

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.10.015

病例报告

先天性全身脂肪营养不良一例报道

刘睿 谭卉君 刘佳佳 宋元宗

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630)

患儿, 男, 25 d, 因食欲差 2 d 就诊。患儿 2 d 前无明显诱因出现进食量减少, 吸吮力差, 有时溢奶, 不伴发热、腹泻和腹胀等。1 d 前出现拒食, 伴反应欠佳。患儿系第 2 胎第 2 产, 足月经阴道分娩出生, 出生体重 3.1 kg (适于胎龄儿), 身长 50 cm, 出生时无窒息史。生后人工喂养为主, 大便性状正常, 小便量少, 生后 25 d 体重只增加 190 g。曾因高胆红素血症住院治疗, 新生儿筛查曾发现促甲状腺激素 (TSH) 升高。父母体健, 非近亲结婚。否认家族类似病史及传染病史。

体格检查: 体重 3.29 kg, 身长 54 cm, 头围 36 cm, 腹围 32 cm。体温 36.7℃, 呼吸 45 次/min, 心率 160 次/min, 血压 66/41 mm Hg。神志清楚, 反应差。全身皮肤干燥, 多毛, 皮下脂肪菲薄, 乳头、阴囊、腋窝等处色素沉着。头颅五官未见畸形。前囟平软, 约 1.0 cm。双肺呼吸音清, 未闻及干湿罗音。心律齐, 心音有力, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹部膨隆, 未见脐疝, 肝右肋下 8 cm 可扪及, 质软、表面光滑, 脾肋下未触及, 移动性浊音阴性。左右两侧腹股沟区各可触及一大小约 1.0 cm × 1.0 cm 和 3.0 cm × 3.0 cm 包块, 质软, 可还纳腹腔, 肠鸣音正常。四肢关节活动可, 未见畸形, 肌张力稍高, 觅食、吸吮、拥抱、握持等生理反射可引出, 双侧布氏、克氏和巴氏征均阴性。

辅助检查: 血常规、C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、降钙素原及血培养未见异常。生化: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 80 U/L (参考值: 5~40 U/L), 总胆汁酸 (TBA) 31.3 μmol/L (参考值: 0~10 μmol/L), 白蛋白 (Alb) 29.7 g/L (参考值: 40~55 g/L), 甘油三酯 (TG) 3.52 mmol/L (参考值: 0.56~1.7 mmol/L), 胆固醇 (CHOL) 2.28 mmol/L

(参考值: 3.1~5.7 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 0.9 mmol/L (参考值: 1.57~3.76 mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 0.42 mmol/L (参考值: 0.91~2.05 mmol/L)。血糖 10.2 mmol/L (参考值: 3.9~6.1 mmol/L), 其余指标基本正常 (表 1)。进食前血清胰岛素 47.18 mIU/L (参考值: 1.87~23.13 mIU/L)、C-肽正常, 餐后 1 h 血清胰岛素正常、C-肽 5.22 ng/mL (参考值: 0.78~5.19 ng/mL), 餐后 2 h 血清胰岛素 1.39 mIU/L (参考值: 1.87~23.13 mIU/L)、C-肽正常。TSH 6.4 mIU/L (参考值: 0.49~4.91 mIU/L), 总三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素及游离甲状腺素均正常。8am 促肾上腺素皮质激素、皮质醇、睾酮未见异常。多次尿糖阳性。25-羟维生素 D 14.0 ng/mL (参考值: 30~100 ng/mL)。头颅 MRI 未见明显异常。腹部彩超: 肝左叶厚度 43 mm, 肝右叶最大斜径 75 mm, 肋下 58 mm, 肝下缘达盆腔, 未见明显占位病变; 脾厚 22 mm, 上下径 54 mm, 脾脏形态增大, 未见占位病变。彩超示双侧睾丸鞘膜积液, 双侧腹股沟区无回声暗区, 其体积随腹压增减变化, 左侧最大时约 45 mm × 8 mm, 右侧最大时约 45 mm × 6 mm, 均未降入阴囊, 考虑疝囊可能。脑电图提示中度异常 (连续正常电压, 成熟睡眠-觉醒周期, 无惊厥活动, 可见少量不成熟额颞区尖波及 δ 刷, 左侧颞区可见 δ 节律)。

患儿为 25 d 龄男婴, 皮下脂肪菲薄、肝脾肿大、双侧腹股沟疝, 并有显著的高血糖、高甘油三酯血症及高 TSH 血症, 呈现多脏器/系统受累临床特点, 难以用单一病因解释。为排除遗传性疾病, 留取标本送全外显子组高通量测序。给予

