

成人手-心综合征伴发肾囊肿及高血糖高渗状态一例

张坤

【摘要】 心-手综合征又称 Holt-Oram 综合征，是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病，其以先天性心脏病合并上肢畸形为主要临床表现，部分致病基因为 *TBX5*。由于外显性差异，其临床表现多种多样。该文报道 1 例 46 岁男性心-手综合征患者，其不但存在双上肢畸形及房间隔缺损，还伴有巨大肾囊肿。随着病情进展，患者出现高血糖高渗状态，不能排除成人起病的青少年糖尿病 5 型。经行肾囊肿穿刺引流术，口服二甲双胍、格列美脲增强胰岛素敏感性，皮下注射胰岛素控制血糖，行二尖瓣机械瓣膜置换及三尖瓣成形术治疗后，患者病情得到控制，情况良好。

【关键词】 心-手综合征；Holt-Oram 综合征；肾囊肿；糖尿病

Holt-Oram syndrome complicated with renal cyst and hyperglycemic hyperosmolar status: one case report Zhang Kun. Department of Endocrinology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

【Abstract】 Holt-Oram syndrome is a rare autosomal dominant disorder mainly characterized by congenital cardiac defects complicated with upper arm skeletal abnormalities. The disease gene has been shown to be *TBX5* in certain cases. Due to genetic heterogeneity, clinical manifestations of this syndrome significantly vary. Here we reported one 46-year-old male case of Holt-Oram syndrome. He presented with upper arm skeletal abnormalities complicated with atrial septal defects and giant renal cyst. Over disease progression, the patient tended to have hyperglycemic hyperosmolar status. The possibility of maturity-onset diabetes of the young 5 (MODY5) was considered. He underwent puncture drainage of the renal cyst, orally administered with metformin and glimepiride to increase insulin sensitivity, subcutaneous administration of insulin was delivered to control blood glucose, mechanical mitral valve replacement and tricuspid annuloplasty. The patient became stable and the severity of disease was properly controlled.

【Key words】 Heart-hand syndrome; Holt-Oram syndrome; Renal cyst; Diabetes

心-手综合征又称 Holt-Oram 综合征，是一种罕见的先天常染色体显性遗传性疾病。发病率约为十万分之一^[1]。其临床特征为先天性心脏病合并上肢畸形，心脏畸形以房间隔缺损最常见，其次为室间隔缺损、动脉导管未闭等。上肢畸形可以有不同的表现形式，畸形发生以拇指畸形最多见，其它为腕骨、桡骨等^[2]。部分患者发病与 *TBX5* 基因有关^[3]。少数患者还可伴有身形矮小、高腭弓、腭裂、面部发育不全、消化系统畸形等。现将我科收治的 1 例心-手综合征合并肾囊肿及高血糖高渗状态患者报告如下，以供临床参考。

病例资料

一、主诉及病史

患者男，46 岁，因消瘦 1 个月于 2015 年 7 月 10 日入住我院内分泌科。患者 2 个月前曾因活动后胸闷、气促、喘憋入住我院心内科，当时实验室检查示：静脉空腹血糖 4.9 ~ 6.0 mmol/L，随机血糖 7.4 mmol/L，GHbA_{1c} 5.9%，血肌酐维持在 113 ~ 123 μmol/L。心脏彩色多普勒超声检查（彩超）示：全心扩大，左心室壁运动幅度减低，二尖瓣后叶脱垂并中、重度关闭不全，三尖瓣中、重度关闭不全，主动脉瓣轻度关闭不全，少量心包积液，重

