

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.0923.002\(2024-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240530.0923.002(2024-05-30))

10q23.1q23.32 缺失综合征合并 Kabuki 综合征 1 例报道*

雷蓓蓓,李欢欢,闫 军[△]

(重庆市九龙坡区人民医院儿科,重庆 400050)

[关键词] 10q23 缺失综合征;歌舞伎面谱综合征;KMT2D 基因;拷贝数变异;病例报道

[中图分类号] R725

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2024)20-3199-02

10q23 缺失综合征是极其少见的染色体缺失综合征,暂无流行病学数据,我国目前仅有 3 例相关报道^[1-3]。Kabuki 综合征也是一种罕见的多发畸形综合征,在日本的发病率为 1/32 000,澳大利亚和新西兰发病率约为 1/86 000,在我国的发病率也尚无确切统计。本文总结 1 例 10q23.1q23.32 缺失综合征合并 Kabuki 综合征患儿的诊治经过,现报道如下。

1 临床资料

患儿,男,2 月 3 天,因“咳嗽 1 周”于 2023 年 5 月 27 日至本院儿科住院治疗。患儿系 G₁P₁,39⁺ 周顺产娩出,Apgar 评分 10 分-10 分-10 分,产重 3 315 g(P₅₀),羊水、脐带、胎盘否认异常。母亲 30 岁,孕期有妊娠期糖尿病;父亲 29 岁,身体健康,非近亲结婚,无家族遗传性疾病病史。生后检查左耳听力筛查未通过。心脏彩超提示:室间隔缺损(4.5 mm),房间隔缺损(Ⅱ处,3.0 mm×1.7 mm);腹部彩超提示左肾集合系统分离;头颅彩超提示:透明隔腔存在,大脑中动脉 RI 值低;新生儿神经行为测定评分 37 分。既往有新生儿高胆红素血症、新生儿肺炎病史。

入院查体:体重 3 620 g(<P₃),神志清楚,营养差,可疑特殊面容(短鼻梁,小下颌),呼吸促,唇周轻微发绀,鄂弓高,双肺呼吸音粗,闻及湿啰音,心界无扩大,心音有力,心前区闻及Ⅲ/Ⅵ级杂音,双侧睾丸肿胀,透光试验阳性,肌张力减低。奶量 70 mL 每 3 小时 1 次,吃奶慢,需分次喂养。入院查甲状腺功能无异常。脑干听性反应左耳未通过。婴儿早期运动表现测试(TIMP)评分 38 分。考虑到患儿有可疑特殊面容、生长发育落后,伴心脏发育异常等情况,与家属沟通后,经家属同意,收集患儿抗凝外周静脉血,完成染色体核型分析、全基因组拷贝数变异(CNV)检测和全外显子测序(seq)检测。染色体核型分析提示:核型 46,XY。CNV-seq 结果显示:10 号染色体 10q23.1q23.32 处发生 5.94 Mb 片段缺失;根据美国遗传学和基因组学学会遗传变异分类标准与指南判定该变异为“致病性”。全外显子测序:患儿的赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)基因的存在 NM_003482.

3;c.16558del(p.Gln5520Serf*17)杂合突变,提示疑似致病变异。结合临床表型与基因检测结果,该患儿诊断为 KMT2D 基因杂合突变导致 Kabuki 综合征 I 型。

2 讨论

染色体片段的缺失被认为是多种罕见病的相关致病因素,尤其是与人类生长和智力发育方面相关的疾病。本研究 CNV-seq 结果显示,患儿 10 号染色体上 q23.1q23.32 处发生 5.94 Mb 拷贝数杂合缺失变异,该拷贝数缺失区域包含 PTEN、BMPR1A、FAS 等基因,其中 PTEN、BMPR1A 是主要的致病基因。PTEN 基因一种常见的抑癌基因,通过磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号途径,影响 G₁ 细胞周期的阻滞和凋亡^[4]。PETN 基因的突变或丢失会导致包括 Cowden 综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征和巨头自闭综合征等 PTEN 错构肿瘤综合征(PHTS)。而 BMPR1A 基因编码骨形态发生蛋白 1A 型受体,该受体参与骨发生和形成过程中转化生长因子-β(TGF-β)/BMPs 的细胞核内信号传导。BMPR1A 基因在调控心血管系统的细胞增殖、分化和凋亡中也发挥了关键作用。有研究指出,BMPR1A 基因缺失的小鼠会出现室间隔缺损、心内膜垫缺损等心脏形态异常的改变^[5]。还有研究提示,BMPR1A 基因缺失还会导致幼年息肉病综合征^[6]。10q23 区域包含了多个基因,因此 10q23 缺失综合征其临床表型涉及多个系统,且具有较大的个体差异,基因型与表型间的关系未能完全明确。2019 年国外文献报道 2 例 10q23.1q23.3 微缺失患者存在大头畸形、智力障碍和皮肤色素沉着、肠息肉等临床表现^[7]。而在国内目前仅报道了 2 例儿童 10q23 染色体缺失的病例,其中 1 例表现为皮肤较多咖啡斑、心脏发育畸形、伴腭裂的新生儿^[1],1 例为 10q22.3q23.2 微缺失综合征合并高甲硫氨酸血症的新生儿,临床特点是智力发育落后、面部畸形、肠息肉等^[2]。本研究患儿确诊时为 2 月龄,体重 3 620 g(<P₃),随访至 9 月龄时,体重仅 5 000 g(<P₃),是否合并有胃肠道异常导致低体重情

