

· 短篇 ·

Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征1例并文献复习

李 园¹ 陈 琼¹ 曹冰燕² 陈永兴¹ 卫海燕^{1,*}

1.河南省儿童医院 郑州大学附属儿童医院 北京儿童医院郑州医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科(河南 郑州 450053)

2.首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心内分泌遗传代谢科(北京 100045)

【摘要】本文报道了在我院确诊的1例Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征患儿,结合特殊面容及基因检测,诊断为Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征,目前国内尚无相关病例报道。本文根据患儿的临床特点,并结合文献进行分析,旨在提高对Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征的认识,减少误诊和漏诊。

【关键词】宫内发育迟缓;喂养困难;生长发育迟缓; Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.09.004

A Case Report and Literature Review of Mulchandani-Bhoj-Conlin Syndrome

LI Yuan¹, CHEN Qiong¹, CAO Bing-yan², CHEN Yong-xing¹, WEI Hai-yan^{1,*}

1.Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Beijing Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, Henan Province, China

2.Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, National Children's Medical Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Abstract: This paper reported a case of Mulchandani-Bhoj-Conlin syndrome diagnosed in our hospital. Combined with her special facial features and genetic testing, it was diagnosed as Mulchandani-Bhoj-Conlin syndrome. Based on the clinical characteristics of the child and literature analysis, we aim to improve the understanding of Mulchandani-Bhoj-Conlin syndrome and reduce misdiagnosis and missed diagnosis.

Keywords: Intrauterine Growth Retardation; Difficulty in Feeding; Growth Retardation; Mulchandani-Bhoj-Conlin Syndrome

Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征(Mulchandani-Bhoj-Conlin syndrome, MBCs; OMIM 617352)是20号染色体印迹区域内一种新型的印迹障碍性疾病,印记基因定位于染色体20q13.22,表型特征为宫内发育迟缓、出生后喂养困难、发育缓慢、严重身材矮小,第五小指弯曲、肌张力减退和大运动发育延迟,患儿母亲多为高龄产妇产等^[1]。2016年首先由Mulchandani报道,截止目前,国内尚无相关病例报道,本文报道了在我院确诊的1例Mulchandani-Bhoj-Conlin综合征患儿,旨在提高对本病的认识,减少误诊和漏诊。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,女,4岁1月,因“生长发育迟缓4年1月”于2021年10月29日就诊。患儿系第2胎第2产,母孕期43岁,母孕32周+5天时因“先兆子痫,孕期糖尿病”剖宫产。患儿宫内发育迟缓,出生体重1.19kg(<3rd),出生身长39cm(<3rd)。生后即出现生长迟缓,7个月身高58cm、体重3.84kg,2岁1个月身高73.5cm、体重6kg,3岁1个月身高87cm、体重8kg,4岁1个月身高92.8cm、体重8.8kg(图1);运动发育与语言发育均落后于同龄儿,5个月后抬头,9个月会坐,2岁会独走,1岁会喊“爸爸、妈妈”;喂养困难,表现为进食量少,否认鼻饲喂养;眼睛弱视、散光、远视,听力正常,无肌张力减退,无腹泻、呕吐,无多饮、多尿等。

患儿既往史、家族史:1岁6个月先后行房间隔缺损修补术、梅克尔憩室手术治疗。父身高167cm,母身高163cm,遗传身高158.5cm。家族中其他矮小为奶奶150cm。

体格检查:患儿身高92.8cm(<-3SD),体重8.8kg(<-3SD),BMI 10.22kg/m²(<-3SD);神志清楚、精神反应好、皮肤无色素沉着、无咖啡斑、头发稀黄、三角脸、高额头、双侧面部不对称(左侧面部较右侧大)、双侧耳廓大、右眼内斜、牙齿排列不

