

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.01.017

论著 · 疑难病研究

疑难病研究—Hennekam 综合征

邓小鹿 尹飞 张国元 段元冬

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] Hennekam 综合征 (Hennekam syndrome, HS) 是一种罕见的以先天性淋巴管发育不良为特点的常染色体隐性遗传疾病。该文报道 1 例以生长发育延迟和低白蛋白血症为主要临床表现的男性 HS 幼儿。患儿 1 岁 7 个月时出现水肿, 喂养困难, 体重不增, 体查发现鼻梁扁平, 双眼睑中度肿胀, 眼距宽, 牙齿末端粉末状脱落, 全身浅表淋巴结肿大, 十二指肠球部病理学检查示个别淋巴管明显扩张, 白蛋白、球蛋白同时下降, 颈部肿块彩超、磁共振及腹部磁共振、CT 等检查示多部位淋巴管瘤。据此, 患儿诊断为 HS。目前发现 CCBE1 和 FAT4 基因突变参与了部分 HS 的发病。HS 的确诊需结合家族史、临床特征、病理检查和基因分析结果。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 77-80]

[关键词] Hennekam 综合征; 淋巴管扩张; 淋巴水肿; 儿童

A complicated case study: Hennekam syndrome

DENG Xiao-Lu, YIN Fei, ZHANG Guo-Yuan, DUAN Yuan-Dong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: duanydong@sina.com)

Abstract: Hennekam syndrome (HS) is a rare autosomal recessive syndrome characterized by defective lymphatic development. A 34-month-old boy with HS and who had unexplained developmental retardation and hypoalbuminemia as main clinical manifestations is reported here. He had a history of generalized edema and poor feeding. He was not thriving well. He manifested as facial anomalies (hypertelorism, flat nasal bridge and flat face), fracture of teeth, and superficial lymph nodes enlargement. He had low serum total protein, low serum albumin, and low serum immunoglobulin levels. Duodenal bulb biopsy revealed lymphangiectasia. Color Doppler ultrasound, magnetic resonance imaging and CT scan showed multi-site lymphangioma, and HS was thus confirmed. Mutations in CCBE1 and FAT4 have been found responsible for the syndrome in a part of patients. Diagnosis of the disease depends on the familial history, clinical signs, pathological findings and genetic tests.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 77-80]

Key words: Hennekam syndrome; Lymphangiectasia; Lymphedema; Child

1 概述

Hennekam 综合征 (Hennekam syndrome, HS) 又称 Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征, 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病 (OMIM#235510)。HS 的临床表型多样化, 以广泛的淋巴系统发育不良为特征。临床表现主要包括: 小肠淋巴管扩张, 严重的肢体、生殖器和颜面部淋巴水肿, 面容异常和智力落后^[1]。自 1989 年 Hennekam 等^[1]首次报道该病后, 国外已报道了

45 例^[2], 国内 2013 年报道成人女性 1 例^[3]。

1.1 病因及发病机制

大多数的淋巴水肿由感染、肿瘤、手术或放射等外界因素引起, 只有不到 10% 的淋巴水肿的病因是原发性或遗传性淋巴管发育缺陷。目前认为 HS 是由广泛的先天性淋巴系统发育异常所致。由于淋巴系统发育不良引起淋巴引流不畅, 生后或婴儿早期即可出现淋巴水肿, 逐渐发展为脸部和四肢水肿。面容异常可能是宫内时期淋巴管发育不良或神经嵴组织早期迁移淋巴阻塞所致的面

[收稿日期] 2014-08-20; [接受日期] 2014-10-18

[作者简介] 邓小鹿, 女, 博士, 医师。

[通信作者] 段元冬, 女, 副教授。

部淋巴水肿。小肠淋巴管扩张常见,也有累及肺、胸膜、心包膜、甲状腺和肾脏的报道。小肠淋巴管扩张导致胃肠道蛋白丢失和吸收障碍,引起低蛋白血症、低钙血症、低镁血症,是生长迟缓和抽搐的主要原因。但有些特征如牙齿畸形、青光眼和巨脑回等无法用淋巴系统发育不良解释。

