

新生儿Prader-Willi综合征伴发热1例 并文献复习

孙美荣*, 孔维康, 裴晓晶, 孙学梅[#]

青岛大学第十一临床医学院临沂市人民医院, 山东 临沂
Email: #meirongs8866@163.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月18日; 发布日期: 2020年11月25日

摘要

回顾性分析我院确诊的新生儿Prader-Willi综合征伴发热1例并进行报道, 结合国内外相关文献进行分析, 提高临床医生对该疾病的认识, 减少漏诊, 进而使该病可以得到早期诊断, 改善疾病预后。

关键词

新生儿, Prader-Willi综合征, 发热, 肌张力低下 - 智能障碍 - 性腺发育滞后 - 肥胖综合征

A Case Report of Prader-Willi Syndrome with Fever in Neonate

Meirong Sun*, Weikang Kong, Xiaojing Pei, Xuemei Sun[#]

Linyi People's Hospital, Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, Linyi Shandong
Email: #meirongs8866@163.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 18th, 2020; published: Nov. 25th, 2020

Abstract

A case of Prader-Willi syndrome with fever in neonate confirmed in our hospital was reported, combined with the relevant literature to discuss, improve the clinicians' understanding of the disease, so that the disease can be early prevention and treatment, improve the prognosis of the disease.

*第一作者。

[#]通讯作者。

Keywords

Neonate, Prader-Willi Syndrome, Run a Fever, Hypotonia Hypomentia Hypogonadism Obesity Syndrome

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Prader-Willi 综合征(Prader-Willi Syndrome, PWS)即普拉德 - 威利氏症候群, 又称为肌张力低下 - 智能障碍 - 性腺发育滞后 - 肥胖综合征, 是一种罕见的基因组印记遗传性疾病[1], 多由父源 15 号染色体 q11.2~q13 区域印记基因的功能缺陷所致, 母源单亲双体或印记中心微缺失及突变也可导致该病。国外流行病学调查其发病率 1/10,000~1/30,000 [2] [3], 国内文献尚无确切发病率报道。Prader-Willi 综合征临床表现复杂多样, 各年龄阶段差异较大, 漏诊率、误诊率较高, 现将我院确诊的 1 例新生儿 Prader-Willi 综合征病例进行报道并结合国内外相关文献对其临床表现、诊断、治疗进行分析, 提高临床医师对此病的认识。

2. 临床资料

2.1. 临床表现

患儿出生后 25 d (见图 1), 主诉吃奶差、嗜睡半月余。患儿 G4P3, 顺产娩出, 胎龄 40 + 2 周, 出生体重 3000 g, 脐带扭转 30 圈, 羊水 III° 污染, 胎盘无异常, Apgar 评分 1min 评 7 分(心率、反应各得 2 分, 肤色、呼吸、肌张力各得 1 分), 予保暖、刺激、清理呼吸道、吸氧处理后, 仍反应差、四肢末端青紫, 转入 NICU 给予低流量吸氧、抗感染等对症支持治疗 6 天, 送检串联质谱遗传代谢病检测结果正常。患儿精神反应可, 可自纳配方奶 45 ml/次(间隔 3 小时喂养 1 次), 血结果正常, 遂出院。出院后患儿予母乳喂养, 吃奶差, 喂养困难, 嗜睡, 每日清醒状态时间不足半小时, 少哭少动, 哭声细小无力, 无肢体抖动、抽搐, 无呼吸急促, 尿少, 大便 1 周左右 1 次, 质地尚可。入院时体温正常, 大便 3 日未排, 小便量少。查体: T 37°C P 135 次/分 R 40 次/分 WT 2490 g。营养不良貌, 反应差, 呼吸平稳, 皮肤苍白, 前囟平软, 特殊面容: 长脸、小下颌、高腭弓、耳廓紧贴颅骨, 双侧乳房 B2 期, 外阴发育幼稚, 手小, 无通贯掌, 吸气性三凹征阴性, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心音有力, 律齐, 心前区未及杂音, 腹软, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音存在, 四肢活动少、肌张力低, 原始反射减弱。孕母孕期内自觉胎动少, 父母、两个哥哥均体健, 智力正常, 家族中无类似患者。

