

儿童威廉姆斯综合征临床特征及康复分析:1例报告*

史文丽^{1,2} 陈慧敏¹ 张瑜² 贺晴¹ 谢克功² 官霞² 马丙祥^{2,3}

威廉姆斯综合征(Williams syndrome, WS)是一种由7q11.23区域26—28个基因单倍体缺失导致的以多系统受累、多器官功能紊乱为主要表现的染色体病^[1],为常染色体显性遗传。20世纪50年代已有相关症状描述,1961年及次年先后被Williams和Beuren报道,并正式命名。全球患病率为1/7500—1/25000,无性别差异,多为散发病例,无地域及家族聚集^[2]。因临床可表现为运动障碍、智力障碍、语言障碍、社交障碍、过度友好及同理心、源于恐惧的焦虑^[3]、异常行为及听觉敏感等^[4-5],又称遗传性神经发育障碍性疾病。迄今为止,国内相关报道较少,且多集中在丰富临床表型,国外研究多与发病机制相关,目前尚无治疗方案报道。现对1例明确诊断为Williams综合征患儿的临床表现及缺失基因特征进行回顾分析,并对其康复进展跟踪如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,男,首诊时8月龄,因发育落后、肢体稍硬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G2P2,母亲孕36周彩超示股骨偏短,孕38周因胎盘早剥、胎膜早破、脐带扭转行剖宫产,BW:2.9kg,BH:44cm。否认围产期窒息、缺氧史,1min及5min阿氏评分均为10分,黄疸值稍高,1个半月自行消退后母乳喂养,按时添加辅食,新生儿期吸吮力弱,吞咽功能可,对声音敏感,易惊,易激惹,睡眠中易哭闹,既往身长、体重增长较同龄儿缓慢。现患儿发育落后,肌肉稍僵硬,被动活动范围受限。母孕期体健,否认毒物、放射线接触史。父母体健,均为中学教师,无血缘关系,患儿有一位姐姐体健,否认神经及精神系统疾病家族史。

患儿首诊体格检查:身长68cm,下部量34cm,体重7.5kg,BMI16.2,头围47cm,前囟(1.0×1.0)cm,平软。神志清,反应迟钝,表情欠丰富,表观异常,皮肤白,前额饱满,两颞偏窄,眼周浮肿,眼距宽:2.7cm,双目内斜视,眉毛色淡,外1/3散乱,朝天鼻,鼻根低平,鼻尖、两颊饱满,人中沟长,宽嘴,厚唇,牙齿小,牙缝大,齿列不齐,下颌小,后发际低,小

手。对光有反应,粗测听力正常,心腹查体阴性。脊柱无明显侧弯,右侧腹股沟斜疝。神经系统查体:追视追听反应差,不能笑出声,可咿呀发音。主动活动少,抓物意识差,全手掌抓,欠稳,翻身不灵活,不能独坐,不会爬,下肢短暂支撑体重。拇指内收,四肢肌力4级,肌张力稍高,改良Ashworth分级I级,立位悬垂反射双下肢硬直、尖足,俯卧位悬垂反射双上肢内旋内收,双侧膝腱反射活跃,Moro反射伸展相,手握持反射(+),足握持反射(+),巴氏征(+),踝阵挛(-),脑膜刺激征(-)。

辅助检查:血常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、血脂、血糖、乳酸、血氨、同型半胱氨酸、丙酮酸、尿检肾损、尿钙、皮质醇、促肾上腺皮质激素未见明显异常;25-(OH)维生素D正常;甲功:FT3↓,FT4↓,TSH↑,予优甲乐口服半年正常后停药。血氨基酸及肉碱谱分析、尿有机酸分析未见典型改变。头颅MRI:蛛网膜下腔增宽,胼胝体发育不良(图1)。长程视频脑电图:正常婴儿脑电图。心脏彩超:三尖瓣少量返流,卵圆孔未闭(2.6mm),1岁半复查均正常。泌尿系彩超:左侧睾丸14mm×8mm×7mm,右侧睾丸14mm×8mm×7mm,右侧腹股沟疝。肝胆胰脾、胃肠道、甲状腺彩超、脑干听觉诱发电位:未见明显异常。染色体核型:46,XY。