目前已知参与人类淋巴管生成的关键基因包括FLT4、VEGFR3、FOXC2及SOX18等,其突变将导致对应的遗传性淋巴水肿综合征。2009年Alders等^[4]研究发现CCEB1基因突变与HS的发病相关,该基因位于18号染色体长臂21区(18q21),编码的胶原蛋白和钙结合表皮生长因子结构域1(collagen and calcium-binding EGF-domain-1, CCBE1)是一种细胞外基质蛋白,在淋巴管萌芽和淋巴管静脉内皮细胞迁移中起关键作用^[5]。沉默斑马鱼cbe1基因可致淋巴管不能从原始的静脉发芽形成脊索旁淋巴前体,进而导致淋巴管发育受阻引起水肿。与VEGFR3和FOXC2突变所致的外周淋巴水肿不同,CCBE1突变引起广泛的淋巴水肿。Hennekam综合征遗传异质性明显,仅有25%的HS病例确定由CCBE1基因突变引起。2014年,Hennekam等^[6]对一个CCBE1突变阴性的HS家系进行分析时,发现了FAT4基因的纯合突变。在随后一项对24例CCBE1突变阴性HS患者的研究中,Hennekam团队也发现了FAT4基因的纯合或杂合突变。这一结果使FAT4突变成为HS的第二位病因(约20%)^[6]。但目前仍有近50%的HS病例尚未找到致病基因。

1.2 临床表现

本病主要的临床特征包括面容异常、小肠淋巴管扩张、肢体和生殖器淋巴水肿、智力和生长迟滞^[1]。典型的面容为平脸、鼻梁扁平、眼距过宽,可有内眦赘皮、小口伴不同程度的牙龈过厚、牙齿畸形、小耳或耳发育不良。四肢淋巴水肿常见,但严重程度不等。增加的肢体重量加重肌肉骨骼负担,影响行走和日常活动(如穿衣穿鞋困难,沉重感)。胃肠道系统受累包括小肠淋巴管扩张、肥厚性幽门狭窄、多发海绵状血管瘤、乳糜性腹水、直肠脱垂和多脾。眼睛受累可有先天性青光眼,肺淋巴管扩张则表现为先天性乳糜胸。生殖器受累常见,曾有文献报道1例严重受累的巨大生殖器^[7]。泌尿系统功能异常和相关的畸形(阴囊

或阴茎畸形、尿道下裂、隐睾症、复发型龟头炎、尿路感染等),对儿童有长远的心理和生理的影响。淋巴管异常影响脑膜,引起轻微的脑水肿,可能发生癫痫或智力落后。皮肤病变包括多毛症、血管瘤、非特异性继发色素沉着,淋巴液通过皮肤向外渗透,合并感染时表现丹毒和蜂窝组织炎^[8]。

1.3 鉴别诊断

HS需与以下疾病相鉴别:(1)先天性小肠淋巴管扩张症:幼儿期起病,外周血淋巴细胞减少,白蛋白、球蛋白同时下降,可考虑先天性小肠淋巴管扩张症,但一般不合并有特殊面容、多处淋巴管瘤,生长发育落后少见。(2)Noonan综合征:一种常染色体显性遗传疾病,又称先天性侏儒痴呆综合征或翼状颈综合征,约50%的Noonan综合征为PTPN11突变导致,其临床表型复杂,可累及多系统,Noonan综合征的淋巴管发育异常主要局限在颈翼状赘肉和肢端淋巴水肿,症状却更加广泛。(3)其他的先天性淋巴水肿疾病,如Milroy病、先天性淋巴水肿-重睑综合征、Meige综合征等,多与人类淋巴管生成的关键基因(FLT4基因、FOXC2基因及SOX18基因)突变有关,也应在遗传学上进行鉴别^[8]。

1.4 治疗

本病没有特异性治疗。淋巴水肿及其并发症的治疗包括避免外伤和每日局部应用消毒剂避免皮肤感染、蜂窝组织炎和淋巴管炎。上肢淋巴水肿的早期干预手段包括按摩和使用弹力加压衣,适当的运动,夜间抬高受累肢体。辅助药物包括类黄酮、氨甲环酸、香豆素。利尿剂使用存在争议,对腹水或蛋白丢失胃肠病可能有一定作用^[7,9]。中链甘油三酯饮食和每月白蛋白注射可以改善淋巴水肿^[10]。严重的乳糜腹水可应用全静脉营养联合穿刺引流。对以上治疗反应不佳的蛋白丢失胃肠病可使用奥曲肽、抗纤维蛋白溶酶^[11-12]。应用抗癫痫药物控制抽搐。局部应用润肤剂和角质剥脱剂防止干燥症、皮肤角化症、开裂,局部或全身应用抗生素和抗真菌药物治疗反复的皮肤感染。

