

患有普拉德-威利综合征的婴儿 年龄 0 至 3 岁

医疗护理：评估、指导和概述

由 **IPWSO** 临床和科学咨询委员会批准

2019 年 5 月



IPWSO relies on donations to support people with PWS and their families around the world. To find out more about our work and donate please visit us at www.ipwso.org/donate

0 至 3 岁普拉德-威利综合征婴儿患者的医疗护理

医疗护理专业人员评估、指导和概述

普拉德-威利综合征 (PWS) 是一种复杂的遗传性疾病，伴有多种内分泌和神经发育异常表现，并可能出现多种并发症。基因检测必不可少，通过基因检测，可以确诊该病并确定基因型。单一的基因检测，即DNA甲基化分析，即可以对99%以上的病例确诊。

出生前3年的疾病特点是动态性变化的。在新生儿期，有严重的肌张力低下，表现为吸吮和喂养困难，且大多数患儿需要某种形式的辅助喂养。在幼儿后期，儿童开始容易增重，随后对食物愈发感兴趣，若饮食不受外部控制，可能导致过度进食，并逐渐发展为病态肥胖。大运动和语言发育都会延迟。早期诊断和随后的前瞻性指导对于PWS婴幼儿的最佳发育和治疗至关重要。诊断时间越早，父母和治疗团队就越了解情况，以便能够实施于患者发育有益的合适干预措施。

IPWSO认识到，由于距离遥远、交通不便、财政资源有限或供应受限等因素，获得医疗服务和专家诊治的机会可能天差地别。本文件总结了在现有资源背景下的主要健康需求建议。读者可参考本系列的其他概述和评估指南，包括PWS儿童患者（3-12岁）、PWS青少年患者（13岁及以上）和PWS成人患者。以下是一般观察和指导。在某些情况下，可能需要考虑其他因素。

围产期:

- 经常观察到胎动减少和羊水过多或羊水过少
- 胎儿超声检查中头围与腹围的比例增加
- 胎儿超声和新生儿中常见手足位置异常
- 辅助分娩或剖腹产可能性增加
- 早产和晚产可能性增加
- 出生体重通常在低于正常范围或位于正常范围下限，而且通常低于兄弟姐妹的体重
- 阿普加新生儿评分通常正常，因为肌张力低下不一定能在出生时发现，但通常在出生后的头几天就很明显。

怀疑诊断:

- 任何有肌张力低下、吸吮力差、哭声弱和缺乏食欲的新生儿，都应引起怀疑。
- 新生男婴通常睾丸未降且阴囊发育不全。
- 新生女婴经常出现阴唇发育不全的情况
- 婴儿期PWS的鉴别诊断非常广泛，不纳在本文的讨论范围内。

确定诊断:

- 首先进行DNA甲基化分析——将诊断出超过99%的PWS病例
- PWS检测呈阳性，在绝大多数情况下可以确诊，但不能确定具体遗传变异类型。
- 明确具体的遗传变异类型对于确定再发风险尤为重，并且有助于预后和管理方案制定
- 由于PWS的基因组区域非常复杂，而且大多数PWS患者患病均因该区域的三种变化（即遗传变异类型）之一而引起（父源15号染色体缺失、母源15号染色体单亲二倍体或印记缺陷），建议至少进行两种不同的基因检测以确保准确诊断
- 也可以从染色体微阵列（推荐寡核苷酸-单核苷酸多态性微阵列）开始，这样可以发现缺失的类别和大小，以及包括*SNORD116*基因座和70%的15号染色体单亲二倍体的微缺失
- 如果没有染色体微阵列，荧光原位杂交技术（FISH）将确认是否存在缺失，但不会显示缺失的大小，也不能检测15号染色体单亲二倍体或印记缺陷
- 如果DNA甲基化和微阵列正常，考虑进行*MAGEL2*突变分析，以明确是否存在Schaaf-Yang综合征、嵌合体和其他导致先天性肌张力低下的病因
- 请注意，通过PCR进行的DNA甲基化分析通常不是定量分析，可能会漏掉涉及15号染色体嵌合的情况

因此，如果仍未能确诊，应考虑使用更定量的方法，如甲基化特异性多重连接酶依赖性探针扩增法（MS-MLPA）。

遗传咨询:

- 尽快确定分子类别和亚类——参见PWS GeneReviews，网址如下：
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

- 应尽早咨询医学遗传学科，以帮助确定诊断、遗传变异类型并开始遗传咨询
- 就未来的复发风险提供建议（通常小于1%，但在极少数情况下可高达50–100%）。
- 告知未来怀孕可以进行产前诊断

营养阶段:

