

医学角度

一份最新德语版有关巴比二氏综合症 (Bardet-Biedl-Syndrome) 的小册子可以在联系人克勒曼·弗兰齐丝卡女士 (Franziska Kellermann) 或在“视网膜之家” (Pro Retina) 办事处获取。这份小册子内容包括:

- 一、医学角度
- 二、教育学及心理学角度
- 三、经验与体会

第一章您可以在此阅读。点击相关目录连结您将立即到达其章节。

目录

引言

- 1 医学角度
 - 1.1 回顾历史
 - 1.2 诊断标准
 - 1.2.1 视网膜色素变性 (Retinitis pigmentosa)
 - 1.2.2 肥胖
 - 1.2.3 多指 / 趾
 - 1.2.4 精神阻滞
 - 1.2.5 生殖器官发育不良
 - 1.2.6 肾病
 - 1.3 遗传和机率
 - 1.4 有区别诊断
 - 1.5 治疗方法

引言

由医生劳伦斯 (Laurence) 和莫欧 (Moon) 以及后来的巴尔德 (Bardet) 和比德尔 (Biedl) 所描述的病征是一种以视网膜色素变性 (Retinitis pigmentosa: RP) 为主要特征并伴有其他症状的综合症。与视网膜色素变性相关的综合症能以不同的组合及不同的程度出现, 所以其确切的诊断往往相当困难。以下小册子就是因此原因作为给患者及其家长的第一信息而编辑的。

1 医学角度

1.1 回顾历史

英国眼科医生劳伦斯和莫欧 1866 年描述一种在某一家四口均被诊断患有的视网膜色素变性病征 (RP, 也被称为 Retinophthia pigmentosa)。在患者身上还发现伴有截瘫 (胳膊或腿痉挛性瘫痪)、生殖器官发育不良及精神障碍。1920 年 法国医生巴尔德描述了一种由视网膜色素变性、多指/趾、肥胖症及生殖器官发育不良组成的病征。除此

之外布拉格病理学家比德尔还补充了轻度痴呆。1925年索利斯·柯恩 (Solis-Cohen) 和魏斯 (Weiss) 总结了到那时为止已公开的病例。从此这类病被称之为劳莫巴比四氏综合症 (Laurence-Moon-Bardet-Biedl-syndrom)。其间，医学文献强调指出，劳伦斯和莫欧所描述的病例为一种罕见的特殊形式，只有在个别病例中与巴比二氏综合症重叠出现。但是，最新研究表明，巴比二氏综合症与劳莫二氏综合症 (Laurence-Moon-Syndrom) 经常重叠出现。

1.2 诊断标准

巴比二氏综合症是一种涉及？间脑？和眼背景的衰退 (diencephaloretinal)，表现于六种很少同时出现的主要症状。至少要有四种主要症状或三种主要和两种次要症状，才考虑临床诊断为巴比二氏综合症 (BBS)。

主要症状为：

- 视网膜色素变性 (RP)
- 肥胖 (病态性超重)
- 多指 / 多趾 (多手指和/或多脚趾)
- 成长及举止迟缓
- 生殖器官发育不良
- 肾病

在医学文献提及到的其他较少发生的、所以被称为次要症状为：

- 语言迟缓，语言缺陷
- 个子过高，身体过壮，个子过小
- 严重 (proprediente) 内耳重听，耳聋
- 先天性脊柱裂缝 (Spina bifida)
- 肋骨及椎骨畸形
- 脊柱弯曲 (Kyphoskolise)
- 牙齿位子异常
- 先天性牙齿缺少 (Hypodontie)
- 肝肿大，肝功能障碍，纤维肝 (Leberfibrose)
- 心脏畸形
- 尿路及生殖器畸形 (Urogenitaldysplasien)
- 肛门缺少 (Analatresie)
- 先天性、神经性大肠营养供给缺乏及排便障碍 (Morbus Hirschsprung oder Megacolon congenitum)
- 发炎性小肠和/或大肠疾病 (Morbus Crohn)
- 行动协调紊乱 (Ataxie)
- 糖尿病 (Diabetes mellitus)
- 缺少嗅觉 (Anosmie)
- 哮喘 (Asthma)
- 色素沉着胎痣 (Pigmentnaevi)