[收稿日期] 2018-07-18; [接受日期] 2018-08-21

[作者简介] 刘睿, 女, 硕士研究生。

强化中链甘油三酯奶粉喂养,规律口服优甲乐(每日50 μg)、维生素AD滴剂(每日1粒)治疗。53 d龄复查血糖、尿糖、甲状腺功能均正常,甘油三酯较入院时有改善(表1)。58 d龄出院时体重4.24 kg。随访至2个月19 d,患儿血甘油三

酯呈下降趋势(表1),但仍高于正常范围。78 d龄全外显子组测序结果回报并经Sanger测序验证(图1),确认患儿系BSCL2基因突变c.974dupG(p.Ile326fs)的纯合子,其父母均为携带者,从而确诊先天性全身脂肪营养不良。

表1 患儿生化检查汇总

指标(参考值)	年龄									
	2 d ^a	25 d ^b	27 d	1个月 2 d	1个月 4 d	1个月 6 d	1个月 11 d	1个月 16 d	1个月 23 d	2个月 19 d
ALT(5~40 U/L)	28	80	132	89	—	38	31	28	36	—
AST(8~40 U/L)	56	30	47	46	—	29	28	28	44	—
TBA(0~10 μmol/L)	14.2	31.3	32.6	61.1	—	51.8	22.8	46.3	16.8	—
GGT(7~50 U/L)	25	17	—	68	—	—	62	—	—	—
TP(65~85 g/L)	51.3	44.7	—	37.4	—	—	44.6	—	—	—
ALB(40~55 g/L)	32.6	29.7	29.5	26.2	—	—	26.8	29	31.2	—
TG(0.56~1.7 mmol/L)	0.37	3.52	—	34.54	26.52	13.87	10.76	8.89	6.13	3.21
TC(3.1~5.7 mmol/L)	2.39	2.28	—	4.47	4.3	3.61	3.34	3.13	3.17	3.31
HDL-C(0.91~2.05 mmol/L)	0.8	0.42	—	1.98	0.2	0.63	0.35	0.69	0.42	0.62
LDL-C(1.57~3.76 mmol/L)	1.1	0.9	—	0.3	1.92	1.02	1.67	1.2	2.03	2.09
FPG(3.89~6.11 mmol/L)	2.94	10.21	10.0	11.60	—	10.07	7.69	10.70	4.97	6.09
Testosterone(1.75~7.81 ng/mL)	—	—	—	1.24	—	—	—	—	—	—
Cortisol(85.3~459.6 nmol/L)	—	—	—	88.59	—	—	—	—	—	—
ACTH(0~46 pg/mL)	—	—	—	37.8	—	—	—	—	—	—
TSH(0.49~4.91 mIU/L)	16.13	6.4	—	6.44	—	6.2	—	1.92	2.93	0.07

注: a示我院首诊时年龄; b示第二次入院时年龄; [ALT] 丙氨酸氨基转移酶; [AST] 门冬氨酸氨基转移酶; [GGT] γ-谷氨酰转肽酶; [TBA] 总胆汁酸; [TP] 总蛋白; [ALB] 白蛋白; [TG] 甘油三酯; [TC] 总胆固醇; [HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇; [LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇; [FPG] 空腹血糖; [Testosterone] 睾酮; [Cortisol] 皮质醇; [ACTH] 促肾上腺皮质激素; [TSH] 促甲状腺激素。

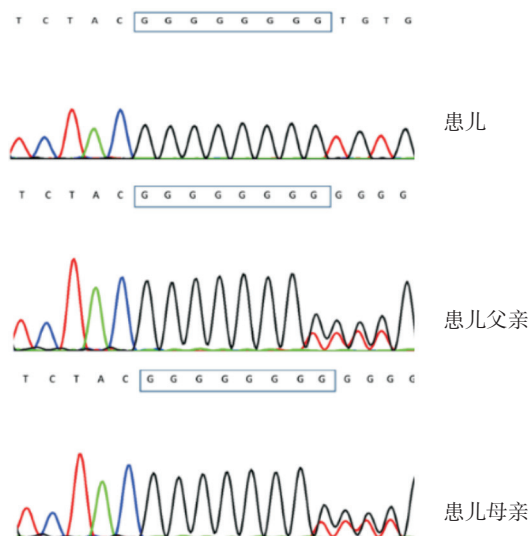


图1 患儿及其父母BSCL2基因变异的Sanger测序验证图 患儿BSCL2基因存在c.974dupG(p.Ile326fs)纯合突变, 患儿父母均为c.974dupG携带者。方框内示c.974G的重复。