经父母知情同意后,对患儿行全外显子组高通量测序和CNV-seq检测(北京福佑龙惠遗传病诊所),结果显示7q11.23存在1.55Mb杂合缺失变异,包括NSUN5、TRIM50、FKBP6等27个基因,其中ELN、NCF1被OMIM收录,父母均为野生型,提示该变异为自发突变,根据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)临床应用指南,该变异致病性为Pathogenic,导致基因功能丧失。根据患儿的临床特征及基因结果分析,诊断为Williams综合征。

1.2 评估方法

格塞尔发育诊断量表(Gesell development diagnosis scale, GDDS)适用于0—6岁,具有优异的信度、效度和反应度,用于评价中枢神经系统功能,包括粗大运动、精细运动、

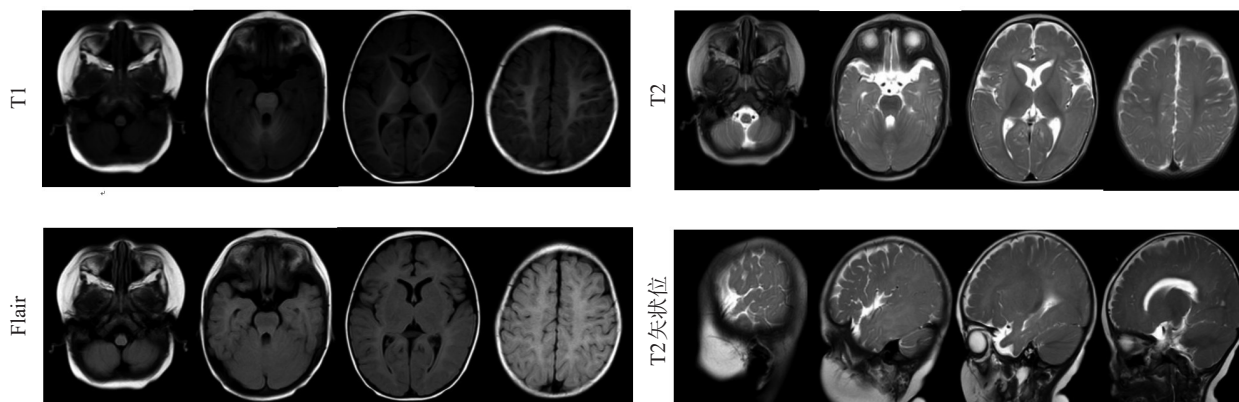
DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.11.019

*基金项目:国家自然科学基金项目(81904252,81973904,81473727);河南省科技厅科技发展规划项目(222102310454);河南省中医药科学研究专项(2019ZY2117)

1 河南中医药大学,郑州市,450000; 2 河南中医药大学第一附属医院; 3 通讯作者

第一作者简介:史文丽,女,讲师; 收稿日期:2022-07-13

图1 患儿头颅MRI平扫结果



言语能力、社交能力、适应能力五个能区,能识别神经肌肉或感觉系统是否有缺陷,发现存在的可治疗的发育异常,其中综合发育商为各能区分数平均值,分值 >85 为合格, $75<$ 边缘 ≤ 85 , ≤ 75 为异常。根据本例患儿就诊及随访的现实条件主要采用GDDS,并结合AIMS、Peabody及婴儿-初中生社会生活力量表进行神经发育评估。

1.3 康复治疗方案

目前对于Williams综合征神经功能障碍无有效治疗方法,可采用对症治疗,主要针对患儿运动、智力、语言、社交、行为及情绪等问题制定康复治疗方案,通过针对性训练、教育等康复策略改善神经功能,增强患儿体质及社会适应能力。现就患儿专科检查情况及相应的康复治疗方详述如下:

