017;3:20-27.
20. Lin HY, Chuang CK, Liu SC, Lin SP. Awareness of attenuated mucopolysaccharidoses in a pediatric orthopedic clinic. *Pediatr Neonatol*. 2019;60:100-101.
21. 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;13:84.
22. Lin HY, Chuang CK, Lee CL, Tu RY, Lo YT, Chiu PC, Niu DM, Fang YY, Chen TL, Tsai FJ, Hwu WL, Lin SJ, Chang TM, Lin SP. Mucopolysaccharidosis III in Taiwan: Natural History, Clinical and Molecular Characteristics of 28 Patients Diagnosed During a 21-year Period. *Am J Med Genet A*. 2018;176A:1799–1809.
23. 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;13:89.
24. Lin HY, Chen MR, Lin SM, Hung CL, Niu DM, Chuang CK, Lin SP. Cardiac Features and Effects of Enzyme Replacement Therapy in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:148.
25. 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;60:342-343.
26. 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;6:982-92.
27. Lin HY, Chuang CK, Lin SP. Mucopolysaccharidoses in Taiwan. *J Mucopolysacch Rare Dis*. 2018;4:14-20.
28. 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;205:176-82.
29. Lin HY, Chan WC, Chen LJ, Lee YC, Yeh SI, Niu DM, Chiu PC, Tsai WH, Hwu WL, Chuang CK, Lin SP. Ophthalmologic Manifestations in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e00617.
30. Lin HY, Lee CL, Chuang CK, Lin SP. Long-Term Outcomes of Enzyme Replacement Therapy for Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidosis I. *Pediatr Neonatol*. 2019;60:577-578.
31. Lee CL, Lin HY, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Huang YH, Hwu WL, Tsai FJ, Chiu PC, Niu DM, Chen YJ, Chao MC, Chang TM, Lin JL, Chang CY, Kao YC, Lin SP. Functional independence of Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e790.
32. Lin HY, Chen MR, Lin SM, Hung CL, Niu DM, Chang TM, Chuang CK, Lin SP. Cardiac Characteristics and Natural Progression in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidosis III. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:140.

33. 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;9:10755.
34. Lin HY, Lee CL, Lo YT, Tu RY, Chang YH, Chang CY, Chiu PC, Chang TM, Tsai WH, Niu DM, Chuang CK, Lin SP. An At-Risk Population Screening Program for Mucopolysaccharidoses by Measuring Urinary Glycosaminoglycans in Taiwan. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9:140.
35. Lin HY, Lin HY, Lee CL, Chiu PC, Niu DM, Tsai FJ, Hwu WL, Lin SJ, Lin JL, Chang TM, Chuang CK, Lin SP. Relationships among Height, Weight, Body Mass Index, and Age in Taiwanese Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9:148.
36. 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*. 2020;21:114.

37. Lin HY, Chuang CK, Lee CL, Chen MR, Sung KT, Lin SM, Hou CJ, Niu DM, Chang TM, Hung CL, Lin SP. Cardiac Evaluation using Two-dimensional Speckle-tracking

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



Echocardiography and Conventional Echocardiography in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics*. 2020;10:62.

林翔宇醫師

馬偕兒童醫院兒童遺傳學科主任

馬偕紀念醫院罕見疾病中心主任

馬偕醫學院醫學系部定教授

國立陽明大學臨床醫學研究所博士

臺北醫學大學醫學系醫學士