讨论: 先天性全身脂肪营养不良(congenial generalized lipodystrophy, CGL)亦称Berardinelli-Seip综合征,于1954年由Berardinelli首先报道,是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病,目前已知AGPAT2、BSCL2、CAV1和PTRF等四个基因分别导致CGL 1-4型^[1]。据推测,本病在全球人群中发病率约为1/1000万^[2],但缺乏国内的流行病学数据。检索Pubmed和CNKI、万方医学文献数据库,2000年1月至2018年6月国内文献报道CGL患者共17例,其中基因诊断明确的13例,全部为BSCL2基因突变所致的CGL2型患者^[3-13];国外文献报道CGL患者31例,基因诊断明确的28例中AGPAT2突变所致的CGL1型患者5例、BSCL2突变所致的CGL2型患者21例、CAV1突变所致的CGL3型患者1例、PTRF突变所致的CGL4型患者1例^[14-23];国内外报道的48例中诊

断年龄最小的2个月,最大的32岁,儿童患者42例,无新生儿患者报道。

BSCL2基因位于11q13染色体,编码seipin蛋白。seipin蛋白含389个氨基酸残基,属于内质网固有蛋白,在脂肪组织、神经系统及睾丸高表达,其主要功能可能是作为其他蛋白的支撑分子,或在改变细胞膜弯曲度和/或出芽过程中发挥结构蛋白的作用,该分子也可能参与脂肪细胞分化和脂滴形成,并参与维持脂滴形态^[24-26]。CGL患者临床表现为全身脂肪组织消失,多有严重的糖代谢和脂代谢异常,脂肪异位沉积于肝脏导致肝大、脂肪肝、胰岛素抵抗和糖尿病等严重并发症;幼年期可出现黑棘皮征,食欲旺盛、生长加速;儿童期女童可有多毛、阴蒂肥大;青春期女孩有月经不规律等多囊卵巢的表现^[27]。本研究患儿于新生儿期起病,表现为皮下脂肪菲薄、肝脾肿大,以及甘油三酯、餐前胰岛素、血糖和尿糖增高,临床特点与文献相符,其高TSH血症是否与CGL有关有待进一步研究。遗传学分析发现患儿为BSCL2基因c.974dupG(p.Ile326fs)变异的纯合子,而该变异是已报道的CGL致病性变异^[24],因此可确诊为CGL2型。患儿全身脂肪组织缺失可导致腹壁薄弱,斜疝可能与之有关。

CGL目前尚无特效治疗方法。糖尿病、高脂血症和脂肪肝是CGL治疗的难点。早期饮食控制是最重要的治疗手段。低脂、低热量饮食、限制饱和脂肪酸摄入、增加中链三酰甘油和鱼油的摄入,有助于控制血脂和改善肝功能,延缓糖尿病的发生,对于严重高甘油三酯血症的患儿可加用苯氧酸类药物控制血脂。当CGL患儿出现胰岛素抵抗性糖尿病,二甲双胍为首选用药,但仍有部分患儿需要使用大剂量胰岛素才能控制血糖^[2,28]。近年来,美国国立卫生研究院推荐使用美曲普汀(重组人瘦素类似物)改善CGL患儿胰岛素敏感性,降低甘油三酯,减少肝脏脂肪沉积^[29]。本例患儿高血糖症及高甘油三酯血症比较突出,同时伴有进食前高胰岛素血症,但历次检查C肽水平及餐后胰岛素水平均正常,且改用强化中链甘油三酯奶粉喂养后,血甘油三酯水平逐渐改善,血糖也逐渐恢复正常,不符合胰岛素抵抗特点。另外,针对该患儿出现的甲状腺功能减退症,及时补充甲状腺素后高TSH血症逐渐得到纠正。本病预后

不佳,多因肝硬化食道静脉曲张破裂出血、肝肾功能衰竭及心脏骤停而死亡^[29]。本文患儿远期结局如何,有待长期随访观察。

[参 考 文 献]

