

小儿rett综合征_儿科疾病库 PDF转换可能丢失图片或格式，
建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/609/2021_2022__E5_B0_8F_E5_84_BFrett_c22_609107.htm 雷特综合征(Rett syndrome, RS) 又称大脑萎缩性高氨血症(cerebroatrophic hyperammonemia)，是一种遗传性疾病，其临床特征为在1/2-4岁时迅速出现的锥体外系发育倒退与神经功能丧失。雷特综合征由奥地利 Andreas Rett 于1965年首先报告，1984年维也纳国际专题学术会议正式命名。一些学者在世界各地调查结果表明，RS在儿科的发病率约为1/15 000，仅限于女性发病，男性于胚胎早期即死亡，无种族、国籍、地区与社会阶层之差异。本病的严重性及发生频率均与苯酮尿症(PKU)具有同等重要性。【发病机理】雷特综合征的病因目前尚不十分清楚，有人认为是由于脑皮层神经元的病变，也有人推测原发病变的部位在皮层下系统脑干的蓝斑和中缝核。Rett尸解5例RS病人，发现脑皮层神经元显著脱失，神经元的脂褐质数量与星样细胞膜样变性增加。Jelling。对8例4—15岁垂死患儿活检发现弥漫性脑萎缩及小头畸形，较对照组的脑重相对减低13.8%-33.8%，脑CT扫描摄影可见正常或轻度皮层萎缩。根据患儿特征性姿势、运动失调及肌张力改变，考虑病变位于锥体外系。尸检发现的Alzheimer II型神经胶质细胞，表明脑氨浓集。Bachmann应用自动离子交换层析研究3名患儿蛋白质负荷，均出现血氨增高；Hyman报道1例血氨高达520 μmol/l(正常50 μmol/l以下)而昏迷。高血氨症可能是由于赖氨酸、色氨酸、焦谷氨酸等中间代谢酶的缺陷所致。脑、肝活检所见线粒体超微结构异常导致的轻度乳酸血症、丙酮酸血症，提示RS尚存在全身能量代谢

障碍。zoghbi检测6例2~15岁患儿脑脊液中去甲肾上腺素(ne)的代谢物3-甲氧基-4羟基苯乙二醇(mhpg)、多巴胺(da)的代谢物高香草酸(hva)与5-羟色胺(5-HT)的代谢物5-羟吲哚乙酸(5-hiaa)的水平,结果6例mhpg与hva均低于对照组($p=0.01$, $p=0.08$)5-hiaa与对照组无显著差异($p=0.15$)。神经介质在锥体外系含量最高,da主要集中于基底节调节并控制随意运动。脑脊液中hva的不足,反映基底节损害时da代谢异常,患者表现出手刻板样动作等运动紊乱。ne较广泛地分布在脑和脊髓中,mhpg的欠缺不能表明特定脑区的异常代谢。边缘系中5-HT,可能在调节感觉与睡眠周期中起作用。除营养、年龄因素外,rs早期的功能异常可能起于酪氨酸羟化酶缺陷所造成的mhpg与hva水平的降低而不是继发于神经细胞丢失或变性过程的衰竭状态。然而神经介质代谢物的欠缺是否继发于突触前合成、受体感受性或反馈调节机制的异常仍有待进一步探讨。

【遗传学】1.遗传方式:目前关于rs遗传学起因尚无一致意见。经第一届rs国际专题讨论会确认的605例患者全部为女性,除2例为姐妹、2例为半姐妹外均为单发病例,先证者的双亲表现型均正常,同胞中性别比值正常。所调查601次妊娠中,自发流产66次(10.9%),死胎仅占1%,与正常人相比无增加。220例家族仅1例是表亲结婚(占0.46%),前一代有血缘关系的3例(1.4%)。这些结果均提示本病遗传方式为对半合子男性致死的x连锁显性遗传,而且每一病例都应是新突变。

2.突变率:hagberg与kerr分别进行的两次流行病学调查,其发生率为1/15 000,突变率应为1/30 000或 3.3×10^{-5} /位点/代,这与已知的x连锁基因突变范围是一致的。

3.二步突变模型:hagberg与hanefeld发现有一对同胞姐妹与一对半姐妹共同

受累的两个家庭。在同胞组中出现两个受累女孩的概率为 $(1/15000)^2 = 4.4 \times 10^{-9}$ ；因此用单一的x连锁显性突变假说很难解释这两个rs家庭出现的2例共同受累同胞的遗传学机理。

killian提出双亲之一可能是配子嵌合体，从而增加了发生两个女孩共同受累的可能性。anvret则以二步突变模型说明上述现象，即第一步突变发生在母体内，虽然突变频率较高但不损害母体的表现型，第二步突变发生在合子中（估计在同一位点上），rs女孩通过遗传将会得到一个在一条x染色体上的突变基因，而在另一条x染色体同一位点上，则发生一次体细胞突变。对男性胚胎来说，无论遗传得到的突变基因或是一次体细胞突变，都会导致早期流产。

