

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

什麼是天使綜合症

Angelman 醫生與天使綜合症 (AS) 的歷史

Dr. Harry Angelman (1915-1996) and his wife, Audrey (1936-1999)



Harry and Audrey attended several ASF meetings and Audrey corresponded with many US families.



Harry Angelman 醫生 (1915-1996) 與他的妻子 Audrey (1936-1999)。

Harry 和 Audrey 多次出席天使綜合症基金 (ASF) 的會議，而 Audrey 亦與許多美國家庭建立了良好關係。

1965 年，英國一位名為 Harry Angelman 的醫生首先描述了三名擁有現時被稱為天使綜合症 (AS) 特徵的小孩。他留意到這些小孩皆有著僵硬及不穩的步態、不能言語、過度歡笑和癲癇的情況。儘管亦有出現其他病例，但在當時卻被認為是極其罕見，很多醫生甚至懷疑這情況的存在。而最初的報告來自上世紀 80 年代初的北美。Angelman 醫生在關於他發現此綜合症時提及了以下情況。

「醫學的歷史充滿著關於發現疾病的有趣故事，天使綜合症的傳奇就是其中一例。在大約三十年前（約 1964 年），三位殘障兒童在偶然的機會下先後被安排入住我當時在英國服務的兒童病房。雖然他們驟眼看似患有不同的殘疾情況，我卻覺得他們之間應有一個共同的致病原因。最初純粹是一項臨床診斷。而因為幾十年前的檢查技術並不如今天的先進，故此我當時並未能建立科學證據證明該三名兒童患的都是相同的殘疾情況。因此，我並沒有在醫學雜誌上撰寫關於他們的文章。不過，之後當我在意大利度假時，在維羅納的卡斯特維奇博物館看到一幅名為「男孩與木偶」(A Boy with a Puppet) 的油畫。畫中男孩的笑臉令我聯想起那三位小病人生澀的肢體動作，因此啟發了我為他們寫一篇名為『木偶兒童』的文章。這名稱或許會令某些家長不悅，但卻正正能將該三位小病人的獨特情況一併描述出來。其後，我將這名稱改為天使綜合症 (Angelman Syndrome)。該篇文章於 1965 年刊登後一度被人遺忘，直至八十年代初，才再受到醫學界的關注。」

1987 年，美國俄勒岡健康科學中心的 Ellen Magenis 醫生在這些兒童中確定了和普瑞德威利綜合症（Prader-Willi Syndrome）患者相同的第 15 號染色體微缺失。然而，這些兒童亦同時患有癲癇發作和嚴重的發育遲緩，這些病徵在普瑞德威利綜合症的患者中一般不會出現。研究人員很快便意識到這些兒童第 15 號染色體的微缺失出現於母系，而在普瑞德威利綜合症的患者中，第 15 號染色體的微缺失則一直出現在父系。這一重大發現最終為導致 AS 的原因劃定了幾個特定的發病機制，並確定了全部均是因第 15 號染色體的基因受到破壞而引起。研究確定了此綜合症由父系的兩套第 15 號染色體出現問題所引起（1991），並導致調節區（印記中心）受到破壞（1993）。1997 年，即確定染色體缺失為元兇後的 10 年，科學家亦發現了 AS 基因 UBE3A。這一發現帶來動物模型的發展以及更積極的神經科學研究，務求發現 UBE3A 異常如何為神經系統的發育帶來損害。

在過去 20 年間，世界各地均對 AS 增加了認識。由家長組成的支援組織在許多國家、獨立家庭網站以及很多醫療和專業資訊的網站中提供了大量有關此綜合症的寶貴知識。天使綜合症現在已成為導致神經損傷的重要徵狀之一，而大部分兒科醫生和神經學專家亦已對此綜合症有一定程度的認識。

