

## ■ 技术·思维

# 鳔耳肾综合征：一个产前不容易被发现的单基因遗传病

□ 田远文/图

## 临床病例

王女士怀孕23周5天，她之前的检查均没有发现异常，到了做四维彩超大排畸的时候，却出现了一个彩超结果异常的报告：胎儿存在双肾集合系统分离。

后来，王女士查找了很多资料，得知双肾集合系统分离在胎儿期是一个常见表现，大部分胎儿在出生后自愈，她稍微松了一口气，但是还不放心，就又找到医生，想检查一下，看是否存在基因方面的问题。于是，医生给她开了全外显子检测项目。

全外显子检测结果一出来，王女士惊呆了，因为报告里显示胎儿存在一个EYA1基因的新发可能致病变异，与常染色体显性遗传病鳔耳肾综合征相关。为什么只是一个双肾集合系统分离，却在全外显子检测中发现了这么严重的疾病？这是因为鳔耳肾综合征作为常染色体显性遗传病，其很多表型几乎只能在产后发现，在产前和产后，其表型的检出情况有很大差异。

鳔耳肾综合征是由EYA1、SIX1、SIX5基因的致病性变异导致的。其中，EYA1基因的致病性变异是导致鳔耳肾综合征的主要原因。EYA1基因的致病性变异导致的鳔耳肾综合征，

在这3种基因导致的鳔耳肾综合征中占40%。EYA1基因由16个编码外显子组成，长度超过156Kb(Kb的意思是1000个碱基对)。目前，专家已经鉴定出80种导致鳔耳肾综

## 发病机制

合征的基因致病性变异，包括无义变异、错义变异、移码变异、剪接变异以及大量的缺失和插入。其中，包括EYA1基因在内的大约2.7Mb(Mb的意思是100万个碱基对)的缺失是导致鳔

耳肾综合征的相对常见原因。EYA1基因的主要编码EYA1蛋白，包括一个eya同源区(eyaHR)。截至目前，已报道的所有EYA1基因的致病性错义变异都位于该同源区。

## 临床表现

鳔耳肾综合征的主要临床表现是外耳、中耳和内耳畸形，伴有传导性、感音神经性或混合性听力障碍、鳔囊和囊肿，以及从轻度肾发育不全到双侧肾发育不全的肾脏畸形。有的患者在以后的生活中会发展为终末期肾病。在受影响的个体以及同一家族的个体中，鳔耳肾综合征存在较强的表型变异性。

目前，针对鳔耳肾综

合征的诊断标准有两种：主要标准和次要标准。主要标准包括第二鳔弓异常、耳聋、耳前凹陷、耳郭畸形、肾脏异常；次要标准包括外耳道异常、中耳异常、内耳异常、面部不对称等。

第二鳔弓异常包括鳔裂囊肿或窦道(颈瘘)。超过90%的鳔耳肾综合征患者都有耳科检测结果异常，包括听力损失(>90%)，

耳郭异常中82%为耳前凹陷、36%为垂耳畸形，外耳道可见狭窄甚至闭锁，中耳可有听小骨畸形、错位、脱位或固定，中耳间隙缩小，内耳可出现耳蜗发育不全、耳蜗和前庭水管扩大、外听道异常等表现。肾脏异常可以发生于单侧或双侧，严重时可能导致流产或新生儿死亡。

由于产前对胎儿仅能通过超声检查查看异常表

型，因此针对鳔耳肾综合征的检出会存在一定困难。鳔耳肾综合征的产前检出率，排名靠前的依次为胎儿肾脏异常、羊水过多或过少和胎儿心脏发育异常，而对于第二鳔弓异常和外耳道、中耳和内耳异常等表型则检出率很低。有时，鳔耳肾综合征在产前可能仅表现为肾脏异常如双肾集合系统分离等非典型表型，极易造成漏诊。

## 遗传咨询

鳔耳肾综合征以常染色体显性方式遗传。若先证者父母一方被诊断为鳔耳肾综合征，则每一胎生育鳔耳肾综合征患者的风险为50%。若父

母在临床上未受影响，并且在先证者中发现的EYA1、SIX1或SIX5基因的致病性变异在父母任一方的白细胞DNA(脱氧核糖核酸)中均未检测到，则可能是因为先证者为新发变异或父母中任意一方为生殖细胞嵌合。

