

· 论著 ·

1例以持续性低血糖为首发表现的Kabuki综合征患儿临床与KMT2D基因变异分析*

吴雪 沈凌花 付东霞 王会贞 陈永兴*

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院内分泌遗传代谢科 (河南 郑州 450053)

【摘要】目的 探讨1例以持续性低血糖为首发表现的Kabuki综合征患儿的临床及遗传学特点,以期临床医生早期识别本病,避免漏诊。方法 回顾性分析1例Kabuki综合征患儿的临床特点,通过高通量测序对患儿家系进行基因检测。结果 7月龄,女性患儿,表现为持续性低血糖,间断抽搐,发育迟缓,特殊面容,伴多发畸形(先天性心脏病、肛门闭锁、手足脂肪垫、双手小拇指指骨融合等)。高通量测序提示患儿KMT2D基因存在杂合变异c.13778_13781delGGCinsTGTG,患儿父母未携带该变异,为未报道的新变异。结论 合并异常体征的持续性低血糖,应想到是Kabuki综合征性低血糖的可能,新位点变异扩展了KMT2D基因变异谱,基因检测是确诊Kabuki综合征的关键。

【关键词】歌舞伎综合征;高胰岛素血症;低血糖症;KMT2D基因

【中图分类号】R587.3

【文献标识码】A

【基金项目】河南省科技攻关(222102310461)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.02.001

Clinical and KMT2D Gene Variant Analysis in One Child with Kabuki Syndrome with the First Manifestation of Persistent Hypoglycemia

WU Xue, SHEN Ling-hua, FU Dong-xia, WANG Hui-zhen, CHEN Yong-xing*

Department of Endocrinology and Inborn Error of Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical and genetic characteristics of a child with Kabuki syndrome, in order to identify the disease early and avoid missed diagnosis. **Methods** The clinical characteristics of one child with Kabuki syndrome were analyzed retrospectively, and their families were genetically tested by high-throughput sequencing. **Results** A 7-month-old, female child presented with persistent hypoglycemia, intermittent convulsions, developmental delay, special features, associated with multiple malformations (congenital heart disease, anal atresia, hand and foot fat pads, fusion of the little fingers of both hands, etc.). High-throughput sequencing suggested the presence of the heterozygous variant c.13778_13781delGGCinsTGTG in the KMT2D gene, and the parents did not carry the variant as an unreported novel variant. **Conclusion** Persistent hypoglycemia combined with abnormal signs should be considered as the possibility of Kabuki syndrome hypoglycemia. New site variation expands the spectrum of KMT2D gene variation, and genetic testing is the key to confirm the diagnosis of Kabuki syndrome.

Keywords: Kabuki Syndrome; Hyperinsulinism; Hypoglycemia; KMT2D Gene

Kabuki综合征(kabuki syndrome, KS, MIM#147920 and 300867)是一种先天性多发畸形/智力低下综合征,可有多特征性表现,如特殊面容、骨骼发育异常、皮纹异常、智力障碍、身材矮小等,常伴有其他多系统畸形^[1]。在KS患者中,约0.4~4%发生高胰岛素血症(hyperinsulinism, HI)^[1],表现为持续性和严重性低血糖,对神经系统造成严重损害,早期诊断、及时治疗可改善患儿预后。本研究通过总结1例以持续性低血糖为首发表现的Kabuki综合征临床特征、基因诊断以及治疗过程,以期提高临床医生对该综合征的认识,对疾病诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 对象 患儿,女,7月8天。以“反复低血糖7月余,间断抽搐3月余”入院。患儿出生时有窒息缺氧史,当地NICU诊断为“缺氧缺血性脑病、重症肺炎、先天性心脏病、低血糖症”,住院治疗1月余,期间有持续性低血糖,予高糖液体持续输注维持血糖(具体血糖情况不详),出院医嘱交待患儿家长加糖水至奶粉中喂养,患儿家长未执行也未监测血糖。入院前3月开始出现间断抽搐,表现为双眼上翻、口唇发绀、面色发白、四肢内收、呼之不应,持续约1分钟左右自行缓解,缓解后嗜睡,不伴有发热、呕吐、腹泻、流涕、鼻塞、皮疹、肢体麻痹等,间隔1周~2月左右发作1次,共发作5次,未予特殊治疗。患儿系G2P2,孕38+2周剖宫产出生,出生体重3.5kg,生后人工喂养。目前仍抬头不稳,不会翻身及独

