

微笑背后的无奈——天使综合征

文 / 上海交通大学医学院附属松江医院 谢杏梅

不见“天使”，但见天使综合征。

天使综合征过去也叫Angelman氏症候群(Angelman syndrome, AS)，是一种基因表达异常或功能缺陷引起的神经发育障碍性疾病。该病主要表现为神经发育迟缓或智力低下，语言、运动或平衡发育障碍；快乐行为、小头畸形和癫痫也常见。天使综合征在欧美人群中的患病率为1/24000~1/12000；我国多散发报道，但是暂无相关流行病学调查报告。正因为如此，我们更应该谈谈关于天使综合征的那些事，以提醒大家引起重视。

一、如何分辨天使综合征

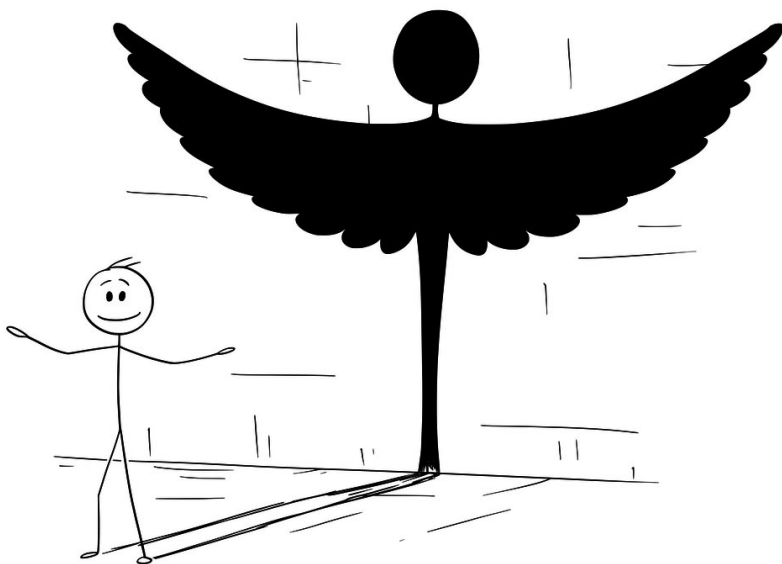
天使综合征患儿新生儿时期表现无异常；异常表现（如发育迟缓）最早出现在出生后6个月左右，而强直性脊椎炎的独特临床特征可能直到1岁后才会显现出来。

天使综合征患儿的症状可以分为以下3方面：

(1) 共同特征(100%)：严重的发育迟缓最为典型，其他还包括平衡障碍（表现为共济失调及四肢震颤）、运动障碍（表现为步态不稳）、语言障碍（表现为语言能力差，基本没有词汇量）以及快乐行为（表现为频繁发笑、微笑或兴奋，易被激怒，常伴拍手或多动）。

(2) 常见表现(80%)：①头围生长延迟或不成比例地缓慢生长，通常导致2岁前出现绝对或相对小头畸形；②出现癫痫发作，通常在3岁前开始；③脑电图异常，具有大振幅慢棘波的特征性模式。

(3) 相关症状(20%~80%)：①颅面特征包括平坦的枕骨、枕



沟,宽嘴、宽齿距,以及突出的舌头、前突;②婴儿期的喂养问题和(或)肌张力过低、舌头突出、吮吸/吞咽障碍、频繁流口水、过度咀嚼/咀嚼行为;③斜视;④与其他健康的家庭成员相比,皮肤色素减退、头发和眼睛颜色变浅;⑤极度活跃的下肢腱反射;⑥抬起、弯曲的手臂位置异常,尤其是在行走过程中;⑦宽基步态,脚踝内旋或外翻;⑧对热的敏感性增加;⑨异常的睡眠-觉醒周期和睡眠需求减少;⑩对水的吸引和迷恋,或对某些纸张和塑料等起皱物品的迷恋;⑪肥胖、脊柱侧凸、便秘。

二、如何诊断天使综合征

作为一种罕见病,临床上对于天使综合征的诊断非常复杂而系统(如图1),三言两语一时难以说清,这里只做简单介绍。

(1)脑电波:患者具有相对特征性的脑电波——高波幅棘-慢波,可以提前提示天使综合征,有助于早期诊断。

(2)遗传学检查:该方法为确诊手段,可以通过DNA甲基化分析、UBE3A基因序列分析、SNP-array芯片分析等。当UBE3A等位基因存在表达或功能缺陷时,即可确诊天使综合征。

三、如何预防天使综合征

鉴于天使综合征目前尚无治愈的方法,在产前就积极干预并及时诊断,是避免生育天使综合征患儿的最佳方法。

备孕前,建议夫妻双方进行孕前检查,如发现存在基因缺陷,应

于医院的遗传中心就诊寻求专业的遗传咨询,评估缺陷的基因遗传给胎儿或胎儿发生基因突变的风险。备孕时及孕期应当远离辐射、戒烟戒酒、避免盲目用药。

研究显示,生育过天使综合征患儿的母亲,再次生育天使综合征患儿的风险增加。因此,这类人群应当增加产检的次数,进行产前诊断时可以结合羊水穿刺,或者采取三代试管婴儿技术进行胚胎植入前遗传学诊断,避免出生的胎儿携带缺陷基因。

