DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170866

·病例报告·

以慢性肾功能衰竭为突出表现的新发致病突变非典型 Bardet-Biedl 综合征 1 例报告

申金凤，曹 艳，帅兰军，吴小川*
中南大学湘雅二医院儿童医学中心，长沙 410011

[关键词] Bardet-Biedl 综合征；肾功能衰竭；性腺发育不良
[中图分类号] R 692.5 [文献标志码] B

A novel pathogenic mutation of BBS5 in atypical Bardet-Biedl syndrome patient with prominent clinical manifestation of chronic renal failure: case report

SHEN Jin-feng, CAO Yan, SHUAI Lan-jun, WU Xiao-chuan*
Children's Medical Center, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan, China

[Key Words] Bardet-Biedl syndrome; renal failure; gonad dysplasia

1 病例资料

1.1 首次入院情况 患儿男性，11 岁，因“多饮、多尿 2 年余，乏力半月余”于 2015 年 3 月 31 日第 1 次入住我科。患儿 2013 年上半年无明显诱因出现多饮、多尿，每天饮水约 2 200 mL，尿量达 3 600 mL/d，伴乏力。于当地医院查肾功能：尿素氮 19.12 mmol/L、肌酐 440.5 μmol/L；电解质检查：钾 1.86 mmol/L；血常规：血红蛋白 76 g/L。肾脏彩超示：右肾囊肿。当地医院初步诊断为“慢性肾炎”。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体：身高 130 cm(低于 134.5 cm 两个标准差)，体质量 32 kg，体质指数(BMI)18.9 kg/m^2。发育落后，贫血面容，双眼斜视；手指短，无杵状指及多指/趾(图 1)；睾丸容积约 2 mL，阴茎短小。病理征阴性。入院后查血常规：血红蛋白 96 g/L；尿常规：尿蛋白(+)、尿糖(++)、尿隐血(++)；肾功能：尿素氮 21.06 mmol/L，肌酐 389.3 μmol/L，肌酐清除率 16.36 μmol/L(CKD 4 期)。肾脏彩超：双肾实质弥漫性病变；肾脏 MRI：双肾多发小囊肿。

肾组织活检：肾组织免疫荧光染色结果 IgA(−)、IgG(+)、IgM(+/++)、C_{1q}(++)、C_3(+)、C_4(−)、Fb(+)。病理检查结果(图 2)：(1)C_{1q} 肾病(增生硬化型)；(2)间质纤维化。电镜检查结果：肾小球中度系膜增生，肾小管坏死或萎缩，间质纤维增生。予泼尼松 1 mg/kg 口服治疗，辅以补钙、控制血压等对症治疗，并于 2015 年 4 月 19 日带药出院。出院时患儿尿素氮 25.58 mmol/L，血清肌酐 445.5 μmol/L，尿量约 2 100 mL/d。出院后规律服药 2 个月后，自行停药，予中药(具体不详)治疗，病情逐渐加重。



图 1 患儿指(A)、趾(B)表现
右手手指短小，双趾正常

1.2 再次入院情况 2016 年 1 月 28 日复查肾功能：尿素氮 48.02 mmol/L，肌酐 868 μmol/L。患儿伴发热、咳嗽，腹胀，尿少，视物模糊、斜视，偶有胸闷、心悸等不适，遂再次入住我科。入院查体：身高 131 cm(低于 134.5 cm 两个标准差)，体质量 37 kg，BMI 21.56 kg/m^2。身材矮小，双眼斜视，双眼睑轻度水肿，口腔溃疡，伸舌居中、轻微颤动，咽红，扁桃体Ⅱ°肿大，双下肺呼吸音减弱，心律齐、无杂音，腹部膨隆、移动性浊音阳性。睾丸容积约 2 mL，阴茎短小，手指短，双下肢中度水肿。入院尿常规：尿蛋白(++)，尿葡萄糖(+)；尿素氮 71.73 mmol/L，肌酐1 207.5 μmol/L(肌酐清除率 5.27 μmol/L，CKD 5

[收稿日期] 2017-10-13 [接受日期] 2018-01-09
[作者简介] 申金凤，硕士生. E-mail: 853081221@qq.com
*通信作者(Corresponding author). Tel: 0731-85296258; E-mail: xiaochuanwu@sina.com

期)；甲状旁腺激素 140.8 pmol/L。胸部 X 线：双侧中量胸腔积液，双肺膨胀不全并有渗出性病变。泌尿系彩超：双肾实质弥漫性病变，大小约 84 mm×36 mm(左)、77 mm×32 mm(右)，右肾体积偏小。心脏彩超：左房增大，直径 34 mm，二尖瓣、三尖瓣轻度反流，心包积液。