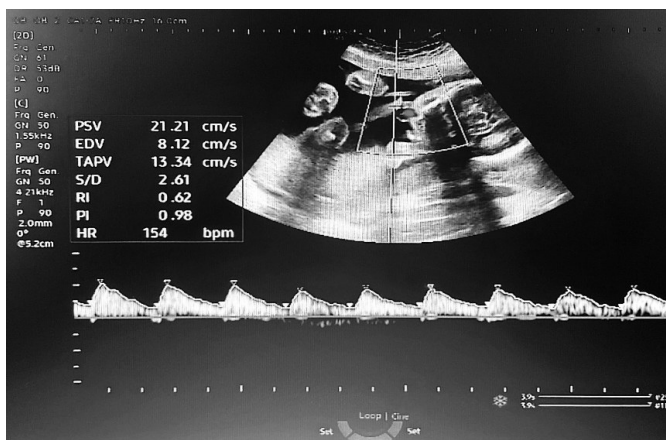
此外，即使在同一个家族内携带同一个基因的致病性变异，由于鳔耳肾综合征的表型变异性较强，其表型的严重程度也往往无法被准确预测。对于鳔耳肾综合征，最好的应对措施是进行产前检测

和胚胎植入前检测。在产前分子遗传学检测中，一旦在受影响的家庭成员中发现EYA1基因的致病性变异，就可以进行针对性较强的遗传咨询。对于鳔耳肾综合征风险较高的胎儿，应考虑在妊娠16周~17周时进行产前超声检查，以评估明显的肾脏异常或羊水异常。

到，则可能是因为先证者为新发变异或父母中任意一方为生殖细胞嵌合。此外，即使在同一个家族内携带同一个基因的致病性变异，由于鳔耳肾综合征的表型变异性较强，其表型的严重程度也往往无法被准确预测。对于鳔耳肾综合征，最好的应对措施是进行产前检测

和胚胎植入前检测。在产前分子遗传学检测中，一旦在受影响的家庭成员中发现EYA1基因的致病性变异，就可以进行针对性的遗传咨询，以评估明显的肾脏异常或羊水异常。总的来说，鳔耳肾综合征的诊断和管理需要综合考虑遗传咨询、产前检测结果以及临床表现，以确保患者及其家属能够获得适当的指导和支持。

(作者供职于郑州大学第三附属医院医学遗传与产前诊断中心)



超声检查图1



超声检查图2

## 临床总结

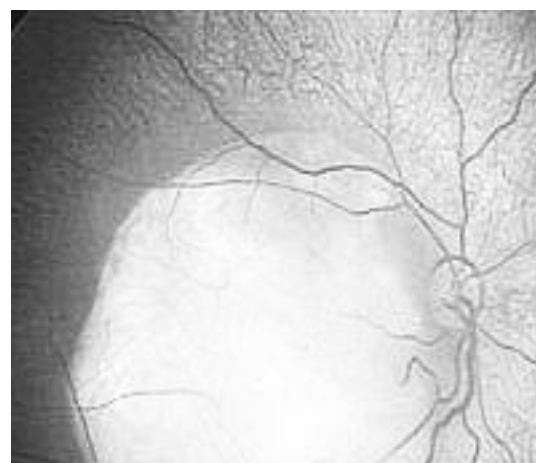
鳔耳肾综合征是一种产前不容易被发现的单基因遗传病，主要由EYA1、SIX1、SIX5基因的致病性变异导致。鳔耳肾综合征的主要临床表现包括外耳、中耳和内耳畸形，伴有听力障碍、鳔囊和囊肿，以及肾脏畸形。严重时可能发展为终末期肾病。由于鳔耳肾综合征的临床表现

在产前和产后有很大差异，因此产前难以通过超声检查发

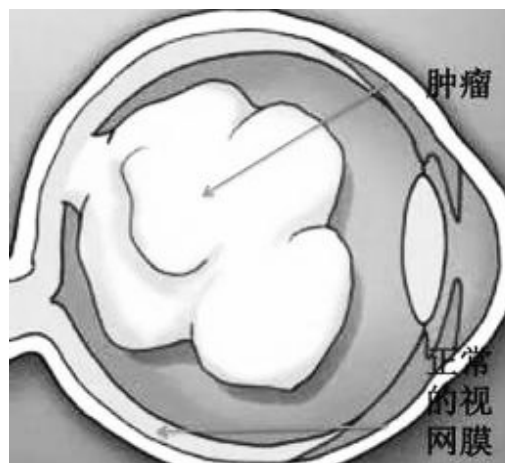
现。常见的鳔耳肾综合征产前检出表型包括肾脏异常、羊水异常和心脏发育异常。鳔耳肾综合征以常染色体显性方式遗传，即使在携带同一个基因致病性变异的家族内，表型的严重程度也无法被准确预测。因此，鳔耳肾综合征高风险家庭进行产前检测和胚胎植入前检测是非常重要的。一旦在受影响的家庭成员中发现EYA1基因的致病性

