

· 论著 · 罕见病 ·

3M综合征治疗随访二例并文献复习*

蔡丽华 连 群 许珊珊*

厦门大学附属第一医院儿科, 厦门大学医学院(福建 厦门 361003)

【摘要】目的 探讨3M综合征的临床表现、实验室检查和基因变异特征, 及对生长激素治疗的反应。方法 回顾性分析2018年1月至2024年3月厦门大学附属第一医院诊断并治疗随访的2例3M综合征患儿的临床资料, 包括发病年龄、临床表现、实验室检查、使用重组人生长激素治疗情况等, 并通过文献检索归纳3M综合征的特点。结果 两例患儿均为小于胎龄儿, 表现为特殊面容、身材矮小, 基因检测均提示OBSL1 基因纯合变异, c.458dupG:p.Leu154fs, 分别来自其父母。2例患者均接受了生长激素治疗, 患者1自出生后8个月开始GH治疗, 49个月身高36.2cm, 目前仍在随访中。患者2 生长激素治疗2年半, 身高17cm, 因生长速度减缓而停药。结论 对于宫内发育迟缓, 出生小于胎龄且出生后持续生长迟缓, 合并特殊面容、骨发育不良的患者, 需考虑3M综合征, 进行基因检测。目前报道的c.458dupG变异的3M综合征患者均来自于中国, 该变异可能处在相对热点突变位置, 具有区域性。我们的报告扩展了3M综合征的病例数, 并探讨了生长激素治疗对M综合征患者的疗效, 为患儿的临床诊断、遗传咨询和治疗提供了依据。

【关键词】3M综合征; 小于胎龄儿; 矮小症; 生长激素; 基因突变

【中图分类号】R977

【文献标识码】A

【基金项目】福建省自然科学基金项目青年创新项目(2020J05295)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.004

3M Syndrome: Two Case Reports and Growth Hormone Therapy*

CAI Li-hua, LIAN Qun, XU Shan-shan*

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical manifestations, laboratory tests, response to growth hormone therapy and genetic characteristics of 3M syndrome. **Methods** From January 2018 to March 2024, there are two children diagnosed of 3M syndrome and treated in our hospital. The clinical data were retrospectively analyzed, including age of onset, clinical manifestations, laboratory examination, growth hormone treatment. **Results** Both patients were small for gestational age, presenting with facial dysmorphism and short stature. Both patient 1 and 2 had homozygous mutation of OBSL1 gene, inherited from their parents. Two patients were treated with growth hormone. Patient 1 got 30.5cm in height after 39 months of treatment, and is still under follow-up. Patient 2 was treated with growth hormone for 30 months, and got 17cm in height, and finally discontinued the treatment due to a decrease in growth velocity. **Conclusion** In conclusion, 3M syndrome should be considered for small for gestation (SGA) patients with failure in catch-up, and genetic testing should be performed. Our report expands the cases of 3M syndrome and explores the efficacy of growth hormone therapy in patients with 3M syndrome.

Keywords: 3M Syndrome; SGA; Short Stature; Growth Hormone; Gene Mutation

3M综合征(MIM 273750)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 临床特征为产前和产后生长发育迟缓、面部畸形、身材矮小、骨发育不良, 但往往智力发育正常。该综合征由Miller, McKusick和Malvaux在1975年首次发现, 取3位研究者的首字母命名为3M综合征^[1]。该病已知的致病基因有三个: CUL7(Cullin 7), OBSL1(Obscurin-like 1), CCDC8(Coiled-coiledomaincontaining protein 8)。

这三个基因在生长发育过程中的作用机制目前尚不清楚。CUL7可组成E3泛素连接酶复合物, 并与ROC1相互作用, 促进泛素化。研究表明, CUL7突变导致泛素化受损, 泛素化受损可能导致了产前生长发育迟缓^[2]。OBSL1是一种定位于核膜的细胞骨架接头蛋白。研究证明OBSL1的缺失会导致CUL7的下调, OBSL1在维持CUL7蛋白水平中发挥作用, 并表明这两种蛋白在影响细胞增殖和人类生长发育的共同途径中起作用^[3]。CCDC8是一个带有卷曲螺旋结构域, 其功能尚未明确, 研究表明, 它可能与蛋白的修饰有关, 涉及信号转导、基因调控、细胞凋亡、生长发育、抗肿瘤、抗病毒等多个领域^[4]。OBSL1可能作为连接CUL7和CCDC8的蛋白, 一起参与调控人类生长发育^[5]。也有学者认为