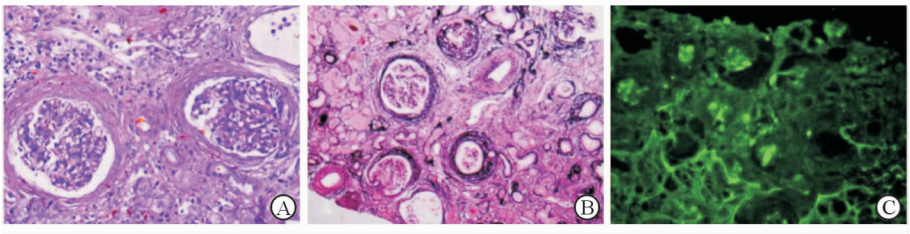


图 2　患儿肾活检组织病理学检测结果

A：右肾穿刺活检组织 PAS 染色显示，肾小球球周纤维化并肿胀，球内细胞数稍增多，肾小球系膜细胞增生，系膜基质增多，可见轻度渗出与炎性细胞浸润；B：右肾穿刺活检组织 PASM 染色，肾间质广泛纤维化；C：肾组织免疫荧光染色 C_{1q}(++). Original magnification：×400(A)，×200(B)，×100(C)

采用二代测序法对患儿遗传性肾病相关基因进行检测(金域检验)：BBS5 基因(NM_152384.2)杂合突变，突变位点为 c.409T>C。采用一代测序法验证患儿母亲的 BBS5 基因，患儿母亲在该位点未见突变，其父未行相关检查(图 3)。根据患儿男性性腺发育异常、肾脏异常 2 条主要体征及多饮/多尿 1 条次要体征，结合斜视、视物模糊、短指等表现，临床诊断为非典型 Bardet-Biedl 综合征(Bardet-Biedl syndrome，BBS)。

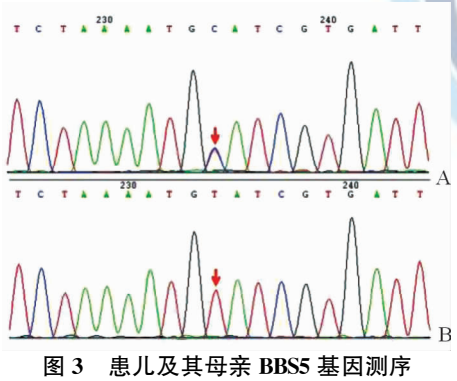


图 3　患儿及其母亲 BBS5 基因测序

A：患儿 c.409T>C 点突变；B：患儿母亲基因型为野生型

2　讨　论

BBS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病[1]，于 1920 年首次被报道[2]。该病患病率为 1/160 000～1/140 000[3]，存在显著的地区差异，如科威特贝都因人患病率为 1/13 500[4]。该病具有复杂的遗传背景，可累及多个器官，临床表现多样，包括视网膜营养不良、多指(趾)、肥胖、学习障碍、男性性腺发育异常、肾脏异常及言语障碍/迟缓、多尿/多饮(肾性)、共济失调/协调及平衡能力差、轻度痉挛(尤其是双下肢)、糖尿病、牙齿拥挤/小牙根/高腭弓、左心室增大/先天性心脏病、肝脏纤维化等[3-6]。各临床表现大多在出生后 10 年、20 年相继发生。该病由于缺乏特异性的症状及体征，且发病隐匿，极易被误诊、漏诊。

BBS 是常染色体隐性遗传性疾病，发病至少与 21 个基因突变有关，包括 BB1～20 及 NPHP1。各基因突变在 BBS 患者发病过程中的作用不尽相同，具有基因异质性，但所有的 BBS 基因均参与纤毛功能的形成。当 BBS 基因突变引起所编码的蛋白质改变时，可导致纤毛的组装过程或信号转导复合物的形成受阻，从而引起相应的疾病，提示 BBS 是一种纤毛功能缺陷疾病[5]。本研究患儿基因检测提示，BBS5 基因(NM_152384.2)杂合突变，突变位点为 c.409T>C，该基因位于 2q31.1。采用 UCSC genome 进行比对时发现，该杂合性点突变 BBS5 基因 409 位核苷酸由 T 变为 C，可能会导致编码氨基酸由酪氨酸变为组氨酸。查阅 Ensemble 数据库及 ClinVar，未发现该突变位点作为单核苷酸多态性(SNP)或致病性突变位点的报道。SIFT 预测该突变评分为 1.0，提示很可能有害。因此，本研究患儿的致病基因突变可改变蛋白质结构，考虑为新发致病突变。

早期的观点一直未将肾脏疾病作为 BBS 的观察指标。但近 20 余年国外的长期随访结果提示，长期存活 BBS 患者的肾脏异常可达 95%[6]。因此，在近 10 余年提出的 BBS 新的诊断标准中，将肾脏异常作为确诊的第 6 大主要特征，并认为肾结构和(或)功能异常是 BBS 常见的首发临床症状及主要死亡原因[3]。BBS 诊断标准包括主要特征和次要特征，主要特征包括：视网膜营养不良、多指(趾)、肥胖、学习障碍、男性性腺发育异常和肾脏异常；次

