

出國報告（出國類別：開會）

TBC1D24 發展及癲癇性腦症 之長期神經學預後

服務機關：臺中榮民總醫院兒童神經科

姓名職稱：李秀芬 兒童急重症代理科主任

派赴國家/地區：美國佛羅里達州奧蘭多

出國期間：2023年11月30日至2023年12月7日

報告日期：2023年12月26日

摘要

此次會議目的，發表壁報論文「TBC1D24 發展及癲癇性腦症之長期神經學預後」，將論文結果與國外學者經驗分享，同時吸收國外最新癲癇新知。

職於2023年12月2日發表壁報論文“TBC1D24 發展及癲癇性腦症之長期神經學預後”之研究成果。TBC1D24 發展及癲癇性腦症，是一種罕見的嬰幼兒頑固性癲癇，大多數病人會合併嚴重神經發展障礙。我們發現 TBC1D24 發展及癲癇性腦症於罹患此症之不同家庭及同一家庭中不同手足間之臨床表現、小腦神經退化及神經發展預後並不相同，這顯示了基因型與臨床表現型的差異，造成同一家庭罹病成員間差異的原因，仍需進一步探討。

發展及癲癇性腦症之致病基因變異及其機轉將是日後熱門研究主題及目標，其能發展出新穎治療方式。

關鍵字：美國癲癇年會、發展及癲癇性腦症、*TBC1D24*

目 次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	2
三、 心得.....	4
四、 建議事項	5
五、 附錄.....	5

一、 目的

參加 2023 年 12 月 1 日至 2023 年 12 月 5 日於美國佛羅里達州奧蘭多舉辦之 2023 美國癲癇年會。

此次會議目的，發表壁報論文「TBC1D24 發展及癲癇性腦症之長期神經學預後」，將論文結果與國外學者經驗分享，提高台中榮民總醫院兒童神經科在國際上的學術能見度，同時吸收國外最新癲癇新知，包括癲癇診斷工具及治療方式的新進展、癲癇基礎研究趨勢及新穎可能的癲癇治療。

二、 過程

2019 年 12 月參加在美國馬里蘭州巴爾的摩舉行的 2019 美國癲癇年會後，沒多久就爆發 COVID-19 全球性感染，已經有三年沒參加美國癲癇年會，今年很開心於 2023 年 12 月 1 日至 2023 年 12 月 5 日參加在美國佛羅里達州奧蘭多舉辦之 2023 年美國癲癇年會。

美國癲癇年會為期 5 天的課程內容包羅萬象，會議中癲癇討論議題涵蓋各年齡層，包括老年人、孕婦、成人、青少年、兒童、嬰幼兒及新生兒，探討癲癇致病機轉、癲癇病因、癲癇診斷、腦波/24 小時腦波與臨床癲癇發作的關聯性、癲癇用藥、癲癇手術評估及治療、癲癇食物療法、神經刺激器應用於癲癇治療、癲癇資料庫分析、癲癇共病處置、癲癇治療新進展及癲癇基礎醫學研究。

2023 年 12 月 2 日，我發表壁報論文“*TBC1D24*發展及癲癇性腦症之長期神經學預後”之研究成果，將論文結果與國外學者經驗分享。*TBC1D24*發展及癲癇性腦症，是一種罕見的嬰幼兒頑固性癲癇，病人會合併神經發展障礙。我們收集了 8 位具 *TBC1D24* 雙等位基因變異造成發展及癲癇性腦症病人，我們發現癲癇發作型態為局部多處肌抽躍或局部陣攣發作，發作時間可長達數小時至數日，雖然頻繁發作，但腦波卻是正常。5 位病人追蹤核磁共振顯示漸進性小腦萎縮，但只有兩位病人出現小腦共濟失調步態。台灣常見之致病基因變異為 *TBC1D24* c.1499C>T (p.A500V)。所有病人都是頑固型癲癇，7 位病人有嚴重精神運動發展障礙，但有一位病人發展里程碑正常。*TBC1D24*發展及癲癇性腦症於不同家庭及同一家庭不同手足間之臨床表現、小腦神經退化及神經發展預後並不相同，這顯示了基因型與臨床表現型的差異，造成同一家庭罹病成員間差異的原因，仍需進一步探討。

每年年會的週日課程均會安排繼續教育課程，今年也不例外，2023 年 12 月 3 日(星期日)的課程，授課內容聚焦於臨床實用議題，包括臨床癲癇的評估及治療、生酮飲食用於治療癲癇、神經免疫誘發癲癇之臨床表現及治療、頑固性癲癇之神經影像評估、癲癇共病之影響及癲癇非預期性死亡等。會議中也安排辯論議題討論，講者以文獻回顧方式，客觀地討論在癲癇治療中常碰到的兩難問題，例如：腦波出現癲癇波但臨床無癲癇發作的病人是否需要治療？癲癇重積狀態時是否需積極治療？會議中亦安排一系列工作坊課程，例如腦波、神經影像、顱內電極置入及神經刺激器等操作及判讀課程，採小組會議進行，讓參加者能深入了解這些癲癇診斷工具的判讀及臨床應用。除了癲癇學術討論外，也安排了年輕醫師生涯規劃課程，我相信對同行的第一年主治醫師吳珮瑜在臨床工作及研究發展，會有相當的幫助。

