

天使综合征患者诊疗体会及回顾性分析

李惠¹, 张永会¹, 柴光德^{2*}

¹河北省总工会温塘工人疗养院康复科 河北石家庄

²河北省总工会温塘工人疗养院医疗部 河北石家庄

【摘要】天使综合征, 又称安格曼综合征 (Angelman syndrome, AS), 是一种由基因缺陷引起的遗传性疾病。本文通过对 1 例 AS 患者的诊疗过程进行详细阐述, 该病例经综合康复治疗取得了一定疗效, 治疗主要以对症治疗和康复训练为主, 同时给予心理支持。虽然 AS 的预后较差, 但通过及时地诊断和治疗, 可以提高患儿的生活质量, 改善其预后。因而, 早期诊断和综合治疗是提高 AS 患者生活质量的关键。由于 AS 是一种罕见病, 诊断和治疗难度较大, 本次研究为 AS 的临床诊断和治疗提供了参考。同时, 本文结合相关文献, 对 AS 的发病机制、临床表现、诊断方法、治疗策略及研究进展进行了回顾性分析, 强调早期诊断和综合康复治疗的重要性。

【关键词】天使综合征; 诊疗体会; 基因缺陷; 康复训练; 研究进展

【收稿日期】2024 年 10 月 22 日

【出刊日期】2024 年 11 月 19 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20240477

Diagnosis and treatment experience of Angelman syndrome patients and retrospective analysis

Hui Li¹, Yonghui Zhang¹, Guangde Chai^{2*}

¹Rehabilitation Department, Wentang Workers Sanatorium, Hebei Federation of Trade Unions, Shijiazhuang, Hebei

²Medical Department, Wentang Workers Sanatorium, Hebei Federation of Trade Unions, Shijiazhuang, Hebei

【Abstract】 Angelman syndrome, also known as Angelman syndrome (AS), is a genetic disease caused by gene defects. This article elaborates on the diagnosis and treatment process of a patient with AS. The case has achieved certain therapeutic effects through comprehensive rehabilitation treatment. The treatment is mainly symptomatic treatment and rehabilitation training, and psychological support is given at the same time. Although the prognosis of AS is poor, timely diagnosis and treatment can improve the quality of life of children and improve their prognosis. Therefore, early diagnosis and comprehensive treatment are the key to improving the quality of life of AS patients. Since AS is a rare disease and is difficult to diagnose and treat, this study provides a reference for the clinical diagnosis and treatment of AS. At the same time, this article combines relevant literature to conduct a retrospective analysis of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods, treatment strategies and research progress of AS, emphasizing the importance of early diagnosis and comprehensive rehabilitation treatment.

【Keywords】 Angelman syndrome; Diagnosis and treatment experience; Gene defect; Rehabilitation training; Research progress

引言

天使综合征, 又称安格曼综合征 (Angelman syndrome, AS), 是一种由基因缺陷引发的遗传性疾病, 主要对神经系统产生影响, 最早于 1965 年由英国的儿科医生 Angelman 首先发现并报道, 又被称为“快乐木偶综合征”^[1]。研究表明, AS 是一种罕见的神经遗传性疾病, 由母系等位基因上的 UBE3A 功能缺失引起。由

于 AS 的临床表现复杂多样, 且发病率较低, 容易被误诊或漏诊。目前, AS 主要通过综合康复治疗 and 药物治疗来改善患者的症状和生活质量。

本文通过对 1 例 AS 患者的诊疗过程进行分析, 结合相关文献, 探讨 AS 的发病机制、临床表现、诊断方法、治疗策略及研究进展, 以期提高对该疾病的认识和诊疗水平。

*通讯作者: 柴光德

1 病例资料

1.1 基本情况

患儿为女性, 2018年3月出生, 因发育迟缓、不会说话和站立于2020年7月首次来河北省总工会温塘工人疗养院康复科就诊。患儿出生两个月开始, 发现智力差, 常有癫痫发作, 不会说话, 咀嚼吞咽功能差、易呛咳, 双手抓握差, 拇指内收, 不能独自饮水和进食, 不会站立。