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

天使綜合症有多常見？

在香港每年約有 3 至 5 個確診病例。

在世界各地不同的種族中，均發現有 AS 的個案。在北美，似乎絕大部分的已知個案均是高加索人種。AS 真正的發病率至今仍屬未知，但最可靠的數據可能來自瑞典對一班 6 至 13 歲學齡兒童所做的研究，以及丹麥比較了在醫療診所的 AS 兒童和八年間出生的 45,000 兒童的數據。瑞典的研究顯示 AS 的患病率約為 1/12,000，而丹麥的研究則顯示 AS 的患病率則最小約為 1/10,000。由於 AS 診斷估計只於不同時間從相對小撮的兒童進行，故使用「患病率」一詞會比較恰當。

一些報告曾嘗試透過獲確定的發展遲緩個案計算出 AS 的發病率。結果顯示比率為：0%、1.3%、1.4% 和 4.8%。巴克利報告 (Buckley Paper) 推斷了它們的數據，以方便和華盛頓州的人口作出比較 (利用 1997 年美國人口調查局的數字)。結果顯示發病率為 1/20,000，此數字雖然和 1992 年刊登的一份評論一般相若，但卻未有列出其研究方式。

現時並沒有為新生兒篩查檢測 AS 發病率的研究。總人口的發病數字需考慮到 AS 壽命可能較短 (嚴重弱智和癲癇為風險因素)，但現時並沒有就縮短壽命而作出的計算或其他數據。同樣地，雖然 AS 的病徵明顯，但我們並不知道未被確診 AS 的百分比。因此，我們不能單靠任何推算的 AS 患病人數除以總人口數目來計算社會上患有 AS 的人數，這是不準確的。

憑這資料看來，似乎兒童和年輕成人中的患病率為 1/10,000 和 1/20,000 之間。因此，假如真的需要推算一個發病率，我們建議可使用 1/15,000；假如需要推算全部人口的發病率，可考慮使用出生率作估計。例如，若某地方每年的出生率約有 200,000，便可估計大約 13 名嬰兒為 AS 患者。

為診斷 AS 的標準達成共識

由於發展問題在嬰兒早期並不明顯，故此天使綜合症一般不會在該時期內被識別。最常見的確診年齡為二至五歲，其時具特性的行為和特徵會最為明顯，家長可能首先會在閱讀有關 AS 的資料或遇見其他兒童患者後開始懷疑。患有 AS 的兒童除了嘴可能會較闊和舌頭會伸出外，有時下巴亦會突出（見圖）。大多數患有 AS 的兒童都擁有家族的正常面部特徵，故此他們很少會出現不尋常的「畸形」外觀。但是，因為有著與眾不同的行為和發展歷程，天使綜合症可以說是一種獨特的病患。有一份關於發展和體檢結果的摘要獲刊登，以用於建立臨床診斷標準，這些摘要列出如下。若要作出診斷，所有特徵並不需要同時存在，往往在識別到典型行為後，便可初步確診 AS。



經基因證明 AS 患者的面部合成照。

資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

本文為翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本為準。〈斯比翻譯〉

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

發展和體檢結果（源自 2005 年共識標準文件）

一致性（100%）

- 發育遲緩，嚴重功能障礙
- 運動或平衡障礙，通常會出現共濟失調和／或肢體震顫。運動障礙或會輕微，故可能不會出現明顯的共濟失調，但患者可能向前傾斜、走路不穩、動作笨拙，或出現急速動作
- 獨特的行爲：頻繁笑聲／微笑；顯露開心的神態；容易興奮的性格，往往舉高手並作出拍打或揮手動作；過度動作的行爲
- 語言障礙，沒有或極少使用說話；感受性和非口頭溝通技巧會比言語技巧為高

