

- [12] 李海燕,郭琳,杨文,等.微切口无黏弹剂有晶体眼后房型人工晶状体植入术治疗高度近视[J].眼科新进展,2019,39(6):544-548.
- [13] 陈露,吴小影,文丹,等.SMILE矫正高度近视的临床疗效及角膜后表面高度改变[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2019,21(10):776-782.
- [14] HECHT I,ACHIRON A,BENHAIM L,et al.Refractive surgery in the late adulthood and adolescent age groups[J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2019,257(9):2057-2063.
- [15] 张静,朱浩斌,周激波.后房型有晶体眼 ICL 植入术和飞秒 LASIK 矫正高度近视的视觉质量对比研究[J].中国激光医学杂志,2018,27(2):137-138.
- [16] 李康寓,张凌子,宋小翠,等.SMILE 和 ICL 矫正中低度近视术后角膜前后表面和总角膜高阶像差的变化[J].国际眼科杂志,2018,18(12):2289-2292.
- [17] 马春霞,李文静,蔡岩,等.有晶体眼后房型人工晶状体植入与 FS-LASIK 术后视觉质量分析[J].国际眼科杂志,2019,19(8):1305-1308.
- [18] 李丽,张青蔚,李靖.有晶体眼后房型人工晶体植入与飞秒激光小切口角膜基质透镜切除术矫正高度近视效果和并发症比较[J].现代仪器与医疗,2018,24(5):88-89,98.
- [19] 吴雅颖.比较 ICLV4c 植入术和 SMILE 术后高阶像差的变化[D].杭州:浙江大学,2016.
- [20] 杜玉芹,周春阳,周跃华,等.智能脉冲技术的 TransPRK 与 SMILE 矫正近视的疗效比较[J].中华实验眼科杂志,2020,38(6):489-493.
- [21] 薛艳珍,周奇志.有晶体眼后房型人工晶状体植入术后 UBM 与前节 OCT 测量拱高一致性比较[J].中华实验眼科杂志,2019,37(4):287-291.
- [22] 吴宁玲,高君,庄曾渊,等.养血补肾方对高度近视血流动力学的影响[J].中国中医眼科杂志,2018,28(4):236-239.
- [23] SUWAN Y,FARD MA,GEYMANL S,et al.Association of myopia with peripapillary perfused capillary density in patients with glaucoma: an optical coherence tomography angiography study [J].JAMA Ophthalmol,2018,136(5):507-513.

(收稿日期:2020-09-18,修回日期:2020-10-23)

引用本文:师丛,闫小莉,叶新华.以甲状旁腺功能减退为表型的 DiGeorge 综合征 1 例及文献复习[J].安徽医药,2022,26(8):1607-1610.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.028.

◇临床医学◇



以甲状旁腺功能减退为表型的 DiGeorge 综合征 1 例及文献复习

师丛¹,闫小莉²,叶新华²

作者单位:¹兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;

²兰州大学第一医院儿内科,甘肃 兰州 730030

通信作者:叶新华,女,主任医师,硕士生导师,研究方向儿童保健,Email:ye_xinhua@126.com

摘要: 目的 探索 22q11.2 微缺失综合征的临床表型及治疗经验。方法 总结兰州大学第一医院儿内科 2020 年 6 月收治的 1 例以甲状旁腺功能减退为表型的 DiGeorge 综合征的诊治过程,并复习总结国内外相关病例的诊疗过程。结果 患儿主诉间断可疑抽搐 10 余天。入院完善相关检查以及基因检测后,诊断为 DiGeorge 综合征伴甲状旁腺功能减退、继发性癫痫;经给予钙剂、骨化三醇及左乙拉西坦等对症治疗,患儿病情好转后出院,院外随访半年内患儿无抽搐发作。结论 补钙是目前治疗以甲状旁腺功能减退为表型的 DiGeorge 综合征的关键措施。

关键词: DiGeorge 综合征; 甲状旁腺功能低下; 22q11.2 微缺失综合征

A case of DiGeorge syndrome with hypoparathyroidism as a phenotype and review of literature

SHI Cong¹,YAN Xiaoli²,YE Xinhua²

Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China;

²Department of Pediatric Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical phenotype and treatment experience of 22q11.2 microdeletion syndrome.**Methods** The diagnosis and treatment process of a case of DiGeorge syndrome with hypoparathyroidism as phenotype admitted to the Department of Pediatrics, the First Hospital of Lanzhou University in June 2020 were summarized, and literature regarding the diagnosis and treatment process of related cases at home and abroad were reviewed.**Results** The child complained of intermittent suspicious convulsions

for more than 10 days. After completion of relevant examinations and genetic tests, she was diagnosed as DiGeorge syndrome with hypoparathyroidism and secondary epilepsy. After receiving symptomatic treatment such as calcium, calcitriol and levetiracetam, the patient was discharged after improvement of condition. During the six-month out-of-hospital follow-up, the child did not have convulsions. **Conclusion** Calcium supplementation is the key measure for the treatment of DiGeorge syndrome with hypoparathyroidism.