度肺动脉高压，左心收缩功能减低（射血分数 44%）。冠状动脉造影术示：冠状动脉粥样硬化。入院诊断为心脏瓣膜病、慢性心力衰竭。经积极对症治疗后心力衰竭好转，复查心脏彩超示：先天性心脏病、右旋心、二尖瓣后叶脱垂合并中量反流、Ⅱ孔型房间隔缺损（卵圆孔型）、心房水平左向右少量分流、三尖瓣少量反流、中度肺动脉高压。腹部超声示：右肾局部囊性占位病变，大小约 112 mm×85 mm，肝右叶钙化斑。双肾 CT 示：右肾巨大囊肿，大小约 10.2 cm×8.3 cm，右肾旋转不良。静脉肾盂造影示：右肾囊肿。考虑右肾巨大囊肿压迫正常肾组织，导致肾功能不全，建议患者转泌尿外科行手术治疗。患者于 1 个月前行右肾囊肿穿刺引流术，术后 3 d 查血肌酐 114 μmol/L，未诉腰背疼痛。患者拒绝接受心脏手术纠正心脏畸形。近 1 个月体质量下降约 10 kg，伴有口干、多饮、多尿、乏力，遂入我院内分泌科就诊。患者足月顺产，出生时有窒息史，生长发育正常，智力正常，

育有一子。儿子身体健康，智力正常。父母非近亲结婚，父亲身体健康，母亲患有糖尿病，平素通过饮食控制血糖，无定期监测。患者有一弟弟，身体健康，家族成员均无双上肢畸形及先天性心脏病病史。祖父母情况不详。

二、体格检查、实验室及辅助检查

此次入院无意识障碍，体型消瘦，口唇无发绀，舌体干燥，二尖瓣听诊区可闻及收缩期吹风样 3/6 级杂音。双上肢短缩，双侧前臂肌肉萎缩，双手大鱼际消失，拇指与其他四指在同一水平，拇指不能外展，对掌功能消失，右手有片状色素脱失。静脉随机血糖 49.8 mmol/L，有效血浆渗透压 330 mOsm/L，血酮体 0.2 mmol/L，GHbA_{1c} 10.9%。胰岛素自身抗体：抗谷氨酸脱羧酶抗体（GAD-Ab）、抗胰岛细胞抗体（ICA）均阴性。双手 X 线正位片：双腕关节发育异常，右侧显著，左腕头状骨囊变。诊断：糖尿病、高血糖高渗状态、心-手综合征（图 1）。

