

成年Bardet-Biedl综合征1例并文献复习

谢宏波^{1,*} 王艳² 赵豫梅³ 张皓炜³ 付佳³ 毛玉熠³ 韩睿³

1.云南省普洱市人民医院内分泌代谢科(云南普洱 665000)

2.云南省宣威市第一人民医院内分泌科(云南曲靖 655000)

3.云南省昆明医科大学第一附属医院内分泌二科(云南昆明 650000)

【摘要】 Bardet-Biedl综合征(BBS)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,为探讨BBS的临床特点、发病机制及诊治,回顾性分析1例男性BBS患者的病史资料和辅助检查报告,并复习相关文献。本研究中,患者27岁男性,临床表现有多指(趾)畸形、视网膜色素变性(严重者失明)、肥胖、智力发育迟缓、性腺发育不全、糖耐量异常。应提高对BBS的认识,注意鉴别诊断,避免漏诊误诊。

【关键词】 Bardet-Biedl综合征;成人;染色体病

【中图分类号】 R596.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.02.003

Adult Bardet-Biedl Syndrome: A Case Report and Literature Review

XIE Hong-bo^{1,*}, WANG Yan², ZHAO Yu-mei³, ZHANG Hao-wei³, FU Jia³, MAO Yu-yi³, HAN Rui³.

1.Department of Endocrinology and Metabolism, Yunnan Pu'er people's Hospital, Pu'er 665000, Yunnan Province, China

2.Department of Endocrinology, Xuanwei First People's Hospital of Yunnan Province, Qujing 655000, Yunnan Province, China

3.Department of Endocrinology II, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Abstract: Bardet-Biedl syndrome(BBS) is a rare autosomal recessive genetic disease. In order to investigate the clinical features, pathogenesis, diagnosis and treatment of BBS. Study the medical history and auxiliary examination report of a male BBS patient were retrospectively analyzed, and the related literature was reviewed. The patient was a 27-year-old male with clinical manifestations of multiple finger (toe) malformation, retinitis pigmentosa (blindness in severe cases), obesity, mental retardation, gonadal hypoplasia, and abnormal glucose tolerance. It should be improving the understanding of BBS, to pay attention to differential diagnosis, to avoid misdiagnosis.

Keywords: Bardet-Biedl Syndrome; Adult; Chromosome Disease

Bardet-Biedl(简称BBS)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,可累及全身多个系统,以色素性视网膜病变、肥胖症、智力发育迟缓、多指(趾)畸形、性腺功能减退、肾功能不全为主要特征。目前国内外已报道500多例,我国报道明确诊断仅80多例^[1]。我国报道的病例中绝大多数为儿童及青少年患者,成年患者极少^[2]。现对收治的1例成年BBS进行回顾性分析,以提高临床医师对该疾病的认识。

1 病例资料

1.1 病史 患者,成年男性,27岁,未婚,傣族。因“进行性体重增加27年,失明3年,痤疮1年”于2019年10月23日就诊于云南省昆明医科大学第一附属医院内分泌二科。足月顺产,出生体重(不详),自幼肥胖,且生后体重进行性增长较快。较同龄人反应迟钝,无法完成学业,小学毕业后未上学。3年前双眼视力逐渐下降至失明。1年来颜面反复痤疮。家族中无类似病史者,否认家族遗传性疾病史,父母非近亲结婚,有一个姐姐,发育正常。

1.2 查体 身高165cm,体重94kg,BMI 34.55kg/m²,血压130mmHg/84mmHg,体型肥胖,满月脸,颜面皮肤痤疮,无多血质貌及紫纹,头颅无畸形,耳、鼻、口腔无异常,心

