

· 论著 · 罕见病 ·

Wiedemann Steiner综合征合并甲状腺功能减退及生长激素缺乏症一例临床报告并文献复习*

宋亚文 陈 波*

石河子大学第一附属医院儿科(新疆 石河子 832008)

【摘要】目的 分析1例Wiedemann Steiner综合征(WSS)合并甲状腺功能减退及生长激素缺乏症患儿的临床特征及诊疗过程，为丰富此类疾病临床治疗方法提供帮助。方法 报道1例WSS合并甲状腺功能减退及生长激素缺乏症患儿并进行文献复习。结果 患儿，男性，7岁3个月，生后6月龄时确诊“WSS、运动发育障碍、甲状腺功能减退症、先天性卵圆孔未闭、隐睾”，经口服左甲状腺素钠片及康复治疗，患儿智力及大运动发育情况追赶至同龄同性别正常儿童，但身高仍偏矮，就诊于我院，诊断为“生长激素缺乏症”，给予重组人生长激素治疗，治疗效果较好。结论 WSS患者之间临床症状差异较大，需早期通过基因检测识别该疾病，并可通过早期药物及康复治疗干预改善患儿临床症状。

【关键词】Wiedemann Steiner综合征；KMT2A基因；甲状腺功能减退

【中图分类号】R581.2

【文献标识码】A

【基金项目】石河子大学研究生教育教学改革研究项目(ZG011606)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.002

A Clinical Report of One Case of Wiedemann Steiner Syndrome Complicated with Hypothyroidism and Growth Hormone Deficiency and Literature Review*

SONG Ya-wen, CHEN Bo*

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang, China

Abstract: Objective The clinical characteristics and diagnosis and treatment process of a child with Wiedemann Steiner syndrome (WSS) complicated with hypothyroidism and growth hormone deficiency were analyzed to provide assistance for enriching the clinical treatment methods of such diseases. **Methods** The child, male, 7 years and 3 months old, was diagnosed with "WSS, motor development disorder, hypothyroidism, congenital patent foramen ovale, and cryptorchidism" at 6 months of age after birth. After oral administration of levothyroxine tablets and rehabilitation therapy, the intelligence and gross motor development of the child caught up with those of normal children of the same age and gender. However, his height was still relatively short. He visited our hospital and was diagnosed with "growth hormone deficiency". Recombinant human growth hormone was administered for treatment, and the therapeutic outcome was favorable. **Results** The patient, a male aged 7 years and 3 months, was treated in the pediatrics department of our hospital with the chief complaint of "slow height growth for 2 years". The child previously suffered from "WSS, motor development disorder, hypothyroidism, congenital patent foramen ovale, and cryptorchidism". After surgical treatment, rehabilitation exercises, and oral administration of levothyroxine tablets, the intelligence and gross motor development of the child caught up with those of normal children of the same age and gender, but the height was still relatively short. The child was diagnosed with "growth hormone deficiency" in our hospital and was treated with recombinant human growth hormone, with favorable therapeutic effects. **Conclusion** The clinical symptoms vary greatly among patients with WSS. It is necessary to identify the disease through genetic testing at an early stage, and the clinical symptoms of the children can be improved through early drug and rehabilitation treatment interventions.

Keywords: Wiedemann Steiner Syndrome; KMT2A; Hypothyroidism

1 临床资料

患儿系第1胎、第1产，33+4周顺产早产儿，生时质量为2050 g，生后有窒息抢救史，因“早产出生后呻吟、发绀半小时”收入当地医院，诊断为“ABO溶血症、宫内感染性肺炎、早产儿、低钙血症、甲状腺功能减退症、脑室出血(I度)、头颅皮下血肿”，当地医院予以抗炎治疗，丙球封闭抗体、蓝光退黄，治愈出院，嘱规律口服左甲状腺素钠片10 μg每日1次治疗。6月龄时俯卧仍不能抬头，再次入住当地医院，完善基因检查后诊断为“WSS、运动发育障碍、甲状腺功能减退症、先天性卵圆孔未闭、隐睾”，予以营养脑神经细胞及康复训练治疗，查甲状腺功能提示TSH 12.15 μIU/mL，调整左甲状腺

