

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.04.008

# Joubert 综合征并主动脉缩窄 1 例

高 阳<sup>1</sup> 乔衍礼<sup>2△</sup> 陈庆伟<sup>2</sup> 陈国庆<sup>2</sup> 颜 磊<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘要 目的** 探讨 Joubert 综合征(Joubert syndrome, JS)的临床特点及对 JS 合并心脏畸形患者手术中所注意的事项,以提高对 JS 合并心脏畸形的认识和优化其治疗方式。**方法** 报道 2018 年 10 月 2 日济宁医学院附属医院收治的 1 例 JS 合并主动脉缩窄的患儿临床资料及影像学特点,对该患儿进行了非停跳下主动脉缩窄矫治术。**结果** 本例患儿检查心脏 CT 示主动脉缩窄,基因测序提示患儿及其母亲存在 CSPP1 基因两个杂合突变,为 JS(基因型 21 型),结合患儿临床表现明确诊断为少见的 JS 合并心脏畸形的病例。通过手术治疗,患儿内心畸形得以纠正,目前生长发育良好。**结论** JS 手术主要风险在于麻醉的诱导及术后呼吸道管理,此类患者可通过手术治疗,取得较好的预后。

**关键词** Joubert 综合征;主动脉缩窄;手术治疗

中图分类号:R654 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)08-261-03

## Joubert syndrome and aorta in one case

GAO Yang<sup>1</sup>, QIAO Yanli<sup>2</sup>, CHEN Qingwei<sup>2</sup>, CHEN Guoqing<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract: Objective** To explore the Joubert syndrome (JS) of clinical characteristics and surgical patients with cardiac abnormalities of JS mergers in the matters for attention. In order to improve the understanding of JS combined cardiac abnormalities and optimization of the treatment. **Methods** We reported 1 case of JS with clinical data and imaging characteristics of the children in the Affiliated Hospital of Jining Medical University on October 2, 2008. The child was carried out by correction coarction aorta without stopping blood flow. **Results** The case improved cardiac CT aorta. The gene sequencing suggested children and their mother existed two hybrid CSPP1 genemutations for JS( genotype type 21 ) combined with clinical diagnosis for rare JS merger cases of cardiac abnormalities. Rectified by surgical treatment, children with intracardiac malformation was in good growth and development. **Conclusion** The risk of JS surgery lies in the induction of anesthesia and the management of post-operation respiratory tract. Such children can be treated with surgery to obtain good prognosis.

**Keywords:** Joubert syndrome; Aorta; Heterozygous; Surgical treatment

Joubert 综合征(Joubert syndrome, JS)是一种罕见的常染色体隐性遗传或 X 连锁遗传的疾病,主要特征是小脑蚓部发育不良。本病主要的临床表现有肌张力减低、共济失调、发育落后、智力障碍、眼球运动异常、呼吸节律异常等,常合并多器官受累<sup>[1]</sup>。国内外很少报道合并心脏畸形的 JS 综合征。现将我院收治并手术治疗的 1 例 JS 综合征合并主动脉缩窄的患儿报道如下。

### 1 病例资料

患儿为 5 个月足月顺产,曾因生后出现窒息、支气管肺炎住院治疗,在济南金域医学检验中心行基因检测确诊“JS 综合征”。此次因“鼻塞 5d,咳嗽、气喘 2d,发热 20d”入院。无宫内窘迫史,父母体健,非近亲结婚。

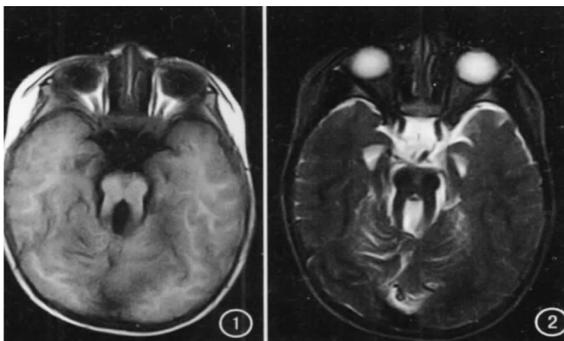
查体:患儿呈特殊面容,前额眼距较宽,眉毛呈拱形,双侧眼球水平震颤、有斜视;大运动:竖头可,