CUL7、OBSL1和CCDC8蛋白形成一个3M复合体, 在维持微管和基因组完整性以及正常的生长发育中起作用^[6]。

目前还没有治疗3M综合征的特异方法, 尽管3-M综合征对生长激素(GH)不敏感, 仍有使用GH改善3M综合征患儿身高的病例。本研究总结了本单位2名3M综合征患者的临床特点、实验室检查, 重组人生长激素治疗效果和基因变异特征, 并进行文献复习。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年1月至2024年3月厦门大学附属第一医院就诊的2例3M综合征患儿为研究对象。

1.2 实验方法

1.2.1 临床资料收集 通过厦门大学附属第一医院儿科精细化管理平台收集患儿的临床资料: 如初诊年龄、初诊身高、临床表现、个人史、家族史、体格检查、实验室检查以及治疗随访情况等。

1.2.2 基因变异分析 对患儿进行全外显子组测序。抽取患儿及其父母的静脉血样各2mL, EDTA抗凝。采用QIAamp DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)抽提基因组DNA, 提取DNA运用机械方法

【第一作者】蔡丽华, 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 小儿内分泌遗传代谢病。E-mail: 1980622343@qq.com

【通讯作者】许珊珊, 女, 主任医师, 主要研究方向: 小儿内分泌遗传代谢病。E-mail: xushan68@163.com

随机打断片段化, 然后进行接头序列连接、PCR扩增以及纯化, 再经WES 2.0 Pro全外显子组探针进行杂交捕获, 最后通过PCR扩增和纯化获得最终文库, 在NovaSeq 6000测序仪(美国Illumina公司)上进行全外显子组测序。所有数据用Burrows Wheeler Aligner算法进行基因组(UCSC hg19)比对, 使用GATK工具包获取插入和缺失变异, 再由ANNOVAR工具进行基因变异注释。对候选致病变异进一步采用, 根据2015年美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)基因变异解读标准与指南进行致病性判读。

2 结 果

2.1 病例1 患儿1, 女, 首诊年龄6个月零3天。患儿为G1P1, 40+5周出生, 出生体重2.9kg, 身长44cm。其母亲妊娠24周时发现胎儿三尖瓣返流, 26周时发现胎儿肱骨、股骨长位于-2SD以下。其父亲身高178cm, 母亲身高155cm, 遗传靶身高160±5cm, 父母非近亲结婚, 无射线、化学物品接触史, 否认家族中患遗传性疾病及类似病史。体格检查: 身长57cm(-4.25SDS), 体重: 5.16kg, 头围: 43cm。毛发正常, 无发际低, 无颈蹼, 四肢短小, 无外观畸形, 无通贯掌, 三角脸。右侧胸廓稍突出。肺部呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率齐, 心音有力, 心前区无杂音。腹部膨隆, 肝脾肋下未触及。神经系统查体未见异常。实验室检查: 血常规、肝肾功能、胰岛素、糖化血红蛋白、甲状腺功能检查无异常。胰岛素样生长因子1(IGF-1)20.5ng/mL, IGF-1结合蛋白3 0.748ng/mL。

全外显子组测序显示患儿OBSL1 基因(NM_015311.2) c.458dupG: p.Leu154fs纯合变异, 其父亲、母亲均为该变异携带者。c.458dupG(p.Leu154fs)为已报道过的变异, 根据ACMG指南, 可评级为致病性变异(PVS1+PM2-Supporting+PP4)。

