

衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(送審資料表)

-粒線體缺陷 [Mitochondrial disease] -

1.  相關臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。(必要)
2.  基因檢測報告。(必要)
3.  影像或其他檢驗報告。

項目	填寫部分
<b>A.分類</b>	<input type="checkbox"/> 症候群粒線體缺陷 <input type="checkbox"/> 非症候群粒線體缺陷
<b>B.病歷資料</b>	
1. 主訴及病史	
2. 身體及神經學診察(症候群粒線體缺陷者須呈現該症相關的特殊症狀或必要症狀及徵兆)	
<b>C.實驗檢查</b>	
1. 一般生化檢查：其中需包括血氨、血糖、乳酸、丙酮酸等	
2. 文獻報告之代謝異常指標，包括尿液有機酸及/或血液胺基酸及/或葡萄糖生乳酸刺激試驗等	
<b>D.影像報告</b>	
1. MRI	
2. MRS	
3. 超音波(心臟超音波等)	
<b>E.肌肉細胞功能及病理切片</b>	
1. 肌肉切片病理報告(組織染色及/或細胞電子顯微鏡檢查)	
2. 呼吸鏈酵素染色	
3. 呼吸功能測試	
<b>F.纖維母細胞呼吸功能測試</b>	
<b>G.基因檢測(附實驗室報告)</b>	

項目	填寫部分
<b>H.其他檢查(包括電氣生理學檢查等)</b>	
<b>I.基因檢測正常但符合粒線體診斷準據 (Bernier criteria 2002 Neurology )之數量</b>	<input type="checkbox"/> ____項主要準據 <input type="checkbox"/> ____項次要準據
<b>J.備註(病人為非典型之表現，不完全符合以上之診斷標準，但仍診斷為此疾病之理由)</b>	

# 衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(審查基準表)

## -粒線體缺陷[Mitochondrial disease]-

- 應檢附文件
- 病歷資料(必要)
  - 基因檢測(必要)
  - 神經電生理檢查資料(神經傳導/肌電圖)(選擇性)
  - 影像報告(MRI, MRS)(選擇性)
  - 肌肉切片合併呼吸酵素染色及呼吸功能測試(選擇性)
  - 纖維母細胞呼吸功能測試(選擇性)

- 符合症候群粒線體缺陷,且相關致病基因檢測具突變者。
- 符合症候群粒線體臨床表現及組織切片等檢查符合細胞粒線體診斷準據(Bernier criteria 2002 Neurology)之二項主要準據或一項主要及二項次要準據者。
- 符合非症候群粒線體缺陷符合相關之臨床表徵,且相關致病基因檢測具突變者。
- 非症候群粒線體缺陷之臨床表現及組織切片等檢查符合粒線體診斷準據(Bernier criteria 2002 Neurology)之二項主要準據或一項主要及二項次要準據者。

- 1. 主要診斷標準**
- 臨床診斷標準
    - A. 臨床表現完全符合呼吸鏈腦肌病變,包括MELAS, KSS, Leigh Disease, MNGIE, MERRF, LHON, (其他症候群粒線體疾病需提出新增罕病審查), 或
    - B. 臨床表現完全符合下列三種情況之粒線體細胞病變:
      - a. 出現無法解釋的多器官系統組合之呼吸鏈病變必要病徵,其症狀必須至少包括三種(含)器官系統,如神經、肌肉、心臟、腎臟、腸胃、肝臟、內分泌、造血、耳神經、視神經、皮膚或外觀異常。
      - b. 漸進的臨床病程伴有間歇性惡化,或家族史中強烈表示具粒線體基因突變(指至少一母系親屬其臨床表現預期為可能或確定呼吸鏈病變)。
      - c. 其它可能之代謝疾病或非代謝疾病已以適當之檢驗排除。
  - 肌肉組織切片 Gomori Trichrome 染色必須合乎2%以上之 ragged red fibers 染色。
  - 肌肉呼吸酵素活性下降  
必須符合下列條件之一:
    - A. 年紀小於50歲,其COX染色體缺失之肌肉纖維大於2%。
    - B. 年紀大於50歲,其COX染色體缺失之肌肉纖維大於5%。
    - C. 任何一組織呼吸鏈酵素活性小於20%。
    - D. 任何一組織細胞培養呼吸鏈酵素活性小於30%。
    - E. 有任何兩種組織其同一呼吸鏈酵素小於30%。
  - 纖維母細胞ATP合成效率小於正常之3個標準差以下。基因診斷:發現符合目前論文報告致病且無爭議之基因突變。
  - 基因診斷:發現無可爭議且致病之細胞核或粒線體基因突變。