2.2. 诊疗经过

患儿入院后立即完善检查, 有明显异常的结果如下, 凝血四项: 凝血酶时间 21.6 s (参考区间: 11.8~15.1 s), 纤维蛋白原 1.38 g/L (参考区间: 2.00~4.00 g/L), 活化部分凝血活酶时间 49.7 s (参考区间: 28~42.5 s); 血氨: 36.65 $\mu\text{mol/L}$ (参考区间: 9~33 $\mu\text{mol/L}$); 血生化: 乳酸脱氢酶 1116.3 U/L (参考区间: 109~245 U/L), 谷丙转氨酶 178.2 U/L (参考区间: 7~40 U/L), 谷草转氨酶 325.2 U/L (参考区间: 13~35 U/L); 甲功: 促甲状腺素 8.391 uIU/mL (参考区间: 0.55~4.78 uIU/mL), 游离甲状腺素 9.79 pmol/L (参考区间: 11.5~22.7

pmol/L); 神经元特异性烯醇化酶 210.800 ng/ml (参考区间: 0~20.5 ng/ml); 心脏彩超: 卵圆孔未闭(1.0 mm); 胸片: 双肺纹理模糊。血常规、C-反应蛋白、降钙素原、血培养、性激素、颅脑磁共振大致正常。治疗上予谷胱甘肽保肝、左卡尼汀改善循环、输血改善凝血等治疗, 入院后患儿出现反复发热, 体温波动于 37°C~38°C, 监测血常规、降钙素原、C-反应蛋白未见异常, 予物理降温、美罗培南抗感染治疗后, 体温仍不稳定, 家属拒绝行腰穿进一步检查。患儿入 NICU 后, 配方奶量 60 ml/次, 可先吃 40~50 ml, 余鼻饲; 转入母婴同室家属自行护理后, 再次出现喂养困难, 每次吮奶 10 ml 左右, 复又转入监护室。入院 9d 基因筛查检测到 SNRPN 基因启动子区平均甲基化水平为 96%, 提示父源片段的丢失, 符合 Prader-Willi 综合征的分子特征(如图 2)。入院 10 d 家属放弃治疗要求出院, 出院时患儿体温在 37°C~37.6°C 之间, 无肢体抖动、抽搐, 嗜睡状态, 少哭少动, 哭声细小无力, 喂养困难。



Figure 1. The patient of Prader-Willi syndrome confirmed in our hospital

图 1. 该报道 Prader-Willi 综合征患儿

Prader-Willi综合征与天使综合征基因筛查 (PCR)				
检测结果				
基因(参考序列)	区域	位点1	位点2	结论
SNRPN (NM_003097.5)	15q11.2-q13	平均甲基化水平 96%	-	PWS

建议与解释

- 1、检测到SNRPN基因启动子区平均甲基化水平为96%, 提示父源片段的丢失, 符合Prader-Willi综合征(PWS)患者的分子特征。
- 2、文献报道, 73%的PWS患者由关键区域的父源片段缺失引起, 25%由母源单亲双体引起, 其余绝大多数由印迹异常引起。
- 3、相关建议: 本筛查结果该父源片段的丢失, 可能是由于15q11-13关键区域的父源片段缺失, 或母源单亲双体(CPD), 导致。本检测仅仅是一个筛查, 由于检测方法的局限性而无法区分。如需要明确具体的原因, 请送检“Prader-Willi综合征与天使综合征单亲双体分析”。

Figure 2. Genetic screening results of patient

图 2. 患儿的基因筛查结果

3. 讨论

Prader-Willi 综合征在 1956 年首次被提出, 临床表现各异, 缺乏特异性, 给临床医生诊断疾病带来了极大困难。目前我国 Prader-Willi 综合征的诊断仍依据国际上适用的临床评分标准: 包括 6 条主要标准、11 条次要标准和 8 条支持证据, 主要诊断标准每项计 1 分, 次要诊断标准每项计 0.5 分, 支持证据不计分但可增加诊断的确定性。若年龄 < 3 岁总评分 5 分以上, 主要诊断标准达 4 分即可诊断; 年龄 ≥ 3 岁