- PWS患儿出生后表现为六个营养阶段
- 每个阶段都有个体差异

前 3 个阶段发生在 3 岁之前:

- 第1a阶段——肌张力低下，伴有喂养困难、食欲下降
- 第1b阶段——喂养、食欲和生长情况改善
- 第2a阶段——如果采用典型的幼儿饮食方式，体重开始增加，但食欲或热量没有明显的增加（一般在18–36个月左右开始，但也可能早至12个月）
- PWS的热量需求通常低于普通婴儿，因为其瘦体重较低，运动/大运动活动较少，特别是在6–12个月后，此月龄的普通婴儿运动量要大得多。

新生儿期:

- 几乎所有患有PWS的新生儿都难以经嘴喂食，需要辅助喂养。
- 大多数在最初的几周到几个月需要鼻饲或口饲(NG/OG)
- 那些可以经嘴喂食的患儿可能需要特制的奶嘴并需要花费额外的时间来喂食
- 将每次喂食的时间限制在25–30分钟以内，以降低误吸的风险
- 一般情况下，我们不愿使用胃造口术管（G管），因为这样往往会导致过度依赖G管进食，可能会增加反流的风险，而且会留下一个疤痕。
- 对于那些需要辅助喂食超过3个月或有其他特殊原因(如父母对鼻饲管感到不适或不放心)的婴儿，通常建议放置G管
- 除非同时进行尼森胃底折叠术，否则放置G管有反流和隐性吸入的风险。
- 作业(OT)、物理(PT)治疗和口腔运动疗法应尽早介入，尤其是在经口喂养时
- 每周应测量2–4次体重

- 每天的增重目标为20–30克
- 大多数新生儿需要长时间住院(几周, 少数需要数月), 直到能够耐受肠内喂养以及至少能够耐受有限的经口喂养
- 可能需要浓缩配方奶粉或强化母乳, 以确保生命最初几个月的良好营养
- 如果家中无法提供口腔和物理治疗支持, 不应出院
- 可以根据具体情况, 教导一些家庭在家里做NG喂养。
- 诊断后应咨询小儿内分泌科, 讨论未来的生长激素治疗
- 在开始接受生长激素治疗之前, 应该有适当的营养摄入
- 呼吸暂停的风险会增加, 因此应使用脉搏血氧饱和度仪对新生儿进行监测

生长、饮食和喂养目标:

需要持续的营养指导:

- 最初的目标是体重占身长的10–25%(世界卫生组织的生长曲线)
- 患有PWS的婴儿和儿童比正常发育的儿童体脂肪率更高
- 出生后第一年的热量需求可能发生变化, 应按照生长曲线进行必要的调整。
- 体重、身长、重高指数和头围应该由儿科医生在婴儿出院后每2–4周跟踪检查一次, 此后每月检查一次
- 热量需求 (相对于正常儿童) 通常在15个月后开始减少, 但有时更早
- 在出生15–18个月后的特定时间范围内, 热量需求通常在推荐日摄入量 (RDA) 的60–80%范围内。
- 随着体重开始增加, 减少能量摄入, 使儿童的重高指数保持在25–50%的水平
- 营养咨询对确保适当的蛋白质和微量营养素摄入而言非常重要
- 及早引入高质量的食物很重要, 但要确保适当的脂肪量以促进大脑的良好生长
- 避免低营养质量的食物 (如油炸食品、简单碳水化合物) 。
- 鼓励食用含糖量低的蔬菜和水果。
- 一岁后最好继续咨询儿科营养师
- 如采用低卡饮食, 维生素的补充必不可少, 同时还要优先考虑蛋白质
- 鼓励全家健康饮食和运动

药物治疗:

一旦孩子处于适当的营养状况, 生长激素治疗(GHT)应在出生后的第一年开始:

- 应由内分泌医生仔细监测剂量。

- 在开始生长激素治疗(GHT)之前，如果可能的话，应进行睡眠基准线修正研究，然后在大约6–8周后重复进行，以评估阻塞性睡眠呼吸暂停的恶化
- 在开始生长激素治疗(GHT)之前和之后，考虑转诊给耳鼻喉科医生，以评估喉咙的淋巴组织。

生殖器官检查:

男婴和女婴都有性腺功能减退，但男婴更明显:

- 女婴经常有大阴唇、小阴唇和阴蒂发育不良的情况。
- 男婴通常有阴囊发育不全和隐睾症，并常有小阴茎。
- 在儿科内分泌医生的监督下，在男婴中试用人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 可能会在睾丸固定术之前有所帮助。
- 睾丸固定术应该在婴孩6–12个月大的时候进行

实验室:

