

1 例足月小样儿 15q11-q13 基因缺失变异 至 Prader-Willi 综合征

刘敬秋, 赵旸

(湖北医药学院附属十堰市人民医院 新生儿科, 湖北 十堰 442000)

关键词: 足月小样儿; Prader-Willi 综合征; 15q11-q13 基因缺失; 基因诊断

中图分类号: R722.6

1 病史及临床特征

患儿女, 10 d, 因“反应低下 10 d”就诊于湖北医药学院附属十堰市人民医院新生儿科, 患儿系第 3 胎第 2 产, 试管婴儿, 孕 38+5 周剖宫产出生, 出生时羊水清亮、量中, 1 min 及 5 min Apgar 评分均为 10 分, 无抢救病史, 脐带、胎盘、胎膜未见明显异常, 出生体重 2.43 kg。生后家长发现患儿喂养困难, 吸吮力弱, 体形瘦小, 反应差, 少哭少动, 于当地妇幼保健院就诊, 住院 10 d, 患儿病情好转不明显, 遂转入本院。患儿父母非近亲结婚, 均否认家族遗传病史, 其母孕期行规律产检, 胎动少。入院时查体: 体温 (T) 36.8 °C, 心率 (HR) 138 次/分, 呼吸频率 (RR) 44 次/分、血压 (Bp) 73/44 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、体重 (W) 2.6 kg, 身长 48 cm, 头围 31.5 cm, 足月儿外貌, 刺激反应差, 皮肤苍白, 毛发颜色正常, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射存在; 全身松软, 眼裂小, 小下颌, 耳位低, 前囟平坦, 张力不高, 颈无抵抗, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性啰音。心音有力, 节律整齐, 心前区未闻及杂音。腹软, 脐带已脱落, 脐窝潮湿, 肝右锁骨中线上肋缘下 1.5 cm, 质软, 脾左肋缘下未及, 肠鸣音 4 次/分。四肢肌张力低下, 觅食反射、吸吮反射、握持反射、拥抱反射弱。手指、脚趾细长, 双手通贯掌。双手垂腕状。

2 辅检资料

患儿生后于当期医院查肝功能异常, 多次检测血糖低。转入本院当日查血常规: 白细胞计数 $11.03 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 33.9%, 淋巴细

胞百分数 58.6%, 血小板计数 $442 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $5.00 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度 166 g/L; 超敏 C 反应蛋白 1.98 mg/L; 降钙素原 0.020 ng/mL; 血气分析: pH 7.41, pCO_2 31 mmHg, pO_2 100 mmHg, Glu 2.5 mmol/L, Lac 1.0 mmol/L。肝功能: 总胆红素 25.1 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 67.0 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 58.0 U/L, 总胆红素 35.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 10.4 $\mu\text{mol/L}$ 。心肌酶谱: 肌酸激酶 196 IU/L, 羟丁酸脱氢酶 423.0 IU/L, 肌酸激酶同工酶 72 U/L, 乳酸脱氢酶 634.0 IU/L。肾功能、电解质、凝血功能未见明显异常。甲功: 三碘甲状腺原氨酸 1.380 nmol/L, 游离三碘甲状腺原氨酸 3.390 pmol/L, 甲状腺素 118.100 nmol/L, 游离甲状腺素 19.350 pmol/L, 促甲状腺素 0.311 $\mu\text{IU/mL}$; 乳酸 2.80 mg/dL; 血氨 155.8 $\mu\text{mol/L}$ 。住院 1 周后复查血氨 86.3 $\mu\text{mol/L}$; 心脏彩超: 先天性心脏病: 动脉导管暂未闭 (粗约 2.6 mm), 房间隔中部左向右分流 (小房缺? 卵圆孔未闭? 宽约 5 mm), 主动脉瓣、三尖瓣少量反流。颅脑 MRI: 双侧额顶部部分髓鞘未发育, 基底节、桥臂部分髓鞘化, 双侧额颞部蛛网膜下腔增宽, 约 4 mm, 脑室形态大小信号均匀, 中线结构无移位, 小脑及脑干实质信号未见明显异常。提示: 双侧额颞部蛛网膜下腔增宽, 建议复查。

3 主要诊治经过

入院诊断: ①遗传性疾病? 遗传代谢缺陷病? ②新生儿脑病; ③新生儿心肌损害, ④肝功能损害; ⑤先天性心脏病。入院后主要诊治经过: 予以维生素 K1 预防出血、静脉营养支持治疗、头孢