要特征包括：发育障碍/迟缓、斜视/白内障/散光、短指/并指、生长发育延迟、多尿/多饮(肾性多尿多饮)、共济失调/协调及平衡能力差、轻度痉挛(尤其指双下肢)、糖尿病、牙齿拥挤/缺牙/小牙根/高腭弓、左心室增大/先天性心脏病及肝脏纤维化。满足 4 个主要特征或满足 3 个主要特征＋2 个次要特征即可诊断为 BBS[7]。肾脏异常包括肾结构和(或)功能异常。肾脏形态结构改变最常累及肾髓质，常见囊性变和肾发育异常，也可见肾积水、马蹄肾、异位肾、输尿管畸形、肾盏杵状畸形、胎儿性分叶肾、小肾畸形、肾憩室等。肾脏功能异常多表现为肾小管间质损伤，临床表现为多饮、多尿及尿比重下降等[8]，常无血尿、蛋白尿、少尿、水肿等改变，故易被忽视、遗漏，造成早期诊断困难[9]。

根据典型的临床表现，BBS 常被分为 5 种类型。完全型：肥胖、智力低下、视力减退、多指(趾)畸形及性腺发育；不完全型：无多指(趾)畸形或性腺发育不良；顿挫型：只有 1、2 项表现或几项不明显的变化；不典型型：无视网膜色素变性，可有眼部其他症状；广泛型：除完全型的 5 项表现外，还有其他先天异常或遗传性疾病[10-11]。在部分研究中，除了观察到上述典型的临床表现外，尚有多种不典型表现。Halac 等[12]通过对 Sainte-Justine 医院诊断的 15 例 BBS 患者的研究发现，15 例患者中有 3 例伴有自身免疫性疾病，其中 1 例伴有特发性风湿性关节炎，1 例伴有 1 型糖尿病、桥本甲状腺炎和银屑病，1 例伴有克罗恩病、原发性硬化型胆管炎及桥本甲状腺炎。这提示 BBS 患者可伴发慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病，临床在对 BBS 患者的随访过程中应予以注意。Tica 等[13]在 1 例 22 岁女性 BBS 患者中甚至发现卵巢畸胎瘤。

综上所述，BBS 较为罕见，临床表现多样，肾脏受累近年来逐渐受到重视。该例患者无特殊家族史，家族无近亲结婚史，初次起病主要表现为多尿、多饮，但未予重视，后病情进行性加重，逐渐出现肾衰竭，辗转多家医院未查出原发病，大多数医院仅关注患儿肾衰竭的诊治，未进行原发病的筛查。随着病情进展，患儿逐渐出现多系统受累表现，包括斜视、性腺发育异常等，提示遗传性疾病可能性大。遂完善遗传性肾病相关基因检测，提示 BBS5 基因突变，诊断为 BBS。因此，对于肾衰竭患者，寻找肾衰竭的原发病，若有多系统受累，提示遗传性疾病 BBS 可能，条件允许者应尽早完善相关基因检测，早期诊断、早期干预，以改善预后。

参考文献

[1] SUSPITSIN E N, IMYANITOV E N. Bardet-Biedl syndrome[J]. Mol Syndromol, 2016,7(2):62-71.

[2] 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.

[3] SOWJANYA B, SREENIVASULU U, NAIDU J N, et al. End stage renal disease, differential diagnosis, a rare genetic disorder: bardet-biedl syndrome: case report and review[J]. Indian J Clin Biochem,2011, 26 (2): 214-216.

[4] FORSYTHE E,BEALES P L. Bardet-Biedl syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2013,21 (1): 8-13.

[5] 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):570-573.

[6] 沈 明,林 燕,庞 宁. Bardet-Biedl 综合征的研究进展[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12): 764-766.

[7] 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,1999,36(6):437-446.

[8] 徐 峰,曾彩虹. 家族性遗传性间质性肾炎[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18(2):167-172.

[9] KUTE V B,VANIKAR A V,GUMBER M R,et al. Bardet-Biedl syndrome: a rare cause of chronic kidney disease[J]. Indian J Clin Bioehem, 2013, 28(2): 201-205.

[10] WARBURG M, RIISE R. Bardet-Biedl and Cohen syndromes: differential diagnostic criteria[J]. J Med Genet, 2000,37(12):E46.

[11] 陈克春, 杨 洋,廖世煌,等. 不典型家族性 Bardet-Biedl 综合征报道[J]. 中国实用眼科杂志, 2007,25(10): 1153.

[12] HALAC U, HERZOG D. Bardet-Biedl syndrome, Crohn disease, primary sclerosing cholangitis, and autoantibody positive thyroiditis: a case report and a review of a cohort of BBS patients[J]. Case Rep Med, 2012,2012:209827.

[13] TICA I, TICA O S, NICOARĂ A D, et al. Ovarian teratomas in a patient with Bardet-Biedl syndrome, a rare association[J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(4): 1403-1408.

[本文编辑] 姬静芳，晓 路