齐、甲状腺未见异常、心肺腹部无异常、四肢肌力V级、肌张力正常。双手第五小指向内弯曲(见图2D),双下肢不对称,左下肢比右下肢短约1cm。双侧乳房对称,乳晕无色素沉着,乳房Tanner1期,乳核未触及;外阴呈幼女型,阴毛Tanner1期。

1.2 检查 甲状腺功能、血氨基酸及酰基肉碱谱、尿有机酸分析、血糖、甲胎蛋白、癌胚抗原、血常规、肝肾功能、心肌酶和电解质均未见异常。胰岛素样生长因子44.178 ng/mL偏低。腹部彩超未见异常。垂体CT未见异常。外院行全外显子检测为阴性。

患儿临床表现中包括宫内发育受限,生后出现喂养困难、严重的身材矮小、身材不对称,符合Silver-Russell综合征(SRS)NH-CSS标准^[2]中4/6条,考虑为Silver-Russell综合征,行MS-MLPA检测,结果提示阴性,且患儿于外院行全外显子基因检测阴性,结合患儿临床表现、体征,仍考虑为类SRS。在知情同意前提下,采取先证者及其父母静脉血各2mL,采用二代STR基因座技术(上海韦汉斯基因检测公司),结果显示20号染色体的2份拷贝均来自母亲,为混合型母源单亲二体(material uniparental disomy of chromosome 20, mUPD20),诊断MBCs。

1.3 治疗 营养指导,给予生长激素治疗0.075U/(kg·d)。

1.4 治疗结果、随访及转归 患儿无特殊不适,随访9个月,期间因“支气管炎”停用生长激素1个月,近9个月身高增长6cm,家长拒绝继续应用生长激素治疗,定期门诊随访。

2 讨论

基因组印记,又称遗传印记,是指子代中特定基因、基因簇仅表达来自父源或母源一方的等位基因,而另一侧亲本等位基因沉默的可遗传表观修饰现象,包括甲基化及单亲二倍体。UPD是指两条同源染色体的全部或部分同源区域片段来自于一个亲本,完全缺乏另一个亲本的染色^[3]。根据同源染色体来源,可将其分为母源性UPD(maternal UPD, mUPD)和父源性UPD(paternal

【第一作者】李 园,女,住院医师,主要研究方向:矮小症、糖尿病、肾上腺疾病等的诊治。E-mail: 876817743@qq.com

【通讯作者】卫海燕,女,主任医师,主要研究方向:小儿生长发育及内分泌遗传代谢疾病。E-mail: haiyanwei2009@163.com

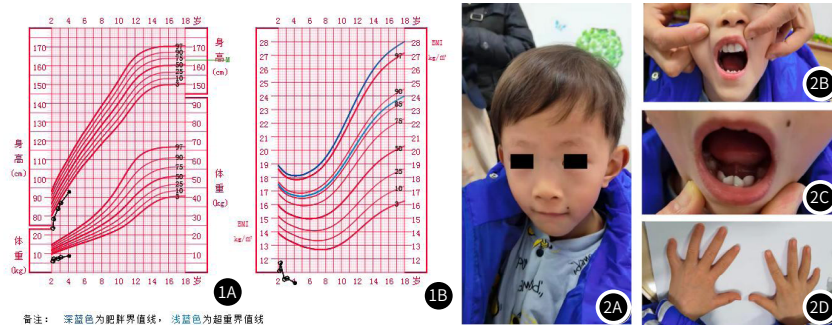


图1 患儿生长曲线图。图1A: 身高、体重曲线表; 图1B: BMI曲线图。图2 MBCs患儿面部特征。图2A: 三角脸, 高额头, 双侧颊颊不对称, 双侧耳廓大; 图2B: 上排牙齿排列不齐; 图2C: 下排牙齿排列不齐; 图2D: 第五小指弯曲。

UPD, pUPD)。几乎所有已知的印记疾病都可通过UPD描述, 包括Silver-Russell综合征 (SRS, OMIM 180860), 其中mUPD7占所有SRS病例的10%。SRS的临床特征包括小胎龄、出生后生长迟缓、出生时相对大头畸形、前额突出、身体不对称和喂养困难。UPD20非常罕见, 全球报道的仅有20例左右。