他啞预防感染治疗，患儿吸吮困难，予以鼻饲管喂养，吞咽功能训练，住院期间少哭、少动，反应差，请本院生殖医学中心会诊，考虑患儿孕期胎动少，出生后低体重，伴肌张力下降及吮吸困难，高度怀疑小胖威利综合征，建议行小胖威利综合征 pannel 检测及全外显子测序。经治疗 1 周后，患儿喂养吞咽功能好转，吃奶 50 mL/次，但吃奶慢，吸吮力弱，家长因自身原因要求出院自行看护。随访至生后 3 个月大，患儿因在家“喂

养困难”夭折。

4 基因检测

多次与患儿家长沟通病情，经患儿家长同意签署知情同意书后，完善 Prader-Willi 综合征大片段检测+甲基化 MLPA 检测，1 周后结果回示：受检者父源性 15q11-a13 片段缺失变异，导致 Prader-Willi 综合征（PWS）。下列是基因检测结果图，见图 1、图 2。

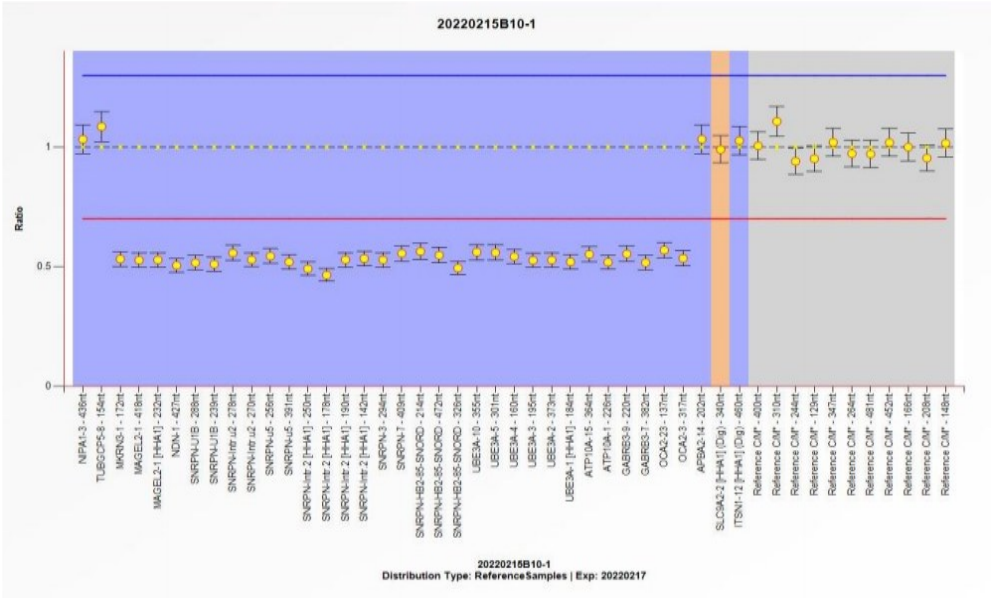


图 1 相关基因 MLPA 大片段检测结果

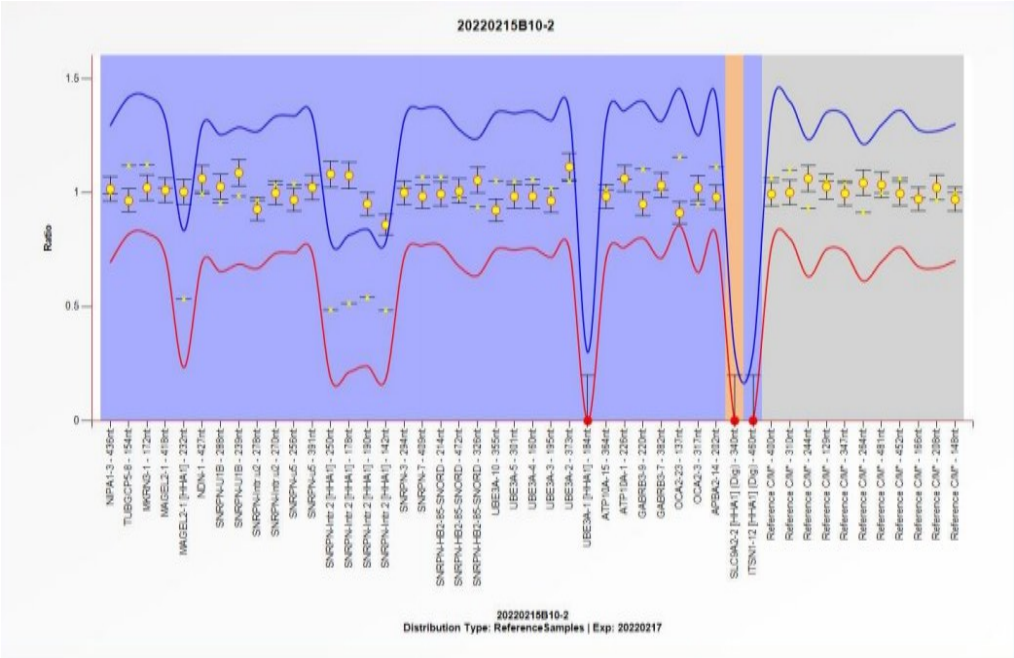


图 2 相关基因甲基化 MLPA 检测结果

5 讨论

PWS 是目前全世界罕见的印记遗传性疾病之一, 新生儿期尤其罕见, 研究表明该病全球病率为 1/2000 0~1/1000 0, 在 1956 年 BUTLER 等^[1]首次报道该病, 随着对该病的不断探索, 发病机制逐渐显露, 主要是典型的非孟德尔遗传现象基因组印记例证, 这种现象与染色体的各种重排有密切关联, 主要表现为 15 号染色体的 15q11-q13 区域不稳定, 包块染色体的缺失、移位、三倍复制等, 因而导致机体多系统受累^[2-3]。