4. 遗传标记：用一般的中期相标本和分带技术尚未发现染色体标记性缺失、插入、重排等显著改变，gillberg使用低叶酸培养基，6例/115例患者出现xp22脆位点。由于叶酸敏感性似乎是人类染色体的普遍特征，而且该处也是最常见的脆位点之一，故尚难确定这一发现的意义。

【临床表现】雷特综合征突出表现为精神运动发育倒退、手失用症、典型的“绞拧手：拍手：洗手”征、腿失用症、失语症、痴呆、小头、癫痫发作、脊柱侧弯等。

hagberg等根据病程不同阶段的表现，将临床分为四期：1. 期（早期发育迟缓期）：年龄在0.5~1.5岁，病程持续数月。主要表现为发育迟缓、对外界反应减少、无正常婴儿玩耍及模仿动作。多数于6个月即表现出手的运动功能差，不能持物，由于双手及上肢共济运动失调，坐时易向两侧倾倒。8个月可出现典型的“绞拧手 - 拍手 - 洗手”征与拉扯头发、耳朵等刻板动作。12个月仍不会爬或不用手仅用腿像兔子跳样爬行或像圆木样滚到其目的地。1岁以后步态蹒跚、腿失用、

易激惹及昼夜颠倒的睡眠方式。此期应注意与异染性脑白质营养不良、球形细胞脑白质营养不良、神经轴突营养不良等疾病鉴别。

2. 期（迅速退化期）：年龄1~4岁，病程持续数周至数月，患儿运动与智能发育迅速倒退，失语，严重痴呆，孤独症以及不能辨别视、听、触觉，手共济失调及“绞拧手-拍手-洗手”征更为显著。肌张力早期降低以后逐渐增强（尤以下肢显著），深反射亢进并出现不随意运动与间歇踝阵挛，某些原始反射如握持反射、降落伞反射可引出。患儿用手摩擦口、鼻，咬手致皮肤剥脱但不像lesch-nvhan综合征那样致残。双手不能随意运动，此点可与严重智力低下及典型婴儿期孤独症鉴别。呼吸系统症状可见换气过度、短暂呼吸抑制及吞气症。患儿吃的很多，但体重、肌容积却下降，身高发育亦停滞。颅脑发育近于停顿，头围较正常低2%以上。部分患儿于此期出现癫痫发作。此期应注意与以下疾病相鉴别：典型婴儿期孤独症、中毒性脑病、婴儿期蜡样脂褐质沉积症、未经治疗的苯酮尿症、结节硬化症、异染性脑白质营养不良及kluver-bucy综合征。

3. 期（相对静止期）：此期患儿为学龄前期到学龄早期，可持续数年。此期手的功能与语言能力均达最低水平，但智力不再退化。手、腿失用及反射性躯干共济失调显著，孤独症相对缓解，有的则出现脊柱侧弯，多数开始癫痫发作，以小运动型发作最常见，其次为全身强直一阵挛性发作以及混合性发作（包括跌倒发作）。此期易将首诊病人误诊为静止期的大脑瘫痪性共济失调或慢性进行性脊髓小脑遗传性共济失调。

4. 期（晚期运动损害期）：年龄在5~34.5岁或更长，持续数十年。患者停留在严重痴呆水平，表现多发性障碍综合征。癫痫发作减轻或

易于控制或消失，易激惹及睡眠方式也见改善。“绞拧手”程度减轻，握力改善，少数患者甚至获得简单技能如用匙进食。语言能力恢复甚微或无改善。第二性征发育正常或早熟。脊柱侧弯及行走能力，各家观察不一：hagberg观察29例13岁以上 期rs患者，脊柱侧弯多趋于严重，极度衰弱、消瘦，行动须依赖轮椅。sakkubai观察了70例rs中的9例15岁以上的患者，除1例脊柱严重侧弯外，8例正常或扶持行走，个别患儿甚至肥胖。多数学者报道rs晚期肌张力增强而巴彬斯基征阴性，但hagberg发现近1/2(14/29)的病人双足显著跖曲，足尖持续于跖曲位，以致检查巴氏征无意义。【检查】患者可有血氨偏高，呼吸性碱中毒，脑脊液中多巴胺和去甲肾上腺素代谢产物3 - 甲氧基 - 4 羟基乙醇胺及3 - 甲氧基 - 4羟基苯乙二醇减少。还可有轻度的乳酸血症、丙酮酸血症。头颅ct正常或示轻度脑萎缩。染色体核型分析多正常。 波，hagberg报道3~8岁的rs患者呈进行性波幅降低直到线状脑电图，睡眠脑电图有爆发性抑制表现。niedermeyer报道rs的脑电图几乎均明显异常，68.4%表现广泛性单形性节律性中波幅慢活动（波活动占优势）50%有棘波和尖波，呈弥散性散乱出现，极少数呈双侧同步性。2.5%的患儿具有1—2.5/s棘慢综合波，呈广泛性或局限性，局限性者仅见于枕、中央、顶或颞区而不见于额区，此点可与lennox-gastaut综合征鉴别。生理性睡眠脑电波如纺锤波、顶尖波以及k综合波在rs罕见或缺如。上述多种异常可表现于同一病例。rs的脑电图虽无特征性表现，但单形性、弥散性、节律性慢活动和不典型局限性棘慢综合波和睡眠脑电图各期的失常状态，均系诊断本综合征的佐证。【诊断】符合1984年国际rs协会制订的诊断标准者，诊断为