患儿1从8个月时(2020年10月)开始使用重组人生长激素治

疗, rhGH起始剂量0.1U/(kg·d), 后逐渐调整至0.2U/(kg·d), 治疗起始身高为58cm(-4.83SDS), 生长激素使用第一年身高增加14.5cm, 第二年身高增加8.1cm。末次随访时间为2024年12月, 患儿4岁9月, 身高94.2cm(-3.49SD), 体重13.4kg, GH剂量0.2U/(kg·d)。使用GH治疗4年1个月, 身高增加36.2cm, 平均年生长速度8.86cm/y。目前患儿仍在治疗随访中。

2.2 病例2 患儿2, 男, 首诊年龄5岁6个月, 因身材矮小就诊小儿内分泌门诊。患儿为G1P1, 足月顺产, 出生体重2.55kg, 身长45cm。其母孕早期有反复呕吐史。患儿既往有尿道下裂手术史。其父亲身高170cm, 母亲身高165cm, 遗传靶身高174±5cm, 父母非近亲结婚, 无射线、化学物品接触史, 否认家族中患遗传性疾病及类似病史。体格检查: 身高: 94.5cm(-4.49SDS), 体重: 13.2kg。毛发正常, 无发际低, 无颈蹼, 四肢偏短小, 无外观畸形, 双手通贯掌, 三角脸。肺部呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率齐, 心音有力, 心前区无杂音。腹部平软, 肝脾肋下未触及。神经系统查体未见异常。实验室检查: 血常规、肝肾功能、胰岛素、糖化血红蛋白、甲状腺功能检查无异常。生长激素激发试验提示生长激素峰值17.13ng/mL, 胰岛素样生长因子1(IGF-1)107ng/mL。

全外显子组测序及Sanger测序验证显示, 患儿存在OBSL1 基因c.458dupG: p.Leu154fs, 分别来自父母, 父母均为该变异的携带者。

患儿2在5岁9个月时开始使用生长激素治疗, GH剂量0.15U/(kg·d), 治疗起始身高为96cm(-4.39SDS), 生长激素使用第一年身高增长7.48cm, 第二年增长6.02cm。GH治疗30个月, 身高增长17cm, 平均年生长速度6.8cm/y。后患儿因生长速度减缓而停药。2024年8月, 患儿再次来我院随访, 身高135cm(-2.55SDS), 停药后平均年生长速度约为4.75cm/y。

表1 7例OBSL1 c.458dupG突变的3M综合征患者的临床资料

患者	1(本文)	2(本文)	37	48	59	69	710
基因型	OBSL1	OBSL1	OBSL1	OBSL1	OBSL1	OBSL1	OBSL1
变异位点	c.458dupG/	c.458dupG/	c.458dupG/	c.458dupG/	c.458dupG/	c.458dupG/	c.458dupG
	c.458dupG	c.458dupG	c.458dupG	c.1365~1387dup	c.690dupC	c.1118G>A	c.427dupG
性别	女	男	女	女	男	女	女
首诊年龄	6个月	5岁6个月	2岁	4岁	11岁3个月	10岁8个月	2岁11个月
生长激素峰值(ng/mL)	-	17.13	-	-	6.616	-	-
IGF-1(ng/mL)	20.5	107	-	-	98.2	-	-
宫内发育迟滞	有	有	-	-	有	-	有
出生身长(cm)	44	45	-	-	41	-	42
出生体重(g)	2900	2550	-	-	2700	2300	2000
额部突出	有	有	有	-	有	有	有
鼻梁低平	有	有	有	-	有	有	有
三角脸	有	有	有	-	有	有	有
骨骼改变	无	无	无	-	有	有	无
骨龄延迟	无	无	无	-	有	无	无
身材矮小	有	有	有	-	有	有	有
智力障碍	无	无	无	-	有	无	无