# 视网膜母细胞瘤的诊断和治疗

□ 王斐斐 文/图



视网膜母细胞瘤图



肿瘤

正常的视网膜

视网膜母细胞瘤是儿童眼球内最常见的恶性肿瘤。95%的视网膜母细胞瘤患儿在5岁前发病，发病高峰年龄为2岁~3岁，60%为单侧，40%为双侧，具有一定的遗传倾向。

随着医学诊疗技术的进步，局限于眼球内的视网膜母细胞

瘤经过规范化治疗，预后较好。在发达国家或地区，视网膜母细胞瘤患儿的生存率可达95%以上。在不发达国家或地区，视网膜母细胞瘤患儿的死亡率高达40%~70%。如今，视网膜母细胞瘤的治疗原则是：在保证生存的基础上制订个体化治疗方案，尽

可能保留眼球和挽救视力，提高患儿的生活质量。

在制订个体化治疗方案前，要对视网膜母细胞瘤进行准确诊断、分期及预后评估。由于穿刺活检可能导致种植转移，因此对视网膜母细胞瘤患儿一般不进行穿刺活检，而是

结合临床症状、眼底检查和影像学检查结果进行临床诊断。视网膜母细胞瘤的诊断主要依靠眼底检查、眼部超声检查或CT(计算机断层扫描)检查。

视网膜母细胞瘤分期主要依据眼底照相检查结果；要评估眼球外侵犯及导致预后较差的高风险因素，主要依靠眼眶及颅MRI(磁共振成像)检查；疗效评估的主要依据为眼底检查、眼部超声检查及MRI检查结果。近年来，选择性眼动脉化疗已成为视网膜母细胞瘤眼内准确诊断、分期及预后评估。

由于穿刺活检可能导致种植转移，因此对视网膜母细胞瘤患儿一般不进行穿刺活检，而是结合临床症状、眼底检查和影像学检查结果进行临床诊断。视网膜母细胞瘤的诊断主要依靠眼底检查、眼部超声检查或CT(计算机断层扫描)检查。视网膜母细胞瘤分期主要依据眼底照相检查结果；要评估眼球外侵犯及导致预后较差的高风险因素，主要依靠眼眶及颅MRI(磁共振成像)检查；疗效评估的主要依据为眼底检查、眼部超声检查及MRI检查结果。近年来，选择性眼动脉化疗已成为视网膜母细胞瘤眼内准确诊断、分期及预后评估。

神经侵犯或颅内蔓延等征象，对操作者的技术水平依赖性较强。

CT检查一般不作为首选影像学检查方法。CT检查的优势在于空间分辨率高，能清楚地显示眼球内的钙化，诊断的重复性和可靠性较高；劣势在于对眼球后肿瘤蔓延、视神经侵犯或颅内蔓延显示的灵敏度和准确度不高，有X线辐射。

根据MRI检查结果，可评估视网膜母细胞瘤分期及导致预后较差的高风险因素。MRI检查的优势在于无辐射，是目前评估眼球后肿瘤蔓延、视神经侵犯或颅内蔓延的无创性检查方法。对于视网膜母细胞瘤，如果没有禁忌证，MRI检查是治疗前必不可少的影像学检查方法。其缺点是成像速度慢，需要对不配合检查的患儿给予镇静，并且对肿瘤内的钙化不敏感。

(作者供职于郑州大学第一附属医院磁共振科)

## ■ 临床笔记

多发性硬化症是一种以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病，最常累及的部位为脑室周围白质、视神经、脊髓、脑干和小脑。它会影响神经纤维的髓鞘，导致神经信号传递受阻，进而引发一系列症状。多发性硬化症的确切病因尚不完全清楚。