其中此区域中心决定 PWS 表型最为密切关联的基因片段是 *SNRPN* 基因片段, 研究表明母源性的该基因片段的 CpG 岛呈现为高度甲基化, 而父源性的 CpG 岛没有甲基化, 因此导致仅来自父亲的基因表达, 相反母亲来源的基因则失活^[4-5]。主要涵盖的基因分子缺陷包含以下四类分型^[6-7]: ①父源性缺失: 最为常见, 约占 70%; ②母源单亲二倍体 (UPD): 约 25%; ③印记中心微缺失/突变: 约占 2%~5%; ④平衡易位或染色体重排: 约占 1%。

PWS 患儿的临床表现因年龄不同而表现各有不同。早在胎儿时期, 产检可监测到胎动减少^[8]; 新生儿期的临床表现不典型, 往往特异性差, 部分患儿呈现为特殊面容, 包括长颅、宅长脸、杏仁眼、大下巴等, 男孩可表现为性腺发育异常, 如隐睾, 常以生后喂养困难、吸吮力差, 或哭声微弱、肌张力低下而就诊^[9-10]。部分存活的患儿在儿童时期则表现为矮胖、显著智力落后或认知障碍等; 青春期的 PWS 患儿则表现为矮小、过度肥胖、性腺落后、学习障碍等^[11-12]。随着对 PWS 认识的提高和分子诊断技术的不断改进, 部分患儿于婴幼儿期甚至产前即可被确诊, 早期明确诊断可以及时给予合理饮食指导、长期营养监测, 针对性的提供早期护理和治疗, 缩短住院时间、管饲时间, 防止患儿发生生长迟缓以及早发性肥胖, 改善患儿预后^[13]。然而很多医疗机构缺乏 PWS 相关专业知识, 或使用的诊断方法不恰, 导致部分患儿被误诊亦或延迟诊断。据报道, 大多数 PWS 患儿并不是首次入院时得以明诊, 往往首次被误诊为新生儿缺氧缺血性脑病、败血症、脊髓性肌萎缩等, 从而未能及时确诊的患儿因缺乏及时诊断及制定相应的诊疗方案而错过最佳治疗时期, 最终走向不良结局^[14-15]。

