·骨肌疾病·

Angleman综合征临床分析及文献复习

遵义医学院附属医院儿科 （贵州 遵义 563003）
张贵萍 李 磊 杨冰竹 潘 焕

【摘要】**目的** 分析Angleman综合征的临床、脑电图特点及分子遗传学检测。**方法** 回顾性分析4例Angleman综合征患者的临床资料并复习文献。**结果** 4例均发育迟缓，有大嘴、枕部扁平、与环境无关的笑容等特征性面容，2例合并癫痫发作。4例脑电图均有局灶或广泛的高-极高幅慢活动或节律，可夹杂棘波，并在不同部位间游走，睡眠期呈持续状态发放。**结论** 脑电图检查有助于Angleman综合征的检出，可进行分子遗传学检查进一步确诊。

【关键词】Angleman综合征；发育迟缓；EEG；分子遗传学
【中图分类号】R392.13
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2017.05.019

Angelman Syndrome:Four Cases Report and Review of Literature

ZHANG Gui-ping, LI Lei, YANG Bing-zhu,et al., Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

[Abstract] ***Objective*** To analyze the clinical manifestations, electroencephalography(EEG) and molecular genetic test of Angelman syndrome(AS). ***Methods*** The clinical data of four AS patients were analyzed retrospectively. ***Results*** Both four patients with delayed motor milestones, intellectual disability,and with dysmorphic facial features included big mouth,flat craniumskull, happy laugh incompatible with the environment,et al. Seizures occurred in two cases. The EEG manifested as rhythmic delta and theta in anterior, posterior and generalized areas mixing spikes, and the slow waves often migrate between the different sites. ***Conclusion*** EEG is necessary to diagnosis of AS, and molecular genetic examination can be applied for further confirmation.

[Key words] Angelman Syndrome(AS); Developmental Retardation; Electroencephalography(EEG); Genetic Examination

随着分子生物学技术及基因诊断技术的发展，越来越多的临床病症被进一步精准诊断；但如何早期筛选可疑病例进行进一步的检测和制定正确的分子生物学检测方案，仍有赖于临床医生对患者进行详尽的病史询问和临床体格检查。在此报道4例Angleman综合征患儿临床资料，并对相关文献进行检索总结，以期提高广大临床医生对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年7月-2016年12月在我院小儿神经专科就诊的患儿4例。2例学龄前儿童依据临床表现进一步检查确诊，2例婴儿脑电图检查后回顾性分析临床特征并进一步做遗传学检查后确诊。

1.2 方法 1)全部病例收集临床资料：症状学、体征(包括头围、特殊面容及体态、尤神经系统体征)，孕产情况及家族史。例1进行韦氏智力测试，另3例进行Gesell发育评估。全部病例完善生化常规、头颅MRI等检查。2)脑电图检查：全部病例均进行2-4小时视频脑电图检查，分别包括清醒状态及1-2个睡眠周期。3)遗传学检查：4例患儿均采集左手无名指指尖末梢血送检，采用微阵列比较基因杂交(Array CGH)技术，应用DNA芯片(北京泰普舜康医学检验所)对受检者的46条染色体中1440个遗传部位进行扫描分析。

2 结 果

2.1 临床特征 4例患儿中男1例，女3例，主诉发育迟缓2例，语言落后并癫痫发作2例。4例家长均报告患儿自幼养育非常省心，不爱哭吵，安静，爱笑。孕产均无特殊，家族史无异常。4例患儿就诊及随访中均常无诱因快乐大笑。体查：4例均皮肤白皙细腻、嘴大，3例有发色浅淡；头围均小于正常标准值，枕部扁平，2例扪及枕后沟。3例Gesell发育评估均提示发育中度落后，例4韦氏智力测试FIQ57，提示

作者简介：张贵萍，女，儿科专业，副主任医师，副主任，主要研究方向：小儿神经内分泌系统疾病及小儿脑电图
通讯作者：张贵萍

智力处于中度低下水平,其中语言商43，明显落后于操作商(79)。

2.2 4例患者常规生化检查无异常。血尿代谢筛查无异常。颅脑MRI检查颅脑未见异常。

2.3 脑电图特征 清醒背景见前头部及后头部大量高-极高幅θ、δ活动或节律，有时广泛性爆发。枕部慢波间多夹杂棘波；睡眠状态慢活动明显增多，可呈中-长程持续状态，见图1-2。

2.4 分子遗传学检测结果 4例患儿均检出异常，G-Scanning提示4例受检者染色体15 q 11-13区域均存在甲基化异常，例3及例4均见(24.055.918-28.072.493)区段有缺失，缺失大小为4.016.576bp，见图3。