Key words: DiGeorge syndrome; Hypothyroidism; 22Q11.2 Microdeletion syndrome

DiGeorge综合征(DGS)于1968年首次描述为原发性免疫缺陷,是由于22q11.2的微缺失造成胚胎发育过程中第三和第四咽囊发育异常所致。其临床特征主要包括胸腺缺失或发育不良、心脏异常、低钙血症和甲状旁腺发育不全^[1],现报告1例以甲状旁腺功能减退为表型的DiGeorge综合征。

1 病例资料

1.1 病例概况 患儿男,10岁,2020年6月主因“间断可疑抽搐10余天”就诊于兰州大学第一医院儿科。患儿于2016年7月确诊“甲状旁腺功能减退症”后规律口服“骨化三醇及钙剂”治疗3年余,半年前自行停药。于2020年6月因“活动”后再次出现可疑抽搐,表现为双眼紧闭、双上肢抖动,无口吐白沫、牙关紧闭、四肢强直,小便失禁2次,每次持续约2 min后自行缓解,平时无手足麻木、抽搐。为进一步诊治收住我科病房。自发病以来,神志清、精神尚可,无咳嗽、鼻塞、流涕,无呕吐、腹痛、腹泻等不适,饮食、睡眠可,大小便正常。

1.2 既往史 2016年7月(6岁)因突发抽搐:表现为意识不清、双手抖动、双目紧闭,无口吐白沫、大小便失禁、舌咬伤,约1 min后自行缓解,就诊我院,查钙 1.39 mmol/L(参考值 2.13~2.70 mmol/L),磷 1.49 mmol/L(参考值 0.81~1.45 mmol/L),甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) 11.0 ng/L(参考值 16~87 ng/L),甲状腺超声示:甲状腺双侧叶多发低回声结节(TI-RADS II级)(内部回声欠均匀,双侧叶内可见1数个大小不等的低回声区,边界清,形态规则,其中左侧叶较大一约2 mm×1 mm,右侧叶较大一约2 mm×1 mm)。头颅MRI提示脑实质未见异常。考虑“甲状旁腺功能减退症”,病情好转出院,院外规律口服骨化三醇及钙剂3年余。2018年我院行腹股沟斜疝修补术史。

1.3 生长发育史 患儿足月顺产,母孕期体健,无特殊药物用药史,出生体重、身长不详,智能发育较正常同龄儿童落后。

1.4 体格检查 发育尚可,智能落后,神志清,精神可,长脸等轻微特殊面容,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。小阴茎畸形,神经反射未见明显异常,无鸡胸、漏斗胸及串珠胸、O型腿及X型腿等。

1.5 辅助检查 血磷 3.07 mmol/L(参考值:0.81~

1.45 mmol/L),血钙 1.27 mmol/L(参考值:2.13~2.70 mmol/L);24 h尿磷 13.5 mmol/24 h(参考值:23~48 mmol/24 h),24 h尿钙 0.2 mmol/24 h(参考值:2.5~7.5 mmol/L);25羟维生素D测定 9.488 μg/L;甲状旁腺激素i PTH 9.57 ng/L(参考值:16~87 ng/L);心电图示:(1)窦性心动过速;(2)电轴不偏;(3)大致正常心电图。4 h视频脑电图示:异常儿童脑电图:睡眠期中央区、顶区、枕区、颞区为主少量中-高波幅棘波、棘慢波发放,右侧显著。背景中额极、前额区及前颞区存在大量快波。甲状腺B超(含颈部、锁骨上区淋巴结)示:(1)甲状腺弥漫性病变;(2)双侧颈部多发肿大淋巴结;(3)双侧锁骨上区未探及淋巴结(多次甲状腺超声均提示甲状旁腺未探及)。泌尿系统超声示:双肾、膀胱显示部分未见明显异常。头颅CT平扫示:(1)双侧额顶枕叶皮层下、基底节区、右侧侧脑室旁多发钙化灶;(2)双侧筛窦、上颌窦炎症。头颅MR+MRA+MRV示:(1)脑实质MR平扫及DWI未见明显异常;(2)脑血管MRA、MRV未见明显异常;(3)双侧上颌窦炎、筛窦炎。肌电图:未见肯定神经源性或肌源性损害。