1.2 常规查体

T36.3°C, P96次/分, R24次/分, BP100/62mmHg。意识清, 精神欠佳, 全身皮肤无黄染、皮疹及出血点, 双侧浅表淋巴结未触及肿大, 头颅无畸形, 双眼睑无浮肿, 结膜无充血, 瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 无鼻翼煽动, 口唇红润, 口鼻周无青紫, 咽部充血, 双侧扁桃体Ⅱ度肿大, 颈部无抵抗。双肺呼吸音稍粗, 可闻及少许痰鸣音, 心音有力, 心率96次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 未见肠型及蠕动波, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。双上肢肌力肌张力正常, 双下肢肌张力高, 神经系统检查无阳性体征。

1.3 专科检查

患儿全身皮肤极度敏感, 平枕、枕沟、吐舌、吞咽障碍、凸颚、嘴大及牙稀、流口水。会手膝爬, 四点爬时基底宽, 无站立意识, 双下肢肌张力高, 髋关节屈曲, 双膝关节屈曲, 双脚尖足、极度内翻。

1.4 辅助检查

基因测序结果显示: 该样本15q11-13区域基因杂合缺失, 甲基化检测异常; 该结果支持受检人为AS(缺失型)。

2 诊疗过程

2.1 诊断思路

根据患儿的典型临床表现, 包括智力低下、运动障碍、癫痫发作、特殊的行为表现等, 结合专科检查和辅助检查结果, 考虑AS的可能性较大。曾在省儿童医院、北京儿童医院就诊, 通过基因检测, 明确了15q11-13区域基因杂合缺失, 甲基化检测异常, 从而确诊为“安格曼综合症”, 即AS。

2.2 治疗方案

2.2.1 治疗目标

针对患者病情, 向患儿家属反复交代, 患儿家属已充分了解患儿病情和该病的预后, 治疗目标达成一致, 即: 通过中医调理+康复治疗, 培养患儿自主活动、部分自理能力。

2.2.2 综合康复方案

(1) 运动治疗: 通过物理治疗、作业治疗等方式, 提高患儿的运动能力、平衡能力和协调能力。

(2) 作业治疗: 训练患儿的日常生活技能, 如穿衣、进食、如厕等, 提高其自理能力。

(3) 中医按摩: 通过按摩穴位, 促进患儿的血液循环, 缓解肌肉紧张, 改善身体功能。

2.3 治疗过程

康复治疗开始后, 患儿自主活动、自理能力和交流能力逐步提升。

2.3.1 康复治疗半个月时, 患儿双脚已经可以放平。

2.3.2 康复治疗3个月后, 患儿能正坐、靠墙站立, 可以牵手或扶墙行走。

2.3.3 康复治疗4个月+15天, 患儿迈出了人生第一步, 首次自行迈步直线行走6步, 但不会自行停止步伐。

2.3.4 康复治疗9个月, 患儿自己可以自由行走十几米, 能自主停止和转弯。

2.3.5 康复治疗12个月后, 患儿可以完全自主行走, 小心步态。

2.3.6 继续康复12个月后, 患儿可以用四肢动作、眼神等进行简单的目标性交流, 索要或交换玩具、食物。

2.4 治疗效果

患儿经综合康复治疗, 病情得到明显控制和好转, 患儿可以用四肢动作、眼神等进行简单的目标性交流, 索要或交换玩具、食物, 各项症状体征均显著得到改善。治疗时间24个月, 家属表示对本次治疗非常满意, 满意度评分9分(满分10分, 因治疗期间, 家属增加的言语功能预期未能达到)。

3 讨论及文献回顾

3.1 AS的临床表现

AS的临床表现复杂多样, 主要为严重的发育迟缓, 包括智力低下、运动障碍、言语障碍、癫痫发作、特殊行为表现等。其大脑病变区域主要涉及海马体、皮质和小脑, 不同基因型造成不同的病变区域, 出现不同的临床表型, 主要是神经系统病变。该病临床表现的严重程度与基因表型相关, 临床可通过甲基化检测或突变分析结合临床特征表型进行明确诊断。该病严重程度和临床症状出现时间因人而异^[2]。