素钠片剂量为25 μg/次、每日1次口服，生后1岁时复查甲功正常，继续口服左甲状腺素钠片治疗；行睾丸下降固定术治疗。评估患儿运动发育仍落后，继续予以康复训练至2岁左右，大运动及智力发育与同龄儿童无明显差别，停康复训练。目前患儿7岁3月，现身高111 cm(<P3)，体重20.5 kg(P10)，体格、外观、智力等发育均无异常，其母亲身高为150 cm，父亲身高为170 cm，遗传身高166+/-5 cm。因近2年家长觉患儿身高增长缓慢，每年身高增长约3~4 cm，为进一步诊治就诊我院完善相关检查。

辅助检查：2017年5月当地医院对患儿及其父母的基因组DNA进行疾病相关基因目标区域捕获和测序，并采用Sanger

【第一作者】宋亚文，女，硕士，主要研究方向：小儿内分泌。E-mail: songyawen533@163.com

【通讯作者】陈 波，女，主任医师，主要研究方向：小儿内分泌。E-mail: 58432141@qq.com

测序验证检测结果及父母相应序列。发现受检者KMT2A基因的外显子27的杂合无义变异c.9265C>T(p.Gln3089Ter)患儿父母经Sanger测序验证均未检测到上述变异,推测患儿为新发变异(Denovo),且不排除父母生殖细胞嵌合的可能性,上述变异类型尚未在人类基因突变数据库进行报道。根据基因组测序结果明确诊断为Wiedemann-Steiner综合征。

2024年3月15日我院完善检查:血常规、大生化、促肾上腺皮质激素、皮质醇、糖化血红蛋白、胰岛素及C肽、甲状腺功能三项未见异常。25羟维生素D 39.25nmol/L,偏低;类胰岛素样生长因子-1 72.30 ng/mL,偏低。生长激素激发试验:人生长激素(0min)0.39 ng/mL,人生长激素(30min)4.02 ng/mL,人生长激素(60min)8.57ng/mL,人生长激素(90 min)5.69 ng/mL,人生长激素(120min)1.97 ng/mL。甲状腺及腹部常规超声未见异常;心脏彩超示卵圆孔未闭,房水平左向右分流束0.33cm,左心收缩功能良好;鼻咽部侧位片考虑腺样体肥大;阴囊超声示双侧睾丸位置偏高。头颅核磁及垂体增强核磁未见异常。

2 讨论

WSS的致病基因KMT2A属于KMT2家族,该家族包含有KMT2A、KMT2B、KMT2C、KMT2D及KMT2E五种类型,每个基因组都可编码一种组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT),该酶调控早期胚胎发育和造血过程中的基因表达谱,在染色质介导的转录调节中起到举足轻重的作用。Wiedemann于1989年首次提出WSS,由Stenier和Marques首次定义为一种特殊综合征,其位于11q23.3染色体的KMT2A(也称MLL基因)产生截断性突变,组蛋白甲基转移酶无法正常产生,从而使基因转录出现障碍^[1-3],导致患儿全身各系统出现不同程度的变化,如特征性面容、发育迟缓、智力残疾、神经系统异常、皮肤毛发改变、骨骼闭合异常等。

本例患儿6月龄时俯卧位仍不能抬头,结合患儿特殊外貌特征,完善基因组测序检查,确诊为WSS。目前为止,国内已报道14例WSS患者^[4-9]。从发病情况看,12例在儿童期因生长或智力发育迟缓完善基因检查确诊,1例13岁儿童因再生障碍性贫血完善基因检查确诊,1例23岁的患者因停经10个月完善基因检查而确诊。临床特征上,所有的病例皆有生长发育迟缓的特征,而13例具有眼距宽、8例低耳位、1例小头畸形的特点,2例患有先天性心血管疾病,1例有癫痫病史^[4-9]。基因学特点上,1例男性患儿在KMT2A的22外显子发生了杂合变异(c.5803-3T>G),引起了法洛四联症;另外还有再生性障碍贫血(c.7804delA>T; p. M2602Cfs*39)、癫痫(c.4906C>T; p.Arg1636Ter)等不典型的临床表现。国外学者Sheppard等