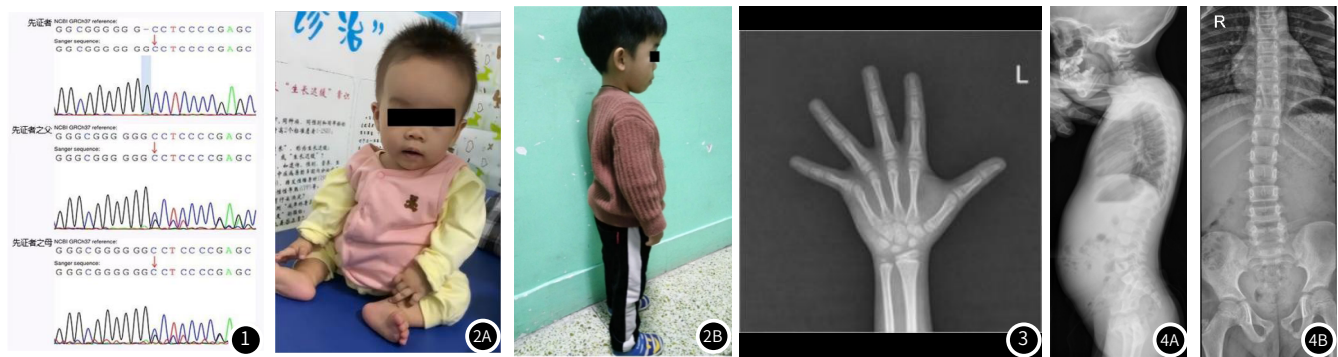


图1 患儿2家系的Sanger测序图(箭头所示测序验证位点)。图2 图2A~图2B: 2例3-M综合征患儿存在特殊面容, 包括三角脸, 前额突出, 鼻梁低平, 下眼睑脂肪垫和短颈。图3 3M综合征患儿的左手X片, 患儿2, 9岁11个月的骨龄, 骨龄与年龄大致相符。图4 图4A~图4B: 3M综合征患儿的骨骼X线片, 未见明显的高锥体、脊柱前凸及小骨盆表现。

3 讨论

3M综合征是一种罕见的遗传性疾病, 表现为产前和产后生长发育迟缓、特殊面容、身材矮小、骨发育不良。本文报道的2例3M综合型患者存在相同的OBSL1突变位点, 检索国内外文献, 共检索到5例c.458dupG纯合或杂合变异的3M综合征患者^[7-10]。5例病例均来自于中国, 国外尚无该突变的病例报道, 该突变可能处在中国人群相对热点突变位置。包括本研究报道的患者在内的7例患者中有1例患者临床资料不完整, 6例患者均存在3M综合征患者的特殊面容, 身材矮小。有3例患者接受了生长激素治疗, 其中有2例前2年生长速度有加快, 第3年因生长速度减缓而停药; 一例患者治疗49个月长高36.2cm, 身高有所改善, 目前GH仍在治疗中。3例使用生长激素治疗的患者均没有不良反应。

Cristina M et.al对一个CUL7基因突变的3M综合征患儿进行了18年的随访, 患儿存在生长激素缺乏(GH峰值<5ng/mL), 从患儿18个月时开始接受GH治疗, 第一年生长速度为10.1cm, 第二年生长速度为6 cm, 但后面生长速度逐渐减慢, 他的最终身高为132cm(-6.42SDS)^[11]。Gülin KK等报道了8例OBSL1基因突变的3M综合征患儿, 其中有7例接受了GH治疗, 5例患儿生长激素激发实验正常。入院时中位年龄SDS为2.8(0.25~8.12)年, 身高标准差中位数(SDS)为-4.94 [(-5.63)~(-3.27)]; 最后一次随访时, 患者的中位年龄SDS为10.1(1.79~18)岁, 中位身高SDS为-5.09[(-7.11)~(-2.45)]^[12]。Esra I等报道了1例CUL7基因变异, 2例OBSL1基因变异患儿接受了GH治疗, CUL7基因变异者生长激素试验正常, 接受了4年GH治疗, 身高无明显的改善, 2例OBSL1基因变异者生长激素缺乏, 使用GH后生长速度较前加快, 一例患儿年生长速度由4.78cm改善至5.95cm, 一例患儿年生长速到3.2cm改善至6.04cm^[13]。In KL et.al报道了一对OBSL1基因突变的3M综合征合并中枢性性早熟的韩国姐妹, 接受了GH+GnRHa治疗, 妹妹经过22个月治疗, 身高增加12.6cm, 姐姐治疗9个月长高4cm。BA高度SDS值分别由-5.11和-3.03改善至-2.91和-2.86^[14]。Beyhan T et.al对12例3M综合征患儿进行GH治疗, 其中CUL7基因变异者6例, OBSL1基因变异者6例。有7例患儿对GH治疗有反应, 身高的SDS有所改善, 其中CUL7基因变异者2例, OBSL1基因变异者5例^[15]。Khaoula KZ等报道了两例接受GH治疗的CUL7基因变异的3M综合征患儿, 均没有生长激素缺乏, 两例患儿身高都没有得到明显的改善^[16]。综上所述, CUL7基因变异治疗10例, GH治疗有反应者2/10, OBSL1基因变异18例, GH治疗有反应者13/18。