如果保守治疗无法阻止肢体进行性增大,可以通过外科治疗切除多余的纤维组织。改善淋巴引流的手术治疗,包括淋巴管成形术、网膜移植、埋真皮瓣;可以通过显微外科手术在血管之间造分流吻合,但存在并发症和复发的风险^[13]。

2 诊断要点

诊断要点包括：（1）有家族史，患者近亲存在类似疾病或症状；（2）以小肠淋巴管扩张为主的广泛淋巴管发育不良、特征性颜面异常、生长发育迟缓；（3）分子遗传学确定 CCBE1 或 FAT4 基因突变有助于诊断。

3 病例报告

患儿男，2岁10个月，以全身水肿1年3个月就诊。患儿1年3个月前出现双眼睑水肿，晨起明显，当地医院查尿常规正常，未予处理，以后出现四肢水肿伴左侧颈部包块，就诊兰州、北京多家医院，考虑“水肿原因待查：淋巴管瘤？小肠淋巴管扩张症”，未能确诊。入院前7个月起间隔1~2周在当地医院门诊予“人血白蛋白及利尿治疗”，肢体水肿反复。入院体查：体重11 kg，生命体征平稳，鼻梁扁平，双眼睑中度肿胀，眼距宽，颧骨稍高，牙龈稍厚，颜色暗红色，牙齿末端粉末状脱落，有新鲜出血，左锁骨上窝可及一3 cm × 4 cm 包块，质软，无压痛及搏动感，边界不清，听诊双肺呼吸音清，未闻及干湿性罗音，叩诊心界无扩大，心率116次/分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音，腹软，肝脾肋下未及；四肢远端中度可凹性水肿。既往史无特殊。家族史：父母非近亲，无兄弟姐妹。实验室检查：血常规示 WBC $9.2 \times 10^9/L$ ，血红蛋白121 g/L，血小板计数 $381 \times 10^9/L$ ，淋巴0.15，中性0.70；肝功能检查示总蛋白29.9 g/L，白蛋白17.1 g/L，球蛋白12.8 g/L，均降低；心肌酶常规示乳酸脱氢酶302.2 U/L，肌酸激酶283 U/L，肌酸激酶同工酶95 U/L，均升高；24 h 尿蛋白定性（-），定量正常；免疫全套检查示 IgG 2.27 g/L，IgA 181 mg/L，IgM 474 mg/L，均降低。糖类抗原125升高（342.39 KU/L）；T细胞亚群：TH/TS 0.10，明显降低；甲状腺功能检查正常。尿常规、粪便常规、C-反应蛋白、抗链球菌溶血素O试验、类风湿因子、电解质、血沉、血脂全套、尿香草扁桃酸、HIV 抗体检测均正常。外院颈部MRI扫描示双侧颈部多发囊状灶，以左侧颈部较多。颈部肿块/淋巴结彩超检查示左侧颈部混合回声包块，约46 mm × 19 mm，考虑淋巴管瘤；

双侧颈部可探及多个大小不等的结节，边界清楚，形态规则，较大者15 mm × 7 mm。布加氏征彩超示脾稍大，肝门区多发淋巴结肿大，中肝静脉与左肝静脉稍增宽（左、中干静脉内径分别为7.7 mm，6.7 mm）；肾输尿管膀胱彩超示右下腹可探及前后径约34 mm的液性暗区。腹水；胸部正侧位片、肝胆脾胰腹腔腹膜后淋巴结彩超正常。骨髓涂片：骨髓增生明显活跃，中性杆状、分叶减少，淋巴细胞增加。胃镜检查示浅表性非萎缩性胃炎，球部可见一0.2 cm × 0.3 cm 黏膜隆起；十二指肠球部个别黏膜内淋巴管扩张，胃窦表浅黏膜轻度慢性浅表性炎。腹部CT扫描示腹膜后、肠系膜多个淋巴结肿大，融合成团，大血管及肠系膜血管被包埋，小肠肠壁广泛增厚，结肠及小肠均有扩张积气，直肠肠壁增厚呈团块状，肝左叶增大，肝左及肝中及上下方腔静脉扩张，胰尾增粗，少量腹水。全消化道钡餐未见异常。心脏彩超检查示房间隔缺损（继发孔型）。根据患儿特殊面容、牙齿易脱落出血、生长发育落后、多发淋巴管瘤，结合实验室检查、影像学及十二指肠活检病理结果，患儿诊断为HS。

