

Bardet-Biedl 综合征 1 例

郑湘榕 尹飞 黄榕 向秋莲

(中南大学湘雅医院儿科,湖南 长沙 410008)

[中图分类号] R596.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)07-0602-02

患儿,女,7岁,因多饮多尿5年,发现X形腿3年余入院。患儿5年前无明显诱因出现多饮多尿,每天饮水量及尿量为2000~3000 mL,家属未予重视。3年前出现下肢X形腿,并逐渐加重,于1年前就诊于外院,诊断为肾功能不全(失代偿期)、佝偻病、重度贫血,予以住院对症支持治疗5 d出院。近2月来,患儿出现间断双眼浮肿,活动后气促,逐渐丧失自主行走能力,明显乏力而转入我院。患儿出生时双手、双足均为6指(趾),体格、智力发育明显落后于同龄儿,3岁时行多趾畸形手术,父母非近亲婚配,母亲家族中有多指(趾)畸形遗传病史,其外公外婆生育9个孩子,4个婴儿期夭折,夭折者均为多指(趾)畸形儿。入院体检:BP 105/67 mm Hg,体重24.5 kg,头围49 cm,身高103 cm,上部量53 cm,向心性肥胖,体重指数23.09,重度贫血貌,头颅无畸形;双眼睑轻度浮肿,睑结膜及口唇黏膜苍白,双肺呼吸音清,心脏无杂音,腹膨隆,腹围65 cm,肝脾未扪及,双肾区无叩痛;双下肢X形腿,双下肢轻度浮肿,四肢肌张力、肌力正常,肛门外生殖器未见异常,病理征阴性。辅助检查:血常规示HB 57 g/L,PLT 340×10^9 /L,WBC 8.1×10^9 /L,分类正常;尿常规示尿比重1.005,余正常;肾功能检查示BUN 16.4 mmol/L,Cr 264.8 μ mol/L,UA 292 μ mol/L;肾病全套示24 h尿量2050 mL,蛋白定性(-),蛋白定量示0.32 g/24 h;肝功能正常;血沉25 mm/h;PTH 1669 pg/mL(参考值100~500 pg/mL);ACTH正常;碱性磷酸酶3669.7 U/L(参考值70~180 U/L);电解质示Ca²⁺ 1.8 mmol/L(参考值2.13~2.63 mmol/L),余正常;血气分析示pH 7.26,PaCO₂ 32 mmHg,PaO₂ 98 mmHg,HCO₃⁻ 14.4 mmol/L,BE -11.5 mmol/L, SaO₂ 96%;免疫全套、风湿全套、铜蓝蛋白、输血前常规、甲状腺功能正常、血脂、

性激素全套、凝血功能、狼疮全套、肺炎支原体抗体均阴性;双下肢立位X线片示双下肢呈“X”形,干骺端膨大、中央部呈杯口状、骨小梁稀疏、呈毛刷状、骨皮质变薄,符合佝偻病改变;腹部B超双肾肾实质病变B级;泌尿系CT示双肾形态不规则,考虑先天性发育异常所致,慢性肾盂肾炎待排;右肾轻度萎缩;心脏彩超示左室高值,三尖瓣、主动脉瓣轻度反流;智力测定示智力低下,眼科检查示双眼呈豹纹状,脉络膜大片萎缩灶,眼底视乳头色红血管清晰,C/D约0.4,动静脉比约1:2,存在屈光不正;妇科B超示膀胱后方可见一24 cm×5 cm×10 cm低回声区:考虑为子宫。经完善检查,入院后诊断为Bardet-Biedl综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)。患儿住院后予以输注浓缩红细胞,护肾、抗感染、纠酸、补钙及活性维生素D等对症支持治疗后,带药出院。

讨论:BBS是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,在北美和欧洲的发病率为1:160000,男:女的发病比率约为1.3:1,平均诊断年龄是9岁^[1-2],国内文献中还没有关于本病可靠的流行病学数据,但至今已有70多例的病例报道,BBS是一种由机体纤毛功能故障导致的累及全身多器官多系统疾病^[3]。分子遗传学研究结果表明,该病的原因是由于某个基因的变异导致单一的蛋白质缺失或功能异常而引起的一系列多器官形态和/或功能的巨大缺陷,至今已发现有14个不同的致病基因位点^[4],即BBS1~12、MKS1, CEP290/NPHP6,每个位点突变对总突变负荷的作用依不同种族而异。该病存在较大的遗传异质性,其临床特征表型在家族内和家族间都存在很大的差异,可能由于存在多个位点突变的原因所致。

