

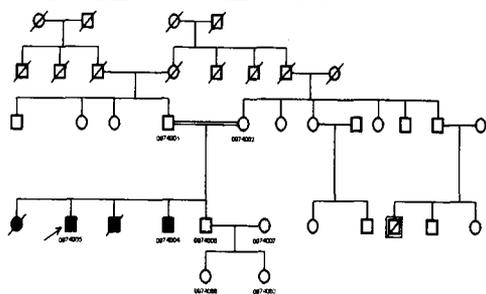
· 病例报告 ·

不典型家族性 Bardet-Biedl 综合征报道

陈克春 杨洋 廖世煌 胡建斌 陈斌 林婴 杨正林

Bardet-Biedl 综合征 (BBS) 是一种少见的先天性遗传性疾病, 一家同胞五人中四人发病更为罕见, 现报道如下:

患者父母均正常, 为表兄妹近亲婚配, 生育 4 儿 1 女。只有一个儿子完全正常, 并生育 2 女。



例 1 (先证者) 林× 男 37 岁 汉族, 手足均为多指畸形, 弱视伴夜间视物不清, 斜视且眼睑下垂, 反应迟钝, 有轻-中度学习障碍。体重 63 公斤, 身高 1.60, 体重指数 (BMI) 24.60; 双眼上睑下垂, 双眼球向上、内、外运动受限, 下斜视, 双眼晶体皮质部分浑浊, 眼底视乳头边界清楚, 黄斑圆形, 脉络膜萎缩, 一侧睾丸小, 发育不完全; 指趾粗短, 双侧六指截除术后, 双下肢六趾。眼底造影所见: 双眼豹纹状眼底, 视乳头颞侧近视弧形斑明显, 双眼黄斑区均可见约 2PD 大小的圆形脉络膜萎缩斑, 脉络膜大血管暴露, 视网膜血管形态及充盈时间正常, 右眼黄斑区可见 1PD 大小、左眼黄斑区可见约 2PD 大小的边界清晰的窗样荧光。B 超: 双肾形态正常, 肝胆胰脾正常。实验室检查: ①随机尿蛋白 ± +, 镜下可见 0-3/LP 颗粒管型, 0-1 RBC/HP。②生化检查: 血脂, 肝肾功血糖正常, CHO 5.55 mmol/L, TG 12.66 mmol/L ↑, ApoA 0.79 g/L ↓, ApoB 0.32 g/L ↓, LDL-C 2.75 mmol/L, HDL-C 0.66 mmol/L ↓。③用荧光标记的微卫星标记 (STR 遗传标记物) 对所有已知 9 个 BBS 位点进行基因型分析和遗传连锁分析, 患者在 BBS7 上完全连锁。

例 2 (林×的三弟) 32 岁 轻度肥胖, 斜视、弱视伴夜盲, 手足均为多指畸形, 智力轻度低下, 生殖器短小, 患者在 BBS7 上完全连锁。

例 3、4 (林×的姐姐和二弟) 均为多指畸形, 都在 1 岁左右夭折。

患者的父母和另外的四弟体检正常。对该家系进行基因型分析和遗传连锁分析发现, 该家系的患者在 BBS7 上完全连锁, 父母为突变基因的携带者, 林某的三弟完全正常。结合临床症状, 诊断为不典型 BBS 综合征。

讨论 1866 年, Laurence 和 Moon 描述了一个有视网

膜色素变性、性腺发育低下、低智和痉挛性截瘫的疾病。60 年后, Bardet 和 Biedl 分别描述了类似的综合征, 只是多了多指(趾)和肥胖征状。根据临床表现, BBS 分为五种类型: ①完全型: 肥胖、智力低下、视力减退、多指(趾)畸形及性腺发育不良五项表现; ②不完全型: 无多指(趾)畸形或性腺发育不良; ③顿挫型: 只有一、二项表现或几项不明显的变化; ④不典型型: 无视网膜色素变性, 可有眼部的其他症状; ⑤广泛型: 除完全型的五项表现外, 还有其他先天异常或遗传性疾病^[1, 2]。该家系患者无视网膜色素变性, 但眼部有黄斑变性、斜视等病理变化, 诊断为不典型 BBS。

目前已定位并已克隆的 BBS 基因有 12 个, 包括 11q13.2 的 BBS1, 16q12.2 的 BBS2, 3q11.2 BBS3, 15q24.1 BBS4, 2q31.1 BBS5, 20p12.2 BBS6, 4q27 BBS7, 14q32.11 BBS8(TTC8), 7p14 BBS9, 12q 的 BBS10, 9q33.1 的 BBS11, 4q27 的 BBS12^[3-6]。其中以 BBS1 最常见, 约有 44% 的患者与 11q13.2 BBS1 连锁, 其次为 16q12.2 BBS2, 约为 20% 左右。4q27 BBS7 基因由 Badano 在 2003 年发现, 并在 4 个阿拉伯 BBS 家系中找到致病突变, 目前尚未在其他民族中发现致病突变。经过基因型和纯合子遗传连锁分析, 发现本文家族的疾病基因连锁在 BBS7 位点, 且该家族为一家同胞 5 人中 4 人为非典型 BBS 综合征, 更为罕见。该家系为我国 BBS 的基因型研究提供了一个新的内容。

参考文献

- Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The cardinal manifestations at Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *New Eng J Med* 1989;321:1002-1009
- Warburg, M, Riise, R, Beales, P, et al. Bardet-Biedl and Cohen syndrome: differential diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2000;37:46
- Nishimura, DY, Swiderski, RE, Searby, CC, et al. RG, Stone, EM, Sheffield, VC. Comparative genome and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet* 2005;77:1021-1033
- Stoetzel, C.; Laurier, V.; Davis, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nature Genet*. 38: 521-524, 2006. Note; Erratum: *Nature Genet*. 38: 727 only, 2006
- Chiang, A. P.; Beck, J. S.; Yen, H.-J., et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc. Nat. Acad. Sci*. 103: 6287-6292, 2006.
- Stoetzel, C.; Muller, J.; Laurier, V.; Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 80: 1-11, 2007.

(收稿时间 2007-05)

作者单位: 635300 邻水, 邻水县人民医院眼科 (陈克春), 610072 四川省科学院-四川省人民医院检验科(杨洋 杨正林); 四川省科学院-四川省人民医院检验科眼科 (廖世煌 胡建斌); 通讯作者: 杨洋, E-mail: yangcjj@yahoo.com.cn