

· 论著 · 罕见病 ·

H3F3B基因新发突变致Brant-Li-Bhoj神经发育综合征2型一例报告并文献复习

许 涛 张 林* 钱 炜

江南大学附属无锡市儿童医院(江苏 无锡 214023)

【摘要】目的 探索 1 例 H3F3B 基因新发突变致 Brant-Li-Bhoj 神经发育综合征 2 型 (BRYLIB2) 患儿的临床表型及遗传学病因, 加强对该疾病的认识。**方法** 将 2021 年 11 月起在江南大学附属无锡市儿童医院就诊的 1 例智力发育障碍伴癫痫患儿作为研究对象, 收集患儿的临床资料, 采集患儿及其父母的外周血样, 采用全外显子组测序技术筛查患儿的致病变异, 用 Sanger 测序对候选变异进行家系验证。**结果** 患儿系 4 岁 2 月男性患儿, 婴儿期起病, 表现为智力发育障碍、面部异常、癫痫、右小腿皮疹、便秘, 视频脑电图提示背景节律慢, 头颅磁共振提示髓鞘发育稍延迟。全外显子组测序提示患儿 H3F3B 基因存在 c.377A>G (p.Q126R) 杂合错义变异, Sanger 测序证实该变异为新生变异, 根据美国医学遗传学与基因组学学会指南, 判定该变异为可能致病性变异 (PS2+PS4_P+PM2_P)。**结论** H3F3B 基因 c.377A>G (p.Q126R) 错义变异是该患儿的遗传学病因, 结合患儿的临床表型, 确诊为 BRYLIB2, 该变异拓展了 H3F3B 基因的突变谱, 同时加深了临床医生对该疾病的诊治。

【关键词】 H3F3B 基因; BRYLIB2; 智力发育障碍; 癫痫

【中图分类号】 R725

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.11.003

Clinical Phenotype and Genetic Analysis of a Child with a De-Novo Mutation in the H3-3B Gene Causing BRYLIB2

XU Tao, ZHANG Lin*, QIAN Wei.

Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214023, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical phenotype and genetic etiology of a pediatric patient with Bryant-Li-Bhoj Neurodevelopmental Syndrome Type 2 (BRYLIB2) caused by a novel mutation in the H3F3B gene. **Methods** The study focused on a pediatric patient with intellectual developmental disorder and epilepsy, who has been receiving treatment at Wuxi Children's Hospital affiliated to Jiangnan University since November 2021. The clinical data of the patient were collected, and peripheral blood samples from the patient and their parents were obtained. Whole-exome sequencing (WES) was conducted to screen for pathogenic variants in the patient, and Sanger sequencing was used to verify the candidate variants within the family. **Results** The patient was a 4-year-2-month-old male who developed symptoms in infancy, presenting with intellectual developmental disorder, facial abnormalities, epilepsy, a rash on the right lower leg, and constipation. A video electroencephalogram (VEEG) indicated slow background rhythms, and a brain MRI suggested mildly delayed myelination. Whole-exome sequencing revealed a heterozygous missense mutation c.377A>G (p.Q126R) in the H3-3B gene. Sanger sequencing confirmed that this mutation is a de novo variant. According to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), this variant is classified as likely pathogenic (PS2 + PS4_P + PM2_P). **Conclusion** The missense mutation c.377A>G (p.Q126R) in the H3-3B gene is likely the genetic cause of the patient's condition. Based on the patient's clinical phenotype, the patient was diagnosed with BRYLIB2, providing a basis for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: H3F3B Gene; BRYLIB2; Intellectual Developmental Disorder; Epilepsy

Bryant-Li-Bhoj 神经发育综合征 (Bryant-Li-Bhoj neurodevelopmental syndrome, BRYLIB) 是一种以发育迟缓/智力障碍、颅面异常、肌张力过高/过低和神经影像学异常^[1-2]为主要特征的遗传性疾病, 由 Bryant 等^[1]人在 2020 年首次发现, 是由 H3F3A 或 H3F3B 生殖系变异导致的先天性异常和进行性神经功能障碍^[3-4], 其中 H3F3B 基因突变导致 BRYLIB2。目前该病在国内外报道均较少, 国内报道仅有一例^[5]。本研究对 1 例 H3F3B 基因突变所致 BRYLIB2 患儿的临床资料和基因测序结果进行回顾性研究, 加深临床工作者对该病的认识, 提高临床诊疗水平。