經常性（80% 以上）

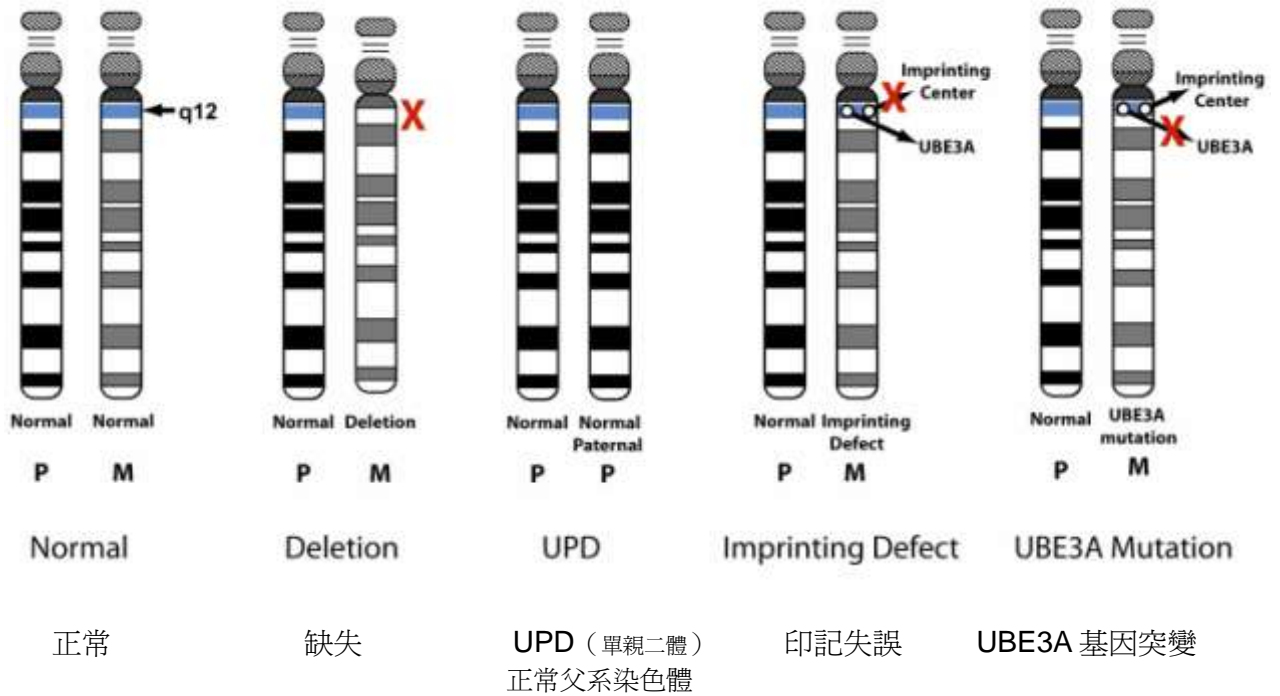
- 延遲及不成比例的頭圍增長，在兩歲前，通常會導致小腦症（比正常枕前頭圍 $\leq 2SD$ ）。小腦症在患有第 15 號染色體 q11.2 - q13 缺失的病人中更為明顯。
- 通常在 3 歲前出現癲癇情況。雖然癲癇的嚴重程度通常會隨著年齡的增長而降低，但癲癇病卻會持續至整個成年期。
- 具有如文中所提到，有特徵圖案的異常腦電圖。腦電圖異常可在 2 歲前發生，並可在出現臨床特徵前察覺得到，其通常與臨床癲癇情況沒有關連。

關聯性（20 至 80%）

- 枕骨扁平
- 枕動脈溝
- 舌頭突出
- 吐舌；吸啜／吞嚥障礙
- 餵養問題和／或嬰兒期軀幹肌張力低下
- 下顎短顎症
- 口部寬闊、牙齒疏離
- 經常流口水
- 過度嘴嚼行爲
- 斜視
- 在缺失的情況下，會出現皮膚色素過少及淺色的頭髮和眼睛顏色（相對其他家庭成員）
- 過度活躍的下肢及深腱反射
- 提升及彎曲的手臂位置，特別在走動時
- 基部較寬的步態並帶有內彎或外翻的腳踝定位
- 對熱的敏感性增加
- 異常睡眠覺醒週期和對睡眠的需要減低
- 喜歡水及有皺褶的物品，如某些紙張和塑膠
- 異常的飲食相關行爲
- 肥胖（年齡較大的兒童）
- 脊柱側彎
- 癡肥

