

· 病例报告 ·

Prader-Willi 综合征 1 例

麻宏伟,戴晓梅

(中国医科大学附属第二医院发育儿科,辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R596 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2006)06-0521-03

Prader-Willi 综合征 (Prader-Willi-Syndrome, PWS)是在 1956 年由 Prader Cabbant 和 Willi 描述并命名的,又称之为肌张力低下-智能障碍-性腺发育滞后-肥胖综合征,是一种遗传性疾病^[1]。在婴儿期突出表现为肌张力低下,极易与婴儿型脊髓性肌萎缩(SMA)、良性肌迟缓、大脑发育不全(软瘫型)相混淆。2000 年注射用生长激素(HGH)被正式批准用于 PWS 的长期治疗^[2],但多应用于儿童及成年人,婴幼儿少见报道,我们观察了 1 例生后 7 个月的女婴应用 HGH 治疗的情况。

1 病例报告

患儿女 7.7 月,因四肢软弱于 2006 年 2 月 20 日就诊。生后第 3 天发现肌张力低下,四肢活动少,生后前 2 个月几乎不动,以后才开始出现下肢活动到四肢活动。生后 3 个月内哭声小和少,约每周哭 1 次。对痛觉不敏感,做肌电图时几乎不哭,平时吸吮无力,每次吃奶时间约 1 h(人工喂养),需使用扁平易吸吮奶嘴。生后无窒息、黄疸和抽搐。患儿为第 2 胎,第 1 产(第 1 胎人工流产),顺产,出生体重 2 800 g,身长 54 cm,父母非近亲结婚,母孕期健康,母亲生育年龄为 37 岁,是一名软件工程师,怀孕前后一直从事电脑工作,每天工作 6~8 h。父亲亦为软件工程师,生育年龄为 32 岁,身体健康。

查体:体重 8.2 kg,身长 70 cm,头围 43.2 cm,前囟 1.0 cm×1.0 cm,胸围 43.2 cm,腹围 42 cm,臂围(左:16.5 cm 右:16.5 cm)大腿围(左:24.5 cm 右:25 cm)指距 68.5 cm。安静,表情淡漠,脸形正常,无特殊面容。心肺听诊正常,腹软,肝脾不大,四肢肌力 I-II 级,躯干肌张力低于四肢。跟膝腱反射正常,病理反射未引出。全手共有尺箕 8 个、帐纹 2

个。左手长 7.8 cm,右手长 8.2 cm,左足 9.5 cm,右足 9.0 cm。坐时躯干不能竖直,可前倾独坐 2~3 s,不能注视小丸。

辅助检查:SNRPN 基因甲基化特异性聚合酶链反应(MSPCR)分析结果仅显示 174 bp 母方 15 号染色体甲基化的 PCR 产物,无 100 bp 父方 15 号染色体非甲基化的 PCR 产物,诊断为 PWS,微卫星分析进一步证实为母亲单亲二体(以上结果为澳大利亚 Brisbane 皇家妇女医院提供)。胰岛素样生长因子-1(IGF-1) 1.6 ng/mL↓(正常范围 3.0~28 ng/mL),胰岛素样生长因子 BP(IGF-BP3) 55 ng/mL(正常范围 55~90 ng/mL),肌酐(Cr) 25~32 μmol/L↓(正常范围 53~115 μmol/L),甲胎蛋白(AFP) 9.12~14.47 IU/mL↑(正常范围 0~9 IU/mL)。肌电图报告:右三角肌、左胫前肌静止时无诱发电位,轻收缩运动单位电位正常,大力呈混合型;所检神经传导速度正常。夜间深度睡眠时血氧饱和度<97%。常规染色体,核型分析,头部 MRI, HGH 和 T₃, T₄, TSH 检查均正常。在 34 周时 Gesell 发育量表评估大运动明显落后,相当于 7.3 周(实际 34 周),适应性、精细运动、语言和个人社交亦未达到该年龄水平,分别为 20.4 周、28 周、24 周和 32.8 周。见表 1。

表 1 Gesell 量表评估 (周)

	34 周	范围	36 周	范围
适应性	20.4	12~32	23.0	16~32
大运动	7.3	4~32	17.0	8~32
精细运动	28.0	24~36	28.0	24~36
语言	24.0	24	24.0	24
个人-社交	32.8	28~40	32.8	28~40