坐。父母及姐姐均体健,家族中无类似疾病史。

入院查体:身长:63cm(-2SD),体重:4.5kg(-5.1SD),头围38cm。神志清,精神反应一般,皮肤弹性差,皮下脂肪厚约5mm。头后仰,有特殊面容(图1),表现为眉毛外1/3稀疏,睫毛长,睑裂长,下眼睑外翻,睡眠时双眼睑不能闭合,双眼外眦处球结膜充血,鼻孔大、向上,小下颌,高腭弓,招风耳。双侧乳房Tanner II期,乳核约0.5cm,乳晕色素沉着明显(图3)。心前区可闻及4/6级收缩期杂音,可触及震颤。肺部、腹部查体无明显异常。手掌及足掌可见脂肪垫,皮纹较深,双手小拇指指骨融合(图2),背部可见数片不规则青斑,骶尾部有1隐窝(图3)。四肢肌力IV级,肌张力增高。膝反射、腱反射可对称引出,双侧克氏征、布氏征、巴氏征阴性。幼女型外阴,肛门处无正常开口,会阴部可见1处红色瘘口(图4)。

实验室及辅助检查:血、尿、粪常规未见明显异常;血生化:乳酸脱氢酶340.0U/L(参考范围103~227),肌酸激酶249.0U/L(参考范围25~200),肌酸激酶同工酶111.0U/L(参考范围0~24),余未见异常;静脉血糖1.93mmol/L时胰岛素14.44μU/mL(参考范围2.6~24.9);C肽2.3ng/mL(参考范围1.1~4.4);皮质醇18.63μg/dL(参考范围上午>6.0μg/dL);生长激素19.56ng/mL;胰岛素样生长因子78.397ng/mL(参考范围53~307);脑脊液:葡萄糖2.0mmol/L,余正常;甲状腺功能、血气分析、血氨、丙酮酸、乳酸、同型半胱氨酸、铜蓝蛋白、血氨基酸及酰基肉碱谱、尿有机酸分析均未见明显

【第一作者】吴雪,女,住院医师,主要研究方向:矮小症、糖尿病、甲状腺疾病、肾上腺疾病等的诊治。E-mail: 392130952@qq.com

【通讯作者】陈永兴,男,主任医师,主要研究方向:小儿内分泌遗传代谢性疾病的诊治。E-mail: cyx75@126.com

异常。心脏彩超：先天性心脏病：室间隔缺损(腹膜)，房间隔缺损(中央型)，左室泵功能正常。头颅MRI+MRA：1.右侧枕顶叶大片状异常信号，考虑细胞毒性水肿；2.透明间隔未闭；MRA未见明显异常。脑血管超声、脑电图：未见明显异常。

诊疗经过：入院后予持续泵入高糖液体维持血糖(最大糖速13mg/kg·min)，q2h监测血糖仍有频繁低血糖发生(末梢血糖波动于1.2-5.8mmol/L)，因无治疗高胰岛素血症一线药物二氮嗪，首先予二线药物奥曲肽皮下注射控制血糖(初始剂量5ug/kg·d，后渐增加剂量为13.3ug/kg·d，每8小时1次)，家长购回二氮嗪后签署知情同意，开始口服二氮嗪治疗(初始剂量8.3mg/kg·d，2天后增加剂量为11.1mg/kg·d，每8小时1次)，增加剂量期间渐下调高糖液体糖速并停用奥曲肽，糖速降至5mg/kg·min时停止输液观察血糖波动情况，未再出现低血糖。由于患儿存在生长发育迟缓、特殊面容、多发畸形及持续性低血糖等，临床考虑Kabuki综合征可能性大，送检基因检测协诊。

随访：患儿出院后随访至今3.5年，已停用二氮嗪2年，于家中及住院期间监测末梢血糖波动于3.8-8.1mmol/L，9月龄时行“室间隔缺损、房间隔缺损封堵修补术”，1岁时行“肛门闭锁成形术”，手术顺利，恢复良好。