典型rs.在早期尚不完全具备刻板样手以及其他rs异常，但13岁以后表现rs特征者诊断为顿挫型rs。

一、典型rs 诊断标准（1）女性；（2）围产期正常，生后6个月或18个月以内精神运动发育基本正常；（3）出生时头围正常，0.5~4岁头围发育停滞，脑发育停滞；（4）精神运动发育倒退，对外界反应差与痴呆；（5）1~4岁丧失已形成的条件反射；（6）1~4岁之间出现“绞拧手-拍手-洗手”刻板动作；（7）1~4岁出现腿、躯体失用症，躯体共济失调；（8）观察患儿至3~5岁始可确定诊断。

二、顿挫型(forme fruste) rs诊断标准（1）女性，至少13岁；（2）围产期正常，1岁以内发育正常；（3）明显的发育倒退（丧失手的技能和已学会的语言）；（4）青少年时期出现中度或重度智力低下、部分失用症、失语症、刻板动作；（5）实验室检查无阳性所见。目前某些学者对以上标准尚有不同看法，如大部分作者观察rs 患儿围产期正常，而sakkubai报告患儿之母孕期有服药、感染、手术史者占30/70,2~6月颅骨发育迟缓者占10/70，因此认为在诊断标准中不应有围产期正常、6个月前发育正常等项。

三、排除标准如有以下情况不考虑为rs：（1）内脏增大（f".visceromegaly）；（2）视网膜病或6岁以前视力衰退；（3）先天性小头；（4）围产期获得性脑损伤。

【鉴别诊断】在rs 病程发展的不同时期应注意与以下疾病相鉴别：1. 异染性脑白质营养不良（metachromatic leulcodystrophy, mld）：这是脑白质营养不良疾病中最常见的一种，表现为多种弥散性脑损害症状。该病患者的细胞中缺乏硫酸酯酶a，造成硫酸分解障碍，沉积于细胞膜，致使中枢神经系统广泛脱髓鞘，周围神经和其他组织均可受累。其重要诊断依据是：末梢

神经、直肠组织活检及尿中可见到异染颗粒，尿中脑硫酯含量增多，芳基硫酸酯酶a活性减低，特别是测定白细胞或培养皮肤成纤维细胞内芳基硫酸酯酶a的活性可以确诊。

2.球形细胞型白质营养不良(globoid cell leukodysirophy, gld)：此病为一先天性代谢障碍性疾病，病变以中枢神经继发性髓鞘脱失为主。其临床特征为：婴幼儿，在早期出现快速自发性眼震和体温调节障碍，中期表现为进行性智能衰退和痉挛性瘫痪的脑弥散性损害症状，晚期呈球麻痹和去大脑强直。测定白细胞和成纤维细胞内脑苷沉积和脑苷酶活性降低可确诊。

3. 婴儿神经轴索营养不良综合征(infantile neuroaxonal dystrophy syndrome)：此病系神经轴索营养不良而致中枢神经系统广泛病变的一组症候群。男女均可发病，两岁前生长发育正常，尔后神经系统病变呈进行性恶化。站立和行走困难，继之智能逐渐衰退，语言不清，肢体屈曲和畸形，常伴有癫痫样发作，可见眼球震颤、斜视、失明、腱反射减弱或消失。病理反射征阳性，尿肌酸增加，肌酐减少。

4. 苯丙酮尿症：男女均可发病，出生时尚正常，约半数可有呕吐，约1岁半后开始发作癫痫，约1/4病人至成年后停止发作。智力发育明显障碍，不会说话，不会走路，甚至大小便也不能控制，身高及体重低于正常，小头畸形。肌张力增高，腱反射亢进，常有无目的动作，可出现震颤。血及尿中有大量苯丙氨酸。

5. 结节性硬化症(tuberous sclerosis):多于2~3岁时开始出现各种类型的癫痫发作，进行性智能减退，重者可成为痴呆。面部皮脂腺瘤很常见，皮肤有无色素或低色素区改变，可有甲周纤维瘤、视网膜瘤等病变。

【治疗】对于rs脑损害，目前尚无有效治疗。控制rs癫痫发作首选酰胺咪嗪(carbamajepine)(血液浓

度维持于10 ~ 15 $\mu\text{g/ml}$, 于脑损害晚期效果更为明显。其次, 苯巴比妥、苯妥英钠亦可收到较满意的疗效。100Test 下载频道开通, 各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com