治疗:患儿 8 个月时开始应用 HGH 治疗:每日 0.1 U/kg 皮下注射,治疗 15 d 后复查发现患儿表

[收稿日期]2006-05-23;[修回日期]2006-07-12
[作者简介]麻宏伟,女,博士,教授。主攻方向:遗传病的基础和临床研究。

情比以前明显活泼、易笑、四肢活动增多、能主动用力与家长做拉起运动。躯干肌张力增强,托腹悬空时,头腿与身躯可在一条线上。注意力明显提高,能在抓住第一块方木的基础上注视第二块方木,并可注意到小东西,如小丸等,坐时躯干可竖直。呼吸无异常改变,夜间仍用氧气(250 mL/min)。在36周Gesell发育量表评估时发现患儿在适应性和大运动方面有明显进展,适应性由20.4周进展为23周,运动发育由7.3周进展为17周(见表1)。治疗1个月时患儿哭声逐渐增大,面部表情越来越丰富,可与父亲玩藏猫猫游戏,叫名字反应较快,手脚开始能挥动,抬头时间明显增长,与同龄儿相似。治疗2个月时,即患儿10个月,体重8.4 kg,身长74 cm,能哭出声来,对针刺有反应并能大声哭出来,洗澡时两脚可蹬踏,独坐时间明显延长,并可在独坐时转身抓旁边放的玩具,可以自己翻身,偶尔可以爬行,但由于上肢无力,姿势不好。治疗3个月时,体重8.9 kg,身长75 cm,双手可拿玩具和扔玩具,并可扶站几秒钟,能大声喊叫,但仍不会发爸爸妈妈等重复音。

2 讨论

PWS是一种遗传性疾病,系15号染色体长臂近中关键点的缺失或特殊异常所致。PWS可由3种不同的缺陷类型所致:①缺失,约70%的PWS患者发现有父源染色体15q11-13的缺失;②单亲二体(UPD),约25%的PWS患者的两条15号染色体均正常,但两条15号染色体均来自母亲,即母亲UPD;③印记突变,约5%的PWS患者虽然从双亲各遗传了1条15号染色体,但是他们在印记染色体15q11-13区域存在甲基化过程异常或单一致病的印记基因突变。本例患儿遗传学检测发现为第2种类型即母亲UPD。这可能与母亲生育年龄偏大(37岁)或和工作性质有关(母亲为软件工程师,怀孕前后一直从事电脑工作,每天工作6~8 h)。目前认为母源UPD型PWS的母亲年龄偏大,而缺失型PWS则与母亲年龄无关。

该综合征随年龄变化其临床表现有所不同。新生儿、婴儿期肌张力低下为突出表现;儿童期以生长缓慢和肥胖为主,面部可有特殊面容,表现为小双额径、杏仁眼、三角嘴;青春期则有肥胖、心理障碍、青春期发育滞后、性腺发育不全,易诱发青春期糖尿病。由于该综合征在婴儿期缺乏特异性症状,主要表现为肌张力低下、哭声弱、吸吮和喂养困难,极易与婴儿型脊髓性肌萎缩(SMA)、良性肌迟缓、大脑

发育不全(软瘫型)相混淆。PWS除肌张力低下、哭声弱、吸吮和喂养困难外,面部表情极其安静、少哭少笑、对痛觉反应不敏感、四肢肌张力对称性低下;而SMA患儿面部表情较丰富,哭声虽弱但常可听到哭声,下肢肌张力低下比上肢更加突出和明显。良性肌迟缓患儿在出生后亦可出现全身肌肉松弛无力、哭声低弱、四肢活动少,故难与PWS鉴别,需要做染色体检查、基因分析进一步与PWS相鉴别;另外注意2岁后是否出现肥胖,良性肌迟缓无明显肥胖倾向。大脑发育不全(软瘫型)患儿2~3岁前对刺激反应微弱,四肢软瘫,但是这只是一个暂时现象,2~3岁后大多数转为痉挛型或手足徐动型脑瘫,可通过询问病史和头部MRI与PWS鉴别。软瘫患儿多有早产,低出生体重等高危因素且生后常有窒息史。本例患儿生后3个月内哭声极少,约每周1次,两个月前四肢几乎不动,以后下肢活动比上肢明显,符合PWS临床表现。查体时患儿面部表情淡漠、较少变化、极其安静、五官端正,出生至8个月未见特殊面容出现。