3.2 AS的诊断方法

AS的诊断主要依靠临床表现、辅助检查和基因检测。临床表现是诊断AS的重要依据, 但由于其临床表现复杂多样, 容易被误诊或漏诊。辅助检查包括头颅MRI、脑电图等, 可以帮助排除其他神经系统疾病。基

因检测是确诊 AS 的关键, 通过检测 15q11-13 区域的母源 UBE3A 基因缺失或功能障碍, 可以明确诊断。

3.3 AS 的治疗策略

3.3.1 药物治疗

(1) 抗癫痫药物

AS 患者常伴有癫痫发作, 抗癫痫药物是治疗 AS 的重要手段之一。对于一些伴有反复发作的 AS 患儿, 可能需要药物治疗来减少发作次数, 从而减少对儿童身心的损害。癫痫发作严重的患者在婴儿期, 到了青春期似乎有所减少, 但随着年龄的增长, 癫痫可能进一步加重。常用的抗癫痫药物包括丙戊酸钠、左乙拉西坦、托吡酯等。在选择抗癫痫药物时, 应根据患者的癫痫发作类型和频率进行个体化治疗^[3]。

(2) 神经营养药物

神经营养药物可以促进神经系统的发育和修复, 对 AS 患者的治疗有一定的帮助。常用的神经营养药物包括甲钴胺、维生素 B12、神经生长因子等。

3.3.2 康复训练

(1) 运动康复

运动康复可以提高 AS 患者的运动能力、平衡能力和协调能力, 改善患者的生活自理能力。通过运动训练, 提高患者的运动能力和平衡能力。通过作业治疗, 练患者的日常生活自理能力, 如穿衣、吃饭、洗漱等。在进行运动康复时, 应根据患者的年龄、病情和身体状况进行个体化治疗。

(2) 认知康复

认知康复可以提高 AS 患者的认知能力、学习能力和记忆力, 促进患者的智力发育。认知康复包括智力训练、记忆力训练和注意力训练等。在进行认知康复时, 应根据患者的年龄、病情和认知水平进行个体化治疗^[4]。

3.3.3 基因治疗

天使综合征患者也可以进行基因治疗, 如端粒酶抑制剂和反义寡核苷酸, 也正在测试激活父系相关基因和补充母系相关基因缺陷。目前干细胞可能成为治疗 AS 的新途径。干细胞可以通过刺激患者体内原有的内源性神经干细胞替代病变神经细胞, 分泌神经营养因子, 改善神经元细胞的微环境, 修复损坏的神经通路, 以及具有免疫调节功能等作用, 帮助患者修复病灶部位^[5]。

3.3.4 饮食治疗

AS 患者可能存在喂养困难、营养不良等问题, 需要进行饮食治疗。饮食治疗应根据患者的年龄、体重、病情等因素进行个体化调整, 保证患者摄入足够的营养物质。

3.3.5 心理支持

AS 患者常伴有智力低下、言语障碍和运动障碍等问题, 容易出现心理问题, 如自卑、焦虑、抑郁等。因此, 给予患者心理支持, 帮助患者树立信心, 积极面对疾病。心理支持包括心理咨询、心理治疗和家庭支持等^[6]。

3.4 AS 的预后

AS 的预后取决于多种因素, 如病情的严重程度、基因表型、早期诊断、康复治疗的及时性和有效性等。一般来说, AS 的预后较差, 患儿的智力低下、语言障碍和运动障碍等症状难以完全恢复。成年患儿多伴有社交、运动和日常生活能力下降, 但一般认知能力没有下降^[7]。但通过及时的诊治、长期的康复和护理, 可以提高患儿的生活自理能力和社会适应能力, 改善其预后, 提高生活质量。