^[10]总结了104例来自不同国家的WSS患者的临床特征,多毛和生长发育迟缓是最常见的症状,29例有心脏方面的疾病,25例患者患有腺样体肥大等阻塞性呼吸暂停综合征,17例有睾丸或子宫发育缺陷。基因测序结果发现,所有变异都是特异性的,它们遍布在整条基因,尚没有重复突变位点的报道,且表现出的症状和体征并不完全相同,症状与其他疾病具有重合性,易被误诊,因此WSS在国际上发病率尚不清楚,也尚不能通过症状及基因检测以外的方法来诊断。

本例患儿系33+4周早产儿,生后诊断为“甲状腺功能减退症”,生后17 d开始规律口服左甲状腺素钠片10μg,每日1次治疗。生后6个月龄时因“运动发育迟缓”就诊,查甲状腺功能提示TSH 12.15μIU/mL,调整左甲状腺素钠片剂量为25 μg,每日1次口服,之后逐渐调整剂量,1岁至今监测甲功正常。全球目前已报道的WSS患者有100例余,但所有的病例皆无甲状腺功能减低的症状^[11],结合患儿出生史分析,甲状腺功能减低症与早产、低出生体重有关可能性大^[12]。

目前患儿7岁3月,至今仍规律口服左甲状腺素钠片治疗,定期监测甲功均维持正常,现小学一年级,智力运动发育水平正常,但近2年身高增长缓慢,渐落后于同龄儿童,目前身高111cm,小于同龄儿童P3百分位,需要进一步检查来明确患儿身材矮小的原因。通过生长激素激发试验,本例患儿诊断为生长激素缺乏症,给予生长激素干预治疗,随访半年,身高增长4.5cm,效果良好。查阅文献,国内外WSS合并生长激素缺乏症也有类似研究报道,国内的14例病例中^[4-9],9例完善生长激素激发试验,有5例合并生长激素缺乏症,均给予生长激素治疗;国外报道的104例WSS患者中^[10],32例完善生长激素激发试验,确诊生长激素缺乏症的有6例,3例给予生长激素促生长治疗。

当前已报道的WSS病例的治疗以对症治疗为主,此例患儿新生儿期即诊断甲状腺功能减退症,规律口服左甲状腺素钠片至今;近2年表现为身材矮小,完善生长激素激发试验诊断为生长激素缺乏症。完善相关检查,排除生长激素应用禁忌证后,给予重组人生长激素治疗,治疗效果较好。

通过查阅文献,WSS同时合并甲状腺功能减退症及生长激素缺乏症的病例在国内外均未见报道。当患儿以改善身材矮小为主要目的给予生长激素治疗时,应同时继续左甲状腺素钠片口服治疗。因生长激素应用有导致甲状腺功能低下的风险,对本例患儿需更加密切注意监测甲状腺功能,酌情调整左甲状腺素钠治疗剂量^[13-14]。

WSS患儿的临床症状差异较大,症状与其他疾病具有重合性,易被误诊,通过报道这例患儿,扩大了KMT2A基因的变异谱,帮助临床工作中对此类患儿的识别及诊断。

表1 基因测序结果

基因	染色体位置	合子类型	基因突变信息	疾病名称	遗传模式	ExACHet/Hom	HGMD分类	变异来源
KMT2A	chr11:118375872	Het	Nm_001197104:exon27 :c.9265C>T(p.Q3089X)	Wiedemann-Steiner syndrom,[MIM:605130]	AD	0 0	.	De novo