△[通信作者]乔衍礼, E-mail: yanliq802@aliyun.com

不能完成卧位至坐位姿势转换,不能独坐、摆坐,不能完成爬行、独站、独行,扶腋不能站立,双上肢能过中线抓物;肌张力:四肢肌张力稍低,刺激性紧张;关节活动度:双上肢大关节活动大致正常范围,双下肢关节稍松弛,双足背屈角;异常姿势及反射:双上肢习惯性伸直上举,ATNR 阳性,TLR 阴性,保护性伸展反射阳性;其他:语言表达能力及理解能力差,执行指令差。听觉诱发电位示:左耳轻中度异常,右耳中重度异常。皮肤色泽苍白,弹性差,粗糙。鼻翼扇动,鼻腔通气差。咽部充血,三凹征阳性。双肺呼吸音粗,可闻及痰鸣音、喘鸣音、少许中小水泡音。心率 185bpm,律齐,心前区可闻及Ⅱ/6 级收缩期杂音。腹软,肝右肋下 5cm,剑突下 2cm,质稍韧,脾肋下未触及。四肢肌张力、肌力偏低,肢端温暖,双手及双足均六指(趾),CRT < 2s。

## 2 辅助检查

心脏彩超:先天性心脏病:主动脉缩窄左心扩大、二尖瓣前向血流速度增快、二尖瓣反流(少量)。主动脉瓣环径约 8mm,主动脉弓降部管腔局部缩窄,宽约 2mm,横弓宽约 5mm,狭窄远端降主动脉扩张,宽约 11mm,肺动脉未见明显扩张。心脏大血管 CTA 检查和气管支气管三维重建:1)先天性心脏病:主动脉缩窄、左心室肥厚、卵圆孔显示欠佳,请结合超声;2)左侧主支气管略狭窄,请结合临床;3)双肺炎。颅脑 MRI 平扫示胼胝体变小。脑干形态呈“磨牙征”,周围脑池增宽,符合 JS 的一般表现。见图 1。



注:①T<sub>1</sub> 期示胼胝体变小;

②T<sub>2</sub> 期示脑干形态呈“磨牙征”周围脑池增宽

图 1 颅脑 MRI 平扫

基因检测结果:检测到有 2 个杂合突变。1) c. 104C > T( 编码区第 104 号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶) 错义突变;2) c. 1063dupG ( 缺失)

移码突变导致氨基酸改变 p。此基因的两个变异均来自母亲,分别位于 NM\_153240.4 及 NM\_001082538.2。见表 1。

表 1 基因检测结果

基因(染色体位置 参考序列)	外显子号	cDNA 水平	蛋白水平	状态	变异分类
NPHP3(3q22 NM_153240.4)	Exon15	c. 104C>T	p. (Arg702*)	杂合	病理性
TCTN1(12q24 NM_001082538.2)	Exon9	c. 1063dupG	p. (Val355fs)	杂合	病理性

诊疗过程:患儿因呼吸衰竭入住我院 PICU,给予抗感染、雾化等综合治疗,患儿病情稳定转入我科行心脏手术。患儿术前在完善常规术前检查的基础上,进行了支气管重建、心脏 CTA,颅脑 MRI 等特异性检查。

手术过程:常规麻醉,术前吸入常规麻醉气体后即出现窒息,窒息持续存在无法缓解,但检测氧饱和度未下降,立即停止吸入麻醉气体,给予正压通气,并给予化学麻醉剂后明显好转,呼吸稳定,未发生明显窒息,成功麻醉后采用右侧卧位,从左侧胸部第四肋间进胸。切口开始后即开始控制性降压,切开纵隔胸膜,见主动脉弓在锁骨下动脉以远狭窄,直径约 3mm,远端降主动脉扩张,动脉导管直径 3mm,游离狭窄远近端,结扎动脉导管,同时在阻断主动脉之前从中心静脉内推注肝素,阻断主动脉,切除狭窄段约 3mm,使用滑线主动脉行端端吻合,缓慢开放阻断钳,并根据血气输注碳酸氢钠及葡萄糖酸钙,同时用微量泵推注多巴胺。完全开放主动脉后从中心静脉缓慢滴注鱼精蛋白拮抗肝素,彻底止血,清点纱布、器械无误后,放置左胸腔引流管,逐层关胸。手术顺利,术后安返心外 ICU。

术后情况:患儿术后在监护室使用咪达唑仑给予镇静,肺部炎症较重,渗出较多咳大量白色黏痰,给予加强抗感染及雾化吸入化痰;检测血压持续维持在较高水平,给予硝普钠泵入等加强降压,后情况逐渐好转,呼吸平稳,心率明显减慢,复查心脏彩超未见明显异常,转入普通病房治疗 7d 后出院。

## 3 讨论

JS 是一种罕见的常染色体隐性遗传的大脑畸形症。有特殊的长相:宽前额、拱形的眉毛、眼距宽等<sup>[2]</sup>。本例患儿表现与报道相符。中线裂、蝙蝠翼状和三角形第四脑室及磨牙征为文献所报道的 JS 典型神经影像学表现<sup>[3]</sup>。该患儿颅脑 MRI 平扫表现为“磨牙征”,符合其诊断标准。对于 JS 的基