1 临床资料

患儿, 男, 4 岁 2 月, 1 岁时因“1 月内抽搐发作 5 次”首次就诊。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月, 因“脐带绕颈 3 周、头围大”经剖宫产娩出, 出生体重 4600g (>P95)。否认窒息抢救史, 否认围产期脑损伤史, 孕期产检均正常。患儿父母非近亲结婚, 家族中未见类似疾病患者。患儿 11 月龄时出现首次无热抽搐, 表现为睡眠中突然尖叫两声, 然后出现双眼向右上翻, 有口吐白沫、面色青紫、四肢抽动, 持续约 1 分钟后自行缓解; 之后 1 月内再次出现抽搐发作 4 次, 清醒状态及睡眠过程中均有发作, 发作形式、持续时间均与第一次相仿, 其中 2 次抽搐后测体温在 38℃ 左右, 其余 2 次体温正常。完善相关检查后诊断为“癫痫(局灶性发作, 遗传学病因可能性大)”, 予“左乙拉西坦”口服治疗。随访过程中 3 岁 2 月龄时体温为

【第一作者】 许 涛, 男, 主治医师, 主要研究方向: 儿童心血管内科。E-mail: 791503027@qq.com

【通讯作者】 张 林, 女, 主治医师, 主要研究方向: 儿童神经内科。E-mail: 504186366@qq.com

38.6℃时出现抽搐发作1次，3岁3月龄时因“发热、咳嗽5天，抽搐3次”住院治疗一次，其余时间均无抽搐发作，目前继续门诊随访中。

目前体格检查：身高116cm(>P97)，体重26kg(>P97)，头围52.5cm(>P97)。神志清，精神可，低耳位，鼻梁塌陷、鼻孔前翻；胸背部皮肤可见2处1×1cm大小牛奶咖啡斑，右侧下肢可见条状分布淡褐色斑丘疹，部分融合成片，表面稍隆起；心肺腹部查体未见明显异常。神经系统查体：肌张力偏低，肌力正常，病理征、脑膜刺激征等均为阴性。

辅助检查：血常规、肝肾功能、心肌酶谱、血氨、血镁、铜蓝蛋白、甲状腺功能、免疫功能，脑脊液常规、生化、细菌培养，血尿串联质谱筛查均无明显异常；血浆乳酸示5.40mmol/L(正常参考值：0.7~2.1mmol/L)，之后复查正常。1岁5月龄头颅磁共振示髓鞘发育稍延迟(图1)。3岁2月龄时视频脑电图示异常儿童脑电图，背景节律慢(2~4Hz)，清醒期少量双侧前头部为主广泛性慢波阵发(图2)。

生长发育史：患儿5月龄抬头，9月龄独坐，17月龄开始独走，2岁开始无意识发音，目前4岁2月龄仅会讲“爸爸、妈妈”等简单称谓。0~6岁儿童发育行为评估量表表示智力发育障碍(表1)。

其他情况：患儿平素有便秘，约4天左右排便一次，为干结大便，排便时有哭闹，无便血，无呕吐。右下肢条状分布淡褐色斑丘疹，曾多次就诊我院皮肤科，行皮肤镜检查提示扁平苔藓(图3)，因患儿年龄较小，未行病理检查，予他克莫司外用治疗后有所好转。

2 基因检测

为明确诊断，经患儿父母同意并签署知情同意书，经医院伦理委员会批准(WXCH2024-08-110)后，采集患儿及其父母的外周静脉血样各2mL，EDTA抗凝。样本送至深圳华大基因股份有限公司进行全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)检测。全外显子组测序结果显示患儿的H3F3B基因(NM_005324.5)存在1个杂合变异：c.377A>G(p.Q126R)，该变异导致H3-3B基因第377位腺嘌呤被替换为鸟嘌呤，导致第126号氨基酸由谷氨酰胺变成精氨酸。经Sanger测序验证，在受检者父母中均未检出此变异，提示为新发变异(PS2)(图4)。该变异在患者中的频率高于对照群体(PS4_P)，GnomAD数据库中未收录该变异在人群中频率(PM2_P)。根据ACMG相关指南，该变异判读为疑似致病变异(PS2+PS4_P+PM2_P)。

表1 0岁~6岁儿童发育行为评估量表

项目	智龄	发育商DQ	百分等级
大运动	27	61	0%
精细动作	21	47	0.5%
适应能力	28.5	64	1.4%
语言	13.5	30	0%
社会行为	21	47	0%
全量表	22.2	50	0%