1.6 基因检查 结合该患儿有低钙抽搐、甲状旁腺功能减退、智力发育异常、腹股沟疝气及小阴茎畸形等多系统异常,建议行基因检测。经患儿近亲属知情同意后,于2020年6月16日委托上海捷易生物科技有限公司,长沙捷易健康医学检验实验室进行检测,抽取患儿静脉血2 mL,置于EDTA抗凝管混匀后提取外周血行临床全外显子检测项目,检测区域为:人类基因组中约21 000个基因的外显子区域及外显子两侧翼20 bp区域。通过对该患儿的全外显子测序数据进行拷贝数变异(CNV)预测,提示与患儿临床表现型相关的罕见致病性CNV:染色体22q11.2(chr22:18893857-20367790)位置共计1.47 Mb的拷贝数杂合缺失;此拷贝数缺失为致病性拷贝数变异,涉及基因为CDC45/COMT/DGCR2/DGCR6/DGCR8/GP1BB/HIRA/TBX1/TNAGO2/PRODH/SLC25A1/SEPTIN5/UFDIL等,主要与22q11.2微缺失相关。

1.7 诊断方面 DiGeorge综合征伴甲状旁腺功能减退、继发性癫痫。

1.8 治疗方面 根据患儿头颅CT、脑电图及临床

表现诊断为继发性癫痫,给予左乙拉西坦抗癫痫,根据患儿实验室检查结果,予以输注葡萄糖酸钙及口服骨化三醇等治疗后,5 d后复查离子钙 1.53 mmol/L,患儿再无抽搐发作,病情好转后出院,院外继续口服药物治疗,随访半年,家属诉患儿院外病情稳定,无抽搐发作,我院门诊复查离子钙波动于 1.54 ~ 2.19 mmol/L。目前定期我科门诊随访。

2 结果

以“22q11.2 微缺失综合征”和“低钙血症”及“22q11.2 deletion syndrome”和“hypocalcemia”为检索词,分别检索中国知网和 Pubmed 数据库(建库至 2021 年 5 月),检索到可获得的中文文献 5 篇,英文全文文献共 299 篇,其中国内有 8 例以低钙血症表现为表现的 22q11.2 微缺失综合征,国外共检出 155 例相关病例报道,均通过基因检测明确存在“22q11.2 缺失”基因致病突变。相关研究表明甲状旁腺功能减退可能与 22q11.2 微缺失综合征患儿发生低钙血症相关,临床存在低钙抽搐,血清甲状旁腺激素减低等,经积极补钙等对症处理后,血钙可逐渐升高,但均难以达到正常水平,且易反复出现低钙等表现。关于其可引起的其他内分泌问题仍需进一步研究。

3 讨论

22q11.2 染色体缺失 1.5~3 Mb 半合子缺失,导致 TBX1、CRKL 和 MAPK1 基因单倍体功能不足引起一组综合征,称为 22q11.2 微缺失综合征,22q11.2 缺失综合征为一个笼统的术语,描述了各种临床表型,亦称为腭-心-面综合征(velocardiofacial syndrome, VCFS),圆锥动脉干-异常面容综合征(conotruncal anomaly face syndrome, CAFS), DiGeorge 综合征(DiGeorge syndrome, DGS), Opitz GBBB 综合征(Opitz GBBB syndrome)^[2],除此之外,多年来,临床确诊的部分 22q11.2 微缺失综合征患者除主要表型外同时伴有异常临床表现,多数学者认为剩余的 22q11.2 单倍体等位基因上的基因存在突变,导致隐性疾病的同时发生,已发现具有常染色体隐性突变的基因有 PRODH、SLC25A1、CDC45、GP1BB、TANGO2 等基因^[3]。22q11.2 微缺失综合征发病率约为 1/3 000 至 1/6 000^[4-5]。现已知 22q11.2 微缺失综合征累及多系统,临床表现广泛,主要涉及面部畸形、先天性心脏异常、腭咽闭合不全伴或不伴腭裂、胸腺发育不全、免疫缺陷、甲状旁腺发育不全、生长发育迟缓、认知迟缓及学习障碍、精神障碍、肾、眼和骨骼畸形、听力损失、喉部畸形等各系统均有不同程度受累^[6]。该病根据胸腺受累水平分为完全性和部分性 22q11.2 缺失综合征,本例患儿

