

# 第十八届世界罕见病日 不止罕见 多学科解码儿童五大罕见病

神经内科

## 进行性肌营养不良的多学科管理尤为重要

神经内科主任洪思琦教授介绍,杜氏进行性肌营养不良(DMD)是进行性肌营养不良中最常见、最严重的类型。根据我国进行性肌营养不良自然病史的相关研究发现,随着年龄的增长,这些患儿会在8岁以后逐步丧失独立行走能力,10~12岁是症状高峰,独立行走乃至独立站立能力均呈明显下降趋势。

“DMD患儿随年龄增长出现行走困难、容易摔跤,上楼费力,从地上爬起费力,查体可见双侧腓肠肌肥大。”随着疾病的进展,患儿逐渐难以独立行走、上肢运动功能也逐渐受累,甚至难以维持独坐的能力。与此同时,患儿还会出现心肌、肺、胃肠道等其他脏器损害,1/3的患者会存在注意力缺陷、学习障碍以及其他精神心理问题。如果没有及时接受治疗,患者常常在20岁前后死于呼吸衰竭或心力衰竭。

到目前为止,DMD仍然缺乏特异性治疗手段实现彻底治愈,

所以该病的多学科管理尤为重要。患者要定期接受以神经团队牵头、多学科管理团队评估、随访与综合管理;在4岁左右,即患儿完成基础疫苗接种以及肺炎多价疫苗、水痘疫苗等接种后,启动糖皮质激素治疗,然后根据临床随访的情况,对激素的治疗方案进行调整,并对心肺功能进行持续监控和预防。此外,康复人员需要根据患儿身体状况制定个性化康复锻炼及家庭训练内容,如脊柱侧弯患者的支具选择、为预防跟腱挛缩及时佩戴足踝矫形器及小腿支具等。



华子瑜 教授



洪思琦 教授



安云飞 教授



胡越 教授



朱高慧 副教授



白晓明 副主任医师

医师报讯(融媒体记者王璐)“一直以来,有很多罕见病患儿由于无法得到及时有效的治疗,导致生存质量受到很大的威胁。”重庆医科大学附属儿童医院院长华子瑜教授表示,“而令我们感到欣慰的是,近年来随着医学技术和医药产业的快速发展,越来越多的罕见病可以被大家认识、被早期的诊断及有效的治疗。”重庆医科大学附属儿童医院神经内科、风湿免疫科、内分泌科、皮肤科等多个学科的知名儿科专家共聚一堂,为大家带来关于儿童罕见病最新的诊治进展。



风湿免疫科

## 免疫出生缺陷病的一线识别

风湿免疫科副主任安云飞教授在讲解免疫缺陷病的识别与诊疗时,提出了“与众不同,必有原因”的八字箴言。

他通过多个真实病例,生动形象地展示了免疫缺陷病的识别过程。例如,两个婴儿因发生减毒活疫苗感染,最终确诊为抗体缺陷;还有一个5岁男孩因发热、咽峡炎、肝脾淋巴结肿大等症状,看似传染性单核细胞增多症,最终确诊为X连锁淋巴增殖性疾病。

免疫系统具有识别自身和排除异己的核心功能,包括免疫防御、免疫监视和免疫自稳。免疫缺陷病可分为原发性和继发性,其中原发性免疫缺陷病多由基因突变引起,是儿科更具特色的疾病。他强调,临床医生在评估儿童免疫功能时,应充分考虑年龄因素,并关注免疫球蛋白的发育过程以及儿

童时期存在的暂时性免疫功能低下。

对于免疫缺陷病的识别,安云飞教授提出了七大临床特征,包括感染、自身免疫、自身炎症、过敏、淋巴增殖、肿瘤倾向和家族史。他提醒临床医生,应警惕这些特征和症状,及时进行免疫相关检查,以发现潜在的免疫缺陷病。

在实验室检查方面,安云飞教授指出,血常规、肝功能等简单检查就能发现很多免疫缺陷病的线索。例如,血常规中的粒细胞长期缺乏、自身免疫性血细胞减少等异常,以及肝功能中的球蛋白水平降低,都可能提示免疫缺陷病存在。此外,安云飞教授还介绍了基因检查在免疫缺陷病诊断中的作用和局限性。他强调,基因检查并非万能,只能完成20%~30%的患者的诊断,大部分诊断仍然依靠临床诊断和分析。

神经内科

## 遗传性癫痫的表型异质性与精准治疗之路

神经内科副主任胡越教授介绍,遗传性癫痫的诊断主要依据可靠的遗传学检测结果或明确的家系研究推论。

从疾病的发病机制研究转向临床精准医学研究及个体化诊疗实践。后基因组时代儿童癫痫的诊疗及研究也进入了重要转变时期,从传统的基于临床表现及常规检查技术(脑电图、脑结构影像学)的诊疗,向基于基因组学、多组学、先进多模态影像等现代生物技术的个体化精准医学诊疗发展。

胡越教授强调,多种遗传缺陷可能导致相似临床特征(遗

传异质性),而同一种基因也可有多种临床表型(表型异质性)。重叠的临床特征难以建立精确的基因型-表型相关性。对于儿童遗传性癫痫的表型鉴定,高质量的大队列自然病史研究以及相关的致病机制研究不仅可更好地综合诊治患儿、防治并发症,对于判断患儿的预后为其家庭提供更加精准的遗传咨询意见也有重要意义,也是开发新的治疗方法及判断疗效的重要基础。