1.2.1 视网膜色素变性

患有此类眼病，通常首先表现于在幼儿园或者在小学期间迅速加重的视力紊乱并以不同的形式可以被人们发现：根据衰退是以伴有视网膜色素变性典型过程的视锥细胞 (Stäbchen-Zapfen-Form) 的形式，还是在视网膜中心以盲点开始（偶尔也称之为“逆向视网膜色素变性”），其主要症状为日益加剧的视野缩小直至“管状视野”或者是一种早期易于发现的视野中心受限。这也决定了视力减退的严重程度。耀眼的敏感度增加，对不断变化的光线情况的适应越来越难。除此以外，还有夜间视力问题直至夜盲。这些就是主要涉及视网膜的典型视网膜病变症状。而主要涉及视锥细胞的萎缩是以一种色彩分辨的干扰以及视敏度的早期恶化（剩余视力将降至于大约百分之十）为主。

另外，还常常伴有斜视 (Strabismus) 及眼球震颤 (Nystagmus)。二十岁左右百分之七十三的患者只有很微弱的视力，至三十岁，百分之八十完全失明。

作为眼球前面部分最典型的眼科检查结果人们会发现近视 (Myopie)、角膜弯曲 (散光 Astigmatismus 或 Stabsichtigkeit) 及眼睛晶状体的混浊 (白内障; Grauer Star 或 Katarakt)。而眼底检查结果取决于哪一个感光细胞类型首先被干扰 (视干细胞还是视锥细胞)。如果首先更多涉及到的是视干细胞，如典型的视网膜色素变性，人们首先发现的是视网膜中间边缘区域的变化：色素上皮层的萎缩、堆积 (所谓骨细胞)、视神经乳头退化 (无血色) 及视网膜血管变窄。如果首先涉及到是视锥细胞，那么首当其冲的是视网膜中部的变化：其中有色素移动 (Pigmentverschiebung) 及视网膜表面的异常光线反射。在视网膜电流图 (Ganzfeld-Elektroretinogramm: ERG) 的刺激反应同样取决于首先涉及到的感光细胞类型的种类，病症晚期不仅在视网膜 (skotopisch) 相关的、而且在网膜锥体 (photopisch) 相关的视网膜电流图都可以测量到其影响或者根本找不到反应 (“消失”)。

1.2.2 肥胖

超量的脂肪组织在体内的累积被称为肥胖 (Adipositas)。世界卫生组织 (World Health Organisation: WHO) 确定了肥胖的分类，今天通常以体重身高指数 (Body-Mass-Index: BMI) 为准，即将体重 (公斤为单位) 除以身高 (米为单位) 的平方作为指数。据此，体重身高指数间于 18,5 和 24,9 公斤/平方米为正常体重，在 25 与 29,9 公斤/平方米之间为超重，一度肥胖在 30 与 34,9 公斤/平方米之间，二度肥胖在 35 与 39,9 公斤/平方米之间，三度肥胖在 40 公斤/平方米以上。与病态肥胖相对应的是三度肥胖。因为儿童和青少年在其成长过程中的身体比例不断变化，所以对他们有特定的极限值 (BMI-Perzentilen)。

据报道，巴比二氏综合症患者绝大多数伴有一种躯体肥胖 (Stammadipositas)。脂肪膜集中出现在腹部、臀部、胸部、上臂及大腿。肥胖以相当不同的鲜明形式出现在几乎所有巴比二氏综合症患者身上。大多数在其婴儿时期已经感觉到了，也有的稍后才会有明显的体重增加。少数巴比二氏综合症患者可以通过少热量的饮食及运动达到正常体重，但这要求这些为数不多的患者具有持之以恒坚持下去的韧性，所以，他们中的部分正常体重往往局限于一定的时间内。



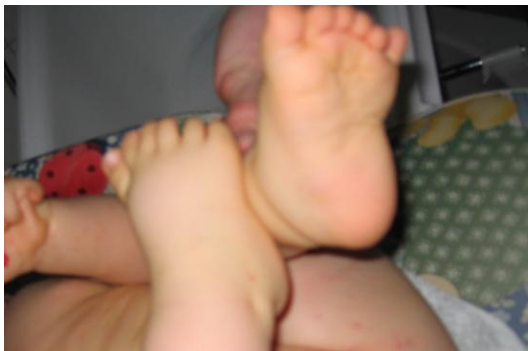
在此，通过一个四个月大的男婴的例子说明脂肪在身体上的分布。脂肪主要集中在躯体部位，即躯干和腿部，尤其是大腿相对很胖。