* 基因项目:重庆市区域医学重点学科建设项目(渝卫办科教发[2016]190 号)。△ 通信作者,E-mail:1220722100@qq.com。

况,需要警惕,后期是否出现骨骼发育异常、精神分裂、学习异常等表现仍需关注。

Kabuki 综合征病因暂不完全清楚,已被证实 KMT2D 基因是最常见的致病基因,约占 Kabuki 综合征患者的 75%;KMT2D 基因位于 12q13.12,包含 54 个外显子,在细胞分化、新陈代谢、肿瘤抑制等方面具有重要调节作用^[8]。Kabuki 综合征诊断主要依靠典型的临床特征:以长睑裂伴下眼睑 1/3 外翻为特征的特殊面容,心脏、肾脏等器官先天发育异常,生长发育落后,智力障碍等,结合分子诊断技术来证实。但 Kabuki 综合征典型面部特征出现较晚,这使得 Kabuki 综合征早期的临床诊断较困难。近些年,随着人们对该疾病的认识及分子技术的发展,越来越多的 Kabuki 综合征病例在婴儿期被诊断发现^[9-12]。陈晓青等^[13]提出了 Kabuki 综合征新生儿期筛查指征:肌张力异常、骨骼异常、喂养困难、心脏异常、低血糖症、听力异常。本研究患儿确诊时处于婴儿期,暂无典型的 Kabuki 综合征面容,但有喂养困难、肌张力降低、生长发育迟缓、先天性心脏病、听力受损、反复呼吸道感染等临床表征,全外显测序发现 KMT2D 基因与参考序列相比,第 16 558 位发生杂合缺失,预计会导致这位置之后的一系列编码发生移码变异,导致编码蛋白翻译的提前终止,产生一个截断蛋白从而影响其正常功能。结合临床表型与基因检测结果,根据 Kabuki 综合征 2018 年国际诊断共识,该患儿诊断为 Kabuki 综合征 I 型。对此突变进行 Sanger 测序验证后发现此突变仅在患儿中,父母均无此突变,且经大规模人群频率数据库 gnomAD 检索分析,此突变为新发突变(不排除父母存在生殖腺或体细胞嵌合可能),建议其父母再生育时需进行生育遗传咨询。追踪随访患儿至 9 月龄,现患儿抬头不稳,不能独坐,全面发育迟缓。

本例患儿为国内首例 10q23.1q23.32 缺失综合征合并 Kabuki 综合征,二者可能存在生长发育迟缓、先天性心脏病等重叠表型,但患儿较小,后期随着年龄增长,是否还会出现胃肠道症状、神经系统症状等其他临床症状仍需密切关注。目前临床上对该两种疾病均无针对性治疗方法,只能采取对症支持治疗。因此早期诊断、早期干预能最大限度减轻患者及家庭的负担。

参考文献

[1] 王光明,徐颂周,胡晓艳,等. 1 例新生儿 10q23 缺失综合征[J]. 国际遗传学杂志,2021,44(5): 378-379.

[2] 王彦云,孙云,蒋涛. 10q22.3q23.3 微缺失综合征合并高甲硫氨酸血症 1 例报告并文献复习

[J]. 临床儿科杂志,2021,39(9):660-662.

[3] 罗晓辉,杜娜,胡蓉,等. 应用 CMA 产前诊断 10q23 缺失综合征 1 例[J/CD]. 中国产前断杂志(电子版),2018,10(3):50-52.

[4] DHAMIJA R,HOXWORTH J M. Imaging of PTEN-related abnormalities in the central nervous system[J]. Clin Imaging,2020,60(2): 180-185.

[5] BRECKPOT J,TRANCHEVENT L C,THIEN-PONT B,et al. BMPR1A is a candidate gene for congenital heart defects associated with the recurrent 10q22q23 deletion syndrome[J]. Eur J Med Genet,2012,55:12-16.

[6] PAPADOPULOS M E,PLAZZER J P,MACRAE F A. Genotype-phenotype correlation of BMPR1a disease causing variants in juvenile polyposis syndrome [J]. Hered Cancer Clin Pract,2023,21(1):12.

[7] GOLAS M M,AUBER B,RIPPERGER T,et al. Looking for the hidden mutation: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome caused by constitutional and mosaic 10q23 microdeletions involving PTEN and BMPR1A[J]. Am J Med Genet A,2019,179(7):1383-1389.

[8] PRIESTLEY J R C,RIPPERT A L,CONDIT C,et al. Unmasking the challenges of Kabuki syndrome in adulthood: a case series[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet,2023,193(2): 128-138.

[9] 郭谦楠,王红丹,侯巧芳,等. KMT2D 基因 c. 7168_c. 7169delCC 杂合突变致歌舞伎综合征 1 例报道[J]. 重庆医学,2022,51(5):753-756.

[10] 张坤,卢伟能. 婴儿歌舞伎综合征 2 例报道并文献复习[J]. 中国生育健康杂志,2023,34(2): 184-187.

[11] 卢慧敏,段丽芬,叶磊,等. KMT2D 基因致病新变异引起的歌舞伎综合征表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2022,30(5):803-807.

[12] 吴志扬,王建嗣,郑国良,等. 以双髋关节脱位就诊的 Kabuki 综合征 1 例报告并文献综述[J]. 中国矫形外科杂志,2021,29(24):2252-2256.

[13] 陈晓青,胡黎园,王来栓,等. KMT2D 基因致病变异致 Kabuki 综合征新生儿 14 例病例系列报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志,2021,16(2):136-140.