MBCs是20q13.22的一种印记障碍性疾病, 系母源型UPD(UPD20 mat), 表型特征为宫内发育迟缓, 出生后喂养困难, 发育缓慢, 严重身材矮小, 第五小指弯曲, 肌张力减退, 大运动发育延迟等。在20号染色体上有4个已知的印迹位点: MCTS2P/HM13 (20q11.21), NNAT/BLCAP (20q11.23), L3MBTL1 (20q13.12)和GNAS(20q13.32)^[4], 这些位点中的GNAS是目前研究最多的基因位点。印迹的GNAS基因座编码多个转录本, 包括Gsa、XLas、NESP55和A/B。Gsa是环磷酸腺苷(cAMP)通路的信号蛋白成分, 对甲状旁腺(PTH)和许多其他激素的作用至关重要。父系UPD20使Gsa表达降低, 导致PTH抵抗和1b型假性甲状旁腺功能减退(PHP)^[5-7]。在机体所有组织中, 除Gsa受组织特异性影响外, 其余转录本均来源于单个亲本的等位基因: NESP55由母源等位基因表达, 而XLas、A/B由父源等位基因表达。

有研究认为UPD(20)mat可能与GNAS位点的基因产物, 包括XLas和A/B, 以及Gsa介导的激素受体超敏反应有关^[8], 从而影响患者的进食、生长和能量代谢^[9-12]; 也有研究推测, 20号染色体的4个印记位点均为母源型UPD, 因父系等位基因的缺失, 导致它们在垂体中的蛋白产物降低, 推测与患儿生长缺陷有关^[1]。一项关于啮齿动物父系表达的GNAS转录物XL的缺乏如何对新生儿在生后的喂养适应能力产生损害的研究表明, 父系等位基因缺乏XLas的小鼠表现为吮吸能力差和出生后生长障碍^[10-12], 缺乏父系外显子1A(对应于人类A/B)的动物表现出宫内生长迟缓^[13]。以上发现与基因组印记中“父母冲突”理论一致, 由此预测父系表达的印记基因在妊娠期促进遗传向后代传递, 导致胎儿宫内发育迟滞和出生早期生长迟缓^[14]。

目前关于MBCs全球报道的有22例^[1, 8, 15-20], 加入本例共有23例病例报道, 所有患儿母孕期平均年龄为38.67岁。MBCs临床表现为宫内发育迟缓(23/23)、出生后生长迟缓(23/23)、喂养困难(18/23)、部分需鼻饲喂养(12/23)、出生时头围偏小(8/23)、肌张力低下(9/23)、三角脸(10/23)、面部不对称(3/23)、高额头(4/23)、前额突出(6/23)、短人中(4/23)、小下颌(5/23)、内眦赘皮(3/23)、睑裂上斜(2/23)、上唇薄(3/23)、耳廓大(4/23)、耳后旋畸形(3/23)、第五小指弯曲(7/23)、双下肢不对称(3/23)(见表1)。在所报道的MBCs患儿中, 有9例给予生长激素治疗, 其中8例应用生长激素后身高增长明显, 1例应用生长激素治疗后身高无明显增长^[1, 8, 15-20]。结合本患儿, 查胰岛素样生长因子偏低, 给予生长激素0.075U/(kg·d)治疗9个月, 期间因支气管肺炎停用1个月, 近9个月身高增长约6.9cm, 因此, MBCs可给予生长激素治疗改善患儿身高情况。

MBCs作为一种罕见的新的印记障碍, 临床认识仍存在不足, 且其与SRS临床表型有明显的表型重叠, 因此, 很多患者经历了漫长的诊断过程, 给家庭带来了巨大压力, 增加了医疗费用。因此, 任何早发、特发性重度喂养困难的儿童, 若同时存在