- 按照标准的新生儿协议进行的新生儿筛查实验
- 每年在生长激素治疗(GHT)开始前做甲状腺功能测试 (甲状腺刺激激素(TSH)和游离甲状腺激素(T4))
- 如果接受生长激素治疗(GHT)，则进行类胰岛素生长因子 (IGF-1) 和类胰岛素生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 检测
- 清晨皮质醇可用于GHT和任何需要麻醉的外科手术之前，以及严重疾病发作期间
- 常规的儿科实验室检查

发育里程碑:

- 延迟——达到各个发育里程碑的时间一般是正常儿童的两倍
- 需要及早干预——作业、物理和语言等治疗
- 使用踝足矫形器 (AFO) 可稳定张力低下的足部和踝部，使其能够尽早站立和行走
- 一旦儿童能够熟练地行走，就可以减少或停止使用支具。

骨科问题:

- 脊柱侧凸——40%的PWS儿童会出现脊柱侧凸，其中一半会在婴儿期开始

- 在患儿能够自主坐着之前，不要让其直立坐下。
- 让他们以典型的懒散姿势坐着，可能有助于启动脊柱曲线。
- 患有PWS的儿童一旦能够独立坐着，就要通过坐位X光片来筛查脊柱侧弯问题
- 临床检查很少能捕捉到在最佳治疗范围内PWS患儿的脊柱曲线
- 就预防严重的脊柱侧凸而言，越早开始使用生长激素越好
- 髋关节发育与发育里程碑同步延迟，10%的PWS患儿有髋关节发育不良
- 应对髋关节发育不良进行监测，并通过增加活动和负重进行治疗，而不是支具或手术，除非生长或半脱位（股骨头滑出关节窝）没有改善。
- 在进行筛查性脊柱X光片检查的同时，也做仰卧前后位和蛙腿骨盆X光片检查
- 许多患有PWS的儿童会有低张性扁平足，使步态效率降低
- 支具，无论是UCBL（加州大学伯克利分校实验室）还是SMO（足踝上辅具），都将有助于支撑脚部，并帮助保持脚部的生长

行为管理:

- 尽早开始设置严格的限制，并对适当的行为进行口头表扬
- 按规律时间吃饭，而且只在餐桌进食
- 不可吃别人盘子里的东西或随意吃零食

日常健康维护:

- 健康维护和疫苗接种——计划与正常幼儿相同
- 检查是否有斜视并进行相应的治疗
- 牙齿萌出时进行氟化物涂抹

PWS的急性病症:

许多患者可以在不发烧的情况下发生感染（乃至严重感染）

- 患有PWS的幼儿可能在未生病的情况下出现体温升高，特别是在炎热的天气里，但只要体温升高，就建议进行仔细的医疗检查。
- 咳嗽可能很微弱，尤其是在患者非常幼小的情况下，肺炎也可能被忽略——唯一的症状可能是虚弱、食欲不振和呼吸急促
- 气道感染是导致PWS患儿死亡的最常见原因
- 患有PWS的儿童在发生肺炎时有必要入院，以监测氧饱和度和长期呼吸暂停的风险

- 大多数患有PWS的婴儿在有胃肠道感染时无法呕吐。在这些情况下，鼻胃管有时可以挽救生命
- PWS患者通常胃排空缓慢，痛阈较高。因此，任何呕吐和/或腹痛都应引起医生的重视和评估
- 尤其是年龄较大的儿童，有暴饮暴食的风险，随后肯定出现严重的胃胀和坏死
- 疾病的迹象和症状可能比正常发育中的孩子更加难以察觉——父母的观察和记录非常有用，当孩子“行为不正常”时，他们可以提供有价值的见解

一般说明:

本文件旨在解决患有PWS的婴幼儿通常遇到的医疗问题，以减少严重并发症，提高生活质量。

PWS是由于15q11.2–q13号染色体上缺乏父方遗传的遗传信息，其原因是三种遗传机制之一：缺失、母源单亲二倍体或印记缺陷。后者可能与家族性的复发风险有关。我们非常强烈建议通过基因检测来确认临床诊断。其他疾病的体征和症状可能与PWS重叠。DNA甲基化分析在99%以上的病例中证实了诊断，但不能提供具体的基因型。医学遗传学家可以安排适当的基因检测来确定具体的基因型。IPWSO在确定检测来源方面可以提供帮助。

也请查看国际普拉德–威利综合征组织（IPWSO）网站上的医学和其他信息，其中大部分内容均为非专业人士编写的，包括100多个国家的家庭支助组织信息：<http://www.ipwso.org>。

关于PWS的详细信息的来源有:

Pediatrics: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820

GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

PWSA (USA) Medical Alert Booklet:

https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/03/Medical-Alerts-Booklet_3.8.22Final.pdf