導致 AS 的遺傳發病機制

科學家於 1997 年確定位於第 15 號染色體的 UBE3A 之基因突變為導致 AS 的原因。所有已知會導致 AS 的因素均經由破壞、去活化或令到導致母系第 15 號染色體缺乏這個基因。共有數個基因「類別」或發病機制能破壞 UBE3A，從而導致 AS，這些發病機制描繪於此圖中。



上圖顯示每種發病機制的第 15 號染色體，左面展示一對具有正常 q12 區域的染色體。P 為父系衍生染色體，M 則為母體衍生。AS 可由母系第 15 號染色體 q12 區域（活性 UBE3A 基因所在）的嚴重缺失所引致，同時亦可透過遺傳父系的兩號染色體而所致，這現象被稱為單親二體（UPD）。另一個原因稱為印記失誤（ID），是從母親遺傳的第 15 號染色體顯示父系圖案的基因功能，從而關閉 UBE3A 的表達。雖然印記中心（IC）與 UBE3A 基因有一定距離，但它仍然能夠通過一個複雜機制來調節 UBE3A。此機制現時仍是需深入研究的課題。最後，AS 可以透過由母體衍生的第 15 號染色體表面之 UBE3A 基因突變而引起。

發病機制	頻率
缺失	約 70
單親二體 (UPD)	2 至 3
印記失誤	3 至 5
UBE3A 突變或缺失	5 至 10
其他的染色體重排	1 至 2
未知	10 至 15

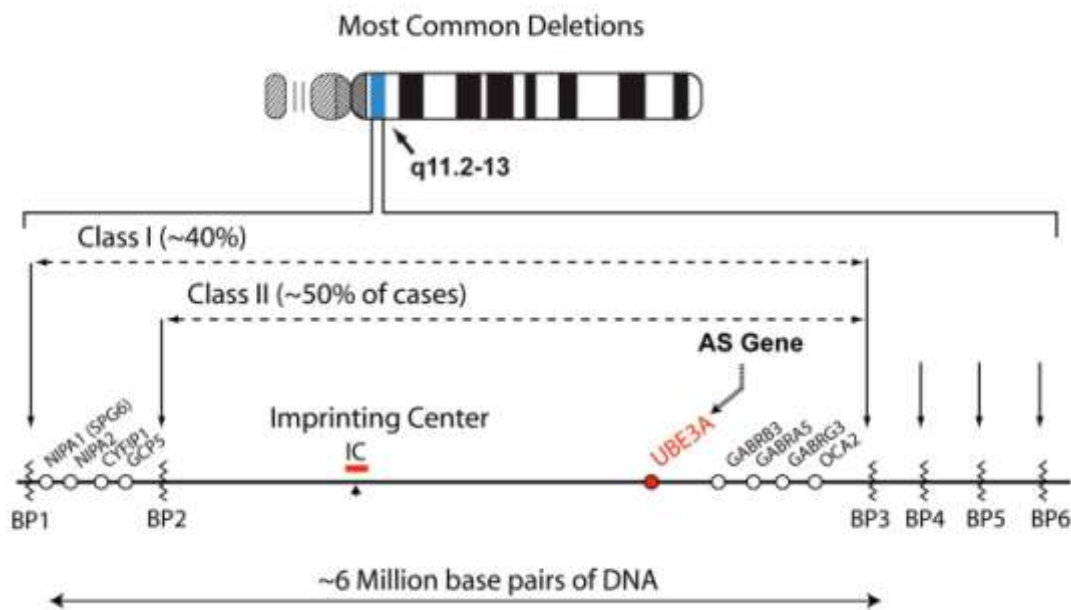
資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

本文為翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本為準。<斯比翻譯>

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

此圖表顯示每個遺傳發病機制的患病率，並指出約 10 至 15% 顯示 AS 臨床特徵的病人有正常的基因研究結果。在這情況下，尚未能肯定這些病人的診斷是否正確，以及他們有否其他的還未被確定而又能導致 AS 的遺傳缺陷。

導致 AS 的最常見遺傳發病機制是嚴重的染色體缺失，此圖解釋了更多關於這方面的資料。這廣泛的典型缺失區域包含了大約 600 萬個 DNA 分子（鹼基配對）。大部分缺失從破發點一（BP1）延伸至 BP2 或 BP3，這些被稱之為 I 類或 II 類缺失。約 10% 的缺失進一步延伸至超越 BP3，例如至 BP4。臨床試驗的新方法，例如以陣列比較基因組雜交，能區分第 I 類和第 II 類缺失。然而，螢光原位雜交（FISH）測試將無法確定這一點。所有大的缺失將 UBE3A 從母系染色體中刪除。此缺失也消除了如圖示的額外基因（例如 GABA 受體基因），但基本上 UBE3A 缺失導致近乎所有與 AS 相關的問題。



Most Common Deletions 最常見的缺失

Class I 第 I 類別

Class II 第 II 類別

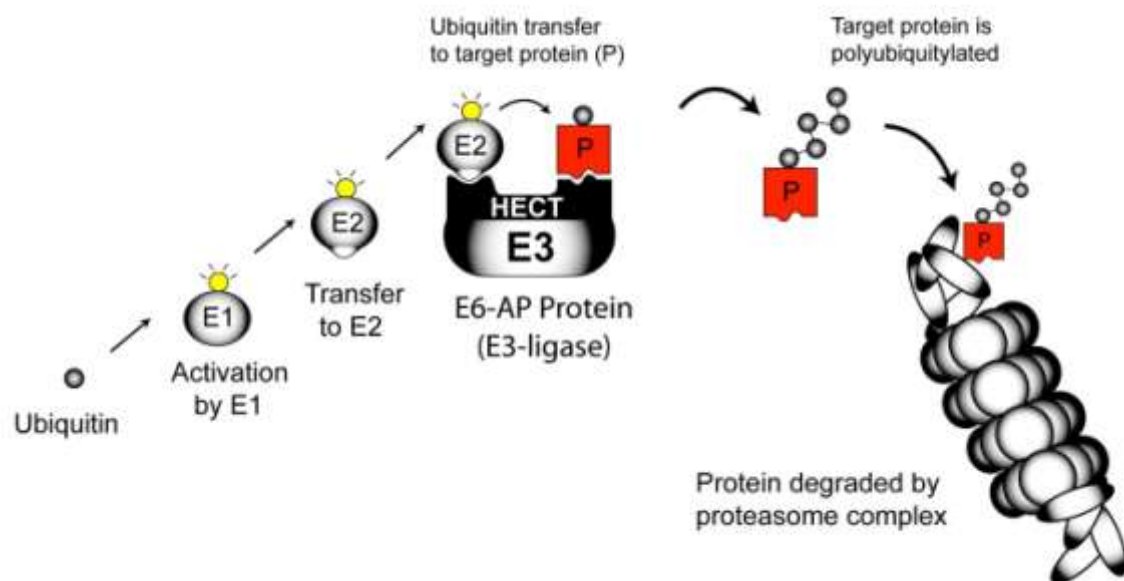
Imprinting Center 印記中心

AS Gene AS 基因

~ 6 million base pairs of DNA ~ 600 萬鹼基配對的 DNA

UBE3A 和泛素途徑

UBE3A 基因製造出 UBE3A 蛋白（亦稱為 E6-AP）。這蛋白質是泛素-蛋白酶體途徑（下圖）的重要組成部分。這途徑對所有細胞（尤其是腦的神經元）極為重要，因為它使得泛素這小蛋白分子能連接到某些蛋白質，從而令它們降解。泛素是能被標記到其他蛋白質以啟動其破壞的小蛋白（長度為 76 個氨基酸）。如圖示，E1 和 E2 蛋白被激活（黃色）並轉移泛素至 E3。E3 蛋白有多種不同類型，UBE3A 是其中之一。UBE3A 能以化學方式連接泛素到目標蛋白（紅色）。UBE3A 的蛋白質結構中最重要的是 HECT 結構域，它是一個幫助泛素分子連接到目標蛋白的份子口袋，讓活化泛素分子能連接其上。雖然已知一些讓 UBE3A 連接的蛋白質目標，但目前還未清楚在 AS 的情況下，哪一些蛋白目標會導致 AS 患者出現精確的腦功能障礙。UBE3A 與神經元突觸功能有著密切關係。



Ubiquitin 泛素

Activation by E1 E1 激活

Transfer to E2 轉移到 E2

Ubiquitin transfer to target protein (P) 泛素轉移到目標蛋白 (P)

E6-AP Protein (E3-ligase) E6-AP 蛋白 (E3 連接酶)

Target protein is polyubiquitylated 目標蛋白質多重泛素化

Protein degraded by proteasome complex 蛋白質被蛋白酶體複合物所降解

UBE3A 及印記

研究已得知 UBE3A 是大腦神經元的「印記」。這代表從父系衍生的第 15 號染色體的 UBE3A 基因在許多腦區域幾乎完全沒有活動，相反，而母系的第 15 號染色體則通常是活躍的。即使大腦的神經元只擁有一對活躍的 UBE3A，它們亦是正常的。而在 AS 患者基因內的染色體缺失只會發生在母系衍生的第 15 號染色體，這代表 UBE3A 只活躍於此染色體。因此，這缺失移除了唯一一副活躍基因。若父系衍生的第 15 號染色體上之活躍基因受到破壞，則會引致另一種發育障礙，名為普瑞德威利綜合症 (PWS)。

資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

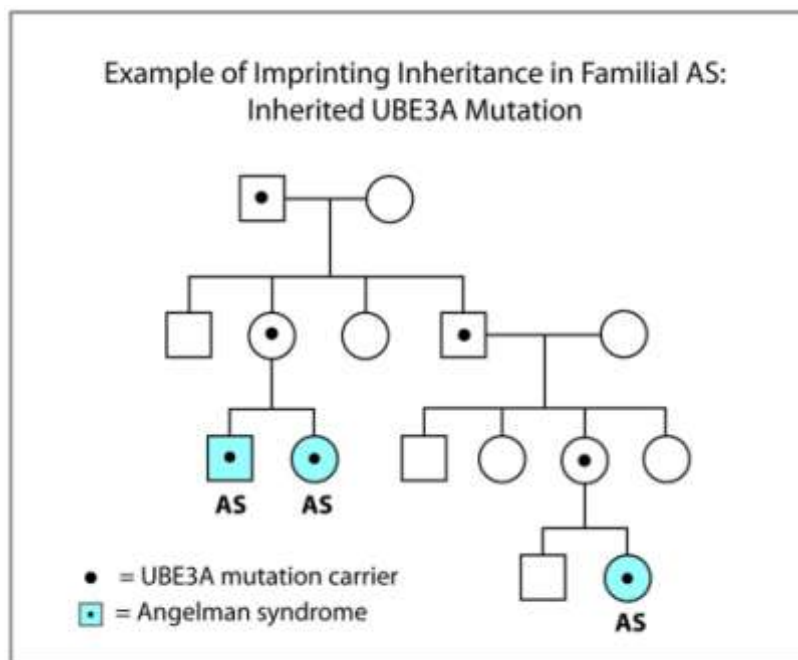
本文為翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本為準。<斯比翻譯>

關於「天使綜合症」(Angelman Syndrome)

PWS 亦會影響位於 UBE3A 附近但卻有別於 UBE3A 的印記基因。AS 和 PWS 是相當獨特的，因為幾乎所有其他遺傳性疾病均沒有表現出這類型的印記效果。