1.2 方法 全外显子组测序分析：本研究取得患儿监护人知情同

意，并获得河南省儿童医院医学伦理委员会审批(2021-K-044)。用EDTA抗凝管抽取患儿及其父母外周静脉血各2mL，由河南省儿童医院儿科医学研究所利用高通量测序仪(Illumina HiSeq X)对大约20000个已知致病基因的外显子区域及毗邻剪接区域(约50bp)进行测序，然后运用BWA软件与UCSC提供的hg19版本人类基因组参考序列进行比对，数据解读参考美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南^[2]。针对已知的、明确的与遗传病相关的基因变异进行分析，采用一代Sanger测序技术对变异位点进行验证，同时对双亲样本进行验证。

2 结果

高通量测序显示，患者12号染色体KMT2D基因存在1个杂合变异c.13778_13781delGGCinsTGTG(见图5)，转录本编号为NM_003482，该变异为移码变异，可导致氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸(p.A4594Vfs)。经家系验证分析，受检人之父、受检人之母该位点无变异，此变异为自发变异。该变异在正常人群数据库频率为0，在HGMD数据库中未有该位点的相关性报道，蛋白功能预测软件REVEL预测为有害，根据ACMG指南，该变异初步判定为致病性变异(PM2+PVS1+PP4)，可导致常染色体显性遗传的Kabuki综合征。



图1 患者的特殊面容，眉毛外1/3稀疏，睫毛长，睑裂长，下眼睑外翻，睡眠时双眼睑不能闭合，双眼外眦处球结膜充血，鼻孔大、向上，小下颌，高腭弓，招风耳。**图2** 手足可见脂肪垫，双手小拇指指骨融合。**图3** 双侧乳房Tanner II期，乳核约0.5cm，乳晕色素沉着稍明显。背部可见数片不规则青斑，骶尾部有1隐窝。**图4** 肛门处无正常开口，会阴部可见1处红色溃口。**图5** 受检者KMT2D基因存在1个杂合变异c.13778_13781delGGCinsTGTG，受检者父母均无该变异。

3 讨论

Kabuki综合征是一组临床和遗传异质性的先天性畸形综合征,1981年首次被Niikawa等^[3]和Kuroki等^[4]报道,因外貌特征与日本歌舞伎演员装扮相似而被命名为歌舞伎综合征。日本KS的发病率约1:32000^[3-4],澳大利亚和新西兰的发生率为1:86000,所有人群中发生率几乎与日本相似^[5],因病例数较少,国内目前暂无具体流行病学资料。2010年Ng等^[6]通过外显子组测序技术,提出KMT2D(lysine (K)-specific methyltransferase 2D, KMT2D, MIM#602113)基因的杂合变异是KS的主要致病基因,出现于55%-80%患者中^[7],本例患儿即为该基因变异导致。2012年, Lederer等^[8]报道了KDM6A(lysine(K)-specific demethylase 6A, KDM6A, MIM#300128)基因缺失为KS的另一个致病基因,但它仅占患病人群的5%^[9],且基因型与表型之间的关系并不明确^[10]。

KMT2D基因位于12q13.12, (NC_000012.12), cDNA长度约42kb, 包含54个外显子,编码5537个氨基酸,编码一种赖氨酸特异性组蛋白甲基转移酶,它属于一种转录激活因子,通过共价组蛋白修饰诱导靶基因的转录,似乎参与了与粘附相关的细胞骨架事件的调控,影响细胞的生长和存活^[11]。目前已报道的KMT2D基因变异有600多个,包括无义变异、移码变异、小片段插入和缺失、剪切位点变异和错义变异,其中约84%的变异会造成KMT2D蛋白截断,从而导致蛋白功能丧失^[12-13]。本研究中患儿经全外显子基因检测,结果提示12号染色体的KMT2D基因存在杂合变异c.13778_13781delGGCinsTGTG,在49424441-49424444位置缺失3个碱基GGC,插入4个碱基TGTG,导致第4594个氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸(p.A4594Vfs),并导致后面蛋白翻译发生移码,翻译提前终止, Mutation Taster预测致病,蛋白功能预测软件REVEL预测为有害, HGMD数据库中有未该位点的相关报道,该发现拓宽了KS的基因变异谱。