我聚焦參加不同腦葉癲癇(額葉及顳葉)之臨床表現課程，講者強調發作時，24 小時錄影腦波對癲癇診斷的重要性，錄影腦波呈現癲癇發作型態與相對應腦波之波形，有助於正確提升癲癇診斷，並讓臨床醫師了解腦波及癲癇症狀學。

另外，我也專注參加兒童發展及典型性腦症的新進展，基因變異造成之發展及癲癇性腦症在今年美國癲癇年會會議及壁報論文中，佔了很大的篇幅。會議中探討基因變異所致的發展及癲癇性腦症之臨床表現、腦波及治療，雖然基因變異造成的癲癇是目前癲癇病因診斷的主流，但是基因檢測的判讀及致病機轉的基礎研究仍是目前的一大挑戰及需努力的目標，唯有了解致病機轉才能開發出新藥，徹底解決病人因癲癇帶來的生活衝擊。這次會議中已提及 SLC13A5 癲癇以 Citrate 治療，HCN1 發展及癲癇性腦症以 Org34167 治療，CDKL5 發展及癲癇性腦症以 Neurosteroid Galaxolone 治療，兒童失神性可以 Amantadine 治療，SLC6A8 發展及癲癇性腦症以 Phenylbutyrate 治療等。其他關於兒童發展及癲癇性腦症非藥物之新興治療，已在動物實驗中發現以 brain rhythm、brain cholesterol、基因治療(Antisense oligonucleotide)、基因調解治療等方式，可降低顱內癲癇波，這些都將是 21 世紀未來 10 年的熱門研究主題及目標。

三、心得

24 小時錄影腦波所呈現的病人發作表現型與腦部癲癇波相對應的關係是很重要的，這可讓臨床醫師了解病人真正的發作型態、發作型態與腦部相對應腦區的關係及出現的癲癇波代表的意涵，這在在顯示 24 小時錄影腦波室的重要性。感謝院部長官的支持，已通過兒童醫學中心 24 小時錄影腦波儀的購置，待經費核准，建置完成後，相信一定可以增加兒童神神經科服務量能，讓臨床醫師累積更多經驗，造福更多癲癇病童。

兒童發展及癲癇性腦症是一種因基因變異或結構異常造成的發展遲緩及頑固型癲癇，我看診的病人中有很多這類疾病的病人，他們常常為癲癇所苦，隨著分子生物技術快速進展，基因和基因體檢測已成為診斷癲癇病因的主要工具。第一天的課程中，我參加一個關於兒童發展及癲癇性腦症的診斷及照護會議，這個會議的內容，有家屬的經驗分享及專業人士提出這類疾病的新進展，讓我印象最深刻的是，家屬分享在就醫過程中，病人在發病後四年接受基因檢測，得知是新基因變異造成的症候群，因為是第一個個案，所以醫療團隊醫師花了五年的時間針對這個新基因變異做了蛋白表現的研究，終於確定其致病性及致病機轉，家屬分享他在疾病診斷歷程的心境。這件事情讓我心有戚戚焉，我們兒童神經科團隊，在 2018 年發現一個新基因變異，當時只有國外只有一個案報導，但國外個案與我們的個案臨床表現型非常不同，我們陸續發現相同臨床症狀的病人，因此針對該新發現基因變異細胞株進行研究，並將成果發表於 2023 年人類基因學中，截至 2023 年為止，全世界總共有 18 位已發表個案，台中榮總兒童神經科就有 9 位病人，我們提供這群病人詳細的臨床及影像學表現，目前仍持續就病理機轉研究中。隨著分子生物的持續進展，不能只依已知的基因變異來判讀基因報告，這樣無法突破，也無法終止病人疾病診斷。藉由基因變異了解其分子致病機轉，期待在不久的將來能夠透過基因治療或基因調節治療的方式，加速改善病人預後，提升癲癇兒童生活品質，實踐以基因體數據提供病童個人最有效治療之精準醫療策略，讓病人遠離疾病痛苦。

另外，值得思考的是，病人家屬在分享疾病診斷的過程中提到，家屬對做基因的過程有不同的看法跟想法，有些家屬認為他已經得到了癲癇這個診斷，為什麼還要得到另一個新的基因診斷，這些診斷都是令人沮喪的事情。家屬表達的這個想法，也讓我知道共享醫療決策，分析利弊得失，多聽聽家屬的意見是非常重要的。

四、 建議事項

- (一) 建立兒童神經疑難罕重症病人登錄資料庫，成為兒童神經科醫師日後研究基石。
- (二) 24 小時錄影腦波建立後，訓練兒童神經科年輕主治醫師對臨床發作影像與相對應腦波波型的判讀，強化癲癇診斷能力。
- (三) 基因變異所致之發展及癲癇性腦症是未來 10 年癲癇重點發展項目，了解基因蛋白之表現為主流趨勢，希望年輕醫師往此這一方面發展，鼓勵新升任兒童神經科主治醫師與基礎學科研究所老師合作，了解致病基因變異產生的蛋白改變及電生理學的變化，可以增進對疾病的了解，進而提升病人相關藥物介入或日後基因治療的可能性。
- (四) 兒童神經科病人需要的協助很多，包括癲癇診斷、復健、治療及身心靈照護都是非常重要的，希望兒童神經科醫師人力充足後，能建立整合門診，讓病人得到更完整的照護。

五、 附錄