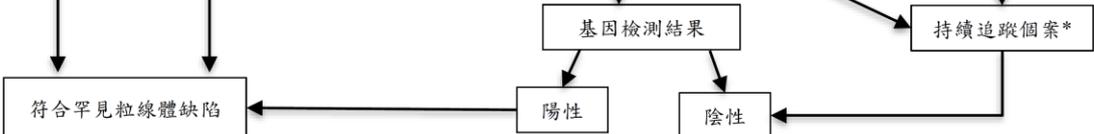
- 2. 次要診斷標準**
- 臨床症狀不完全符合上述症候群粒線體缺陷,但出現一種(含)器官系統呼吸鏈缺陷之臨床症狀,包括神經、肌肉、心臟、腎臟、腸胃、肝臟、內分泌、造血、耳神經、視神經、皮膚或外觀異常。
  - 肌肉組織切片符合下列條件之一:
    - A. 年齡小於30歲之肌肉切片顯示有ragged red fibers之染色異常。
    - B. 年齡介於30~50歲之肌肉切片顯示有1~2% ragged red fibers之染色異常。
    - C. 電子顯微鏡發現廣泛性粒線體形狀異常。
  - 細胞呼吸鏈酵素活性下降,且符合下列條件之一:
    - A. 在任一組織中其呼吸鏈酵素活性降至20~30%。
    - B. 在任一細胞株發現其呼吸鏈酵素活性降至30~40%。
    - C. 在兩種組織中發現相同之呼吸鏈酵素活性降至30~40%。
  - 纖維母細胞ATP合成效率小於正常之2~3個標準差以下,或纖維母細胞無法在無糖(但有galactose)之細胞培養液中生長。
  - 基因診斷:發現可能致病之細胞核或粒線體基因突變。
  - 代謝異常之生物指標,如乳酸、丙酮酸或是FGF21等文獻報告之代謝異常指標。

- 臨床確定[Clinically definite] 診斷粒線體缺陷為下列條件之一:
- 符合兩種主要診斷標準。
  - 符合一種主要診斷及2種次要診斷標準

- 臨床可能[Clinically probable] 診斷粒線體缺陷為下列條件之一:
- 符合一種主要診斷標準及一種次要診斷標準。
  - 符合三種以上之次要診斷標準。

- 臨床有可能-實驗室檢查支持[Clinically probable] 診斷粒線體缺陷-Laboratory supported] 診斷粒線體缺陷
- 單一系統臨床症狀合併實驗室呼吸鏈功能異常之組織細胞及染色異常證據。

- 臨床疑似[Clinically possible] 診斷粒線體缺陷
- 符合單一主要診斷標準。
  - 符合次要診斷之臨床症狀表現並包含其他次要診斷標準之一。



\*持續追蹤是指:  
 (1) 臨床是否出現更多粒線體缺陷相關症狀, 或  
 (2) 臨床及基因檢測出現更多異常, 支持或排除粒線體缺陷的可能性;  
 (3) 影像學出現病灶; 包含MRS之乳酸信號增加。

參考資料:  
 1. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. (2002). Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*, 59, 1406-1411.  
 2. Trijbels JM, Scholte HR, Ruitenbeek W, et al. (1993). Problems with the biochemical diagnosis in mitochondrial (encephalo-) myopathies. *Eur J Pediatr*, 152, 178-184.  
 3. <http://www.mitomap.org/MITOMAP>  
 4. Lerner Alan J. Diagnostic Criteria in Neurology, 2006, Humana Press Inc.