4 诊断思维

本例患儿幼儿期以水肿起病，在当地医院查尿常规正常，基本排除肾脏疾病丢失蛋白所致，在兰州、北京多家医院检查，基本排除肝脏、肾脏疾病所致水肿，因患儿年龄小，加之发育明显落后，对于胃镜检查、手术均受阻，故未能完成病理学检查，无法确诊，且没有从胃肠道寻找蛋白丢失的可能。我院完善无创检查后，在无痛胃镜下行活检，十二指肠球部病理学检查示个别淋巴管明显扩张；结合外周血淋巴细胞减少，白蛋白、球蛋白同时下降，考虑小肠淋巴管扩张症，由于起病早，故考虑为先天性；颈部肿块彩超、磁共振及腹部磁共振、CT等检查有多部位淋巴管瘤。综上，患儿主要表现为淋巴水肿、面容特殊、低白蛋白及球蛋白血症，无肝肾功能损害及肾脏丢失蛋白的依据，需考虑先天性淋巴水肿疾病，结合患儿有喂养困难，发育落后，反复皮疹，牙齿末端粉末状脱落，体液免疫、细胞免疫极低，全身浅表及腹腔淋巴结肿大，颈部淋巴管瘤，胃

镜活检发现球部黏膜淋巴管明显扩张,故考虑为染色体和(或)基因所致先天性疾病;在先天性小肠淋巴管扩张症基础上有以上特征考虑HS的可能。完善CCBE1、FOXC2基因检测,均为正常。因经济原因未予其他与淋巴发育相关基因的检测。FAT4基因为2014年报道,故当时未检测。出院后予每周1次静脉营养,1年后复查体重为11.5 kg,身高85 cm,均未明显增长,易反复咳嗽。就诊于北京世纪坛医院,计划行胸导管末端粘连松解+反流支结扎术,因心包少量积液,未能完成。

5 评论

HS是罕见的常染色体隐性遗传性疾病,以广泛的淋巴管发育不良、淋巴水肿为特点,目前尚无特殊治疗方法,其预后与蛋白丢失所致营养不良、淋巴细胞减少所致的反复感染相关。目前已知与本病相关的基因为CCBE1和FAT4,疑似诊断的患者应进行基因检测,但仍有50%的病例未明确致病基因。治疗方面,全胃肠外营养、无脂或中链甘油三酯饮食、输注白蛋白、球蛋白及利尿均有助于缓解症状。

[参考文献]

- [1] Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC, et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation[J]. *Am J Med Genet*, 1989, 34(4): 593-600.
- [2] Alders M, Mendola A, Ades L, et al. Evaluation of clinical

- manifestations in patients with severe lymphedema with and without CCBE1 mutations[J]. *Mol Syndromol*, 2013, 4(3):107-113.
- [3] 张宁, 沈文彬, 蔡华聪, 等. Hennekam 综合征一例并文献复习[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(3): 192-196.
- [4] Alders M, Hogan BM, Gjini E, et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1272-1274.
- [5] Hogan BM, Bos FL, Bussmann J, et al. Ccbe1 is required for embryonic lymphangiogenesis and venous sprouting[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(4): 396-398.
- [6] Alders M, Al-Gazali L, Cordeiro I, et al. Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome[J]. *Hum Genet*, 2014, 133(9): 1161-1167.
- [7] Musumeci ML, Nasca MR, De Pasquale R, et al. Cutaneous manifestations and massive genital involvement in Hennekam syndrome[J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23(3): 239-242.
- [8] Van Balkom ID, Alders M, Allanson J, et al. Lymphedema-lymphangiectasia-mental retardation (Hennekam) syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 112(4): 412-421.
- [9] Bellini C, Hennekam RC. Clinical disorders of primary malfunctioning of the lymphatic system[M]//Kiefer F, Schulte-Merker S. *Developmental Aspects of Lymphatic Vascular System*. Wien: Springer, 2014: 187-204.
- [10] Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3(1): 5.
- [11] Al Sinani S, Rawahi YA, Abdoon H. Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6333-6337.
- [12] 郭静, 孙梅. 儿童原发性肠淋巴管扩张症临床特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(5): 437-439.
- [13] Brennan MJ, Miller LT. Overview of treatment options and review of the current role and use of compression garments, intermittent pumps, and exercise in the management of lymphedema[J]. *Cancer*, 1998, 83 (12 Suppl American): 2821-2827.

(本文编辑: 邓芳明)