2000年HGH在获得美国食品与药物管理局的批准后,用于PWS的长期治疗。国外首先采用HGH治疗PWS,已取得良好疗效。HGH能通过溶脂促进减肥、改善肌肉强度、增强肺功能、促进IGF-1水平增高和改善骨密度^[3]。目前,全世界已有至少500个患儿接受了生长激素治疗,开始使用HGH的最小年龄在0.4岁。我国报道有1例PWS患儿接受了生长激素治疗,其年龄为11岁8个月,治疗7个月时患儿身高由131 cm增至136 cm,体重由67 kg下降至57 kg,血胰岛素由29.3 mU/L降至13 mU/L^[3]。Eiholzer等^[4]报道18个月以内的婴幼儿早期应用HGH且疗程大于12个月可明显改善机体结构,减少脂肪蓄积,预防肥胖,提高运动技能及促进运动系统发育。最近Hoybye等^[5]发现生长激素还有改善神经认知发育的可能性,该作者发现在应用HGH治疗期间,患者反应速度和适应性都得到了明显改善和提高。但是停药后,机体结构和社会交往能力会有所下降,所以生长激素治疗PWS疗程不宜过短,至少应大于12个月。本例患儿用HGH治疗半个月后精神状态由淡漠变为活跃,能用肢体语言主动用力与家长做游戏,均是智力及运动发育改善的表现。

但是,近期国外也报道了7例在应用HGH治疗过程中猝死的病例^[6~10],年龄在3.9~9.3岁之间,体形均较肥胖。用药前即有2例患儿扁桃体和增殖腺肥大,3例患儿打鼾现象较严重,1例生后有肺栓

塞。除1例死于肺动脉高压引起的心力衰竭外,其余死亡病例均与呼吸系统疾病有关;2例死于呼吸系统感染,另外4例死于急性或睡眠性呼吸暂停。因死亡是在应用 HGH 治疗期间,故有人提出猝死可能与生长激素的应用有关。为证实猝死与 HGH 应用之间的关系,Nagai 等^[11]收集20例已故的 PWS 患者资料,分为2组做对比研究,一组为应用 HGH 治疗组,共13例;另一组为未治疗组,共7例。研究结果表明应用 HGH 与未应用 HGH 的患儿均是由于急性上呼吸道感染引起原有呼吸系统疾病加重而死亡,如果同时伴有发热则更易导致死亡。所以,在应用 HGH 治疗 PWS 患儿过程中要高度警惕有无呼吸系统疾病,保持呼吸道通畅,预防感染,控制发热,对呼吸道狭窄,扁桃体增殖腺肥大和打鼾的患儿要进行密切的监控,夜间适当的给予低流量吸氧。Suzanne^[12]对用生长激素治疗 PWS 提出了几点建议:①进行呼吸状况检查,明确是否存在打鼾或呼吸暂停;②进行耳鼻喉科检查,对扁桃体或增殖腺肥大的患儿在 HGH 治疗前或治疗中应行外科切除术;③治疗前及治疗中应监测心脏功能;④HGH 治疗6~8周后应重新做一次全面体检和耳鼻喉科检查;⑤如果在治疗期间出现呼吸道感染症状,建议暂停 HGH 治疗并进行抗感染治疗。本例患儿耳鼻喉科检查正常,治疗前后夜间一直用氧气,并嘱咐家长平时要预防感冒,如有呼吸系统症状或发热应及时到医院就诊。

[参 考 文 献]

- [1] Hoybye C, Hilding A, Marcus C, Thoren M. Growth hormone induced lipolysis during short- and long-term administration in adult Prader-Willi patients[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2005, 15(6): 411-415.
- [2] Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 413-417.
- [3] 陈少科,郭先鸣. 重组人生长激素治疗 Prader-Willi 综合征1例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(11): 693.
- [4] Eiholzer U, L'allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(6): 753-758.
- [5] Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome[J]. *J Intellect Disabil*, 2005, 49(4): 245-252.
- [6] Riedl S, Blumel P, Zwiauer K, Erisch H. Death in two female Prader-Willi syndrome patients during the early phase of growth hormone treatment[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(7): 974-977.
- [7] Grugni G, Livieri C, Corrias A, Sartorio A, Crino A. Death during GH therapy in children with Prader-Willi syndrome: description of two new cases[J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(6): 554-557.
- [8] Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy[J]. *Horm Res*, 2005, 63(1): 29-32.
- [9] Van Vliet G, Deal CL, Crock PA, Robitaille Y, Oligny LL. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(1): 129-131.
- [10] Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment A case report[J]. *Horm Res*, 2002, 458 (Suppl 3): 24-26.
- [11] Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment[J]. *Am J Med Genet*, 2005, 136(1): 45-48.
- [12] Suzanne BC, Stuart S. Prader-Willi syndrome[EB/OL]. <http://www.genetests.org>, 2006-07-12.

[1] Hoybye C, Hilding A, Marcus C, Thoren M. Growth hormone induced lipolysis during short- and long-term administration in adult

(本文编辑:吉耕中)