1.3.1 粗大运动功能障碍:AIMS评定结果:患儿仰卧位未见手足口协调运动,翻身时不伴躯干回旋。俯卧位不能手支撑,不能进行左右重心转移及伸手够物,未见轴向旋转运动,无四点支撑、交替腹爬,侧卧位不能完成肘支撑。坐位 60° 半前倾,短暂维持,一级平衡,不能释放双手,无法躯干回旋和体位转换。扶持站立,无跳跃运动,不能扶物站起、侧行。

应对策略:以功能为导向,借助游戏,仰卧位下通过双下肢抬高触碰玩具提高腹肌力量,手穿过中线够物增加躯干回旋,借用悬吊带在减重下及Bobath球上重心转移训练增强手部支撑、躯干左右侧弯及骨盆控制能力。通过侧卧位肘支撑下游戏提高侧卧位姿势控制、促进交替性腹爬。后期在玩具诱导及辅助器械下进行姿势维持及转换、体位移动,提高立位控制能力及核心稳定性。总之,通过主动运动、被动活动、体位转换和移动训练、悬吊训练、平衡及协调性训练,纠正因肌张力稍高、平衡及姿势控制能力差、核心稳定性欠佳等引起的粗大运动功能障碍。

1.3.2 精细运动功能障碍:Peabody运动发育量表评定结果:患儿双手不能过中线,前臂旋后功能受限,抓握动作缓慢,持久度弱,全手掌为主,不会三指捏,物品左右手转移困难,不

能完成两个方木对击,无法抓取小丸,不能准确接触、追踪目标,拇指内收,触摸动作少。

应对策略:进行手指操训练、抓握积木、对击玩具、捏取物品,提高抓握能力及手指灵活性、小肌肉力量。利用翻书、抽纸等游戏促进前臂旋后。采用翻卡片进行触觉训练,增加主动训练意识及机会。通过伸手取小物、木钉板游戏、模仿喂食增强手眼协调控制能力,指导家长减少日常生活活动帮助,提高手指精细功能和日常生活自理能力。

1.3.3 语言及言语功能障碍:GDDS评估结果:患儿短暂眼神交流,无法跟从指示性手势,不理解“不”,无口语表达,仅无意识发声ba/ma/dada,音量低,不能模仿周围声音,常用哭闹表达需求。咀嚼功能低下,下颌稳定性差,双唇无力,噎唇困难,舌部灵活性及协调性差。

应对策略:在语前技能训练时,进行沟通动机、专注力、模仿能力、轮流作转、游戏技巧、发声训练。语言训练期通过情景教学、共同活动教学、归纳教学法进行口语指令、连续音节训练,在真实环境中接受语言的内容、形式和使用方法,促进语言理解,提升对指示性手势(如伸手、触摸、给予、展示)以及传统手势(如摇头、挥手)的理解,并能进行泛化。进行构音器官训练时应通过模仿口型促进发声练习,包括下颌、唇、舌、软腭运动功能以及协调性训练。教导家长正确喂养,增加口腔及吞咽肌肉力量或协调能力,改善咀嚼能力。

1.3.4 认知功能障碍:患儿经GDDS评估为轻度落后,对外界反应性差,感知觉迟钝,对周围环境变化敏感度低,注视、转向发声的人或物反应弱,注意力不集中,不能理解环境指令,游戏技巧欠缺,仅会用敲打、触摸探索玩具,无法进行功能操作。

应对策略:予视听感知觉训练,如视听觉察知,视觉追踪,听觉区辨^[7]进行认知启蒙。1岁后的基础认知予配对训练(实物与卡片配对),模仿训练(大动作模仿、精细动作模仿、声音模仿、积木传递及搭建),通过指令训练认识人物和

