

·病例报告·

儿童Schaaf-Yang综合征临床特征分析及康复治疗:1例报告*

陆相朋¹ 代晓愉¹ 廉文君¹ 李佩倩¹ 张弛¹ 冯斌¹ 陆炜² 郑宏^{1,3}

Schaaf-Yang综合征(Schaaf Yang syndrome, SYS)是一种遗传性神经发育障碍性疾病,是由于15号染色体MAGEL2基因缺失突变引起的基因组印记疾病^[1]。本病主要临床表现为生长发育迟缓、智力障碍、肌张力低下、喂养困难、关节挛缩,以及自闭症谱系障碍等^[2]。Schaaf-Yang综合征于2013年由Schaaf等首次报道,全球患病率 $<1/1000000$ ^[3]。迄今为止,国内相关临床报道罕见,容易被漏诊、误诊,且尚无有效的治疗方案。现对1例在我院明确诊断为Schaaf-Yang综合征的患儿的临床表现及MAGEL2基因特征进行分析,并介绍患儿的康复治疗及评估,以提高临床医师对该病的认识,重视早期康复训练有利于患儿神经发育。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,女,4月龄15天,因生长发育落后,肢体软就诊于河南中医药大学第一附属医院儿童脑病诊疗康复中心。患儿系G1P1,母亲孕39W+2顺产,出生体重3.62kg,身长51cm,否认缺氧、窒息史,5min阿氏评分10分,出生后哭声小,黄疸持续2周消退,因“高胆红素血症”、“新生儿肺炎”当地医院对症抗感染等治疗。生后母乳喂养,喂养困难,吸吮力差,容易呛奶,肢体软,新生儿期身长、体重增长缓慢。现患儿喂养困难改善,仍见竖头不稳,翻身不灵活,四肢活动少,肢体软,下肢不支撑体重,主动抓物不准,很少笑出声。母孕期体健,否认毒物、放射线接触史。父母体健,无血缘关系,家族无类似病史。

患儿首次就诊体格检查示:身高61cm,体重7.0kg,头围42.0cm, BMI 18.8。神志清,反应迟钝,表情欠丰富,表观异常,前囟平软,约1.0cm×1.0cm,前额窄,舟状头,枕部平,皮肤白,毛发稀疏,色浅,眉毛分散,杏仁眼,眼裂下斜,耳位稍低,鼻根短,鼻梁低平,鼻头圆钝,鼻翼宽,人中深,上唇外翻,小口,小下颌,小手,双拇指内收,小脚。对光有反应,粗测听力未见异常,胸腹部查体阴性,脊柱无明显侧弯,正常女婴外生殖器。四肢肌力Ⅳ级,肌张力低,股角180°,髋角180°,足背

屈角60°,双侧膝腱反射活跃,踝阵挛(-),双侧巴氏征(+),脑膜刺激征阴性。

辅助检查:血常规Hb 104g/L、红细胞 $3.89 \times 10^{12}/L$;肝肾功能、血脂血糖、心肌酶、电解质、乳酸、血氨未见明显异常;25-(OH)维生素D正常;血氨基酸基脂酰肉碱谱分析、尿有机酸分析未见典型改变。眼底检查:未见明显异常;电子鼻咽喉镜检查示鼻炎,喉软化症;视频脑电图为正常婴儿脑电图;头颅MRI:双侧脑室略饱满、左顶头皮异常信号;心脏、肝胆胰脾及双肾彩超:未见明显异常。

经患儿家属知情同意,对患儿行全外显子组高通量测序和CNV-seq检测(北京迈基诺医学检验所),结果发现MAGEL2基因c.1762G>A杂合突变,导致氨基酸发生无义突变(p.W587X),采用Sanger测序法进行验证为一种新的无义变异,患儿父母均未携带该变异,提示该变异为自发突变。根据ACMG指南,该变异为致病性变异(Pathogenic, PVS1+PS2+PM2),导致基因功能丧失。根据患儿的临床特点及基因结果分析,诊断为Schaaf-Yang综合征。