1.2.3 多指 / 多趾

这个显眼的症状是巴比二氏综合症的重要提示。但往往因为发育不充分的多指 / 趾绝大多数在其婴儿期间已被纠正并被遗忘而使诊断难度增加。通过 X-射线照相可以得到更多的提示。多指 / 趾的形式是相当不定的，譬如有发育不充分指/趾附（一个多余的只是部分成形的手指或者脚趾）、单边六指/趾（完全成形的第六指/趾）或者双边六指/趾。并指/趾（粘连在一起的手指或脚趾）或者短指/趾（奇短的单个或多个手指或脚趾）也是巴比二氏综合症的一个提示。上述四种形式同时出现是极为罕见的。多指/趾可在小孩年幼时手术纠正。



在此，你看到的是一个一岁的小孩多指/趾的病例。在左手小拇指外侧有一个毫无功能的指疣。



在双脚的外侧小脚趾旁各有一个多余的小脚趾。小脚趾的跖骨在前部区域有一个 Y-字形的分叉并形成了两个小脚趾。



在此，你看到的是另外一个大约一岁的孩子多指/趾的病例。这位小孩在右手小拇指旁有一个没有完全成形的手指。

1.2.4 成长及举止迟缓

巴比二氏综合症常常伴有轻微至中度精神成长迟缓。只有少数患者患有严重精神成长迟缓，智商发育正常者大约占三分之一。

成长迟缓在婴儿期间已有显现；比常人晚到达不同的成长阶段，如行走、说话等。童年期间最为频发的举止异常是恐慌，成年后反复出现的心身病症往往也与此相关。此外，自闭及强迫行为的形成也常有记录。熟悉了的行为过程会被优先采用而变化的要求往往被拒绝。较低的挫折阈值及不稳定的情绪（情绪波动）是众所周知的。成年期间偶尔会发展至抑郁症。总括起来，所述的病症在不同患者有不同的显现，既有缺少行为动力也有多动症的病例报道。上述举止异常究竟是因为疾病的基因原因（第一性的纤毛缺陷）造成，或者是由于童年期间身体症状如超重及视力下降而形成的，还未有定论。

令人惊讶的是也有报道少数患有巴比二氏综合症的孩子在部分领域具有特长，如特异的数学能力及极强的长时间记忆力，这些也展现了这一综合症的复杂画面。进一步的研究努力将会对了解病因做出贡献，并帮助患儿的父母，在孩子成长时加强其相应的能力。

1.2.5 生殖器官发育不良

巴比二氏综合症患者常常伴有奇异的内外生殖器（如阴茎过小）。此外可能的变异是腹部睾丸或者腹股沟睾丸、Hyposadie（尿道口不在阴茎前部，而是在其上部或者下部），包皮狭紧、尿道狭窄及尿道皮瓣后翻 (Hintere Harnröhrenklappen)。有研究表明 31% 患有巴比二氏综合症的男孩，其青春期推后。在女性巴比二氏综合症患者中有记录不畅通的阴道 (Vaginalatresien)、内阴唇过小及尿道口缺失。不少女性巴比二氏综合症患者的月经周期不规则。但也有报道女性巴比二氏综合症患者分娩有健康小孩。

1.2.6 肾病

巴比二氏综合症常常伴有肾变异。能否确诊取决于对患者检查的程度如何，尤其是通过超声波对肾及输尿管的检查。1999 年的一项研究表明经彻底检查过的巴比二氏综合症患者中 52% 发现有肾异常。2005 年的一项研究中甚至在所有经过超声波检查的巴比二氏综合症患者中发现有肾异常。肾异常是多种多样的，其相应的临床意义也各不相同。肾囊肿、肾盂形变、肾盂扩大及疤痕等均有发现。也有单边的发育不全发生；一侧的肾缺少，也就是说患者只有单一的肾。如果肾的形状和内部结构变异，人们称之为肾异型 (Nierendysplasie)。根据变异的严重程度，肾功能可能完全失去。巴比二氏综合症患者也可能患有尿道回流 (vesiko-ureteralen Reflux)。这意味着，膀胱排空时尿液会从膀胱通过输尿管受压回流至肾脏，因此，尿路感染的危险会因为细菌传播而增加。在严重的情况下会出现回流肾病 (Refluxnephropathie)，这是一种永久性的肾损伤。

在某些情况下，肾被分成若干小瓣 (Lobuli)。这类小瓣出现在未出生的小孩内，通常在出生前消失，这并不意味是疾病。此外，巴比二氏综合症患者较其他人更多患有膀胱排空障碍。明显的症状是膀胱壁会变厚，甚至是肾功能受损。