注：患儿实际年龄44.5月龄，主测年龄42月龄，评估等级为智力发育障碍。

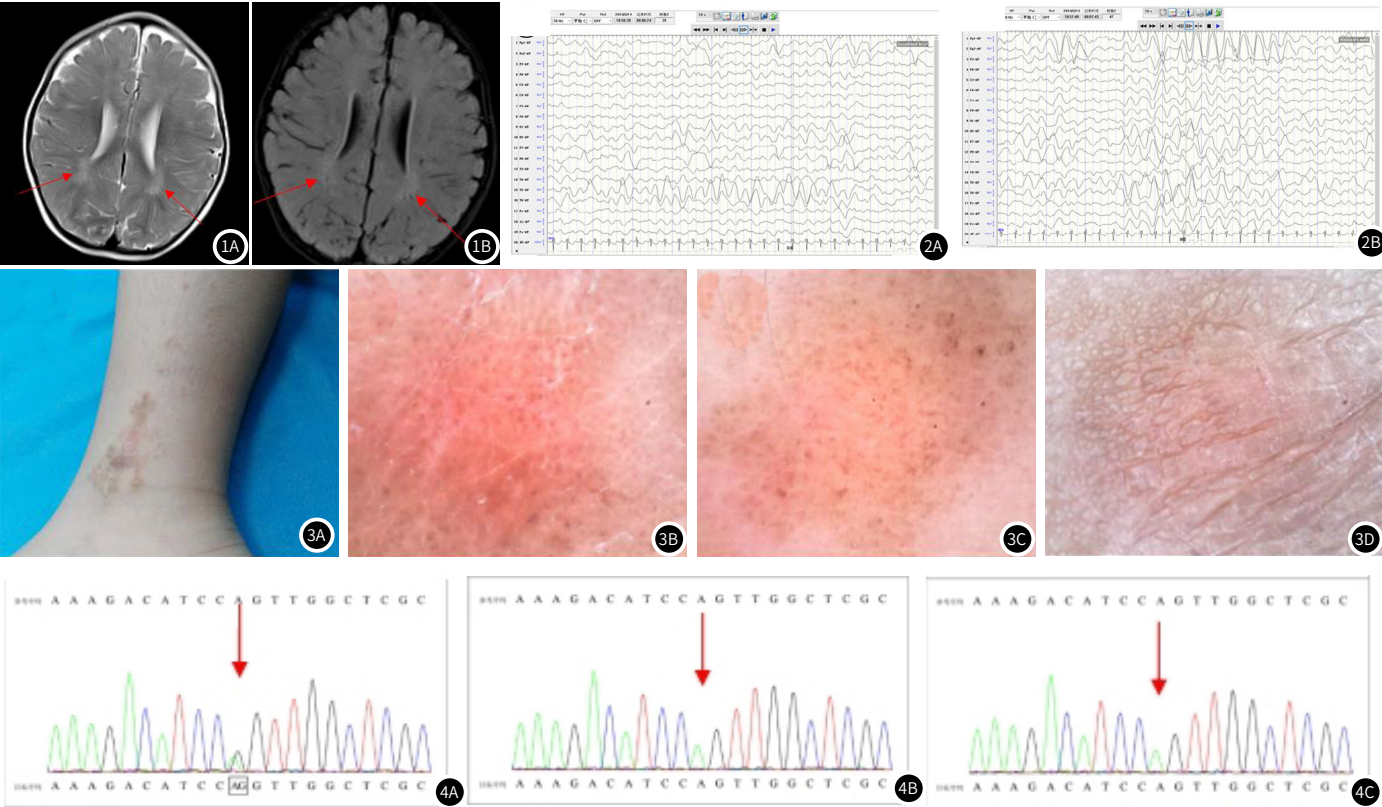


图1 BRYLIB2患儿(1岁5月龄)的头颅MRI图像。图1A~图1B: 可见双侧侧脑室体后部旁白质对称性稍长T2信号, 提示双侧侧脑室体后部旁白质髓鞘化稍延迟。图2 BRYLIB2患儿(3岁2月龄)的视频脑电图。图2A: 背景节律慢(清醒期安静状态下双侧枕区2~4Hz低-中波幅混合活动, 夹杂少量低波幅快波); 2B: 清醒期少量双侧前头部为主广泛性中-高波幅慢波阵发。图3 BRYLIB2患儿右下肢皮疹; 图3A: 条状分布淡褐色斑丘疹; 图3B~图3D: 皮肤镜检查结果: 红色背景下, 见黄褐色斑片, 散在紫色点/球结构, 少许白色条索结构, 不典型血管、毫毛未见明显减少, 未见角栓。图4 患儿及其父母 H3-3B基因的Sanger测序图(箭头所示为验证位点)。图4A: 患儿携带H3-3B基因c. 377A>G杂合变异; 图4B~图4C: 患儿父母均未检测到该变异。