1.2 治疗方案

目前对于Schaaf-Yang综合征无有效治疗手段,多采取对症治疗。针对患儿表现出的运动、智能、言语落后等问题制定个体化康复治疗方

案,进行针对性的教育、训练等康复治疗以增强患儿的体力、生活能力,改善神经系统发育障碍。康复训练主要包括:

1.2.1 粗大运动功能训练:包括主动运动、被动活动、体位转换训练、悬吊训练和协调性训练等,主要采取以Bobath疗法、Vojta疗法为主的神经发育学疗法,以提高患儿肌张力、肌力及核心肌群控制能力等问题,改善患儿粗大运动功能障碍。

1.2.2 精细运动功能训练:采用手功能训练改善精细功能,提高患儿抓握能力及手眼协调控制能力,提高患儿日常生活自理能力,有效发展精细功能和认知能力。

1.2.3 认知功能训练:患儿认知功能落后,主动表达、互动交流意识欠佳,缺乏交流交往的主动性,予注意力、记忆力、推理能力、社会技能、交流技巧等认知功能训练,提高对语言指

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.021

*基金项目:国家重点研发计划基金资助项目(2019YFC1005100);河南省中医管理局(国家中医临床研究基地科研专项,2019JDZX2056)

1 河南中医药大学第一附属医院儿科医院儿童脑病诊疗康复中心,河南省郑州市,450000; 2 复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科;

3 通讯作者

第一作者简介:陆相朋,男,主治医师; 收稿日期:2021-05-27

令的理解和执行能力,增强对社会环境中的适应和融合能力,促进认知功能发育,对肢体功能康复也具有促进作用。

1.2.4 其他:适当选用颅磁刺激技术、低频脉冲电治疗、电子生物反馈治疗等物理治疗也起到一定作用,促进患儿建立正常运动模式、防止畸形出现、提高患儿ADL能力。

此外,患儿院外继续在康复治疗师指导下行家庭康复训练,包括四肢训练、翻身训练、坐姿训练、手功能训练等,促进患儿运动能力及生活能力的提高。

1.3 评估方法

Griffiths发育评估量表是一个用于评估0—8岁儿童行为发育情况的量表,其中包括运动、言语、视空间等一系列评估内容,通过各个测试可早期发现患儿是否存在行为发育落后,具有优异的信度、效度和反应度。根据本例患儿就诊和随访的现实条件,分别于康复训练前后进行神经发育评估,评估方法依照Griffiths发育评估量表中文版(Griffiths development scales-Chinese edition, GDS-C),整体评估患儿的各个功能区的发展情况。其中裸值指的是患儿在测试中成功完成的项目数值;百分数值代表的是患儿的表现情况在同年龄的孩子中所处的位置,该数值在16%—84%内为正常表现,当该数值低于16%时提示落后;与发育相当的月龄代表患儿该领域的表现,相当于多大年龄孩子的平均的表现水平。

2 结果

患儿明确诊断后于2020年7月至2021年3月(4.5至13.4月龄)期间在我院行康复治疗,28天为1疗程,共行4次康复训练疗程。患儿康复训练前后评估结果见表1。