生长迟缓、张力减退、第五小指弯曲等临床症状, 且患儿母亲为高龄产妇, 有以上表现均应考虑UPD(20)mat。因此, UPD(20)mat儿童的表型描述有助于更好地定义这种罕见的印记障碍的特征, 早期的诊断, 有助于改善患儿的终身高, 减轻对患儿家庭的负担。

参考文献

- [1] Mulchandani S, Bhoj EJ, Luo M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure[J]. *Genetics in Medicine*, 2016, 18(4): 309-315.
- [2] Emma LW, Frédéric B, Oluwakemi L, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(2): 105-124.
- [3] 朱丽芬, 张慧敏, 李志华, 等. 纯合区域/单亲二体的判定及临床咨询原则. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(11): 5.
- [4] Kelsey G. Imprinting on chromosome 20: tissue-specific imprinting and imprinting mutations in the GNAS locus[J/OL]. *American Journal of Medical Genetics* [J]. Part C, Seminars in Medical Genetics, 2010, 154C(3): 377-386.
- [5] Hanna P, Grybek V, Nancarrow GD, et al. Genetic and epigenetic defects at the GNAS locus lead to distinct patterns of skeletal growth but similar early-onset obesity[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(8): 1480-1488.
- [6] Murat Bastepe, Harald Jüppner. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2005, 63(2): 65-74.
- [7] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 476-500.
- [8] Kawashima S, Nakamura A, Lnoue T, et al. Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6): 2083-2088.
- [9] Yu S, Shuhua Y, Gavrilova O, et al. Paternal versus maternal transmission of a stimulatory G-protein α subunit knockout produces opposite effects on energy metabolism[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2000, 105(5): 615-623.
- [10] Antonius, Plagge, Emma, et al. The imprinted signaling protein XLas is required for postnatal adaptation to feeding[J]. *Nature Genetics*, 2004, 36(8): 818-826.
- [11] Tao X, Antonius P, Oksana G, et al. The alternative stimulatory G protein α -subunit XLas is a critical regulator of energy and glucose metabolism and sympathetic nerve activity in adult mice[J]. *J Biological Chemistry*, 2006, 281(28): 18989-18999.
- [12] Long DN, Sarah MG, Levine MA, et al. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may indicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 1073-1079.
- [13] Ball ST, Kelly ML, Robson JE, et al. Gene dosage effects at the imprinted gnas cluster[J]. *Plos One*, 2013, 8(6): e65639.
- [14] Constancia M, Kelsey G, Reik W, et al. Resourceful imprinting[J]. *Nature*, 2004, 432(7013): 53-57.
- [15] Pierpaola T, Daniele M, Sara G, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20 (UPD(20)mat) as differential diagnosis of silver russell syndrome: identification of three new cases[J]. *Genes*, 2021, 12(4): 588.
- [16] Chudoba I, Franke Y, Senger G, et al. Maternal UPD 20 in a hyperactive child with severe growth retardation[J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(5): 533-540.
- [17] Eggermann T. Identification of interstitial maternal uniparental disomy (UPD) (14) and complete maternal UPD(20) in a cohort of growth retarded patients[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2001, 38(2): 86-89.
- [18] Velissariou V, Antoniadou T, Gyftodimou J, et al. Maternal uniparental isodisomy 20 in a foetus with trisomy 20 mosaicism: clinical, cytogenetic and molecular analysis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10(11): 694-698.
- [19] Hjortshøj TD, Sørensen AR, Yusibova M, et al. Upd(20)mat is a rare cause of the Silver-Russell-syndrome-like phenotype: two unrelated cases and screening of large cohorts[J]. *Clin Genet*, 2020, 97(6): 902-907.
- [20] Salafsky IS, Macgregor SN, Claussen U, et al. Maternal UPD 20 in an infant from a pregnancy with mosaic trisomy 20[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(10): 860-863.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 姚丽娜)