

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.017

罕见病病例

HUWE1 基因突变 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征 1 例并文献复习

李勇超, 宋丹丹, 胡晓晶, 刘秀琴

基金项目: 青岛市市立医院临床诊疗技术创新基金(CXJJ-009)

作者单位: 266071 青岛市市立医院儿科(李勇超、宋丹丹、胡晓晶、刘秀琴); 261053 潍坊医学院临床医学院(李勇超)

通信作者: 刘秀琴, E-mail: liuxiuqin2021@163.com

【关键词】 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征; HUWE1 基因; 婴儿; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.1 【文献标识码】 B

A case of Turner type X-linked mental retardation syndrome with HUWE1 gene mutation and literature review Li Yongchao*, Song Dandan, Hu Xiaojing, Liu Xiuqin. * Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Province, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Liu Xiuqin, E-mail: liuxiuqin2021@163.com

Funding program: Qingdao Municipal Hospital Clinical Diagnosis and Treatment Technology Innovation Fund(CXJJ-009)

【Abstract】 This paper reported a case of Turner type X-linked mental retardation syndrome with HUWE1 gene mutation, and reviewed the literature.

【Key words】 Turner type X-linked mental retardation syndrome; HUWE1 gene; Neonatal; Diagnosis; Treatment

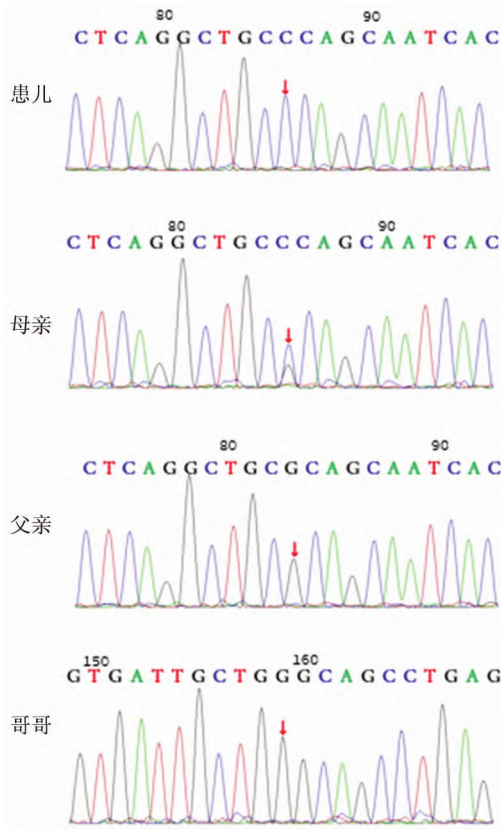
患儿,男,33 d,因“发现生长发育迟缓 1 个月”就诊。患儿系 G2P2,孕 37⁺3 周,剖宫产分娩,出生体质量 2 650 g,出生史无特殊。生后人工喂养婴幼儿配方奶粉,奶量 60~90 ml,每天 10 次。3 d 前因反复腹胀调整为乳蛋白部分水解奶粉喂养,家长诉生后 30 d 体质量增长 500 g,生后听力筛查未通过,为进一步治疗入院。父母非近亲结婚,胞兄体健,否认家族性遗传病史。查体:体质量 3 090 g,身长 48 cm,头围 35 cm,胸围 36 cm。特殊面容,眼裂小,眼裂上斜,额头高,宽鼻尖,下颌小,外耳大,肌张力轻度减低。实验室检查:WBC 23.70 × 10⁹/L,PLT 765 × 10⁹/L,CRP 2.09 mg/L;血钾 6.61 mmol/L,血钠 132.4 mmol/L,血钙 1.33 mmol/L,血磷 3.40 mmol/L,血肌酐 121.55 μmol/L;碱性磷酸酶 432 U/L;血气分析:pH 7.17,BE -16.26 mmol/L,HCO₃⁻ 10.8 mmol/L;遗传代谢病筛查、甲状腺功能检测均未见异常。胸部 CT:右肺上叶炎性反应。泌尿系超声:皮髓质界限欠清,双肾小(左肾 39 mm × 18 mm,右肾 38 mm × 15 mm),实质回声明显增强。颅脑 MR 成像未见异常。抽取患儿及其父母、胞兄外周血行基因检测,结果回报:患儿为 HUWE1 基因 51 号外显子 c.6995G > C 所致错义突变,导致氨基酸改变 p.G2332A,为新发突变。患儿父亲及胞兄未检测到该变异,母亲为杂合变异,正常表型,见图 1。结合患儿临床表现及基因检测结果诊断为 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征。患儿入院后出现反复手足搐搦,予以静脉及口服补钙处理,补充维生素 D、维生素 AD,纠酸、管理液体量,同时静脉注射抗感染,经治疗患儿复查血钙、血磷、肌酐均正常,酸中毒纠正。1 个月后耳鼻喉科复查听力筛查未通过,复查肾功能正常。随访至 5 月龄,患儿