对生后追赶生长失败的小于胎龄儿, 特别是伴有典型面容、骨发育不良而智力正常时, 需要考虑3M综合征的可能, 并进行基因检测, 以确定疑似病例的临床诊断, 并提供适当的遗传咨询。本报告扩展了3M综合征的病例数及基因表型, 并探讨了生长激素治疗对3M综合征患者的疗效, 为患儿的临床诊断、遗传咨询和治疗提供了依据。

参考文献

- [1] Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, et al. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1975, 11(5): 39-47.
- [2] Huber C, Dias-Santagata D, Glaser A, et al. Identification of mutations in CUL7 in 3-M syndrome[J]. Nat Genet, 2005, 37(10): 1119-1124.
- [3] Hanson D, Murray P G, Sud A, et al. The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1[J]. Am J Hum Genet, 2009, 84(6): 801-806.
- [4] JIA XP, QI CX, LU LL, et al. Research progress on coiled-coil domain containing 8 (CCDC8) [J]. Chemistry of Life, 2016, 36(5): 710-714.
- [5] Hanson D, Murray P G, O'Sullivan J, et al. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth[J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(1): 148-153.
- [6] Yan J, Yan F, Li Z, et al. The 3M complex maintains microtubule and genome integrity[J]. Mol Cell, 2014, 54(5): 791-804.
- [7] Hu X, Li H, Gui B, et al. Prenatal and early diagnosis of Chinese 3-M syndrome patients with novel pathogenic variants[J]. Clin Chim Acta, 2017, 474: 159-164.
- [8] Yang L, Liang S S. Study on pathogenic genes of dwarfism disease by next-generation sequencing[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(7): 1600-1609.
- [9] Xu N, Liu K, Yang Y, et al. Chinese patients with 3M syndrome: clinical manifestations and two novel pathogenic variants[J]. Front Genet, 2023, 14: 1164936.
- [10] Piao Y, Li R, Wang Y, et al. Novel OBSL1 variant in a Chinese patient with 3M syndrome and the c.458dupG mutation may be a potential hotspot mutation in the Chinese population[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2024, 16(4): 501-506.
- [11] Meazza C, Lausch E, Pagani S, et al. 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18 year follow-up of a patient[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 21.
- [12] Karacan Kucukali G, Keskin M, Aycan Z, et al. 3M syndrome: evaluating the clinical and laboratory features and the response of the growth hormone treatment: single center experience[J]. Eur J Med Genet, 2023, 66(10): 104828.
- [13] Isik E, Arican D, Atik T, et al. A rare cause of syndromic short stature: 3M syndrome in three families[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(2): 461-468.
- [14] Lee I K, Lim H H, Kim Y M. The effect of combined growth hormone and a gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on height in Korean 3-M syndrome siblings[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(11): 981-985.
- [15] Tuysuz B, Alp Unkar Z, Turan H, et al. Natural history of facial and skeletal features from neonatal period to adulthood in a 3M syndrome cohort with biallelic CUL7 or OBSL1 variants[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(12): 104346.
- [16] Khachnaoui-Zafrane K, Ouertani I, Zanati A, et al. 3M syndrome: a tunisian seven-cases series[J]. Eur J Med Genet, 2022, 65(3): 104448.

(收稿日期: 2024-12-16)

(校对编辑: 韩敏求)

(排版编辑: 刘淮嘉)