DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.011

遗传性疾病专题

Bardet-Biedl 综合征 1 例报告

成胜权[1] 曹玉红[1] 张劲松[2] 强欢[1]

（西安第四军医大学西京医院 1. 儿科；2. 放射诊断科，陕西 西安 710032）

患儿，男，年龄 8 岁 8 个月。因肢体发育异常、肥胖伴智力低下 8 年余就诊。生后即发现双手、双足多指（趾）。4 个月身体渐发胖。独自行走后双下肢逐渐弯曲，行走缓慢，智力及语言较同龄儿童差。平时食量大。个人史：患儿系第 5 胎第 4 产，足月顺产，出生时双手双足均为多指（趾）。家族史：3 个姐姐和一个妹妹身体健康。患儿父亲的外公和母亲的外公是亲兄弟。患儿一姑姑有一个男孩双足并趾畸形（现年 8 岁，智力正常，无肥胖）。体查：体重 58 kg，血压 90/60 mm Hg，肥胖体型，面容痴呆。右下肢皮肤大片烫伤瘢痕。双侧视力 0.6，心肺腹无异常，外生殖器幼稚，双侧睾丸容积 2 mL，阴茎 2.5 cm。双下肢呈“O”型。左手六指，右手七指（第七指未触及指骨），双足六趾，第二、三并趾（图 1）。双手及双足 X 片示：双手六根掌骨，并小指侧多指畸形；双足六根跖骨，并小趾侧多趾畸形。双下肢 X 片示：左股骨远端外侧外生骨疣，双膝内翻，双胫骨上端内侧骨皮质增厚、凹陷，双股骨、胫骨、腓骨骨质密度减低。双眼超声检查：双晶体轻度混浊（左侧较右侧严重），双球内未见异常，左眼屈光不正。双眼视觉电生理检查：ERG、OPS 波幅较低；P-VOPP 存在。头颅 CT 检查示：颅脑及垂体未见明显异常。双肾及肾上腺超声检查示：双肾及肾上腺未见异常。骨强度检查：骨强度轻度不足。实验室检查：血尿常规、肝肾功能、电解质均正常。睾酮 30.6 ng/dL（青春期前参考值 0~40 ng/dL），雌二醇 45.80 pg/mL（青春期前参考值 10~30 pg/mL），孕酮 2.80 ng/mL（成人男性参考值 0.1~2.75），促卵泡激素 2.40 ng/mL（青春期前参考值 0.9~3.3 ng/mL），促黄体生成素 2.90 ng/mL（成人男性参考值 1.3~8.3 ng/mL），泌乳素 16.80 ng/mL（参考值 0~25 ng/mL），皮质醇 19.50 ng/mL（参考值 4.2~22.3 ng/mL）。临床诊断：Bardet-Biedl 综合征（Bardet-Biedl syndrome, BBS）。

该患儿 2007 年 10 月首次就诊，10 月 25 日给予骨化三醇胶丸（罗盖全）口服，0.25 μg/ 次，每日 2 次，以改善骨质疏松。患儿仅间断服用。最后一次随访时间为 2013 年 3 月，目前患儿视力仅有光感，下肢“O”型无明显改变。

图 1 患儿外观 全身及双手、双足畸形。

讨论：BBS 是以肥胖、智力低下、多指（趾）或并指（趾）畸形、色素性视网膜病致视力进行性减退、性腺发育不良等为特征的一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病[1-4]。BBS 的发病率在北美和欧洲的发病率为 1∶160 000~1∶140 000，在阿拉伯人群中发病率较高，达 1/65 000；男∶女的发病比率约为 1.3∶1，平均诊断年龄是 9 岁[1,2,4]。

BBS 的主要临床特征有：智力低下、色素性视网膜病、多指（趾）或并指（趾）畸形、先天性肥胖、性腺发育不全、肾发育不良等 6 大主要特征。BBS 的次要特征有肝纤维化、糖尿病、内分泌紊乱、身材矮小、听力丧失、发育延迟和语言缺陷。具有 6 大主要特征中 4 项或 3 个以上主