肺腹未见异常体征。双手指及足趾粗短,双足第五趾外侧分别可见一多趾(六趾)。

1.3 辅助检查

1.3.1 实验室检查 血常规、尿常规、甲功、骨代谢五项均正常;糖化血红蛋白6.2%;血生化:AST 51.5IU/L,ALT 60.7IU/L,γ-GT166IU/L,尿酸533.6umol/L,肌酐90.8μmol/L,胱抑素C1.24mg/L,总胆固醇6.25mmol/L,甘油三酯2.37mmol/L,低密度脂蛋白4.37mmol/L,血钾3.37mmol/L;胰岛素C肽释放试验:空腹、半小时、两小时C肽分别为3.46、6.96、18.51ng/mL,胰岛素分别为23.67、104.71、大于300mu/L;同步血糖:4.59、6.19、9.43mmol/L;垂体激素:泌乳素18.8ng/mL;性激素:促卵泡生成素5.22mIU/mL、促黄体生成素4.47mIU/mL、雌二醇14pg/mL、孕酮0.24ng/mL、睾酮216ng/dL;皮质醇节律8点、16点、24点分别为165.9、82.87、48.49pg/mL;促肾上腺皮质激素节律8点、16点、24点分别为6.58、3.05、1.79pg/mL。

1.3.2 影像学检查 垂体磁共振平扫未见异常。肾上腺CT平扫+增强未见异常。全腹部CT:(1)肝脏脂肪浸润;(2)前列腺少许钙化灶。胸部CT:双肺未见明显异常;心脏稍大。头颅、眶

【第一作者】 谢宏波,女,主治医师,主要研究方向:糖尿病、甲状腺等内分泌疾病的诊治。E-mail: 18087991581@163.com

【通讯作者】 谢宏波

区及副鼻窦CT: (1)脑实质平扫未见明显异常; (2)双侧上颌窦粘膜稍厚: 右侧下鼻甲增大, 鼻中隔偏曲; (3)双侧眶区未见明确异常。泌尿系B超: 双肾、膀胱、前列腺未见明显异常声像。心脏彩超: 先心病: 房间隔缺损(继发孔型)。双能X线骨密度示: L1~L4Z值评分-0.6, 在同龄人范围内。

1.3.3 其他 心电图 窦性心动过速。相关科室会诊评估意见: 眼科: 双眼视神经萎缩。耳鼻喉科: 无明显听力下降。精神科: 常识理解判断力减退, 计算力减退, 有认知功能障碍。泌尿外科: 阴茎外观短小, 包皮过长, 双侧睾丸未触及异常。

1.4 病例特点 成年男性, 以失明、肥胖为主要症状就诊, 结合查体有多趾畸形、阴茎短小、智力水平低下, 并伴有心血管疾病(先心病)及糖耐量异常。

1.5 临床诊断 Bardet-Biedl综合征。

1.6 治疗方法 嘱患者减轻体重、生活方式干预降糖、促尿酸排泄、碱化尿液、降脂、对症支持治疗。目前仍在随访观察中(患者及家属因个人原因, 目前未进一步行基因检测, 并拒绝先心病相关诊治)。

2 讨论

BBS(又称巴德-毕氏综合征), 由Bardet和Biedl于1920年首次报道。目前本病的发病机制尚不清楚, 相关研究证明该疾病的不同临床表现与特定基因突变相关。迄今为止, 已发现分别位于不同染色体的21个BBS基因异常可以导致BBS表型^[3], 80%BBS患者可通过基因检测明确分子诊断^[4]。但目前其诊断仍主要依靠临床表现。

