

罕见病诊断犹如“大海捞针”

● 丁思月

罕见病因为发病比较罕见,在临床上往往存在诊断困难的问题。“40%左右的罕见病患者都曾被误诊过至少一次,从症状刚刚显现到最后确诊,可能需要经历5~10位医生,每年新增的罕见病患者超过20万人,30%的罕见病患者生命不会超过5岁。”天津市儿童医院院长刘薇在2021年中国罕见病大会上透露。

此外,《消除罕见病患儿诊断壁垒调查结果和建议报告》中也指出,40%的罕见病患者都曾被误诊过至少一次,部分患者的确诊时间为5~7年。

遗传分析必不可少

2001年人类基因组计划完成,其中二代测序技术发挥了重要作用。二代测序技术一改以前的基因测序技术,不是一小段一小段地测序,而是把基因组打成碎片同时测序,一次可以把整个基因组全部测序到位。

目前,已知人类基因组序列里面有20万个基因、3亿的碱基配对,通过二代测序技术都可以一次检测到。随着二代测序技术的不断发展,其价格逐渐降低,二代测序技术逐渐应用于临床。

因罕见病多为遗传病,其临床诊断更离不开二代测序技术。它可以同时测量大量的基因,从测序的数据中找到罕见病患者变异的致病基因。

不过,随着时间的增加,测序数据越来越多,这就导致不明原因的变异越来越多,即使医务人员采用全基因组、全外显子组进行测序,还是不能够解释患者是否真正因为基因变异导致患病。因此,在罕见病诊断方面还引入了转录组学、代谢组学、表观遗传学等检测。

金域医学首席医学官方萍表示,这些多组学技术与传统的临床诊断方法相结合,一定会在罕见病发病机制和研究诊断上起到非常重要的作用。只有把这些技术手段有机地结合起来,才能对罕见病患者有一个完整的、精准的诊断。

多学科诊疗拨云见日

“罕见病的医疗资源是严重不足

的,罕见病的诊断还主要集中在北上广这些大的医学中心。”首都医科大学附属北京儿童医院院长倪鑫指出,要提升医务人员对罕见病的诊断能力,须整合各方面资源进行多学科诊治,让医生围着病人转,尽量减少病人的就诊时间和周期。

北京协和医院内分泌科常务副主任朱慧娟以垂体生长激素腺瘤为例解释多学科在临床诊疗中的重要性。

垂体生长激素腺瘤只是一种垂体高分泌生长激素的良性肿瘤,但实际上,从它的诊断到治疗都是需要多学科参与的。内分泌科常常作为这个疾病的首诊科室,内分泌科医生需要对疾病作出诊断并制定治疗方案,而神经外科是垂体生长激素腺瘤手术治疗的重要科室,放疗科也可以为一些患者提供补充治疗。

另外,有些垂体生长激素腺瘤患者会出现相应的心血管、呼吸系统甚至视觉功能障碍,这都需要相关科室的共同参与。所以从疑难罕见病的角度来说,很多疾病都需要多学科协作。

随着各个学科的迅速发展,临床上的新技术、新治疗方法层出不穷,所以每一个医生都要随时跟踪学科发展的前沿,单一的医生和科室很难满足多学科诊疗的需求。

“北京协和医院从建院之初就有这样一个多学科协作的模式,疾病诊治的拼图需要我们各个领域、各个专科的专家共同拼成。我们罕见病的MDT团队,实际上都是应用了这样一个多学科协作诊疗的模式。”朱慧娟说道。

辩证看待多学科诊疗

任何事物都有两面性,需要辩证看待。北京协和医院神经科副教授戴毅以脊髓性肌萎缩症(SMA)为例,指出了不同多学科诊疗模式的优缺点。

第一种是MDT形式。其优点是科室非常齐全,相关的科室都会到场,各科室医生会做充分的准备,针对SMA和病例进行全面高效的讨论。另外,对于尚未确诊的疑难罕见病患者,多学科医



图片来源:699pic.com

40%左右的罕见病患者都曾被误诊过至少一次,从症状刚刚显现到最后确诊,可能需要经历5~10位医生。

补短,博采众长,联合使用实现多学科管理。最终能帮到病人就是一个好的诊疗方式。”戴毅总结道。

人工智能另辟蹊径

另外,由于地域分布和收入水平差距较大、价格监管、市场激励和药物研发动力不足等问题,罕见病在诊断和治疗上与患者期望产生较大差距,我国罕见病正面临着早期识别和确诊的可行性不足的问题。而人工智能在医疗领域的应用为这一问题找到新的解决方法。

第二种形式是多个学科的联合门诊。患者只需要挂一个号就能够解决多个科室的沟通问题。其优点是常规开展,方便、高效地服务患者。但其存在的缺点是参与科室的数量难以确定,如果参与的科室较少,一旦病人碰到其他并发症,可能没有相应的科室对症处理,导致一次会诊不能够解决患者的所有问题,但如果科室比较多,以垂体疾病为例,大多数患者可能没有消化科的问题,每一次会诊配一名消化科大夫就会比较浪费资源。

最后一种形式,戴毅将其称为“松散的多学科的诊疗”。在日常的诊疗中,如果病人需要通过其他科室协同诊疗,可以直接通过转诊通道完成。这种方式的优点就是医生的出诊和诊疗习惯是完全兼容的,它比较灵活多样,可以按需解决。但是患者体验可能较差,仍然需要辗转各科分别挂号,而且也比较难以形成一个固定的模式。对于已经建立的罕见病团队,诊疗已经融入了日常工作,医生可以定期沟通、协调,而转诊实际给医生增加了工作负担。

“以上多种方式可以结合在一起,根据不同的目的,根据我国国情和诊疗环境采取适宜的多学科管理方式,取长

Congenica公司收集了来自英国卫生服务中心85000名全基因组测序未确诊的罕见病或者癌症患者数据,全面促进了科学发展和医学发现。谷歌下属的DeepMind公司推出了AlphaFold,其通过氨基酸序列预测蛋白质三维结构,与真实结构相似度非常高。蛋白质结构预测技术显著加快了药物研发进程,从研发角度推进解决孤儿药稀缺的问题。

神州医疗科技股份有限公司董事长史文钊表示,人脸识别技术、深度学习技术也对早期罕见病的诊断提供了强有力的支持。这些特征的模型和量化的指标全面提升了基因变异的结果诠释,通过精准医疗手段赋能罕见病诊疗水平的提升。