3 讨论

组蛋白是一类与DNA结合的核蛋白，在物种间高度保守，主要功能包括维持染色质结构和调控基因表达。组蛋白家族主要包括H1/H5、H2、H3和H4。其中，H3.3是H3组蛋白的一个亚型，由136个氨基酸组成，包括无序尾部、四个 α 螺旋和两个环结构域^[6]。H3.3通过干扰核小体稳定性、组蛋白修饰失调以及伴侣蛋白结合障碍等途径破坏染色质功能^[7]。H3.3由两个独立的基因H3F3A和H3F3B编码，分别位于1号染色体(1q42.12)和17号染色体(17q25.1)^[8]。尽管这两个基因的外显子和内含子序列不同，但它们编码的H3.3蛋白具有相同的氨基酸序列。因此，任一基因的杂合突变将会影响细胞中约25%的H3.3蛋白，具体影响程度取决于这两个基因的表达水平。研究表明，组蛋白H3.3的体细胞突变是癌症发生的驱动因素，尤其是在胶质瘤、软组织肉瘤和骨巨细胞瘤中的作用已得到广泛研究^[9-11]。然而，2020年Bryant等人发现，H3F3A或H3F3B的生殖系新发突变会导致患者表现出先天性异常和进行性神经功能障碍。2022年，这些突变被在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库归类为BRYLIB综合征(H3F3A相关OMIM: 619720; H3F3B相关OMIM: 619721)。2023年Sangree等人首次建立了BRYLIB的人类神经发育模型，揭示了H3.3变异通过染色质重构影响神经发育的分子机制^[12]。

BRYLIB综合征是由编码组蛋白H3.3的两个基因(H3F3A和H3F3B)的生殖系变异引起的，约70%的变异为新生错义突变，少数为无义突变或剪接位点变异^[1]。BRYLIB综合征患者通常于婴儿期发病，临床表现差异显著，即使在携带相同变异的个体间也存在表型异质性。Layo-Carris等人的研究提出，表型异质性可能由H3.3变异的位置(尾部或核心结构域)、基因特异性功能(如H3F3A与H3F3B的表达调控差异)及表观遗传修饰共同驱动。以“H3F3B、H3F3A”“BRYLIB”为关键词在中国知网、万方医学数据库、PubMed、HGMD、Decipher等数据库，共检索到98例BRYLIB综合征患者。几乎所有患者均存在一定程度的发育迟缓或智力残疾，严重者会出现无法独立行走及无语言表达；近92%的患者会出现面部异常，既可表现为小头畸形，也可表现大头畸形，还可表现为低位耳、巨耳畸形、鼻梁塌陷、鼻孔前翻、人中扁平、高腭、薄上唇红、牙列异常、小下颌等；肌张力方面62%为肌张力低下，12%为肌张力亢进，从而导致运动发育迟缓和协调性问题；大约一半的患者患有癫痫^[13]，多始于婴儿期或儿童期^[14]，发作类型多种多样，包括肌阵挛发作、强直阵挛发作和局灶性发作等，发作频率及治疗效果也存在差异。神经影像学方面，有研究发现57%的患者头颅磁共振存在结构性异常，从白质减少和髓鞘发育不良到皮质发育不良和白质脑病等^[15]。另外，部分患者还会合并其他系统的问题，比如脊椎侧弯、甲状腺功能减退、眼部异常、皮肤异常、心脏结构异常、生殖器异常、便秘等。

本研究中该患儿出生时为大于胎龄儿，且出生后生长过快，目前为4岁2月龄，身高、体重均在同龄儿97%以上；存在大头畸形及面部异常；发育行为评估量表显示为智力发育障碍；该患儿11月龄起出现抽搐发作，且具有一定的热敏感性，目前诊断癫痫，予左乙拉西坦口服治疗中、控制尚可，这提示左乙拉西坦可能对这类患儿的