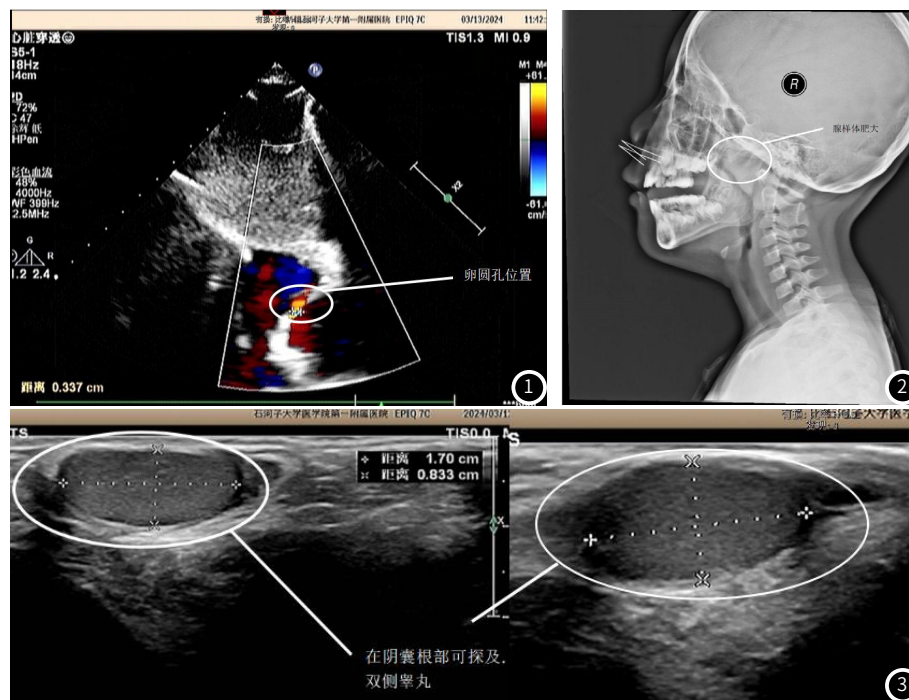


图1 心脏超声图。图2 鼻咽部侧位片。图3 双侧睾丸超声图。

参考文献

- [1] Hirst L, Evans R. Wiedemann-Steiner syndrome: a case report[J]. Clin Case Rep, 2021, 9(3): 1158-1162.
- [2] Sun Y, Hu G, Liu H, et al. Further delineation of the phenotype of truncating KMT2A mutations: The extended Wiedemann-Steiner syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(2): 510-514.
- [3] Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, et al. Wiedemann-Steiner syndrome with a pathogenic variant in KMT2A from Taiwan[J]. Children (Basel), 2021, 8(11): 952.
- [4] 曹旭英, 黄轲, 崔岳崇. Wiedemann-Steiner综合征伴发育迟缓KMT2A基因变异分析一例[J]. 实用妇科内分泌: 电子版, 2019, (35): 114-116.
- [5] 陈卡, 杨玉, 杨利, 等. Wiedemann-Steiner综合征的基因变异与临床特点分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(2): 119-123.
- [6] 马岭, 徐庆吉, 胡艳艳. KMT2A基因新发突变导致Wiedemann-Steiner综合征合并矮身材1例[J]. 临床医学进展, 2021, 11(7): 6.
- [7] 刘苏颖, 黎芳, 麻宏伟. KMT2A基因变异致Wiedemann-Steiner综合征3例临床及遗传学分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(8): 618-623.
- [8] 薛慧琴, 冯宇, 张钊, 等. KMT2A基因新发无义变异导致Wiedemann-Steiner综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(2): 138-140.
- [9] 张英娟, 王会贞, 崔岩, 等. KMT2A基因变异Wiedemann-Steiner综合征一例及治疗随访[J]. 中国临床案例成果数据库, 2021, 3(1): E292-E292.
- [10] Sheppard SE, Campell IM, Harr MH, et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(6): 1649-1665.
- [11] Min Ko J, Cho JS, Yoo Y, et al. Wiedemann-Steiner syndrome with 2 novel KMT2A mutations[J]. J Child Neurol, 2017, 32(2): 237-242.
- [12] 李君, 张杰, 周怡. 新生儿先天性甲状腺功能减低症危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(6): 735-737.
- [13] 赵巍, 赵琨, 段雅轩, 等. 甲状腺良恶性病变患者能谱CT定量参数表达差异与血管生成的相关性[J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23(12): 30-33.
- [14] 赵巍, 赵琨, 段雅轩, 等. 甲状腺良恶性病变患者能谱CT定量参数表达差异与血管生成的相关性[J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23(12): 30-33.

(收稿日期: 2025-03-06)

(校对编辑: 韩敏求)

(排版编辑: 刘淮嘉)