体质量 6.5 kg,身长 61 cm,可抬头,无法完成翻身、坐等动作,目前口服莱苏纽卡液体钙及伊可新(维生素 AD)治疗,检测血钙、血磷、血钾、肾功能均正常。

讨论 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征(Turner-type X-linked syndromic intellectual developmental disorder, OMIM # 309590)是一种伴 X 染色体遗传疾病,多为伴 X 染色体隐性遗传,而在部分家系中则呈伴 X 染色体显性遗传的特点^[1]。1994 年,Turner 等^[2]最先在 1 例患有不同程度智力发育迟缓患者家系中识别该基因突变。

HUWE1(NM_031407.6)基因位于 X 染色体短臂 11.22 处,参与细胞凋亡调控、基因组 DNA 损伤修复、肿瘤抑制因子调控、胚胎发育和神经细胞分化增殖等重要生理过程。特别是在神经系统的发育过程中,HUWE1 参与多个过程,包括神经干细胞的增殖和分化、细胞迁移、轴突发育及调控 γ 氨基丁酸能神经元功能^[3]。故 HUWE1 突变可影响神经系统发育。

Turner 型 X 连锁智力障碍综合征目前尚无公认的临床诊断标准。主要临床表现包括:(1)智力障碍,男性患者表现为中至重度智力迟缓,杂合子女性患者常表现为轻度智力迟缓;(2)语言发育落后或失语;(3)身材矮小;(4)特殊面容及骨骼受累:长脸、宽鼻尖、深陷眼、内眦赘皮、手脚小、重叠趾、脊柱侧凸、膝关节挛缩等;(5)眼部异常表现:斜视、远视、散光和视网膜病。男性患者可有隐睾^[1]。本例患儿 1 月龄,具有典型的特殊面容:眼裂小,眼裂上斜,额头高,宽鼻尖,下颌小,外耳大,伴电解质代谢紊乱(低钙血症、高磷血症、高钾血症)、代谢性酸中毒、生长发育迟缓、肾功能不全,符合本病临床表现。



注:先证者及其母亲的基因检测显示 c. 6995G > C 错义突变, 患儿父亲及胞兄不携带该突变

图 1 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征患儿及其父母、哥哥 HUWE1 基因测序

目前,文献已报道的 HUWE1 突变类型包括错义突变、剪接突变及 HUWE1 基因受累的 Xp11.22 微重复综合征^[4]。国内仅有 1 例 HUWE1 错义突变患儿的报道,2 例累及 HUWE1 的 Xp11.22 微重复综合征导致智力障碍的患者家系报道,发病率尚不清楚^[5-7]。检索国内外文献,未见有 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征合并肾功能不全的临床病例报道。既往研究表明, HUWE1 在肾脏中广泛表达,通过研究单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠中 HUWE1 和表皮生长因子受体(EGFR)的表达指出 HUWE1 参与介导 EGFR 的泛素化与降解,故 HUWE1 的突变则可能会在肾脏早期发育过程中,通过调控 EGFR 的泛素化降解影响表皮生长因子(EGF)调控肾脏发育过程^[8-9]。亦有研究指出, HUWE1 泛素连接酶参与介导集合管主细胞顶端膜上皮 Na⁺ 通道(ENaC)的泛素化,而对 ENaC 数目进行调控,进而影响 Na⁺ 的重吸收, K⁺ 的排泄^[10]。本例患儿表现为高血钾、低钙血症、高磷血症、代谢性酸中毒,提示其电解质紊乱可能与肾脏发育不全及 HUWE1 介导 ENaC 的泛素化相关。