多发性硬化症的症状多样。根据受影响的神经部位不同，多发性硬化症的症状可能包括肌肉无力、视物模糊、视力丧失、平衡失调、感觉异常(如麻木或刺痛)、疲劳、认知障碍、情绪波动大等。这些症状可能会随着时间的推移而加重。因此，对多发性硬化症患者需要进行个体化治疗和管理，并要长期关注。

要诊断多发性硬化症，通常依赖详细的病史询问、体格检查和一系列神经学检查。医生可能会要求患者进行MRI(磁共振成像)检查，以观察其脑和脊髓中的病变。MRI检查是多发性硬化症最有效的辅助诊断手段，因为它可以显示神经纤维的脱髓鞘病变。此外，脑脊液检查(需要进行腰椎穿刺)也可以用于诊断多发性硬化症，能找到与多发性硬化症相关的特定蛋白标志物。

目前，没有完全治愈多发性硬化症的方法，但有多种治疗方法可以帮助控制症状、减缓疾病进展并改善患者的生活质量。以下是一些常见的治疗方法：

## 药物治疗

对于多发性硬化症，药物治疗是主要手段。常用的药物包括免疫抑制剂和调节剂，它们可以帮助减少免疫系统的攻击，从而减轻炎症和神经损害。一些药物还可以改善神经传导，减轻肌肉无力和其他相关症状。

## 物理治疗

物理治疗对于多发性硬化症患者来说非常重要。多发性硬化症患者进行锻炼和康复训练，可以增强肌肉力量、改善平衡和协调能力，减少发生跌倒的风险。物理治疗师还可以提供适当的辅助设备，帮助患者更好地进行日常活动。

## 心理支持

多发性硬化症不仅影响患者的身体健康，还会影响患者的心理健康。因此，为患者提供心理支持和情绪管理技巧至关重要。应鼓励患者树立战胜疾病的信心，告诉患者配合医生治疗的重要性，让患者积极参与社会活动和力所能及的工作，也可以通过心理咨询、组建心理支持小组、与其他患者交流等方式，让患者获得情感上的支持和帮助。

除了进行以上治疗，多发性硬化症患者还应注意生活方式的调整：保持良好的饮食习惯、摄入足够的营养和水分；适度运动，避免过度劳累；规律作息，保证充足的睡眠；减少压力和焦虑，学一些放松技巧来舒缓情绪。

多发性硬化症是一种慢性疾病，每个患者的情况都是独特的。因此，制订个体化的治疗方案至关重要。医生会根据患者的具体症状、疾病进展速度和身体状况，制订最适合患者的治疗计划。同时，患者要与医生多沟通，及时反馈病情变化，以便医生能够及时调整治疗方案。

多发性硬化症是一种病因复杂的疾病，但通过综合治疗和管理策略，我们可以帮助患者控制症状、减缓疾病进展，并提高他们的生活质量。随着医学技术的不断进步，我们有望找到更有效的治疗方法，为多发性硬化症患者带来更好的治疗前景。

总的来说，多发性硬化症是一种需要长期关注和管理的慢性疾病。通过准确诊断、药物治疗、物理治疗和心理支持，我们可以帮助患者更好地应对多发性硬化症，让患者享受高质量的生活。同时，我们也呼吁加强对多发性硬化症的关注和认识，为这些患者提供更多支持和帮助。

(作者供职于信阳职业技术学院附属医院神经内科)

## 相关链接

医生要对多发性硬化症、播散性脑脊髓炎、系统性红斑狼疮和其他少见的自身免疫性疾病进行鉴别。

播散性脑脊髓炎是一种广泛累及脑和脊髓白质的急性炎症性脱髓鞘疾病，具有自限性，多为单一病程。该病常有发热、木僵、昏迷等症状，这些症状在多发性硬化症中很少见。

系统性红斑狼疮和其他少见的自身免疫性疾病(如混合性结缔组织病、硬皮病等)，在中枢神经白质中可有多个病灶。

## 征稿

科室开展的新技术，在临床工作中积累的心得体会，在治疗方面取得的新进展，对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等，请您关注，并期待您提供稿件。

稿件要求：言之有物，可以为同行提供借鉴，或有助于业界交流学习；文章可搭配1张~3张医学影像图片，以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

电话：(0371)85967002

投稿邮箱：337852179@qq.com

地址：郑州市金水东路与博学路交叉口东南角省卫生健康委8楼医药卫生报社总编室