本例患儿入院时出现反应差, 喂养极度困难,

存在肌张力低下、少哭、少动、原始反射弱, 血液检查提示肝功能异常, 故曾考虑为宫内发育迟缓, 经强有力静脉营养、护肝、吞咽功能训练等治疗后, 患儿仍出现存在喂养困难、肌张力低下, 查血氨、乳酸均高, 考虑新生儿代谢异常可能性极大, 后经基因检查进一步明确为 PWS, 这提示提高新生儿科医生对 PWS 临床特征的辨识是提高患有 PWS 新生儿乃至早产儿诊断率的关键因素。因此为了避免 PWS 漏诊、误诊、误治的发生, 迫切需要让更多的产科医生、儿科医生、新生儿医生了解 PWS 的围产期特征。研究发现新生儿尤其早产儿若存在哭声弱、喂养困难、呼吸困难、肌张力低下等, 于排除感染或其他因素导致后, 用临床常见疾病无法得以解释的症状时, 需高度警惕 PWS 的发生^[16-17]。在新生儿常规体检中, 需特别注意观察有无杏仁眼、小嘴、马脸等特殊面容, 或隐睾、生殖器发育不良等异常体征, 及时行基因检测以明确诊断。通过上述方法尽早确诊也为患儿家长争取了更多时间以了解未来所需要面临的挑战并为提前为此准备, 以防误治及医疗资源的浪费, 于此同时更全面建立起一个更适宜患儿的家庭环境来支持患儿的饮食和行为, 协助医务人员对患儿进行更早的干预及帮助。此外, 如何为 PWS 患儿的遗传性疾病基因检测结果进行准确合理、快捷的分析, 对 PWS 患儿家庭今后的生育提供更有价值的遗传咨询指导, 是我们临床医生和患者家属共同追求的目标。

参考文献

- [1] BUTLER MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis[J]. *Am J Med Genet*, 1990, 35(3): 319-332.
- [2] SHEPHERD DA, VOS N, REID SM, et al. Growth trajectories in genetic subtypes of prader-willi syndrome[J]. *Genes*, 2020, 11(7): 736.
- [3] URIAANS AF, KERKHOF GF, HOKKEN-KOELEGA ACS. The spectrum of the prader-willi-like pheno- and genotype: a review of the literature[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(1): 1-18.
- [4] WHITTINGTON J, HOLLAND A. Next steps in prader-willi syndrome research: on the relationship between genotype and phenotype[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12089.
- [5] GODLER DE, BUTLER MG. Special issue: genetics of prader-willi syndrome[J]. *Genes*, 2021, 12(9): 1429.
- [6] BUTLER MG. Prader-willi syndrome and chromosome 15q11.2 BP1-BP2 region: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4271.
- [7] XEFTERIS A, SEKERLI E, ARAMPATZI A, et al. Expanded prader-willi syndrome due to an unbalanced *de novo* translocation t (14;15): report and review of the literature[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2019, 159(3): 109-118.

[8] YANG LL, ZHOU Q, MA B, et al. Perinatal features of Prader-Willi syndrome: a Chinese cohort of 134 patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 1-6.

[9] MAHMOUD R, SINGH P, WEISS L, et al. Newborn screening for Prader-Willi syndrome is feasible: early diagnosis for better outcomes[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(1): 29-36.

[10] OTO Y, MURAKAMI N, IMATANI K, et al. Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan[J]. Pediatr Int, 2023, 65(1): e15540.

[11] RICHER LP, TAN QM, BUTLER MG, et al. Evaluation of autonomic nervous system dysfunction in childhood obesity and prader-willi syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8013.

[12] KOBAYASHI M, YAGASAKI H, TAMARU K, et al. Idiopathic central precocious puberty with Prader-Willi syndrome: pubertal development with discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2022, 2022: 22-0244.

[13] MEADE C, MARTIN R, MCCRANN A, et al. Prader-Willi Syndrome in children: quality of life and caregiver burden[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(5): 1665-1670.

[14] CHUNG MS, LANGOUËT M, CHAMBERLAIN SJ, et al. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies [J]. Open Biol, 2020, 10(9): 200195.

[15] MACKAY J, MCCALLUM Z, AMBLER GR, et al. Requirements for improving health and well-being of children with Prader-Willi syndrome and their families[J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(9): 1029-1037.

[16] DAI YL, LUO FH, ZHANG HW, et al. Recommendations for the diagnosis and management of childhood Prader-Willi syndrome in China[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 221.

[17] ZHONG ML, CHAO YQ, ZOU CC. Prader-willi syndrome: molecular mechanism and epigenetic therapy[J]. Curr Gene Ther, 2020, 20(1): 36-43.

(方丽蓉 编辑)