主要表现为轻微特殊面容,泌尿生殖发育异常,学习/认知/行为及精神心理发育异常等临床表现,辅助检查提示低钙血症,完善全外显子测序检查提示 22q11.2 微缺失,故该患儿符合部分性 22q11.2 微缺失综合征。22q11.2 微缺失综合征具有 180 多个相关的表型特征,且基因型与表型的相关性多变,在不同的年龄阶段可引起不同的表现型^[7]。

3.1 胎儿表型 发现胎儿表型主要依据产前超声检查,其主要表现为先天性心脏缺陷,其中以动脉圆锥干畸形(conotruncal defects, CTD)最常见。CTD 是指同时存在大动脉及心室流出道异常,又可分为法洛四联症、肺动脉闭锁伴室缺、共同动脉干畸形、大动脉转位、主动脉弓离断(B型)、主动脉弓离断(A型)、右室双出口、肺动脉瓣缺如(法洛四联症型)、主动脉弓缩窄伴对位不良室缺、主肺动脉窗等类型。心脏缺陷临床表现多样,同时亦可合并其他系统的畸形,如泌尿道畸形、神经系统问题(神经管缺陷、脑畸形及羊水过多等)^[8-10]。

3.2 婴儿表型 在此阶段 22q11.2 缺失综合征较为罕见,在婴儿时期发现该病主要由于先天性心脏病,其出现临床症状早,常表现为不明原因气促、呼吸困难、发绀及心脏杂音,心脏畸形发生率与胎儿期相似,亦可因胸腺发育缺陷或缺如引起反复感染,甲状腺、甲状旁腺缺陷或缺如引起患儿低钙抽搐,喂养困难及吞咽困难^[11]等,对其完善 DiGeorge 基因检查发现 22q11.2 区域存在杂合缺失改变,诊断为该病^[12-13]。因此,胎儿时期心脏超声检查发现先天性心脏缺陷,尤其存在大动脉及心室流出道异常以及胸腺异常的胎儿时应格外注意 22q11.2 微缺失综合征。

3.3 儿童表型 儿童时期临床表型多样,轻重不一,累及多系统。主要表型有心血管畸形、免疫缺陷(胸腺发育不全)、甲状腺/甲状旁腺发育异常、腭缺陷、眼耳鼻发育异常、咽/喉/气道发育异常、神经及脑发育异常、腹部/肾脏/肠发育异常、肢体发育异常、泌尿生殖发育异常、骨骼/肌肉发育异常、学习/认知/行为及精神心理发育异常等^[14-15]。部分年长患儿可表现出特殊面容,包含以下特点:鼻梁宽且低平、球状鼻或鼻翼发育不良、耳廓畸形、歪嘴苦笑面容、眼距增宽等^[16-17]。尽管甲状旁腺功能低下是儿童患者少见的内分泌疾病,但甲状旁腺功能低下引起的低钙血症是 22q11 微缺失综合征的经典症状之一,约 16%~70% 的患者中存在^[18]。现有文献报道称多达 30%~40% 的患者存在泌尿生殖道异常,以肾盂积水、单侧肾发育不全、多囊性增生性肾脏、隐睾症及尿道下裂发生率较一般人群高^[19]。

3.4 成人表型 由于22q11.2微缺失综合征表型及症状差异显著,部分患者可能错过在儿童期诊断该病,成年期因特殊面容、甲状旁腺功能低下及精神心理等方面出现问题后确诊^[20]。成人的主要表现为精神疾病和心脏发育异常^[21-22]。

3.5 诊断方面 22q11.2微缺失综合征的确诊依靠细胞分子遗传学检测。常用的检测技术包括荧光原位杂交技术(FISH)、短串联重复序列(STR)、多重连接探针扩增技术(MLPA)^[23]及染色体微阵列分析技术(CMA)。染色体微阵列分析通过阵列比较基因组杂交或使用单核苷酸多态性阵列进行,不仅可以定性分析,亦可明确缺失片段的大小^[24]。22q11.2微缺失综合征患者多为心脏畸形、甲状旁腺功能低下、胸腺缺如或发育不全引起的免疫缺陷。心脏畸形主要强调早期诊断及手术治疗,产前超声检查尤为重要。T细胞功能缺陷临床可给予胸腺肽治疗。低钙血症可用钙剂及维生素D治疗。总之,22q11.2微缺失综合征自1965年首次由Angelo M DiGeorge博士报告了先天性胸腺和甲状旁腺缺失^[25],至今已有50余年。由于22q11.2微缺失综合征的临床表现类型的多样性,国内目前对该病的认识尚且不足,且细胞分子遗传学检测的费用较为昂贵,尚未建立完善的筛查体系,很多病例不能得到确诊,该文章分析各发育阶段22q11.2微缺失综合征的临床表现,有利于对该病认识,尽早诊断、干预及遗传咨询等,对产前检查、妊娠期指导,以及患儿治疗和康复具有重要意义。