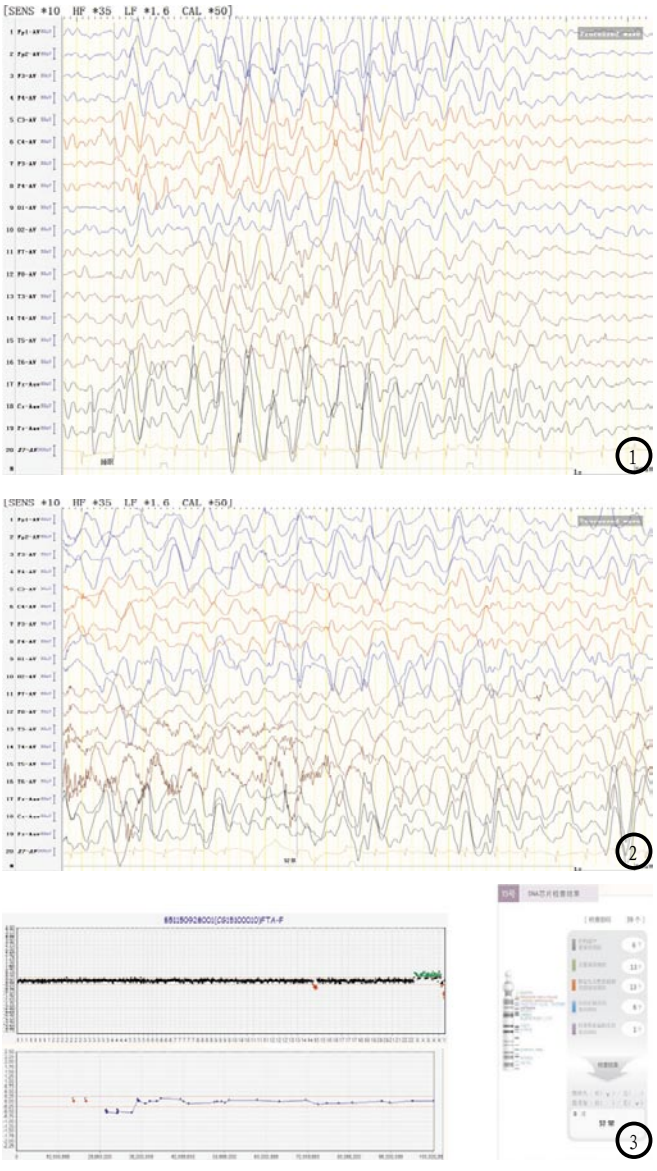

图1 例1脑电图（双侧前头部高幅δ活动）。**图2** 例1脑电图（广泛性高幅θ、δ活动）。**图3** 例3G-Scanning检测提示15号染色体（24,055,918-28,072,493）区段有缺失，缺失大小为4,016,576bp。

3 讨 论

Angelman综合征(AS)是一种染色体遗传异常所导致的精神发育障碍性疾病，系15号染色体长臂部分缺失所致。发病率约为1/40000～1/20000。其遗传方式复杂，目前已知的遗传机制包括(1)母源15q11-13缺失；(2)父源单亲二倍体(UPD)；(3)印迹中心缺陷；(4)泛素蛋白酶基因(UBE3A)点突变或小片段缺失。

2006年CA Williams等[1]发表的修订AS诊断标准中强调了发育迟缓、癫痫发作、特殊面容等重要临床特征。

本组4例患儿中2例均因为精神运动发育明显落后，初诊为脑性瘫痪并进行康复训练治疗。1例患儿因癫痫发作就诊时发现。4例患儿均有显著的发育落后，但就诊和随访中均可进行一定的非语言交流，表明其语言落后的程度较运动落后更明显。国外有学者[2]报道AS患儿平均发育商约为40.5，其中认知性技能比语言和运动技能好，接受性语言的发育比表达性语言的发育好。而且，其发育障碍均为非进展性。本组资料中Gesell发育评估及韦氏智力测试也符合此特点。在随访中，4例患儿的精神运动发育均有缓慢进步，无一例出现倒退。本文文献报道中的病例均有癫痫发作，Smith等[3]报道的27例AS中96%有癫痫发作。本组中2例较大儿童出现癫痫发作，与有些学者提出癫痫发作多在1岁后出现相符[4]，多数患儿首次癫痫发作具有热敏感性。发作对抗癫痫药物敏感，药物治疗控制良好，其发作的严重程度随年龄增长逐渐下降，仅部分患儿发作可持续到成年。

AS有特征性的脑电图特点。棘慢复合波多位于枕区，也可广泛性发放，闭目更易诱发，常有睡眠期电持续状态；游走性的额区2-3HZ和枕区4-6HZ高-极高幅δ、θ活动或三相δ波。Boyd[5]认为，EEG可做为诊断AS的一项敏感方法。脑电图在2岁前即可出现特征性改变，早于临床症状出现，而且脑电图变化与临床癫痫发作常无密切相关性。本组2例初诊脑瘫者脑电图检测结果异常时均未出现明显癫痫发作，依据脑电图结果提示进一步做遗传学检测得以确诊。但值得注意的是：上述AS的脑电图变化亦可见于其他智能低下的患儿，如其他染色体病、广泛发育障碍性疾病，癫痫性脑病Lennox-Gastaut综合征等，因此要注意结合其他特点进行鉴别诊断。

（下转第 55 页）