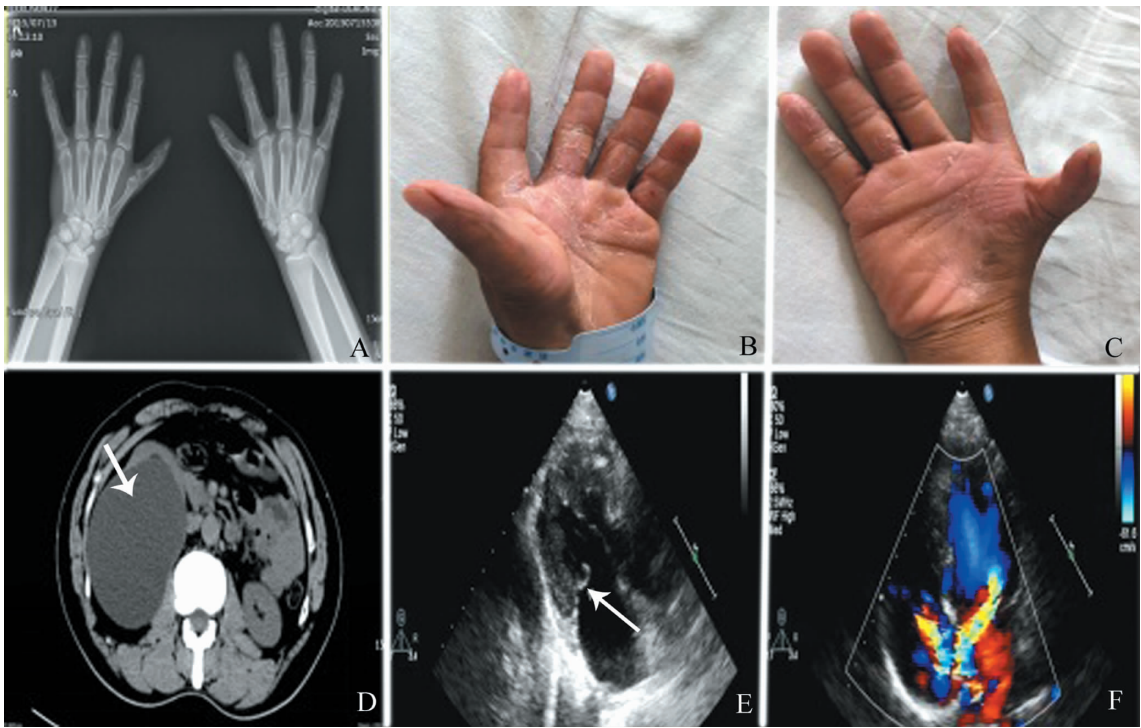


图 1 本例心-手综合征患者各项检查汇总图

A：双手 X 线正位片；B、C：双手外观；D：双肾 CT 示右肾巨大囊肿（箭头所指）；E：心脏彩超示二尖瓣后叶脱垂（箭头所指为二尖瓣）；F：心脏彩超示房间隔缺损，左向右分流

三、治 疗

予胰岛素持续静脉泵入降糖治疗后，采用胰岛素皮下注射强化降糖，但血糖控制差，每日应用胰岛素量最高达 150 U 以上，血糖仍难以达标。明确胰岛自身抗体均阴性后，予口服二甲双胍、格列美

脉增强胰岛素敏感性，最终血糖达标，胰岛素用量每日 16 U。行 OGTT + C 肽释放试验检查结果见表 1。血糖控制平稳，病情好转，于 2015 年 7 月 24 日出院，院外继续应用胰岛素控制血糖。患者于 2015 年 10 月 24 日接受二尖瓣机械瓣膜置换术及

三尖瓣成形术治疗，术后一般情况良好。

表 1	OGTT + C 肽释放试验结果			
	空腹	餐后 1 h	餐后 2 h	餐后 3 h
血糖 (mmol/L)	7.5	11.2	12.3	8.3
C 肽 (ng/ml)	0.62	1.11	1.33	1.08

讨 论

心-手综合征是一种以先天性心脏病合并上肢畸形为主要临床表现的常染色体显性遗传病，发病率约 1/100 000。1960 年，Holt 和 Oram 首先对一个先天性房间隔缺损合并拇指畸形的家族 4 代共 9 例患者作了详细描述^[1]。从胚胎发育角度上考虑，胎儿上肢芽的发生及原始心血管的主要分化过程均起始于胚胎的第 4 周，如果在该时期母体受外界因素的影响，例如感染、药物等，可影响器官的正常分化，从而使上肢及心脏出现畸形及缺陷^[4]。本例患者同时存在上肢畸形及心脏缺陷，临床表现支持心-手综合征的诊断。通过对心-手综合征家族的研究，学者们发现部分患者的致病基因为定位于 12q24·1 的 TBX5 基因，该基因的突变类型与上肢畸形的严重程度密切相关^[3]。但并非所有本病患者均由 TBX5 基因异常所致^[5]。笔者已留取本例患者血标本，有待进一步行基因检测以明确致病病因。

心-手综合征患者的上肢畸形发生率接近 100%，但有极少部分患者可仅表现为上肢功能异常。上肢畸形可以有不同的表现形式，以拇指畸形最多见，其它依次为腕骨、桡骨（可表现为桡骨与尺骨连接异常），肱骨、肩胛骨（包括窄肩、短锁骨、肱骨头发育不全、肩胛带肌肉发育异常）畸形较少见^[6]。畸形多为双侧，呈不对称性。由于患者桡骨、腕骨发育不良或缺如，使第一掌骨的基底部更接近于腕骨中线，从而使其与其它掌骨并列，另外，鱼际消失，拇指与其他四指处于同一水平，对掌功能丧失。拇指畸形常表现为并指、半脱位、三节指骨、短小或缺如等。上肢畸形也可表现为桡骨或尺桡骨缺如等^[2]。本例的上肢畸形表现为腕关节发育异常、两侧畸形不对称、鱼际消失、拇指对掌功能丧失。

