

· 短篇论著 ·

儿童Potocki-Lupski综合征1例报告并文献回顾

王超杰 张耀东 李 瑞 张振华 陈白云 李东晓*

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院/河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室 (河南 郑州 450018)

【摘要】目的 提高对Potocki-Lupski综合征基因型及表型的认识。方法 回顾分析1例Potocki-Lupski综合征患儿的临床资料，并复习相关文献。结果 女性患儿，1岁1月，自出生后全面发育落后、喂养困难、反应迟钝、特殊面容、指、趾畸形、嗜睡等。应用比较基因组杂交芯片技术(array-CGH)检测发现患儿17p11.2区域存在4.8Mb片段重复:arr[hg19]17p12p11.2(15 748 783-20 564 268)×3，确诊为Potocki-Lupski综合征。结论 Potocki-Lupski综合征临床表型无明显特异性，及早应用微阵列基因芯片分析有助于早期诊断。

【关键词】Potocki-Lupski综合征；比较基因组杂交芯片；RAI1基因

【中图分类号】R596

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.008

Potocki-Lupski Syndrome in Children: A Case Report and Literature Review

WANG Chao-jie, ZHANG Yao-dong, LI Rui, ZHANG Zhen-hua, CHEN Bai-yun, LI Dong-xiao*

Department of Henan Provincial Key Laboratory of Children's Genetic and Metabolic Diseases, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: Objective To improve the understanding of genotype and phenotype of Potocki-Lupski syndrome. **Methods** The clinical data of Potocki-Lupski syndrome in a child were analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** A girl, aged 1 year 1 month, presented with global developmental delay since birth, feeding difficulties, lags in response, special facial features, deformity of toes and fingers, drowsiness. Array-CGH analysis has identified a de novo 4.8 Mb duplication at 17p11.2(arr[hg19]17p12p11.2(15 748 783-20 564 268)×3) in the child. She was diagnosed with Potocki-Lupski syndrome finally. **Conclusion** The clinical phenotype of the Potocki-Lupski syndrome has no obvious specificity, Early application of Array-CGH is helpful for genetic diagnosis.

Keywords: Potocki-Lupski Syndrome; Array Comparative Genomic Hybridization; RAI1 Gene

Potocki-Lupski综合征(PTLS)是由染色体17p11.2区域微重复所致的一种多发性先天异常和精神发育迟缓相关的罕见遗传性疾病，最早由Brown等于1996年报道，发病率约为1/25000，遗传方式为常染色体显性遗传^[1-2]。主要表现为智力运动发育落后，喂养困难，肌张力减退，行为异常，特殊面容，心血管异常等^[3]。由于本病缺乏特异性表现，临床确诊比较困难，目前国内报道罕见。本研究应用比较基因组杂交芯片技术明确了一例不明原因生长发育迟缓患儿的病因，最终确定为Potocki-Lupski综合征，并结合文献回顾，以提高对该病基因型及表型的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料 患儿，女，1岁1月，生后2个月因“发育落后、反应迟钝、嗜睡”于我院就诊。患儿系G3P2，孕40+5周顺产，出生体重2.95kg，生后无缺氧青紫史，有黄疸消退延迟史，1月余黄疸消退，有肢体抖动史。生后8天因“肺炎”“病理性黄疸”在当地医院住院治疗10天。生后2个月俯卧位不能抬头，喂养困难，体重不增；5个月四肢肌张力高，对外界刺激反应迟钝；6个月会认人；7个月能伸手抓物，可逗笑；8月余可竖头；9月余会翻身；现1岁1月独坐不稳，不能独站，不会爬，不能听懂自己的名字，不会叫“爸爸、妈妈”。发育缓慢进步，无倒退。患儿曾有嗜睡，睡眠时低体温(<35℃)测不出，多于傍晚出现，凌晨时恢复至36.3℃，持续4-5天，自行恢复正常。查体：身高：66cm，体重：7kg，头围：45cm，上唇薄，牙齿稀疏，目光呆滞，视物眼斜，身材瘦小(图1A~图1B)。拇指内收，双手手外翻，双足内翻，双下肢扶站一过性尖足，足内旋(图1C)，追视稍欠，追听可。

辅助检查：血尿遗传代谢筛查、甲状腺功能结果均未见明显异常；心肌酶结果异常增高：乳酸脱氢酶321.0U/L(80~245 U/L)，α-羟丁酸脱氢酶272 U/L(80~220 U/L)，肌酸激酶338.0U/L

(25~200 U/L)，肌酸激酶同工酶32.0U/L(0~24U/L)；心脏彩超：卵圆孔未闭；头颅MRI(5月龄)：白质髓鞘化4-6月，双侧额颞部蛛网膜下腔稍宽；听性脑干反应：ABR双侧阈值30dB(高频阈值正常)，ASSR双侧阈值40dB(低频阈值轻度增高)，FVEP双侧未见明显异常；鼻咽喉镜示喉软骨软化。