四、如何管理天使综合征

首先,这里的管理主要指治疗和护理。目前,只能通过对症治疗及加强护理改善患儿的临床症状,

进而改善患儿的生存质量。

对于不幸确诊天使综合征的患儿,提醒家长定期检测新生儿的头围及生长曲线。当新生儿出现喂养困难时,家长可以选择特殊奶嘴管理患儿吮吸能力弱或不协调的情况。同时,家长应尽早使用辅助沟通工具,强调非语言交流方法,包括辅助交流工具(如图片卡、交流板)和手语,以改善患儿语言障碍的情况。对于出现社会破坏性或自残行为的患儿,建议采用行为疗法干预。研究显示,行为矫正对破坏性或自残行为有效。出现脊柱侧凸,可以使用胸腰椎护套和(或)脊柱侧凸手术干预。另外,我们还需要重点说说对于癫痫的管理:

天使综合征患儿常伴有癫痫

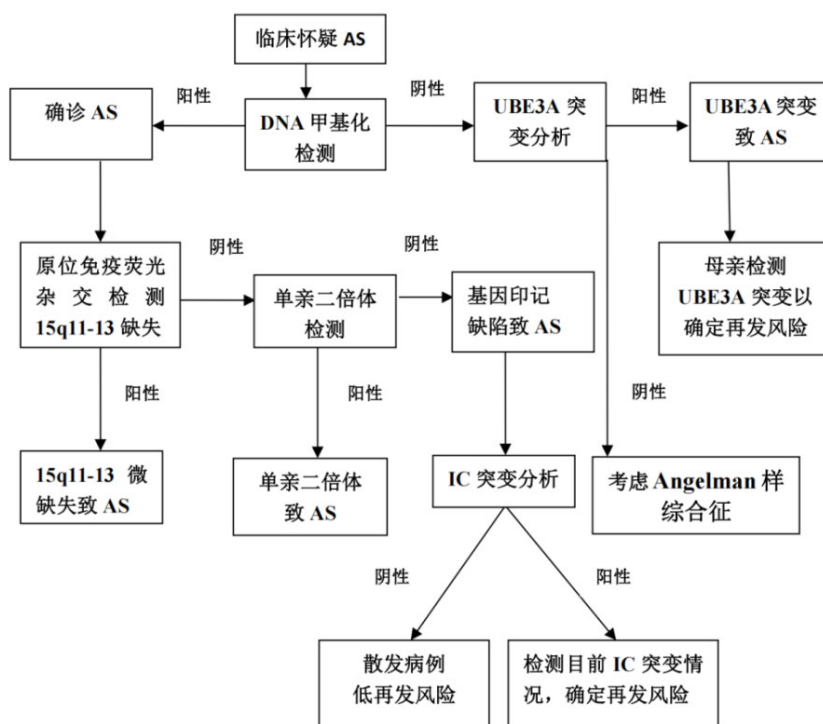


图1 天使综合征的诊断

发作，一般出现在婴幼儿时期，此时可以使用抗癫痫药物控制症状。目前，对于0~6岁患儿推荐首选溶液剂、糖浆剂、混悬剂等口服液体剂；注射剂常用于频繁发作或癫痫持续状态患儿。

(1) 一代抗癫痫药物：这类药品价格便宜，容易购买，并且具有应对癫痫发作的确切疗效，但相对而言不良反应较多、耐受性较差。常见的如丙戊酸钠口服溶液，本品适用于全面性、部分性或其他类型癫痫，每日服用2次，每日用量按年龄和体重量取——对于体重20 kg以下的儿童，每日20 mg/kg；体重20 kg以上的儿童，一般从每日400 mg开始。【提醒】用药期间注意监测丙戊酸钠的血药浓度，因为本品具有肝毒性和肾毒性，尤其对于2岁以下儿童具有更高的风险，需要谨慎使用。

(2) 二代抗癫痫药物：这类药品不良反应较少、控制癫痫的作用较好，不会影响儿童的生长发育。常见的如左乙拉西坦口服溶液，本品适用于1个月以上婴幼儿癫痫患者部分性发作的加用治疗（类似于治疗时的“加餐”）——1~6个月婴幼儿初始治疗剂量7 mg/kg，每日2次；6个月以上婴幼儿、儿童起始剂量10 mg/kg，每日2次。【小贴士】本品可以兑水稀释服用，服药不受进食的影响，因此与或不与食物同服均可；每日的剂量分2次等量服用。

(3) 三代抗癫痫药物：相对于第二代，这类药品有效降低了不良反应，同时提高了耐受性。常见的如考拉沙胺口服溶液，本品适用于4岁以上癫痫部分发作患者的联合



使用——起始剂量为2 mg/kg，每日1次；后续根据体重确定服药剂量。如果漏服一次剂量，应立即补服，然后按时服用下一次的剂量；如果发现漏服时距离下一次服药在6小时以内，则无需补服。另外，无论如何，患者都不应服用双倍剂量。【小贴士】本品不受食物影响，可以与食物一起服用。

最后提醒患儿家长：抗癫痫药物需要规律用药以及定期复诊；如果需要停药，应逐渐停药。

五、其他注意事项

天使综合征患儿每次就诊时，都需要监测新的癫痫发作和（或）癫痫发作的变化、发育进展、行为问题、活动能力、运动技能、胃食管反流、便秘和喂养问题。评估大龄儿童与食欲过盛相关的肥胖。同时，每年进行脊柱侧凸临床检查。如果有斜视，第一年进行眼科检查；两岁时进行眼科检查，并由眼科医生进行随访。 