心-手综合征的心脏畸形以房间隔缺损最常见，以Ⅱ孔型多见。其它依次为室间隔缺损、动脉导管未闭、大血管转位、肺动脉狭窄、主动脉瓣狭窄等，也有部分患者仅表现为心脏传导异常，因此上

肢畸形同时存在心脏传导异常者，也有可能为心-手综合征。有研究证实，心-手综合征患者发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险较健康人高^[7]。本例患者的冠状动脉造影术结果显示有冠状动脉粥样硬化改变，因此要随访患者冠状动脉病变进展。

通过对本例的诊治，我们应明确，在临床工作中，对于上肢畸形的患者，要排除合并心血管发育异常的可能，并仔细询问家族史，以助于及早诊断心-手综合征。同样，患者以心脏症状为首发症状时，则要注意检查其双上肢发育情况。依据临床表现的不同，心-手综合征分为完全型及不完全型，不完全型仅表现为上肢畸形，完全型则为心脏畸形与上肢畸形同时存在^[2]。父母存在上肢畸形的心-手综合征患者，其后代有可能表现为完全型心-手综合征。本例患者同时存在心脏畸形及双侧上肢畸形，考虑为完全型心-手综合征，另外其无本病的家族史，考虑为散发病例。

心-手综合征除心与手畸形外，亦可出现颅面部、气管、肺、胸廓、脊柱、下肢等畸形，还可出现泌尿系统及消化系统畸形^[8]。心-手综合征个案报道多为儿童，成人患者报道较少，考虑与其先天性心脏病及上肢畸形程度较轻、临床表现无特异性有关。笔者见国内外尚无成人心-手综合征合并肾巨大囊肿的报道。本例肾巨大囊肿考虑与心-手综合征引起的先天性肾脏发育异常有关。

本例患者还出现高血糖，由于心-手综合征有可能是基因突变引起的先天性发育异常，故需警惕与基因突变相关的特殊类型糖尿病的可能。成人起病的青少年糖尿病 5 型（MODY5）同时存在肾囊肿，本例有糖尿病家族史，是否为 MODY5 尚不能完全排除，有待进一步行基因检测明确。

参 考 文 献

[1] Goldfarb CA, Wall LB. Holt-Oram syndrome. J Hand Surg Am, 2014, 39 (8): 1646-1648.

[2] Jhang WK, Lee BH, Kim GH, Lee JO, Yoo HW. Clinical and molecular characterisation of Holt-Oram syndrome focusing on cardiac manifestations. Cardiol Young, 2015, 25 (6): 1093-1098.

[3] Al-Qattan MM, Al-Shaar HA. Molecular basis of the clinical features of Holt-Oram syndrome resulting from missense and extended protein mutations of the TBX5 gene as well as TBX5 intragenic duplications. Gene, 2015, 560 (2): 129-136.

[4] Greenlees R, Neville A, Addor MC, Amar E, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Vollset SE, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Martinez-Frias ML, Materna-Kiryluk A, Dias

- CM, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo-Ranjatoélina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W. Paper 6: EURO-CAT member registries: Organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011, 91 (Suppl 1): S51-S100.
- [5] Yang J, Hu D, Xia J, Yang Y, Ying B, Hu J, Zhou X. A Familial case with Holt-Oram syndrome with a novel TBX5 mutation. *Am J Med Genet*, 2000, 92 (4): 237-240.
- [6] Barisic I, Boban L, Greenlees R, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Addor MC, Arriola L, Bergman JE, Braz P, Budd JL, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, McDonnell B, Nelen V, Pierini A, Queisser-Wahrendorf A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Dolk H. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 156.
- [7] 张文泉, 王咏梅, 李贵双. 先天性心脏病介入治疗的常见并发症分析. *新医学*, 2011, 42 (1): 1-5.
- [8] Xu Q, Wang W, Gong F. Horseshoe lung associated with Holt-Oram syndrome. *Iran J Pediatr*, 2015, 25 (2): e251.

(收稿日期: 2015-08-25)

(本文编辑: 洪悦民)