患儿父母非近亲婚配，未见表型异常，否认家族遗传史；母孕期间有胸闷症状，曾有2次吸氧史，有贫血史及低血压、头晕史，母孕后期有见红史。患儿母亲曾有一次流产史(药物流产)，患儿有一哥哥9岁，体检。

1.2 方法 在与患儿双亲签署知情同意书后，无菌采集患儿及父母静脉血进行遗传学检测。

1.2.1 外周血染色体核型分析 常规染色体G显带，计数20个分裂相，分析5个核型。

1.2.2 外周血全基因组DNA提取 采用Perkin Elmer Chemagic 360全自动核酸提取仪提取患儿及父母基因组DNA，用Nanodrop One分光光度计(美国Thermo Scientific公司)测定DNA浓度。

1.2.3 aCGH检测 采用美国Affymetrix公司CytoScanHD芯片进行全基因组范围扫描，整个过程严格按照质控标准进行，包括DNA提取、酶切、连接、PCR、PCR产物纯化、片段化、标记、杂交、扫描等，用Affymetrix Chromosome Analysis Suite Software软件进行结果分析，并与DGV、DECIPHER、OMIM等数据库进行比对。

1.2.4 文献检索 以“Potocki-Lupski syndrome”为检索词，通过PubMed、万方数据库、中国知网累计检索到61篇相关英文文献，3篇相关中文文献。

2 结果

2.1 染色体核型分析结果 常规G显带核型分析结果显示，患儿及父母染色体核型均未见异常。

【第一作者】王超杰，女，主管检验师，主要研究方向：遗传学。E-mail: wcj2011ky@163.com

【通讯作者】李东晓，女，主治医师，主要研究方向：儿科学。E-mail: li_dongxiao@sina.com



图1 患儿临床表型。图1A~图1B: 特殊面容: 上唇薄、下颌小、视物眼斜; 图1C: 双足内翻、足内旋; 图2 患儿aCGH检测结果arr[hg19]17p12p11.2(15 748 783-20 564 268)×3, 蓝色代表重复区域, 范围约为4.8Mb。

2.2 aCGH检测结果 患儿染色体17p12p11.2区域存在4.8Mb片段重复arr[hg19]17p12p11.2(15 748 783-20 564 268)×3(图2),该重复区域包含51个OMIM基因, 其中14个为明确致病基因。患儿父母结果均未见异常, 提示患儿染色体微重复为新发变异。

3 讨论

染色体17p11.2区域富含大量高度同源的低拷贝重复序列, 易通过非等位基因同源重组机制促进染色体结构重排, 形成不同大小的缺失、重复、易位及标记染色体等, 从而造成不同程度的异常表现^[4]。其中17p11.2缺失和重复分别导致Smith-Magenis综合征(SMS)和Potocki-Lupski综合征, 两者在缺失与重复区域的断裂位点多数为相同, 均涉及到一个1.3~3.7Mb的片段, 且包含RAI1基因, RAI1基因拷贝数的变化与SMS和PTLS综合征有关^[5-6]。

本研究中我们报告了1例PTLS患儿, 主要表现为发育迟缓, 反应迟钝、语言落后、嗜睡、心肌损害、骨骼发育异常等; 重复片段大小约4.8Mb, 包含了PTLS关键区域, 区间内包含了51个Refseq基因, 其中已知致病的OMIM基因14个, 涉及RAI1、SREBF1、FLCN等, 应用ClinGen、DGV、DECIPHER、OMIM等数据库进行比对分析并文献查阅发现, 与患儿临床表现密切相关的基因为RAI1。视黄酸诱导1基因(RAI1)全长130kb, 包含6个外显子, 是在许多组织中表达并且在物种间高度保守的剂量敏感性基因。RAI1作为一种转录因子, 其功能涉及细胞生长和细胞周期调控, 骨骼发育、脂质和葡萄糖代谢, 胚胎神经发育和神经元分化, 行为功能和昼夜节律活动。在大脑和心脏的表达水平特别高, 在中枢神经系统中起着关键作用。RAI1通过维甲酸代谢影响记忆、行为和运动功能, 并作为昼夜节律调节器正调节生物钟基