上述巴比二氏综合症患者患有的肾变异可能如此严重，以至于肾脏在一定年龄以后不能提供足够的功能。许多身体的功能都会受到影响（血液净化，水和电解质平衡，血液的形成，生长）。在特别严重的情况下，巴比二氏综合症患者需要透析（替代肾脏方法）和接下去的肾脏移植。

1.3 遗传和机率

巴比二氏综合症的遗传为常染色体隐性 (autosomal-rezessiv) 遗传，即一个巴比二氏综合症基因 (Bardet-Biedl-Syndrom-Gens) 的双份复制（等位基因）必须有一个突变（更改）。患者父母均各有一个相关基因的标准等位基因和一个相关基因的变异等位

基因，因此身体健康。只有当父母双方都遗传相关基因的变异等位基因给其子女，这种疾病就会出现。在某些情况下，巴比二氏综合症也具有三相 (triallelisch) 等位基因遗传的特点。对此，一个巴比二氏综合症基因的两个等位基因和另外一个巴比二氏综合症基因的等位基因必须均被改变，才会引起疾病。根据到目前（2008）为止的研究结果巴比二氏综合症基于至少 14 种基因变化：

BBS1/BBS2L2 (11q13.2),	BBS2 (16q12.2),	BBS3/ARL6 (3q11.2),
BBS4 (15q24.1),	BBS5 (2q31.1),	BBS6/MKKS (20p12.2),
BBS7/BBS2L1 (4q27),	BBS8/TTC8 (14q32.11),	BBS9/PTHB1 (7p14.3),
BBS10/C12ORF58(12q),	BBS11/TRIM32 (9q32),	BBS12/FLJ35630 (4q27),
BBS13/MKS1 (17q23),	BBS14/CEP290/NPHP6 (12q21.3)。	

而巴比二氏综合症各个单一症状显现的类型和严重程度也取决于疾病是由哪一种遗传变异在患者其独特条件下引起的。

有关发病频率（Prävalenz）的文献记录因不同的文献作者和人种的不同而有差异。在欧洲巴比二氏综合症的发病率，瑞士为 1 比 160 000、挪威为 1 比 128 000、丹麦为 1 比 59 000。德国的数字不详。

1.4 有区别诊断

巴比二氏综合症必须明确与视网膜色素变性的下列其他症状区分开来：

亚瑟氏综合症（Usher-Syndrom）：视网膜色素变性和先天性内耳重听。

雷弗索姆氏综合症（Refsum-Syndrom）：非典型视网膜色素变性，运动协调障碍，多发性神经病（Polyneuropathie）（多根神经或除大脑以外所有神经的疾病），内耳重听，味觉和嗅觉的损害，皮肤问题。

巴-科综合症（Bassen-Kornzweig-Syndrom）：非典型视网膜色素变性，血清中缺乏某些脂蛋白（极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)），血浆维生素 A 含量的减少，皮脂腺病（Steatorrhoe, Fettstuhl），严重运动协调障碍及智力迟钝。

眼-肾综合症（Senior-Loken-Syndrom）：RP mit familiärer juveniler Nephronophthise（耗尽肾器官管状系统的疾病），导致囊状形的、最终引起肾功能衰竭的肾变异。

阿氏综合症（Alström-Syndrom）：视网膜色素变性，肥胖，糖尿病，听力损失，肾功能不全，心肌疾病，部分皮肤变暗，侏儒症，脊柱侧凸，甲状腺功能为甲低。

麦库西克-考夫曼综合症（McKusick-Kaufmann-Syndrom）：多指/趾，子宫阴道积水（Hydrometrocolpos）（子宫分泌物梗阻），先天性心脏畸形，BBS6-基因里的突变 = MKKS-基因。

卡恩斯-莎氏综合症（Kearns-Sayre-Syndrom）：视网膜色素变性，心脏刺激传导紊乱，外部眼睛肌肉严重瘫痪

1.5 治疗方法

对巴比二氏综合症对症下药的治疗方法现在还没有。令人讨厌的光敏感可以通过特殊的滤光镜缓解，多指/趾可以通过手术纠正，生殖器官发育不良有可能通过增加荷尔蒙得以改善。重要的是对伴随这一综合症其他可能出现的疾病的医疗监测：定期

检查肾功能（儿童每半年、成人每年一次）及血压，肥胖症者进行营养咨询，语言矫正法治疗。

（译者的话：由于译者并非从医人员，也许部分译文不够专业，还请见谅。欢迎提供更为专业的修改意见。）