- [1] Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(3): 271-276.
- [2] Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1220-1234.
- [3] 张梦奇, 马明圣, 邱正庆. BSCL2基因突变致先天性全身脂肪营养不良症1例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(7): 532-536.
- [4] Jin J, Cao L, Zhao Z, et al. Novel BSCL2 gene mutation E189X in Chinese congenital generalized lipodystrophy child with early onset diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(6): 783-787.
- [5] Friguls B, Coroleu W, del Alcazar R, et al. Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation[J]. *Eur J Med Genet*, 2009, 52(1): 14-16.
- [6] 劳文芹, 孟哲, 欧辉, 等. 儿童Berardinelli-Seip综合征2例报告[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(2): 157-158.
- [7] 袁欣, 陈瑞敏, 王剑, 等. 先天性全身性脂肪营养不良BSCL2基因突变1例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(5): 377-381.
- [8] Huang HH, Chen TH, Hsiao HP, et al. A Taiwanese boy with congenital generalized lipodystrophy caused by homozygous Ile262fs mutation in the BSCL2 gene[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2010, 26(11): 615-620.
- [9] Xueying Su, Ruizhu Lin, Yonglan Huang, et al. Clinical and mutational features of three Chinese children with congenital generalized lipodystrophy[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(1): 52-57.
- [10] Chen R, Yuan X, Wang J, et al. Clinical and molecular characterization of two Chinese patients with type 2 congenital generalized lipodystrophy[J]. *Gene*, 2017, 637: 57-62.
- [11] 陈瑞敏, 陈皓, 郭依华, 等. 全身性脂肪营养不良二例报道[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2002, 10(4): 124.
- [12] 蒋优君, 梁黎, 董关萍, 等. 先天性全身性脂肪营养不良一例[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(12): 959.
- [13] 赵诸慧, 沈水仙, 支涤静, 等. 儿童全身性脂肪营养不良伴糖尿病1例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(12): 1013-1014.
- [14] Akinci G, Topaloglu H, Akinci B, et al. Spectrum of clinical manifestations in two young Turkish patients with congenital generalized lipodystrophy type 4[J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(6-7): 320-324.
- [15] Schrauwen I, Szelinger S, Siniard AL, et al. A frame-shift mutation in CAV1 is associated with a severe neonatal progeroid and lipodystrophy syndrome[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131797.
- [16] Wu YR, Hung SI, Chang YC, et al. Complementary mutations

- in seipin gene in a patient with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and dystonia: phenotype variability suggests multiple roles of seipin gene[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(10): 1180-1181.
- [17] Shirwalkar HU, Patel ZM, Magre J, et al. Congenital generalized lipodystrophy in an Indian patient with a novel mutation in BSCL2 gene[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31(2): 317-322.
- [18] Ebihara K, Kusakabe T, Masuzaki H, et al. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2360-2364.
- [19] Nishiyama A, Yagi M, Awano H, et al. Two Japanese infants with congenital generalized lipodystrophy due to BSCL2 mutations[J]. *Pediatr Int*, 2010, 51(6): 775-779.
- [20] Rahman OU, Khawar N, Khan MA, et al. Deletion mutation in BSCL2 gene underlies congenital generalized lipodystrophy in a Pakistani family[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 78.
- [21] Haghighi A, Kavehmanesh Z, Haghighi A, et al. Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum[J]. *Clin Genet*, 2016, 89(4): 434-441.
- [22] Opri R, Fabrizi GM, Cantalupo G, et al. Progressive myoclonus epilepsy in congenital generalized lipodystrophy type 2: Report of 3 cases and literature review[J]. *Seizure*, 2016, 42: 1-6.
- [23] Purizaca-Rosillo N, Mori T, Benites-Cóndor Y, et al. High incidence of BSCL2 intragenic recombinational mutation in peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(2): 471-478.
- [24] Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10): 4840-4847.
- [25] Lundin C, Nordström R, Wagner K, et al. Membrane topology of the human seipin protein[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(9): 2281-2284.
- [26] Sim MF, Talukder MU, Dennis RJ, et al. Analyzing the functions and structure of the human lipodystrophy protein seipin[J]. *Methods Enzymol*, 2014, 537: 161-175.
- [27] Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, 33(2): 305-331.
- [28] Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, et al. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1802-1810.
- [29] Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies-new insights into metabolic dysfunction[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 522-534.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》网站域名更改通知

由于本刊网站原域名(www.ejcp.org)为国际域名,工信部要求更改为国内域名,因此本刊已于2018年6月18日起使用新的网站域名,即www.zgddek.com。请本刊各位读者、作者、外审专家即日起使用并收藏此新域名。如果以前收藏了本刊原网站域名,请将收藏夹中的中国当代儿科杂志官网链接进行更新。由此给大家带来的不便之处敬请谅解,如在日后网站使用过程中出现任何问题,欢迎大家向本刊反馈并提出宝贵意见。

联系方式: 电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek@vip.163.com, ddek7402@163.com

中国当代儿科杂志编辑部

2018年6月20日