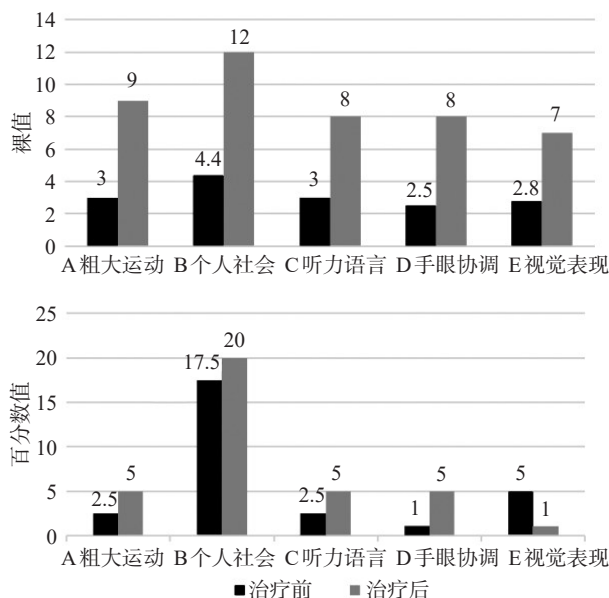
表1 患儿康复治疗前后GDS-C评估结果

	康复训练前(4.5月龄)			康复训练后(13.4月龄)		
	裸值	百分位数	相当月龄	裸值	百分位数	相当月龄
A粗大运动	3.0	2.5%	2.0	9	5.0%	8.5
B个人社会	4.4	17.5%	3.0	12	20.0%	11.0
C听力语言	3.0	2.5%	2.0	8	5.0%	8.0
D手眼协调	2.5	1.0%	2.0	8	5.0%	8.5
E视觉表现	2.8	5.0%	2.5	7	1.0%	7.0

患儿治疗前后神经发育评估结果显示,入院前患儿在粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调及视觉表现领域均明显落后正常同龄儿童。经康复治疗,患儿的粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调、视觉表现均较治疗前进步,其中粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调与正常同龄儿童发育水平差距缩小(图1)。

目前患儿1岁1月龄,身高:80.0cm(<-1SD),体重:11.0kg(正常范围),视、听反应可,可逗笑出声,与人眼神对视交流,会无意识发“babamama”,主动抓物,竖头稳,会翻身,坐稳,会爬,可短暂扶站。

图1 患儿康复治疗前后各功能区GDS-C评估结果对比



3 讨论

Schaaf-Yang综合征与PWS综合征(Prader Willi Syndrome, PWS)具有多种相同的临床特征,包括新生儿肌张力低下,婴儿进食困难,体重增加缓慢,发育迟缓/智力残疾,行为异常,性腺功能减退和身材矮小等,并且致病基因MAGEL2位于PWS结构域的关键区域15q11.2的位置,因此最初被认为是“Prader-Willi-like Syndrome”^[4]。本例患儿存在表观异常,生后喂养困难,吸吮力差,容易呛奶,肢体软,身长、体重增长缓慢,均与PWS患者表现相同,临床极易被误诊。多数Schaaf-Yang综合征存在关节挛缩,此外,孤独症谱系障碍患病率较PWS高,达75%^[5-6]。本例患儿尚未见关节挛缩及明显孤独症表现,考虑与患儿年幼相关,尚需密切关注。与PWS患儿相比,Schaaf-Yang综合征智力残疾和发育迟缓更严重,需要更长的时间学会坐、爬行、走路和说话等^[7]。McCarthy等^[2]报道SYS患者的平均智商为38,其中25%的智商得分低于20.3。本例患儿入院后神经发育评估结果显示,在粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调及视觉表现领域均落后正常同龄儿童,其中手眼协调及视觉表现领域落后明显,提示患儿视觉配合下手的精细动作协调差。

Schaaf-Yang综合征主要临床表现包括特殊面容(前额突出,下颌小,下巴突出,人中异常,耳位低、内斜视、杏仁眼、眼裂窄、眉毛浓、短鼻子、半张嘴等),生长发育迟缓,智力障碍,语言障碍,肌张力低下,孤独症谱系障碍,行为异常(冲动性,强迫性)、癫痫发作,新生儿吸吮无力,喂养困难,鼻胃管喂养,胃食管反流,慢性便秘,低钾血症,呼吸窘迫,睡眠呼吸暂停,吸入性肺炎,身材矮小,肥胖,生长激素缺乏,垂体功能

减退,低血糖症,性腺功能低下、外生殖器发育不良、骨矿物质密度异常,骨骼系统异常等^[3]。本例患儿存在典型症状,且经临床外显子检测及Sanger测序验证,MAGEL2错义突变导致氨基酸改变,新生杂合无义突变,该突变可使氨基酸翻译提前终止,形成截短型蛋白,从而使蛋白功能受到影响,最终确诊为Schaaf-Yang综合征。