该疾病有以下6个主要特征: (1)视网膜色素变性: 几乎所有的BBS患者均伴有结构或功能视网膜营养不良或典型的色素性视网膜炎^[5]。起病较早, 早期出现视力减退和夜盲, 病情进展迅速, 部分患者20岁之前就已完全失明^[6-7]。本例患者目前已有失明症状。(2)肥胖: 中心性肥胖是最常见特点之一, 72%~96%的患者均有肥胖^[8]。患儿出生时的体重可正常, 常常从婴幼儿时期开始, 体重随年龄的增长而增加。本例患者体重指数 $34.55\text{kg}/\text{m}^2$, 属于肥胖。(3)多指(趾)畸形: 多指(趾)是该疾病有价值的诊断标志之一。多趾比多指更常见。大部分表现为第五趾(指)外侧多趾(指), 对称或不对称, 单侧或双侧, 也可合并伴有短趾(指)或并趾(指)。但需注意, 即使在同一个BBS家庭中, 也并非每位患者均会出现肢体缺陷^[9]。本例患者有双足第五趾外侧分别多一足趾畸形, 且合并短趾。(4)智力发育低下: 一半以上的患儿存在智力发育迟缓, 表现为语言、行为、智力等发育水平低于同龄儿童。本例患者有学习困难、成绩差、反应迟钝。(5)性腺发育不良: 均可见于男女性患者中。在男性患者中多表现为小阴茎及小睾丸, 女性患者可有子宫、附件发育不全、第二性征延迟、

双子宫或阴道闭锁等生殖器畸形。该特征在婴幼儿时期判断比较困难, 通常到青春期才能被发现而诊断。本例患者有阴茎短小体征。(6)肾功能异常: 据报道90%以上的患者均有肾脏受累表现, 常见表现为蛋白尿和多尿, 最终导致肾衰竭而需透析或肾移植治疗。该患者虽然目前血肌酐正常, 但尿酸水平增高, 不排除可能与肾脏损伤有关。其次, BBS的次要特征包括: 斜视/白内障/散光、短趾/并趾畸形、肝脏纤维化、糖尿病、神经功能损害、颅面部先天畸形、牙齿不规则、运动发育迟缓、高血压、心血管异常、听力损害及嗅觉异常等。具有6项主要特征中的4项或3项主要特征加上2项次要特征即可以临床诊断为Bardet-Biedl综合征。结合本病例患者具备视网膜病变、肥胖症、多趾畸形、智力水平低下、性腺发育不良5个主要特征, 该疾病临床诊断成立。

据查阅BBS疾病相关文献, 目前国内外关于BBS疾病的相关报道多为儿童及青少年。而国内患者确诊该疾病的年龄明显高于国外报道, 可能与医疗水平落后以及医师对该疾病认识不足有关。因此, 需临床医师引起重视。国内报道病例大多为临床诊断病例, 基因诊断明确的病例及家系报道均较少, 故各基因型分布情况尚未可知^[10]。

Bardet-Biedl综合征目前尚无根治方法, 多针对不同个体出现不同的症状进行对症支持治疗。此病预后较差, 肾衰竭为主要死亡原因。因此, 早期诊断及对症治疗可延缓病情进展, 改善预后。

参考文献

- [1] 沈涛, 严新民, 肖春杰. 巴德-毕氏综合征研究的现状及意义[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(5): 570-572.
- [2] 陈瑶, 李娟, 王剑, 等. Bardet-Biedl综合征1例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(1): 28-32.
- [3] Heon E, Kim G, Qin S, et al. Mutations in C80RF 37 cause Bardet Biedl syndrome (BBS21) [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(11): 2283-2294.
- [4] M'hami O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of Bardet-Biedl syndrome [J]. Mol Syndromol, 2014, 5(2): 51-56.
- [5] Green J S, Parfrey P S, Harnett J D, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome [J]. N Engl J Med, 1989, 321(15): 1002-1009.
- [6] Forsythe E, Beales P L. Bardet-Biedl syndrome [J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(1): 8-13.
- [7] Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, et al. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies [J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30(4): 258-274.
- [8] Forti E, Aksanov O, Birk R I. Temporal expression pattern of Bardet-Biedl syndrome genes in adipogenesis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007(5): 1055-1062.
- [9] Beales P L, Elcioglu N, Woolf A S, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey [J]. J Med Genet, 1999(6): 437-446.
- [10] Riise R. The cause of death in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome [J]. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 1996(S219): 45-47.

(收稿日期: 2020-02-25)