而在治疗方面,Turner 型 X 连锁智力障碍综合征尚无特效

治疗,主要根据出现的病变以对症治疗为主,如纠正酸中毒、电解质代谢紊乱,神经系统需要予以康复治疗;眼部异常必要时需采用手术治疗;该病患儿易合并全面发育迟缓,应定期评估发育情况。早期进行干预治疗能够有效促进全面发育迟缓患儿智力和运动能力发育,改善患儿的预后。

综上,本研究发现 1 个 HUWE1 基因新发的致病突变位点,扩展了 Turner 型 X 连锁智力障碍综合征 HUWE1 基因变异谱,对于伴有特殊面容、生长发育迟缓及代谢障碍的婴幼儿,需注意本病的可能,完善分子遗传学检查是非常有必要的。

参考文献

- [1] Moortgat S, Berland S, Aukrust I, et al. HUWE1 variants cause dominant X-linked intellectual disability: a clinical study of 21 patients[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26 (1): 64-74. DOI: 10. 1038/s41431-017-0038-6.
- [2] Turner G, Gedeon A, Mulley J. X-linked mental retardation with heterozygous expression and macrocephaly: pericentromeric gene localization[J]. Am J Med Genet, 1994, 51 (4): 575-580. DOI: 10. 1002/ajmg. 1320510456.
- [3] Giles AC, Grill B. Roles of the HUWE1 ubiquitin ligase in nervous system development, function and disease[J]. Neural Dev, 2020, 15 (1): 6. DOI: 10. 1186/s13064-020-00143-9.
- [4] Neri G, Schwartz CE, Lubs HA, et al. X-linked intellectual disability update 2017 [J]. Am J Med Genet A, 2018, 176 (6): 1375-1388. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 38710.
- [5] Wang Q, Chen P, Liu J, et al. Xp11.22 duplications in four unrelated Chinese families: delineating the genotype-phenotype relationship for HSD17B10 and FGD1[J]. BMC Med Genomics, 2020, 13 (1): 66. DOI: 10. 1186/s12920-020-0728-8.
- [6] 邓劼, 方方, 王晓慧, 等. 早发性癫痫脑病伴暴发一抑制脑电图患儿 30 例的病因与临床特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (24): 1853-1857. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20191213-01243.
- [7] 刘军, 刘芳, 焦保权. Xp11.22 微重复致智力障碍一家系报道并文献复习[J]. 中国综合临床, 2020, 36 (6): 557-560. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121361-2020011-00030.
- [8] Carev D, Saraga M, Saraga-Babic M. Expression of intermediate filaments, EGF and TGF-alpha in early human kidney development[J]. J Mol Histol, 2008, 39 (2): 227-235. DOI: 10. 1007/s10735-007-9157-7.
- [9] Zhu Q, Dong H, Bukhari AA, et al. HUWE1 promotes EGFR ubiquitination and degradation to protect against renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Faseb J, 2020, 34 (3): 4591-4601. DOI: 10. 1096/fj. 201902751R.
- [10] You H, Ge Y, Zhang J, et al. Derlin-1 promotes ubiquitylation and degradation of the epithelial Na⁺ channel, ENaC [J]. J Cell Sci, 2017, 130 (6): 1027-1036. DOI: 10. 1242/jcs. 198242.

(收稿日期:2022-04-13)