KS患者发生低血糖可由多种原因导致,如生长激素缺乏、肾上腺皮质激素缺乏、HI等。经查阅文献,仅有约二十余例KS患者发生HI^[10,14-15],表现为持续性和严重性低血糖,远远超过普通人群患病率。然而,KS导致HI的分子机制尚不清楚,推测可能与KMT2D和KDM6A基因变异影响启动子和翻译起始区域组蛋白的甲基化有关。本例患儿生后即有严重的低血糖,本次住院期间两次静脉血糖<2.8mmol/L时采血检测胰岛素>2.0μU/mL,生长激素、皮质醇正常反应性升高,提示低血糖时仍有不适当的胰岛素分泌,为维持正常血糖,静脉葡萄糖输注速率高达13mg/(kg·min),支持诊断HI^[16]。但遗憾的是,因在新生儿时期未及时发现患儿存在特殊面容及多发畸形,未能明确诊断,导致后期出现反复低血糖抽搐、脑损伤、生长发育迟缓等并发症。因此,在临床工作中,如发现合并有异常体征的持续性低血糖,应想到是Kabuki综合征性低血糖的可能,早期发现和正确处理低血糖有助于预防KS患者神经系统症状的进展和永久性后遗症。

儿童时期经过合理对症治疗,大多KS患儿可以存活至成人。最新的荟萃分析显示^[15],对于KS合并HI导致的低血糖,90.9%对二氮嗪有效,这一点与本例患儿口服二氮嗪即可维持血糖平稳一致,但其具体机制目前尚不清楚。而对于KS,目前无特异性治疗,主要是对症支持治疗,根据受累系统的不同给予个体化的治疗,尤其是对患儿生活质量造成较大影响的方面进行治疗(如畸形矫正、抗癫痫、抗感染、甚至器官移植等)。本例患儿在血糖稳定后对“先天性心脏病、先天性肛门闭锁”进行了手术治疗,手术顺利,术后恢复良好,极大地改善了生存质量。

综上所述,KS较罕见,合并低血糖的KS更罕见,容易误诊及漏诊。对临床上存在持续性低血糖且有多发畸形的病人,应考虑到KS的可能,尽早进行基因检测明确诊断,并对KS患者进行优生优育指导,避免后代中再出现此类病人。

参考文献

- [1] Adam M P, Banka S, Bjornsson H T, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2019, 56 (2): 89-95.
- [2] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-424.
- [3] Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency [J]. *Pediatr*, 1981, 99: 565-569.
- [4] Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation [J]. *Pediatr*, 1981, 99: 570-573.
- [5] Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, et al. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A: 1511-1516.
- [6] Ng S B, Bigham A W, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome [J]. *Nat Genet*, 2010, 42 (9): 790-793.
- [7] Banka S, Veeramachaneni R, Reardon W, et al. How generically heterogeneous is Kabuki syndrome: MLL2 testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20: 381-388.
- [8] Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90 (1): 119-124.
- [9] Banka S, Lederer D, Benoit V, et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2) [J]. *Clin Genet*, 2015, 87 (3): 252-258.
- [10] Boegershans N, Gatinois V, Riehm V A, et al. Mutation update for kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A and further delineation of X-Linked kabuki syndrome subtype 2 [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37 (9): 847.
- [11] P Makrythanasis, B W van Bon, M Stehouwer, et al. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study [J]. *Clin Genet*, 2013, 84 (6): 539-545.
- [12] Dario Cocciadiferro, Bartolomeo Augello, Pasquelena De Nittis, et al. Dissecting KMT2D missense mutations in kabuki syndrome patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27 (21): 3651-3668.
- [13] Dustin Baldrige, Rebecca C Spillmann, Daniel J Wegner, et al. Phenotypic expansion of KMT2D-related disorder: Beyond kabuki syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182 (5): 1053-1065.
- [14] Hobia, Gole, Raymond, et al. Persistent hyperinsulinism in kabuki syndrome 2: Case report and literature review [J]. *Clinics and Practice*, 2016, 6 (3): 848.
- [15] Hoermann H, El-Rifai O, Schebek M, et al. Comparative meta-analysis of Kabuki syndrome with and without hyperinsulinaemic hypoglycaemia [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 93: 346-354.
- [16] Yorifuji T, Ofikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism [J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26 (3): 127-132.

(收稿日期: 2022-10-06)

(校对编辑: 姚丽娜)