物品及其功能,逐步学习颜色、形状、大小等概念,提升注意力、观察力,促进记忆力,增强数字、图形、序列认知,以及异类鉴别和同类匹配能力,提高知觉、记忆、表象等能力。

1.3.5 社交行为障碍:GD DS评估示:患儿难以维持和成人间轮替的互动,以哭闹、不同叫声等方式表达抗议和拒绝,过分依赖照顾者,缺乏使用基本身体语言能力,不会模仿行为,难以理解及回应非口语信息,自发沟通少,缺乏有效主动分享,易激惹。

应对策略:通过情境或事件设计,诱发患儿表达,提供沟通示范,帮助建立正确用语方式。从培养社会性游戏技能、互相交往技能入手,如拍手游戏,促进对肢体语言和非表意言语行为的理解,减少行为问题,获取适当社交反应及技巧,提升社交积极性,发展情绪情感,提高认知。

除上述训练项目以外,辅予经颅磁刺激、低频脉冲电、电子生物反馈等物理因子治疗,并于1岁8月龄予矫正鞋垫,改善神经功能、纠正异常运动模式、预防畸形、提高日常生活能力。患儿自2018年9月至2019年9月(8月龄至1岁8月龄)在我院间断行康复治疗,于2018年11月诊断明确,康复训练根据项目20—30min/次,5次/周,1月/疗程,共治疗7个疗程,后至当地康复机构治疗。3岁4月返院行腹嵌顿疝手术,入幼儿园至今已1年。

2 结果

患儿初诊时GD DS示58.1分,属轻度缺陷,AIMS示相当于5.2个月,Peabody示稍差水平,婴儿-初中生社会生活能力示轻度缺陷,故神经发育评估整体为轻度缺陷,康复及后期随访期间评估结果见表1—2。

表1 患儿GD DS康复评估结果

评估时 患儿年龄	粗大 运动	精细 运动	言语 能力	社交 能力	适应 能力	综合 发育商
8个月	56.1	63.2	57.1	55.5	58.5	58.1
1岁	62.7	70.3	62.4	58.2	60.1	62.7
1岁8个月	66.6	75.1	67.2	60.8	62.3	66.4
3岁4个月	64.1	72.1	65.7	56.6	58.2	63.3

表2 患儿其他康复评估结果

评估时 患儿年龄	AIMS (相当月龄)	Peabody	婴儿-初中生 社会生活能力
8个月	5.2个月	81(稍差水平)	轻度缺陷
1岁	10.5个月	84(稍差水平)	轻度缺陷
1岁8个月	/	86(稍差水平)	轻度缺陷
3岁4个月	/	/	轻度缺陷

患儿治疗前、治疗期间及后期随访神经发育评估结果提示,入院前患儿在粗大运动、精细运动、言语能力、社交能力、适应能力均落后于正常同龄儿童,属于轻度接近中度缺陷。经康复治疗,各能区均较治疗前进步,其中运动方面进步

较快且最早,言语次之,社交及适应缓慢,在停止综合康复训练后,患儿神经发育差距较前增大。

3 讨论

Williams综合征主要临床表现包括:特殊面容^[8]、宫内及生后生长发育迟缓^[9]、轻-中度运动、智力障碍、言语障碍、社交技巧缺乏、情绪障碍^[10]、多动、冲动、心血管畸形^[11-12]、喂养困难、慢性便秘、高血钙、高血糖、亚临床甲减^[13]、肾上腺皮质功能减退^[14]、骨骼系统异常、声音嘶哑、腹股沟或脐疝、皮肤松弛^[15]、隐睾、埋藏式阴茎等。本例患儿存在典型症状,且遗传学检测到1.55Mb致病性染色体大片段缺失,影响蛋白功能,父母均未携带,最终确诊为Williams综合征。但患儿半岁内面部异常并不突出,随年龄增长逐渐典型,故早期识别尤为重要。该病主动脉瓣上狭窄程度随年龄增长可能加重,甚至急需心外科手术,需定期复查至6岁及时发现危重症。考虑患儿年幼,后期需关注身高、性发育等。