总评分 8 分以上, 主要诊断标准达 5 分即可诊断[4] [5] [6]。主要诊断标准包括: 新生儿和婴儿期肌张力低下、吸吮力差; 婴儿期喂养困难; 1~6 岁过度摄食、体重增加过快、肥胖; 特征性面容: 婴儿期长颅、窄脸、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角向下(3 种及以上); 外生殖器发育不良、青春期内分泌发育延迟; 智力障碍。临床可疑患者可完善染色体核型分析、甲基化分析、微卫星连锁分析等方法明确诊断[4] [7] [8]。

该病例长颅、窄面、小手、手细长、外生殖器发育不良符合 Prader-Willi 综合征患者体貌体征, 临床表现喂养困难、少动、肌张力低下、嗜睡及母亲孕期胎动减少均符合诊断要求; 但该患儿基因检测提示父源片段丢失可能是由于关键区域的父源片段缺失, 也可能由母亲单亲双体引起, 由于检测方法局限性需进一步检测。入院后患儿出现发热, 考虑细菌感染, 动态监测感染指标未见异常, 给予物理降温、移出暖箱、抗感染治疗后, 体温仍未降至正常, 结合血培养阴性, 暂考虑为中枢性发热。Prader-Willi 综合征患者存在下丘脑功能紊乱, 体温调节中枢位于下丘脑, 目前虽未有证据表明发热与 Prader-Willi 综合征存在明显内在联系, 但不少国内文献报道病例存在非感染性发热[9] [10], 故尚不能排除发热与下丘脑的相关性。

本病例报道患儿出院后需继续随访, 完善资料。Prader-Willi 综合征患者在治疗上饮食与营养管理贯穿始终, 婴幼儿期需加强营养支持, 年长儿控制热卡摄入; 临床还可应用重组人生长激素、人绒毛膜促性腺激素等[4] [11] [12] [13]。该病目前尚无办法治愈, 但早期诊断、早期干预可提高生命质量、延长寿命。

同意书

该病例报道已获得病人家属的知情同意。

参考文献

- [1] McCandless, S.E. (2011) Clinical Report—Health Supervision for Children with Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*, **127**, 195-204. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2820>
- [2] Whittington, J.E., et al. (2001) Population Prevalence and Estimated Birth Incidence and Mortality Rate for People with Prader-Willi Syndrome in One UK Health Region. *Journal of Medical Genetics*, **38**, 792-798. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.792>
- [3] Vogels, A., et al. (2004) Minimum Prevalence, Birth Incidence and Cause of Death for Prader-Willi Syndrome in Flanders. *European Journal of Human Genetics*, **12**, 238-240. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201135>
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组与编辑委员会中华儿科杂志. 中国 Prader-Willi 综合征诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 419-424.
- [5] Cassidy, S.B., et al. (2012) Prader-Willi Syndrome. *Genetics in Medicine*, **14**, 10-26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- [6] Holm, V.A., et al. (1993) Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics*, **91**, 398-402.
- [7] 中华医学会儿科学分会遗传病临床实践指南撰写组. Prader-Willi 综合征的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 318-323.
- [8] 黄武炎, 等. 不同遗传学检测技术在 Prader-Willi 综合征诊断中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(8): 875-878.
- [9] 冯英, 肖农, 陈玉霞. Prader-Willi 综合征体温不稳定 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2015(4): 361-363.
- [10] 王卫凯, 等. 以“发热”为特征的新生儿 Prader-Willi 综合征 1 例报道[J]. 中国优生优育, 2013, 19(6): 531-532.
- [11] 孙芳, 张知新. Prader-Willi 综合征的饮食和营养干预[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9): 677-680.
- [12] 陈晓红, 姚辉. 重组人生长激素在 Prader-Willi 综合征治疗中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8): 564-568.
- [13] 郑逸翔, 莫东兰, 朱春江. Prader-Willi 综合征治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(27): 113-114.