因CLOCK转录^[7]。

据文献报道PTLS重复片段大小在1.3~15.2Mb之间, 其关键区域主要为1.3Mb, 涉及RAI1及其它17个基因, RAI1基因被认为是该病的致病基因^[8-9]。Zhang et al^[10]在74名PTLS受试者中发现常见重复区域最小范围为125Kb, 仅包含RAI1基因, 说明剂量敏感基因RAI1可能是导致PTLS表型的原因, 且该论点也得到了小鼠模型的支持。PTLS的临床表现呈现非特异性, 包括婴儿期肌张力低、喂养困难、发育迟缓, 幼儿期语言和言语障碍, 多动症等, 儿童期智力障碍、孤独症表现及心血管异常等^[11-12]。此外有报道显示PTLS存在口咽吞咽困难、髋关节发育畸形、畸形足等肌肉骨骼异常^[13], 本研究中患儿亦有吞咽困难、拇指内收, 双手手外翻, 双足内翻, 足内旋与该报道相符。Ciaccio C等认为PTLS的临床表现多变, 尤其是在对问题的认知水平和行为表现方面^[14], 甚至存在一些严重的神经行为异常可能直到婴儿期或儿童后期才会表现出来^[8]; 本研究中患儿目前存在对外界刺激反应迟钝, 理解力差, 尚未发现有多动症及孤独症样表现, 考虑患儿年龄尚小, 还需定期随访。另外与既往文献报道所不同的是本研究中患儿婴儿期肌张力增高, 且于1岁1月时复查为正常, 考虑可能为生理性, 与年龄和发育阶段有关。Kaplan K等报道部分PTLS患者存在白天嗜睡、夜间入睡困难或睡眠难以维持、睡眠呼吸障碍等, 与RAI1基因过表达所致睡眠昼夜节律表达异常相关, 但具体的分子机制仍未完全明了^[15]; 本研究中患儿存在嗜睡症状与该报道相符, 但睡眠时体温低测不出在既往文献中尚无相关报道, 仍有待于进一步随访观察和研究。

目前PTLS主要以对症治疗为主。对于异常姿势, 肌张力异

(下转第 25 页)

存在明显差异,且不同类型组织的吸收程度也存在差异,因此CT在检测过程中易受到骨性结构等组织的影响而图像显现不佳,从而导致CT检出时间延长,同时病灶检测数量与体积也受到不同组织密度的影响而降低。但通过1.5T磁共振成像检测过程中不受骨性结构等组织的影响,其相对于CT分辨率更高,借助水分子运动使微小病灶的检出率也得到提高,因此对病灶的大小、位置的判断准确率也更高,从而可更好地为脑梗死的早期诊断和治疗提供临床依据。同时,观察组基底节及丘脑检出率均高于对照组,结果提示1.5T磁共振成像检测脑梗死患者脑部不同位置的检出准确率也更高。不同区域的脑组织对CT检测的射线吸收程度不同,因此可对CT检出结果产生影响,但1.5T磁共振成像主要通过水分子弥散状态进行判断,因此不同区域的组织类型对检出结果影响较小。

综上所述,1.5T磁共振成像检测应用于脑梗死患者早期诊断,主要利用水分子弥散运动所产生的信号变化提高对病灶位置、范围、体积等指标判断的准确率,从而提高集件检出率,进而可帮助提高脑梗死早期诊断,并有利于早期治疗,因此具有临床推广价值。

参考文献

- [1] 张佳,朱海峰,马运萍.核磁共振灌注成像及DWI联合应用在诊断早期脑梗死缺血半暗带中的临床价值[J].卒中与神经疾病,2018,25(3):252-255.
- [2] 李小裴,周盛年.马来酸桂哌齐联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及对血

- 液流变学和血清IL-10、TNF- α 、hs-CRP的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(6):785-788.
- [3] 高敏,王茂雪,房海燕,等.磁共振扩散张量成像与扩散加权成像对早期脑梗死的诊断价值对比[J].神经损伤与功能重建,2018,13(7):364-366.
- [4] 刘畅,赵泓博,贾宏茹,等.基于CT图像纹理分析结合机器学习随机森林模型对急性脑梗死的辅助诊断价值[J].临床放射学杂志,2020,39(7):1439-1443.
- [5] 闫伟峰,张进利.磁共振成像和CT在急性脑梗死诊断中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2022,32(5):588-590.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [7] 张君芳,姜帅,赵晓玲,等.老年急性脑梗死患者梗死部位与执行功能关系分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(6):604-608.
- [8] 王赫,孙元林.超早期应用阿替普酶静脉溶栓对于脑梗死患者临床转归的影响分析[J].河北医学,2020,26(2):286-290.
- [9] 陈鹏飞,梁奕,王剑.CT与MRI在急性脑梗塞诊断中有效性评价分析[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(7):21-23.
- [10] 梁佐堂,涂毅,李继锋,等.1.5T磁共振敏感成像在脑出血性病变中的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(1):24-27.
- [11] 高敏,王茂雪,房海燕,等.磁共振扩散张量成像与扩散加权成像对早期脑梗死的诊断价值对比[J].神经损伤与功能重建,2018,13(7):364-366.
- [12] 林怀雄,刘昌华,彭晋,等.CT灌注成像与磁共振扩散加权成像在急性脑梗死诊断中的应用[J].现代仪器与医疗,2018,24(5):8-10.