参考文献

- [1] FOMIN AB, PASTORINO AC, KIM CA, et al. DiGeorge syndrome: a not so rare disease [J]. Clinics (Sao Paulo), 2010, 65 (9):865-869.
- [2] LACKEY AE, MUZIO MR. DiGeorge Syndrome [M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2021:4.
- [3] MORROW BE, MCDONALD-MCGINN DM, EMANUEL BS, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(10):2070-2081.
- [4] PANAMONTA V, WICHAJARN K, CHAIKITPINO A, et al. Birth prevalence of chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review of population-based studies [J]. J Med Assoc Thai, 2016, 99(Suppl 5):S187-S193.
- [5] GRATI FR, MOLINA GOMES D, FERREIRA JC, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(8):801-809.
- [6] MCDONALD-MCGINN DM, SULLIVAN KE, MARINO B, et al. 22q11.2 deletion syndrome [J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 2015:71. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71.
- [7] KONG CW, CHENG YKY, TO WWK, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities and 22q11.2 deletion in conotruncal and non-conotruncal antenatally diagnosed congenital heart diseases in a Chinese population [J]. Hong Kong Med J, 2019, 25(1):6-12.
- [8] CÁRDENAS-NIETO D, FORERO-CASTRO M, ESTEBAN-PÉREZ C, et al. The 22q11.2 microdeletion in pediatric patients with cleft lip, palate, or both and congenital heart disease: a systematic review [J]. J Pediatr Genet, 2020, 9(1):1-8.
- [9] 郝晓艳, 刘晓伟, 张烨, 等. 46例22q11.2微缺失综合征胎儿心脏超声特征及临床表型 [J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(6):387-393.
- [10] SCHINDEWOLF E, KHALEK N, JOHNSON MP, et al. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(8):1735-1741.
- [11] WONG NS, FENG Z, RAPPAZZO C, et al. Patterns of dysphagia and airway protection in infants with 22q11.2-deletion syndrome [J/OL]. Laryngoscope, 2019:28317. DOI: 10.1002/lary.28317.
- [12] 崔清洋, 桑桂梅, 王丹虹, 等. 新生儿22q11.2缺失综合征二例 [J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(3):229-230.
- [13] 孙碧君, 吴冰冰, 郭晓红, 等. 22q11.2微缺失综合征20例临床表型分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8):589-592.
- [14] SOUTO FILHO JTD, RIBEIRO HAA, FASSBENDER IPB, et al. Bernard-soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of diGeorge/velocardiofacial syndrome [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2019, 30(8):423-425.
- [15] IZCO FM, ZAMALLOA EZ, ALVAREDO SG, et al. 22q11 deletion syndrome: an expanding phenotype [J]. Neurologia (Barcelona, Spain), 2009, 24(1):69-71.
- [16] 潘虹. 22q11.2微缺失综合征 [J]. 中华围产医学杂志, 2018(1):2-5.
- [17] KRUSZKA P, ADDISSIE YA, MCGINN DE, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(4):879-888.
- [18] KOBRYNSKI LJ, SULLIVAN KE. Velocardiofacial syndrome, diGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes [J]. Lancet, 2007, 370(9596):1443-1452.
- [19] BATAVIA JPVAN, CROWLEY TB, BURROWS E, et al. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(3):381-385.
- [20] HACIHAMDIOĞLU B, HACIHAMDIOĞLU D, DELIL K. 22q11 deletion syndrome: current perspective [J]. Appl Clin Genet, 2015, 8:123-132.
- [21] LIU AP, CHOW PC, LEE PP, et al. Under-recognition of 22q11.2 deletion in adult Chinese patients with conotruncal anomalies: implications in transitional care [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(6):306-311.
- [22] VOGELS A, SCHEVENELS S, CAYENBERGHS R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(4):157-162.
- [23] FERNÁNDEZ L, LAPUNZINA P, ARJONA D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome [J]. Clin Genet, 2005, 68(4):373-378.
- [24] LEVY B, WAPNER R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis [J]. Fertil Steril, 2018, 109(2):201-212.
- [25] COOPER MD, PETERSON RDA, GOOD RA. A new concept of the cellular basis of immunity [J]. Journal of Pediatrics, 1965, 67(5):907-908.

(收稿日期:2021-05-22,修回日期:2021-07-09)