3.5 AS 的治疗研究进展

AS 的治疗研究方向应包括探索新的治疗策略, 如基因治疗、干细胞治疗、药物治疗等, 同时加强对治疗方法的安全性和有效性的研究, 为临床应用提供依据。

3.5.1 基因治疗

(1) UBE3A 基因替代治疗

UBE3A 基因替代治疗是一种有前景的治疗方法, 通过将正常的 UBE3A 基因导入患者的神经系统, 恢复 UBE3A 蛋白的功能。目前, UBE3A 基因替代治疗仍处于临床前研究阶段, 需要进一步的研究和验证^[8]。

(2) 基因编辑治疗

基因编辑治疗是一种新兴的治疗方法, 通过对患者的基因组进行编辑, 修复 UBE3A 基因的突变或缺陷。目前, 基因编辑治疗仍处于实验室研究阶段, 需要解决安全性和有效性等问题^[9]。

3.5.2 干细胞治疗

干细胞治疗是一种有潜力的治疗方法, 通过将干细胞移植到患者的神经系统, 促进神经元的再生和修复。干细胞可以分化为神经元和神经胶质细胞, 从而修复受损的神经系统。目前, 干细胞治疗在动物实验中取得了一定的成功, 但在临床应用中仍处于研究阶段^[1]。

3.5.3 药物研发

药物研发是 AS 研究的另一个热点。目前, 一些针对 AS 的药物正在研发中, 如神经营养因子、抗氧化剂和抗癫痫药物等。这些药物可以通过调节神经递质的水平、改善突触可塑性等机制, 改善患者的症状, 有望为 AS 的治疗提供新的选择。

3.5.4 康复训练

康复训练在 AS 的治疗中仍然起着重要作用。科学系统地康复训练可以提高患者的生活质量,减轻家庭和社会的负担。目前,康复训练的方法和技术也在不断改进和完善,例如虚拟现实技术、机器人辅助训练等。

4 结论

AS 是一种罕见的神经发育障碍性疾病,其临床表现复杂多样,容易被误诊或漏诊,目前尚无特效治疗方法,主要依靠中西医结合方法进行康复治疗。通过对 1 例 AS 患者的诊疗过程并进行分析,我们可以看出,AS 的诊断主要依靠临床表现、辅助检查和基因检测。在临床工作中,应建立完善的诊断和治疗体系,提高诊断的准确性和及时性,为患者提供个性化的治疗方案,提高患者的生活质量。未来,随着对 AS 病因和发病机制的深入研究,以及基因治疗、干细胞治疗等新技术的不断发展,有望为 AS 的治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] 廖建湘,陈瑞东. 生酮饮食疗法治疗癫痫新进展[J].中华实用儿科临床杂志, 2015,30(12):888-891.
- [2] Buiting K,Williams C & Horsthemke B. Angelman syndrome-insights into a rare neurogenetic disorder[J]. Nature Reviews Neurology,2016,12(10):584-593.
- [3] Manssen L, Krey I, Augustat JG, et al. Precision medicine in Angelman syndrome[J]. Neuropediatrics,2024,21(8): 2399.
- [4] Steffenburg S, Gillberg CL,Steffenburg U,et al. Autism in Angelman syndrome: a population - based study[J]. Pediatr Neurol,1996,14(2):131-136.
- [5] Duis J, Nespeca M, Summers J, et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome[J]. Mol Genet Genomic Med, 2022,10(3):e1843.
- [6] Yang L, Shu X, Mao S, et al. Genotype-phenotype correlations in Angelman syndrome[J]. Genes (Basel),2021, 12(7):987.
- [7] Maranga C, Fernandes TG, Bekman E, et al. Angelman syndrome: a journey through the brain[J]. FEBS J,2020, 287(11): 2154-2175.
- [8] Keute M, Miller MT, Krishnan ML, et al. Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment[J]. Mol Psychiatry, 2021,26(7):3625-3633.
- [9] Duis J, Nespeca M, Summers J, et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome[J]. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10(3):e1843.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS