

# 罕見的小兒遺傳性疾病

## 安琪曼氏症（快樂木偶症候群）

Angelman 氏症（Angelman syndrome，簡稱 AS，俗稱快樂木偶症候群）是引起重度智障的原因之一，它常合併特殊的臉型及神經與行為異常。安琪曼氏症首於 1965 年英國小兒科醫師 Harry Angelman 的醫學研究報告中，他發現三個沒有血緣關係的小孩有相似的臨床表現（年齡分別為 5、7、10 歲），包括智障、抽搐、運動失調（類似木偶行走狀）、容易有陣發性發笑、無言語發展及具有畸形的臉（薄上唇，大且常開的笑口、長下巴）等表徵，他形容這些小孩為「木偶似的小孩」（puppet children）。後來，在 1967 年陸續出現相關的醫學報告，並稱此症候群為「快樂木偶症」（happy puppet syndrome）。這個病名在使用多年後，研究安琪曼氏症的學者改稱為比較合適的 Angelman 氏症。在 1987 年 Kaplan 及 Magenis 兩位醫學家發現，在第十五對染色體長臂上 15q11-q13 位置也有一細微缺失後（卻不是 PWS 的表現型），才引起臨床上的注意及研究興趣。（PWS 症的翻譯名稱為普拉德—威利二氏症，在台灣也稱小胖威利症候群，其症狀為肥胖、身材矮小、隱睪症、陰莖短小、發育遲緩，並有出生後的低張力症等）。

典型安琪曼氏症的特徵包括：

- 1、在懷孕過程正常下出生體重稍小（平均約少 200 公克），在新生兒期亦可見餵食困難、胃食道逆流、體重不易增加。
- 2、一個月大以後出現手腳抖動或類似抽搐的動作，運動發育亦遲滯。
- 3、軀幹為低張性但四肢卻是比較僵硬的。
- 4、可能遲至 3、4 歲才會自行走路。
- 5、爬行動作則類似突擊隊的匍匐前進。
- 6、很像運動失調性腦性麻痺，稍大一點則有明顯的重度智障。
- 7、語言幾乎沒有發展。
- 8、常有不合時宜的突發性笑聲（inappropriate laughter）、運動現象。

9、頭顱顏面畸形，如小而平的頭（brachyicrocephaly）、中臉發育不全(midface hypoplasia)，大嘴（macro-stomia）、分開的牙齒（齒距較寬）、常吐舌，及較長的下巴（「厚斗嘴」、且愈大愈明顯）。

根據以往的醫學研究發現，大約 50%至 60%的安琪曼氏症病人出現 15q11-q13 缺失，而且缺失的染色體 15 是來自母親（與小胖威利症候群來自父親不同）。另外，只有少數安琪曼氏症是起因於父源單親二體症（即兩個十五號染色體均來自父親，而非正常人父親及母親各提供一個），安琪曼氏症的診斷，一般只能靠臨床表徵的臆測及實驗室的確認。更困難的情況是，安琪曼氏症的病人在嬰兒期及成人卻無法靠這些典型的症狀及 EEG（腦波）變化進診斷，因為隨著歲月的增加，安琪曼氏症病人的臉型、過動行為、陣發性笑聲、及抽搐（或異常的 EEG 腦波）可能會變得更不明顯，或病情日趨改善。即使在經實驗室方法確認的安琪曼氏症病人，臨床上表現型的變異也是相當大的。

安琪曼氏症的盛行率大約是由 1/62,000 至 1/12,000。相較於小胖威利症候群，安琪曼氏症的病例相對較少，可能是母源染色體較不易有結構的重組，或是診斷上的困難。由於仍存在一些非典型病例（亦即有較輕的表現型。且無明顯癲癇發作），例如拼湊型的存在，年齡也是影響臨床評估的因素之一。因為安琪曼氏症的症狀會隨著年齡而發生變化，依大規模觀察結果，安琪曼氏症作大部分症狀在 2 至 15 歲之間最明顯。

近年來的研究，已證實安琪曼氏症及小胖威利症候群的關鍵基因之基座並非在同一位置，而是很接近的不同基因（儘管染色體分析觀察之 15q11 至 q13 缺失看起來並無不同）。特殊的腦波變化，是診斷安琪曼氏症的重要標準之一。癲癇是安琪曼氏症常見的症候，80%病例之發作年齡常始於 18 至 24 個月大之間。各類型的腦波變化與潛在的遺傳變異相關性不大。利用腦波特殊形式對早期診斷安琪曼氏症仍有其限制，只能當作參考。依年齡增長，腦波的變化也會變得緩解或正常，所以在診斷安琪曼氏症時，需要長期追腦波檢查以瞭解其型態的改變。以 CT scan 或 MRI 檢查的安琪曼氏症病人，可以發現正常或輕度腦萎縮的現象，或其他結構上的異常。

預後情形：

年紀較大的安琪曼氏症病人，他們會變得比較沈默，而無典型的陣發性笑聲，當然快樂的個性依然存在，若無合併嚴重的先天器官畸形，一般健康情況良好且無癲癇發作。目前文獻報告中最老的安琪曼氏症病人是 75 歲的男性，一般

而言，安琪曼氏症病人的基本健康狀態算是良好，未如小胖威利症候群病人的多併發症。然而仍須做復健以防止關節硬化攣縮並預防脊柱側彎症。

安琪曼氏症是一種引起智障及神經症狀的遺傳疾病，其病因多是第十五對染色體長臂出現缺失或突變所致，少部分是缺少母親提供的染色體十五基因物質（即兩個染色體十五均來自父親。由於病童特殊的臨床表現，故稱為「快樂木偶症」，病人常須服用抗癲癇藥，接受復健治療及特殊教育。若家族中出現此病，產前檢用 FISH（螢光性原位雜交法）或分子遺傳學技術可得至確定診斷，以避免本病之再發。