抽搐发作具有良好的治疗效果，但需进一步扩大样本进行随访验证及机制研究；头颅MRI是评估神经系统发育障碍中的重要环节^[16]，该患儿头颅磁共振提示存在髓鞘发育稍延迟，但未予复查，所以日后还需继续随访该患儿的头颅磁共振情况。2022年12月全外显子组基因测序显示患儿存在H3F3B基因c.377A>G(p.Q126R)杂合变异，该变异为新生变异、既往未见报道，扩大了H3F3B的遗传变异谱；根据ACMG指南，该变异判读为疑似致病变异(PS2+PS4_P+PM2_P)；结合患儿临床表现，考虑该变异为患儿的遗传学病因。结合Bryant等人的分子建模^[1]，考虑致病原因可能为基因突变后产生的变体会影响含有H3.3的核小体或核小体配对的形成、沉积或稳定性，从而导致H3.3掺入核小体的过程中染色质结构松动。

BRYLIB2作为一种遗传性疾病，目前尚无特殊治疗，可进行综合康复治疗，包括控制癫痫发作，运动功能、认知功能的训练和物理治疗等，尽可能提高患儿的生活自理、语言表达和社会适应能力，进一步提高患儿的生活质量。目前关于H3-3B基因突变的具体致病机制尚不明确，还需进一步探索，这对于后续的治疗具有重要意义。对于临床上遇到发育落后、癫痫发作并伴有面部畸形等异常的患儿，应尽早完善遗传学检测，明确病因，达到早期诊断和早期干预的目的。

参考文献

- [1] Bryant L, Li D, Cox SG, et al. Histone H3.3 beyond cancer: Germline mutations in Histone 3 Family 3A and 3B cause a previously unidentified neurodegenerative disorder in 46 patients [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eabc9207.
- [2] Layo-Carris DE, Lubin EE, Sangree AK, et al. Expanded phenotypic spectrum of neurodevelopmental and neurodegenerative disorder Bryant-Li-Bhoj syndrome with 38 additional individuals [J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32(8): 928-937.
- [3] Mavri A, uturilo G, Ruml SJ, et al. Clinical next generation sequencing reveals an H3F3A gene as a new potential gene candidate for microcephaly associated with severe developmental delay, intellectual disability and growth retardation [J]. *Balkan J Med Genet*, 2019, 22(2): 65-68.
- [4] Khazaei S, Chen CCL, Andrade AF, et al. Single substitution in H3. 3G34 alters DNMT3A recruitment to cause progressive neurodegeneration [J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1162-1178. e20.
- [5] 周佳俊, 朱敏, 赵晓科, 等. BRYANT-LI-BHOJ神经发育综合征2型1例并文献复习 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(5): 380-382.
- [6] 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.
- [7] Kumar VC, Pai R. Genes of the month: H3. 3 histone genes: H3F3A and H3F3B [J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(12): 753-758.
- [8] Aldera AP, Govender D. Gene of the month: H3F3A and H3F3B [J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(1): 1-4.
- [9] Andrade AF, Chen CCL, Jabado N. Oncohistones in brain tumors: the soil and seed [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(5): 444-455.
- [10] Nazem A, Lavezo J, Abdullaev Z, et al. Diffuse hemispheric glioma with H3-3B G34R mutation: Expanding the spectrum of histone H3 genes in diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 83(1): 58-60.
- [11] Lowe BR, Maxham LA, Hamey JJ, et al. Histone H3 mutations: an updated view of their role in chromatin deregulation and cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 660.
- [12] Sangree AK, Angireddy R, Bryant LM, et al. A novel iPSC model of Bryant-Li-Bhoj neurodevelopmental syndrome demonstrates the role of histone H3.3 in neuronal differentiation and maturation. Preprint [J]. *bioRxiv*, 2024; 2024. 8. 26. 609745.
- [13] Bryant L, Bhoj E. Bryant-Li-Bhoj Neurodevelopmental Syndrome [M] // Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2023, September 28.
- [14] Hojo M, Soma N, Yamada K, et al. Neonatal myoclonus in Bryant-Li-Bhoj syndrome associated with a novel H3F3A variant [J]. *Hum Genome Var*, 2024, 11(1): 45.
- [15] Okur V, Chen Z, Vossaert L, et al. De novo variants in H3-3A and H3-3B are associated with neurodevelopmental delay, dysmorphic features, and structural brain abnormalities [J]. *NPJ Genom Med*, 2021, 6(1): 104.
- [16] 李士涛, 刘玮玮, 王珂欣, 刘露. USP7基因突变引起Hao-Fountain综合征1例报道 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(5): 187-188.

(收稿日期: 2025-03-03)

(校对编辑: 韩敏求)