在精准治疗方面,遗传学研究的突飞猛进为癫痫的精准治疗提供了基石。通过基因诊断,可

以改变患者的临床管理和预后。精准治疗策略包括替代治疗、改变信号通路以及根据离子通道和受体介导的潜在治疗方法等。此外,基因治疗也逐渐进入人们的视野,为癫痫的治疗提供了新的可能。

胡越教授提醒,遗传结果的解释复杂,需小心谨慎。异常的结果并不总是致病性的变异,正常的结果也不能完全排除单基因癫痫的可能;遗传咨询需谨慎,父母的结果对数据分析很关键,需注意不全外显、生殖腺嵌合等特殊情况。加强对患儿及家庭的心理支持。

内分泌科

## 儿童血脂筛查不容忽视

内分泌科副主任朱高慧副教授介绍,家族性高胆固醇血症,尤其是纯合子型,虽然罕见(仅占1%),却对患者生命构成严重威胁。该病以血浆低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平大幅升高为主要检测指标,患儿常出现皮肤黄瘤或腱黄瘤,且易早年发生动脉粥样硬化性心血管疾病。

家族性高胆固醇血症(FH)的主要原因之一是低密度脂蛋白受体(LDLR)发生突变,导致LDL在体内无法有效转运和清除。朱高慧教授强调,FH对心血管系统的损害极为严重,患者可能在8岁时就出现动脉粥样硬化等心血管相关改变,长期暴露于高LDL

环境下,成年后发生早发心血管疾病的风险极高。

鉴于FH的高漏诊率,朱高慧教授呼吁加强筛查。对于2~8岁和12~16岁的儿童,若存在高危因素,应进行血脂筛查,并每6~12个月复查一次。高危因素包括一级或二级亲属中有早发心血管疾病家族史、父母总胆固醇水平高等。对于9~11岁的儿童,建议每年进行一次常规血脂筛查。一旦发现FH患儿,应尽快对其一级亲属进行级联式筛查。

FH的诊断相对明确,即在排除继发性脂质异常血症的基础上,若连续两次检测空腹LDL水平在

4.91以上或LDL-C在3.62以上,并伴有FH或早发心血管病的家族史,即可确诊。

药物治疗方面,他汀类药物是常用选择之一,但效果有限。对于部分患儿,建议联合使用胆固醇吸收抑制剂。此外,随着研究的深入,一些新的靶向药物和基因编辑药物也在逐步推出。对于无药可选的患儿,脂蛋白分离疗法是一种有效手段。国内外指南均推荐尽早使用该方法降低患儿血中的LDL水平,以保护其心血管健康。共识推荐:在难以找到更有效的治疗途径时,严重的HoFH患者可采用肝移植治疗。

皮肤科

## 神经纤维瘤并非生育禁忌

皮肤科副主任医师白晓明介绍,神经纤维瘤病是一种发生于神经主干或末梢神经、鞘神经膜细胞以及神经束膜细胞的良性肿瘤性疾病,但当它累积到神经、骨骼、肌肉、内脏、皮肤等多个系统时,就形成了一种相对少见的常染色体显性遗传病。

神经纤维瘤病传统上分为7型,最常见的是1型,占85%~90%,主要表现为皮肤症状,如神经纤维瘤和牛奶咖啡斑,可以伴有或不伴有中枢神经系统损害。2型则主要累及中枢,表现为听力型神经纤维瘤,皮肤表现相对较少,但肿瘤发生率较高。白晓明强调,皮肤损害是神经纤维瘤病最容易被发现的表现之一。特别是牛奶咖啡斑,它是一个平整、边界清楚的斑片,大小不一,约有半数患儿出生即有,或几个月至1年内出现。除掌跖部位,其他部位均可出现。另外,腋窝或腹股沟皱褶部位出现雀斑样色素沉着也是1型神经纤维瘤病的重要体征,发生率约

20%,但因位置隐蔽常被忽略。

神经纤维瘤病还可能累及神经系统。中枢神经系统受累的概率约为1/3,可表现为癫痫、智力缺陷、学习差等。外周神经受累可能出现感觉异常、神经干痛或麻痹等症状。此外,神经纤维瘤病还可能累及骨骼、口腔、内脏等系统,如蝶骨发育不良、长骨骨质变薄、脊柱侧弯、肾动脉狭窄等。

白晓明指出,神经纤维瘤病的诊断标准包括临床标准和基因诊断标准。临床诊断标准中,咖啡斑、神经纤维瘤等是重要体征,基因检测则可以在临床症状确认前进行,以便提前确诊和鉴别。

神经纤维瘤病的治疗目前主要是对症处理。如咖啡斑和雀斑一般不需要治疗。丛状神经纤维瘤因有占位和恶变风险,一线治疗选择手术,若无手术指征,进展较快时,三岁以上可用药物治疗。神经纤维瘤病并非生育禁忌,但要做好生育咨询和胚胎植入前诊断,减少子代患病风险。