(收稿日期:2022-07-22)

(校对编辑:阮靖)

(上接第20页)

常,运动发育落后给予关节松动训练、平衡功能训练、作业疗法等改善肌肉的紧张性,促进协调运动,提高核心稳定性;对于反应迟钝、语言落后等给予引导式教育、认知知觉功能障碍训练、言语训练等促进认知、语言及运动学习能力的提高;对于肝损害、心肌损害、吞咽困难所致的贫血营养不良等给予保肝、营养心肌及补充铁剂的药物以纠正治疗。除康复治疗外,还应注重家庭康复训练,平时多与患儿交流以提高其行为认知能力。此外有报道显示PTLS存在与生长激素缺乏相关的低血糖及矮小症,需定期监测评估其生长发育情况^[16]。

综上所述,由于PTLS综合征缺乏明显特异性且存在表型异质性,以致临床确诊困难。传统的染色体核型分析存在一定的局限性,无法检测出小于5Mb片段的缺失或重复,因此对于不明原因发育迟滞的患儿,及早应用array-CGH分析,有助于其遗传学诊断,并需要通过定期随访以期达到早期诊断及治疗的目的。

参考文献

- [1] Brown A, Phelan M C, Patil S, et al. Two patients with duplication of 17p11.2: The reciprocal of the Smith-Magenis syndrome deletion[J]. Am J Med Genet, 1996, 63(2): 373-377.
- [2] Magoulas PL, Liu P, Gelowani V, et al. Inherited dup(17)(p11.2p11.2): expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(2): 500-504.
- [3] Shuib S, Saaid N N, Zakaria Z, et al. Duplication 17p11.2 (Potocki-Lupski Syndrome) in a child with developmental delay[J]. Malays J Pathol, 2017, 39(1): 77-81.
- [4] Stankiewicz P, Shaw C J, Dapper J D, et al. Genome architecture catalyzes nonrecurrent chromosomal rearrangements[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(5): 1101-1116.
- [5] Lee C G, Park S J, Yun J N, et al. Clinical and genetic spectrum of 18 unrelated Korean patients with Sotos syndrome: Frequent 5q35 microdeletion and identification of four novel NSD1 mutations[J]. J Hum Genet, 2012, 27(12): 1586-1590.

- [6] 黄伟伟,周伟宁,卢建,等.17p11.2 微缺失微重复: Smith-Magenis综合征和Potocki-Lupski综合征[J].中国产前诊断杂志(电子版),2017,9(3):1-4.
- [7] 张立毅,曹玉红,张光运,等. Smith-Magenis综合征1例报告及文献回顾[J].临床儿科杂志,2019,37(9):704-707.
- [8] Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, et al. Characterization of potocki-lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype[J]. Am J Hum Genet, 2007, 80(4): 633-649.
- [9] Walz K, Paylor R, An J, et al. Rail duplication causes physical and behavioral phenotypes in a mouse model of dup(17)(p11.2p11.2)[J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 3035-3041.
- [10] Zhang F, Potocki L, Sampson JB, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLS[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(3): 462-470.
- [11] Soler-Alfonso C, Motil KJ, Turk CL, et al. Potocki-Lupski syndrome: a microduplication syndrome associated with oropharyngeal dysphagia and failure to thrive[J]. J Pediatr, 2011, 158(4): 655-659.
- [12] Jefferies JL, Pignatelli RH, Martinez HR, et al. Cardiovascular findings in duplication 17p11.2 syndrome[J]. Genet Med, 2012, 14(1): 90-94.
- [13] Dhanaraj D, Chu A, Pappas JG, et al. Potocki-lupski syndrome in conjunction with bilateral clubfoot[J]. J Pediatr Orthop B, 2015, 24(4): 373-376.
- [14] Ciaccio C, Pantaleoni C, Milani D, et al. Neurological phenotype of Potocki-Lupski syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(10): 2317-2324.
- [15] Mullegama S V, Alaimo J T, Fountain MD, et al. RAI1 Overexpression Promotes Altered Circadian Gene Expression and Dysomnia in Potocki-Lupski Syndrome[J]. J Pediatr Genet, 2017, 6(3): 155-164.
- [16] Franciskovich R, Soler-Alfonso C, Neira-Fresneda J, et al. Short stature and growth hormone deficiency in a subset of patients with Potocki-Lupski syndrome: Expanding the phenotype of PTLS[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(9): 2077-2084.

(收稿日期:2022-02-16)

(校对编辑:阮靖)