［收稿日期］2013-04-16；［修回日期］2013-05-26
［作者简介］成胜权，男，博士，副教授，副主任医师。

要特征和 2 个以上次要特征可诊断 BBS[1-2]，同时存在上述所有临床症状者少见。肥胖通常开始于婴儿期，最终发展为严重肥胖，色素性视网膜病常在 20 岁之前导致失明。本例患儿存在双手和双足多指、趾及并趾畸形，伴肥胖、智力低下、外生殖器幼稚、双晶体混浊及双眼视觉电生理检查异常，肥胖始于 4 月龄，故诊断考虑 BBS。另外，患儿父亲的外公和母亲的外公是亲兄弟，患儿一姑姑有一个 8 岁男孩双足并趾畸形，智力正常，无肥胖。说明该病存在较大的遗传异质性，临床特征表型在家族内和家族间均存在很大的差异。本例患者多指（趾）、并指（趾）表现为左手六指，右手七指（第七指未触及指骨），双脚六趾，第二、三并趾。双手六根掌骨，并小指侧多指畸形；双足六根跖骨，并小趾侧多趾畸形。除此以外还出现双膝内翻，双胫骨上端内侧骨皮质增厚、凹陷，左股骨远端外侧外生骨疣，文献未见如此多个指趾畸形相关病例报道。另外，文献报道肾脏结构和（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[2-6]。本例患儿尿常规、肾脏功能，以及双侧肾脏超声检查正常，并没有出现肾脏损害，需要进一步随访观察。BBS 目前无特效治疗方法，主要采用对症治疗，例如控制饮食、降低体重、血糖控制、预防感染。对于手足多指（趾）及并趾畸形，可以通过手术矫正。肾功能衰竭是 BBS 婴幼儿及青少年致死的主要原因，肾脏移植手术可能是最终解决肾功能衰竭的方法。视网膜色素性病变会引起进行性视力减退、甚至失明，目前也无突破性治疗方法，未来眼睛干细胞的技术研究或许可以改善。因此，避免近亲结婚是 BBS 的重要预防措施。早期诊断及对症治疗可延缓病情发展，改善预后。

目前，共发现 12 个独立的与 BBS 有关的遗传基因，包括 BBS1、BBS2、ARL6/BBS3、BBS4、BBS5、MKKS/BBS6、BBS7、TTC8/BBS8、B1/BBS9、BBS10、TRIM32/BBS11、BBS12。其染色体定位已经确定[5]：BBS1 定位于 11p13，BBS2 定位于 16q21，BBS3 定位于 3p12–q13，BBS4 定位于 15q22.3–q23，BBS5 定位于 2q31，BBS6 定位于 20p12，BBS7 定位于 4q27，BBS8 定位于 14q32.1，BBS9 定位于 7p14，BBS10 定位于 12q，BBS11 定位于 9q31–q34.1，BBS12 定位于 4q26–q27。从基因分析可以看出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。本例因为家长不接受进一步检查，因此很遗憾没有进行基因突变分析。

Moore 等[4]收集 22 年纽芬兰 BBS 的人口资料，对临床表现、遗传特征和流行病学特征进行前瞻性队列研究，MKKS/BBS6 基因的多个位点的突变是纽芬兰人群中的该病高发生率的原因。BBS 可以影响到几乎每一个器官系统，具有广泛的变异性表达。该病除具有前述的特征性表现外，还伴有颅面的畸形特征和广泛的其他内科疾病的发生，包括神经精神异常、结肠疾病、胆结石病、哮喘等。BBS 是一种由机体纤毛功能障碍和 BBS 蛋白质相互作用紊乱导致的累及全身多器官多系统疾病，虽然 BBS 是一种遗传疾病，但其基因型与表型间不存在严密的相关性。

由于该病的临床表现具有共性，应除外 Alstrom 综合征[7-8]，后者又称肥胖 – 视网膜变性 – 糖尿病综合征，为一种罕见的常染色体隐性遗传疾病。Alstrom 综合征临床表现复杂，主要有视网膜色素变性、视神经萎缩、神经性耳聋、糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、心脏扩大、高促性腺激素、性功能低下等，但是确诊仍有困难，随着基因研究的不断发展，将来基因检查可能在鉴别诊断方面提供一定的帮助。

［参 考 文 献］

[1] David A, Bitoun P, Lacombe D, Lambert JC, Nivelon A, Vigneron J, et al. Hydrometrocolpos and polydactyly: a common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes[J]. J Med Genet, 1999, 36(8): 599-603.

[2] 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.

[3] Hrynchak PK. Bardet-Biedl syndrome[J]. Optom Vis Sci, 2000, 77(5): 236-243.

[4] Moore SJ, Green JS, Fan YL, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: A 22-year prospective, population-based, cohort ctudy[J]. Am J Med Genet A, 2005, 132(4):352-360.

[5] Sheffield VC. The blind leading the obese: the molecular pathophysiology of a human obesity syndrome[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2010, 121: 172-182.

[6] Baskin E, Kayiran SM, Oto S, Alehan F, Agildere AM, Saatci U. Cerebellar vermis hypoplasia in a patient with Bardet-Biedl syndrome[J]. J Child Neurol, 2002, 17(5): 385-387.

[7] 郑湘榕，尹飞，黄榕，向秋莲. Bardet-Biedl 综合征 1 例 [J]. 中国当代儿科杂志，2011, 13(7): 602-603.

[8] Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, et al. Mutations in ALMSI cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome[J]. Nat Genet, 2002, 31(1): 74-78.

（本文编辑：邓芳明）