Schaaf-Yang综合征致病基因MAGEL2为位于染色体15q11-15q13的Prader-Willi结构域中的一个无内含子基因,编码一种内体蛋白运输重要蛋白^[8]。MAGEL2主要在中枢神经系统表达,特别是在下丘脑,对神经元发育很重要,并且在调节骨骼发育方面发挥关键作用,因此,MAGEL2基因变异可导致中枢神经系统发育障碍和骨骼畸形^[9]。Schaaf-Yang综合征作为基因组印记疾病以常染色体显性遗传,MAGEL2基因仅由未甲基化的父本等位基因表达,因此父本等位基因上的突变导致Schaaf-Yang综合征^[10]。

目前Schaaf-Yang综合征治疗方案主要是对症治疗,需要针对每个患者进行个体化治疗,以延长生存期,提高生活质量,促进生长和正常发育,从而最大限度地减少疾病对家庭生活的影响。康复治疗手段是否可以改善患者的预后,国内外尚均无研究报告,本例患儿经康复训练后患儿的粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调、视觉表现均较治疗前进步,其中粗大运动、个人社会、听力语言、手眼协调与正常同龄儿童发育水平差距缩小,提示系统康复训练可促进SYS患儿早期神经发育。此外,本病患者需要长期跟踪,父母需参与患者的家庭康复训练及日常护理,并在必要时接受心理支持,从一开始就对他们进行有关患病儿童的管理和照顾的培训尤为重要。

综上,Schaaf-Yang综合征是一种罕见的遗传病,国内外报道较少,截止2020年全球已知超过250例确诊,其中国内已报道2例确诊患儿,因此,对患者的临床特征及其长期预后仍需进一步观察^[10-12]。早期诊断、早期干预和遗传咨询对患儿有一定程度的积极意义,全面、系统的康复训练有利于促进患儿早期神经发育。

参考文献

[1] McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, et al. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang

syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome[J]. J Med Genet, 2018, 55: 307—315.

[2] McCarthy John, Lupo PJ, Kovar Erin, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176: 2564—2574.

[3] Enya Takuji, Okamoto Nobuhiko, Iba Yoshinori, et al. Three patients with Schaaf-Yang syndrome exhibiting arthrogryposis and endocrinological abnormalities[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176: 707—711.

[4] Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia Fan, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism[J]. Nat Genet, 2013, 45: 1405—1408.

[5] D Hidalgo-Santos A, Del Carmen DeMingo-Aleman M, Moreno-Macián F, et al. A novel mutation of MAGEL2 in a patient with Schaaf-Yang syndrome and hypopituitarism[J]. Int J Endocrinol Metab, 2018,16(3):e67329.

[6] Crutcher Emeline, Pal Rituraj, Naini Fatemeh, et al. mTOR and autophagy pathways are dysregulated in murine and human models of Schaaf-Yang syndrome[J]. Sci Rep, 2019, 9: 15935.

[7] Bayat Allan, Bayat Michael, Lozoya Ricardo, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome and gastrointestinal malrotation in an infant with schaa-f-yang syndrome - Expanding the phenotypic spectrum[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61: 627—630.

[8] Fountain MD, Tao H, Chen C-A, et al. Magel 2 knockout mice manifest altered social phenotypes and a deficit in preference for social novelty[J]. Genes Brain Behav, 2017, 16: 592—600.

[9] Chen XF, Ma XL, Zou CC. Phenotypic spectrum and genetic analysis in the fatal cases of Schaaf-Yang syndrome: Two case reports and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99: e20574.

[10] Schaaf CP, Marbach F. Schaaf-Yang Syndrome[M]. Seattle (WA): University of Washington,2021.

[11] 卫雅蓉,郭冰冰,丁扬. Schaaf-Yang综合征1例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,20:1590—1591.

[12] 陈雪菲,宋叶梅,邹朝春. MAGEL2基因新发变异致Schaaf-Yang综合征一例[J]. 中华儿科杂志,2019,02:155—157.