因测序目前已有 20 余种致病基因被报道<sup>[4]</sup>, 本例患儿基因检测结果显示与其母均为 CSPP1 两个杂合子突变, 患儿遗传了母亲的两个杂合突变发病。

对于该疾病的鉴别诊断主要应与存在小脑蚓部发育异常的相关疾病进行鉴别。部分或完全小脑蚓部缺失可独立存在或作为 JS、Dandy-Walker 综合征、Down 综合征、菱脑联合畸形的一部分<sup>[5]</sup>。

JS 合并畸形的原因有报道称<sup>[6]</sup>由功能失调的原纤毛导致。该蛋白存在于机体多个器官均有表达, 虽然结构性心脏病不是其特征性的临床表现, 但是其会大大增加心脏结构病变的风险性<sup>[7]</sup>。

该类患儿行心脏外科手术需注意: 1) 术前评估病情, 排除气管畸形。我们术前完善常规检查, 评估患儿一般情况, 同时为了进一步评估病情进行气管的三维重建, 以排除可能存在的气管畸形, 预防在术前插管时发生呼吸抑制等情况。进一步评估病情进行了气管三维重建, 排除可能存在的气管畸形, 预防呼吸抑制。有报道<sup>[8]</sup>称这种患儿由于小脑和脑干的异常, 其呼吸系统对于麻醉剂的呼吸抑制作用异常敏感。该患儿在吸入麻醉气体后出现了呼吸抑制情况, 但血氧饱和度未下降, 考虑其与脑干异常有关。对于该类患儿麻醉方面有研究称: 在麻醉过程中若发生窒息, 建议吸入诱导, 控制通气, 患者可得到良好的麻醉效果<sup>[9]</sup>。我们在后期遇到该类病例再行麻醉时将尝试此种方法。3) 控制血压水平。由于合并主动脉缩窄, 患儿血压较高, 所以我们手术中全程控制性降压, 必要时给予降压药物泵入, 效果良好。4) 防止酸中毒等并发症。在完成吻合开放主动脉时, 为防止下半身大量代酸高钾的血液回流造成心搏骤停, 应给予碳酸氢钠及葡萄糖酸钙等进行中和, 未出现酸中毒、高钾等并发症。5) 术后予以合理镇静。患儿术后我们为防止阿片类药物镇静对呼吸产生抑制, 给予咪达唑仑镇静, 未出现呼吸抑制情况。6) 术后控制肺部感染。患儿术后肺部渗出较多, 感染严重, 考虑 JS 导致呼吸道纤毛异常所致。故该类患儿术后应加强抗感染及化痰治疗, 必要时可延长抗生素使用时间。同时该类患儿机体免疫力较低, 术后密切检测生命体征及营养状况并留取痰培养, 必要时可给予白蛋白输入。现患儿心内畸形已得到纠正, 恢复良好。

JS 是常染色体隐性遗传病, 男性多发, 多合并其他脏器疾病。该疾病不是心脏手术禁忌, 手术主要手术风险在于麻醉的诱导及术后呼吸道的管理。若患儿存在威胁生命的心脏畸形, 在麻醉医师配合下, 术中及术后控制好患儿的呼吸, 进行手术治疗, 可取得较好的预后。

参考文献:

[1] 黄山雅美, 刘捷, 曾超美. 产前及新生儿期诊断 Joubert 综合征一例[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2017, (6): 462. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2096-2932. 2017. 06. 014.

[2] Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation[J]. Neurology, 1969, 19(9): 813-825.

[3] Valente EM, Dallapiccola B, Bertini E. Joubert syndrome and related disorders [J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113: 1879-1888. DOI: 10. 1016/B978-0-444-59565-2. 00058-7.

[4] 曹宗富, 王雷, 罗敏娜, 等. 基于公共数据库和 PubMed 快速获取 Joubert 综合征相关的基因[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(1): 64-70. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2018. 01. 013.

[5] Lee JH, Gleeson JG. The role of primary cilia in neuronal function[J]. Neurobiol Dis, 2010, 38(2): 167-172. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2009. 12. 022.

[6] Parisi MA, Doherty D, Chance PF, et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300) [J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(5): 511-521. DOI: 10. 1038/sj. ejhg. 5201648.

[7] Sanders AA, de Vrieze E, Alazami AM, et al. KIAA0556 is a novel ciliary basal body component mutated in Joubert syndrome [J]. Genome Biol, 2015, 16: 293. DOI: 10. 1186/s13059-015-0858-z.

[8] Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(9): 894-905. DOI: 10. 1016/S1474-4422(13)70136-4.

[9] Wolfe L, Lakadamyali H, Mutlu GM. Joubert syndrome associated with severe central sleep apnea [J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(4): 384-388.

(收稿日期 2019-03-13)

(本文编辑: 甘慧敏)