Williams综合征缺失片段为1.5—1.8Mb,95%具有整个片段的典型杂合缺失,5%具有可能只影响少数基因的非典型缺失,因缺失基因较多故累及多系统,髓鞘基因缺失导致髓鞘化异常,神经连接和同步性缺陷是本病神经发育障碍病理生理学基础。Williams综合征Gtf2i基因缺失后下调TFII-I蛋白转录,影响少突胶质细胞成熟,降低髓鞘碱性蛋白^[16],Barak等的研究也验证了本病因髓鞘厚度及神经传导速度降低导致神经功能异常,出现运动、认知、语言功能受限^[17]。而髓磷脂成分缺乏和少突胶质细胞前体OLs分化不足与该病焦虑、恐惧、社交互动缺陷及社交行为异常有关,这与调节神经元细胞骨架动力学基因,如LIMK1、CYLN2和FZD9等缺失相关^[18]。Grydelandy的研究也证实本病DTI上纵束和下纵束、内囊后肢、小脑中上脚、顶枕区皮质下白质和联合纤维的FA值改变^[19],因此,遗传问题导致神经损伤是发育障碍的主要因素,该机制的明确为各能区早期治疗提供有力佐证。本病的发育落后及肌力偏低虽为轻度,但会长期存在,需坚持治疗纠正,而肌张力偏高可在主动运动中很快恢复,无需过多关注。此外,本例患儿明确诊断后随即进行认知功能、社交技能及情景式语言等训练,故注意、思维及言语等较其他患儿好,异常情绪、行为、多动、冲动表现不显著,提示早期干预可重塑神经网络、提高神经功能。但需注意缺失基因与临床表现并非完全一致,主效基因有待进一步研究确定。

目前关于Williams综合征主要是对症治疗,在基础治疗上应尽早关注精神心理方面,促进生长发育及各能区功能,预防异常姿势,尽可能纠正异常行为,最大限度地减少疾病对家庭和社会的影响。本例患儿早期经综合康复训练后各能区较治疗前进步,其中运动进步较快,言语次之,提示系统康复训练可通过环境刺激和经验建立促进神经修复及发

育。社交和适应能力与正常同龄儿童差距大且减缓为本病特征,与初级运动和感觉脑区比边缘和岛叶脑区发育早相关,后期需医-校-家及教育机构共同参与且长期跟踪^[20],必要时父母接受心理支持及康复指导^[21]。从本例患儿神经发育评估及疗效可见发育的不均衡性,综合系统的治疗使患儿获益更大,但需尤其注重言语、社交、情绪情感干预,对提高适应能力,改善最终结局帮助甚大,如音乐治疗可通过增强韵律提高音乐-语言转换效应,改善语言^[22]。此外,Copes强调在ICF模式下的肌肉骨骼评估及运动康复^[23],Berencsi等^[24]采用多导睡眠图发现睡眠质量提升可改善精细运动功能,另一项研究发现舞蹈疗法对改善稳定性、平衡性、肌肉力量,稳定情绪情感及纠正异常行为有效^[25],均可在临床中尝试。此外,其他系统症状需在康复过程中密切监测,延长生存期^[26]。

综上,Williams综合征是一种被纳入罕见病目录的遗传病,表观异常的识别和遗传学检测具有实际意义,虽临床表型及遗传学机制不断明确,但康复治疗国内外目前报道较少,且多关于学龄儿童的语言及社交,故需进一步丰富遗传表观学,并挖掘有效治疗方法。基于神经可塑性及代偿性,全面系统康复训练有利于促进神经修复和发育,应进行早期诊断、早期干预。全面评估各系统情况后形成患者档案,建立随访目录,进行遗传咨询有一定积极意义^[27]。