BBS具有6大主要临床特点:(1)肾结构和(或)功能的异常;是BBS的典型症状,也是其常见的首发临床症状。据报道其中90%~100%的BBS

[收稿日期]2011-04-16;[修回日期]2011-05-12
[作者简介]郑湘榕,女,博士,副教授。

病人均有肾脏的受累,肾脏改变既可为肾结构异常,亦可为肾功能的受累,往往前者更常见。其早期临床表现多为烦渴、多饮、多尿、肾浓缩功能降低,有些病例可表现为肾性尿崩,20%~80%病人出现慢性肾功能不全^[5]。(2)视网膜色素变性^[6]:93%患者存在非典型视网膜色素变性,早期表现夜盲和视力下降、视野缩小,夜盲发生的平均年龄4.6~9岁,视力下降发生的平均年龄6.6岁,夜盲与视力下降可同时出现,亦可先后出现。病人出现全盲的平均年龄是15.5岁(8~43岁之间),BBS病人从诊断到失明的平均时间为7年,其视力下降远较孤立的典型视网膜色素变性进展迅速。(3)肢体缺陷^[1]:多指(趾)畸形见于69%的BBS病人,是BBS有价值的诊断标志之一,但即使在同一个BBS家庭,并非每个病人都出现肢体缺陷,其中多趾畸形的出现频率是多指畸形的3倍。(4)肥胖^[1]:72%的BBS患者存在超重,而肥胖的发生率为42%~100%,病态肥胖的发生率为16%,多数患者为向心性肥胖。(5)智力低下^[7]:从轻度学习困难到严重智力迟钝均可发生,62%的BBS病人具有学习困难。(6)生殖腺发育不全^[8]:所有BBS的成年患者均有第二性征的受累,96%的男性患者发生性腺机能减退,13%的男性患者存在睾丸下降不全,阴茎短小,被堆积的脂肪组织覆盖。多数女性BBS患者出现不规则月经周期。Beales等^[1]报道了3例成年女性BBS患者生育了正常的健康孩子。BBS的次要特点有:(1)发育迟缓:55%的BBS患者存在发育迟缓,31%的女性患者及所有男性患者存在青春期发育延迟;(2)神经和运动功能的缺陷:共济失调/平衡障碍、轻度痉挛(特别是下肢);(3)斜视/白内障/散光;(4)行为异常;(5)言语缺陷;(6)听力异常;(7)牙齿异常:牙列拥挤/缺牙/小根/高拱形的上颌;(8)肾性尿崩症;(9)左心室肥厚/先天性心脏病;(10)糖尿病;(11)肝纤维化。一般认为具有4项主要特征即可诊断本病,本文报道的病例具有前5大主征,故可诊断。尽管BBS的平均诊断年龄为9岁,但父母陈述患儿的首要异常表现平均出现时间为3岁,故其首发临床症状与确诊的时间间隔为6年,为此,Beales等^[1]于1999年提出了BBS新的诊断标准:4项主要特征或者3项主要特征加上2项次要特征即可以诊断为BBS,这一新诊断标准的提出有助于儿童病人的早期诊断。

本文报道的病例首发症状出现的年龄为2岁,其首发表现为多饮多尿、随后逐渐出现慢性肾功能衰竭、向心性肥胖及发育落后,尽管起病时就已经存

在多指(趾)畸形,但仍直至5年后才诊断本病。这说明本病在婴幼儿期早期诊断较为困难,而早期诊断及相应的治疗可延缓疾病的发展,故需提高临床医师对本病的认识。尽管多指(趾)畸形是BBS有价值的诊断标志之一,但并不能因为缺乏多指(趾)畸形而排除BBS的诊断。与此相对应,尽管非典型视网膜色素变性几乎见于所有成年患者,但其出现眼部症状的时间多为学龄期,且早期眼部症状并不容易引起重视,故对于眼近视、斜视、白内障等眼症的出现亦有助于本病诊断。此外,对于BBS的亲属,其肾发育异常及患肾细胞癌的发病概率是普通人群的17倍,可能由于其机体处于BBS的杂合子状态,且这些致病基因与肾发育密切相关,故对于确诊BBS的患儿亲属,尤其是患者父母亲,应常规行肾脏B超的检查,以尽早发现病变^[1]。

目前BBS尚缺乏根治手段,治疗以对症支持为主。慢性肾功能衰竭是本病的主要死亡原因之一,其治疗方法与其他原因所致的慢性肾功能衰竭相似,最终往往需要接受肾脏移植手术。尽管BBS是一种发病率较低的疾病,但其有明确的遗传倾向和较高的致残率,因此,对于拟诊患者及其家系成员进行遗传咨询、基因筛查及产前分子遗传学诊断是必要的。

[参 考 文 献]

[1] Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey[J]. J Med Genet, 1999, 36(6):437-446.

[2] Muller J, Stoetzel C, Vincent MC, Leitch CC, Laurier V, Danse JM, et al. Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes; the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease[J]. Hum Genet, 2010, 127(5):583-593.

[3] Lee JE, Gleeson JG. Cilia in the nervous system; linking cilia function and neurodevelopmental disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24(2):98-105.

[4] Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10(20):2293-2299.

[5] Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney[J]. Pediatr Nephrol, 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

[6] Andrade LJ, Andrade R, França CS, Bittencourt AV. Pigmentary retinopathy due to Bardet-Biedl syndrome: case report and literature review[J]. Arq Bras Oftalmol, 2009, 72(5):694-696.

[7] Riise R, Andreasson S, Borgstrom MK, Wright AF, Tommerup N, Rosenberg T, et al. Intrafamilial variation of the phenotype in Bardet-Biedl syndrome[J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(5):378-385.

[8] Aloulou H, Cheikhrouhou H, Belguith N, Ben Ameer S, Ben Mansour L, Chabchoub I, et al. Bardet Biedl syndrome in the child. A study about 11 cases[J]. Tunis Med, 2011, 89(1):31-36.

(本文编辑:邓芳明)