「印記遺傳」這一術語可能很難理解。為了令印記基因能正常地繼承和在正確的父母衍生染色體上保持活躍（如發生在正常個體中），必須在卵子和胚胎發展中的某段時間有一種能將基因表達逆轉的發病機制。例如，當一位正常的父親產生精子時，不論精子是否最終會發展母系或父系衍生的第 15 號染色體，均必須被「蓋印」或「獲得印記」，以關閉精子的 UBE3A 基因。在正常的母親體內，這一切則相反，表示卵子必須開啓所有的 UBE3A 基因。印記基因因此能將它們的活動說明刪除或重新蓋印。

此圖譜說明了印記遺傳如何在遠親的關係中引致 AS。當家族中遺傳 UBE3A 基因突變，繼承了突變的後代可能會患上 AS，但其他家族成員卻是正常的！由於父系傳遞了不活躍的 UBE3A 基因，故縱使從父親繼承了 UBE3A 基因突變（圖譜左上角），亦不會在他親生孩子身上出現檢測得到的影響。不論這基因有否突變，他的每一位親生孩子都從母親身上遺傳了正常的第 15 號染色體（例如正常的 UBE3A 基因）。但是，假如他的隱性女兒傳遞了 UBE3A 突變基因予任何孩子，則該孩子也將獲得會從父親身上得到去活化化的 UBE3。鑑於這會導致完全沒有 UBE3A 活動的存在，該孩子會因此患上 AS。相同類型的遺傳模式也可以從一些患有印記中心缺陷的家庭中發現。請參閱遺傳諮詢頁面以了解更多資訊。



Example of imprinting inheritance in familial AS: Inherited UBE3A Mutation

在家族性 AS 出現的印記遺傳例子：遺傳的 UBE3A 基因突變

UBE3A mutation carrier UBE3A 基因突變載體

Angelman Syndrome 天使綜合症

幸運的是，大多數患有嚴重缺失的 AS 病人皆因為非遺傳及突發基因變種而患病。幾乎所有大型共同缺失的病例都是這種情況，因此並沒有觀察到印記遺傳的情況。

遺傳發病機制和徵狀的嚴重程度

在一般情況下，所有 AS 遺傳發病機制均會在臨床表現方面顯露頗為一致的嚴重弱智狀況、特徵行爲，以及嚴重的語言障礙。雖然在同一組內也可存在大的變異，但其實每一種基因類型也可引致一些臨床的差異。這些關連大致總結如下：

1. 在涉及有關小腦症、癲癇、相對色素過少、運動困難（例如共濟失調、肌張力低下、餵養困難）、以及認知和語言障礙的情況下，缺失類別是最嚴重的。
2. UPD 和 ID 的患者能有更好的身體發展（如較少機會患上小腦症）、較少動作、共濟失調情況和較低（但並非不存在）的癲癇發病率。
3. 對比起其他亞類別，ID 類別傾向擁有最高的認知、接受性語言、小肌肉和大肌肉能力；而非缺失印記缺陷的鑲嵌基因之 ID 組別則擁有最佳的語言能力（約 ID 組別的 20%），這些患者可說出 50 至 60 個字和運用簡單的句子。
4. 至於在小腦症、癲癇、運動困難和語言能力方面，UBE3A 的基因突變組別一般是界乎缺失和 ID 組別之間。一些患有 UBE3A 基因突變的患者具有較高的認知能力、小肌肉和大肌肉能力。這大概推斷為這些基因的突變引致較輕微的臨床問題（如位置和在基因內 DNA 變化的類型）。

資料來源: 7th edition Facts about Angelman Syndrome by Charles A. Williams, M.D., Sarika U. Peters, Ph.D., Stephen N. Calculator, Ph.D. in 2009

本文為翻譯版本，僅供參考。在任何差異的情況下，以英文正本為準。<斯比翻譯>