参考文献

- [1] Willfors C, Riby DM, van der Poll M, et al. Williams syndrome: on the role of intellectual abilities in anxiety[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 472.
- [2] Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al. Williams syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 42.
- [3] Royston R, Oliver C, Howlin P, et al. Anxiety characteristics in individuals with Williams syndrome[J]. *J Appl Res Intellect Disabil*, 2021, 34(4):1098—1107.
- [4] Silva LAF, Kawahira RSH, Kim CA, et al. Auditory hypersensitivity in Williams syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021, 146: 110740.
- [5] Fagundes Silva LA, Honjo Kawahira RS, Kim CA, et al. Abnormal auditory event-related potentials in Williams syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(3): 104163.
- [6] Miezahl D, Porter M, Batchelor J, et al. Cognitive abilities in Williams syndrome[J]. *Res Dev Disabil*, 2020, 104: 103701.
- [7] Powell B, Van Herwegen J. Sensory processing in Williams syndrome: Individual differences and changes over time[J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 21: 1—13.
- [8] Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome[J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29(5):483—490.
- [9] Kozel BA, Barak B, Kim CA, et al. Williams syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):42.
- [10] Thom RP, Pober BR, McDougale CJ. Psychopharmacology of Williams syndrome: safety, tolerability, and effectiveness[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(3): 293—306.
- [11] 周建荣, 黄冰鑫, 滕云, 等. Williams综合征婴儿合并先天性心血管疾病的单中心研究[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 7: 596—601.
- [12] 赵沙沙, 王军屏, 邸志彦, 等. 超声心动图联合基因检测对儿童 Williams 综合征的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 5: 594—597.
- [13] 杨幼波, 胡文沐, 莫朝晖, 等. 低深度全基因组测序检测以甲状腺功能减退起病的 Williams-Beuren 综合征一例[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 1: 31—35.
- [14] 常国营, 李群, 李娟, 等. Williams-Beuren 综合征伴肾上腺皮质功能减退 1 例临床及遗传学分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 11: 867—871.
- [15] 袁文芳, 陈文娟, 周梦洁, 等. 儿童威廉斯综合征的临床特征和超声表现[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 3: 220—223.
- [16] Nir A, Barak B. White matter alterations in Williams syndrome related to behavioral and motor impairments[J]. *Glia*, 2021, 69(1): 5—19.
- [17] Barak B, Zhang Z, Liu Y, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5): 700—708.
- [18] Barak B, Zhang Z, Liu Y, et al. Publisher correction: Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1197.
- [19] Grydeland H, Vertes PE, Vasa F. Waves of maturation and senescence in micro-structural MRI markers of human cortical myelination over the lifespan[J]. *Cerebral Cortex*, 2019, 29(3): 1369—1381.
- [20] Gillooly AE, Riby DM, Durkin K, et al. Peer relationships in children with Williams syndrome: parent and teacher insights[J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 51(1): 169—178.
- [21] Moraleda Sepúlveda E, López Resa P. Evaluating quality of life in families with Williams syndrome patients[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2021, 19(1): 121.
- [22] Takahashi H, Seki M, Matsumura T, et al. The effectiveness of dance/movement therapy in children with Williams syndrome: a pilot study[J]. *American Journal of Dance Therapy*, 2020, 42(1):33—60.
- [23] Copes LE, Pober BR, Terilli CA. Description of common musculoskeletal findings in Williams Syndrome and implications for therapies[J]. *Clinical Anatomy*, 2016, 29(5):578—589.
- [24] Berencsi A, Gombos F, Kovács I. Capacity to improve fine motor skills in Williams syndrome[J]. *Journal of Intellectual Disability Research*, 2016, 60(10):956—968.
- [25] Martinez-Castilla P, Campos R, Sotillo M. Enhanced linguistic prosodic skills in musically trained individuals with Williams syndrome[J]. *Language and Cognition*, 2019, 11(3):1—24.
- [26] Morris CA, Braddock SR, Council on Genetics. Health care supervision for children with Williams syndrome[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(2): e20193761.
- [27] 赵艳辉, 庞泓, 冯小静, 等. Williams-Beuren 综合征胎儿的家系诊断及无创产前检测[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 3: 263—266.