

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 020

罕见病例

HUWE1 基因突变合并 KDM5C 基因突变 导致 X 连锁的智力障碍 1 例

刘青, 陈波, 刘畅

基金项目: 石河子大学研究生教育教学改革研究项目 (ZG011606)

作者单位: 832000 新疆维吾尔自治区石河子市, 石河子大学医学院 (刘青、刘畅); 石河子大学第一附属医院儿科 (陈波)

通信作者: 陈波, E-mail: 58432141@qq.com



【摘要】 报道 1 例 HUWE1 基因突变合并 KDM5C 基因突变导致 X 连锁的智力障碍患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 X 连锁的智力障碍; HUWE1 基因; KDM5C 基因; 基因变异; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.9 【文献标识码】 B

A case of X-linked intellectual disability caused by HUWE1 gene mutation combined with KDM5C gene mutation

Liu Qing*, Chen Bo, Liu Chang.* Medical College, Shihezi University, Xinjiang Province, Shihezi 832000, China

Founding program: Research Project on Graduate Education and Teaching Reform at Shihezi University (ZG011606)

Corresponding author: Chen Bo, E-mail: 58432141@qq.com

【Abstract】 Report the clinical data of a patient with X-linked intellectual disability caused by a HUWE1 gene mutation combined with a KDM5C gene mutation, and review the literature.

【Key words】 X-linked intellectual disability; HUWE1 gene; KDM5C gene; Genetic variation; Diagnosis; Treatment

患儿男, 13 岁, 因“生长迟缓 10 余年”于 2022 年 4 月 21 日入院。患儿出生史无特殊, 生长发育史落后 6 个月时诊断为“凶门早闭、颅缝早闭”。患儿目前为六年级, 言语欠清晰, 能正确对答, 学习成绩较差, 好多动, 注意力不集中, 脾气暴躁, 易怒, 有自残和攻击行为。患儿父母、姐姐及家族中无类似疾病患者。体格检查: 身高 143 cm (< P75), 体质量 30.0 kg (< P75), 头围 47 cm, BMI 14.67 kg/m², 遗传身高 172.5 ± 5 cm (P25 ~ P50); 皮肤黝黑, 小头畸形, 发际线高, 前额饱满, 眼裂小, 眼裂上斜, 双眼突出, 蒜状鼻, 长人中, 宽嘴 (图 1A), 上唇薄, 上颌裂, 舌略突出, 缺牙症, 上牙 6 个, 下牙 10 个, 牙列不齐

(图 1B), 小下颌, 无颈蹼, 外耳大, 低位耳, 耳廓正常; 胸廓呈漏斗胸, 双侧肋外翻 (图 1C); 四肢脊柱无畸形, 双侧手指短粗, 中节指间关节略弯曲, 呈杵状指 (图 1D); 小阴茎, 阴囊未发育, 未见阴毛及腋毛生长。实验室检查示 25-羟维生素 D 36.20 mmol/L, 偏低; 血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、血脂全套、尿液全检、微量元素八项 (锌铁钙铜铅锰镁)、促肾上腺皮质激素、甲状腺功能评估等未见明显异常。左手腕骨 X 线片示骨龄 13 岁; 脑电图/脑地形图检查示轻度异常, 主节律为 7 ~ 8 Hz; 头颅 MR 示双侧额叶发育不良并局部脑回畸形 (图 2A), 小脑扁桃体下疝畸形 (图 2B)。



图 1 患儿面容、口腔、胸廓和手指表现

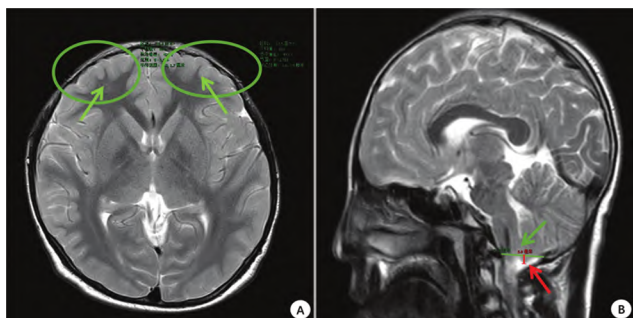


图 2 患儿头颅 MR 影像学表现

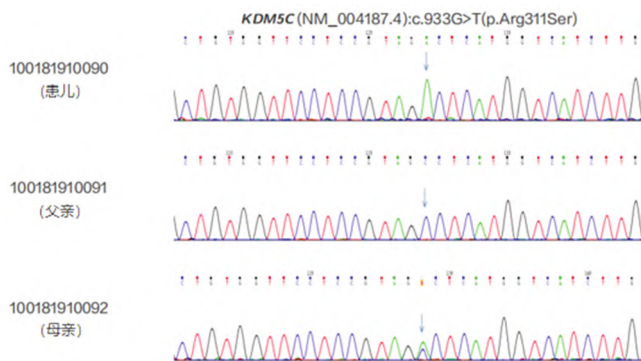


图 4 患儿及其父母 KDM5C 基因测序图

中国修订韦氏儿童智力量表 (C-WISC) 结果提示,患儿言语、操作和全量表智商分别为 63、70 和 63,其百分位分别为 0.80、2.60、0.80。Conners 父母问卷:学习问题表现为做事有始无终,注意力不能集中,在学习过程中不能持之以恒,学习成绩下降。基因检测:检出与受检者临床信息相关的 1 个新发致病性变异为 HUWE1 (NM_031407.7):c.328 C > T (p. Arg110Trp) (图 3),参考美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 和美国分子病理学会 (AMP) 对于遗传变异的分类标准和指南^[1],该变异为致病性变异 (PM6_Strong + PM2 + PM5 + PS4_Moderate); 检出与受检者临床信息可能相关的 1 个母源性临床意义未明变异为 KDM5C (NM_004187.4):c.933 G > T (p. Arg311Ser), exon7 (图 4),该变异证据链 PM2 综合判定为临床意义未明变异 (VUS)。结合临床表型及基因检测结果,诊断为 HUWE1 基因突变合并 KDM5C 基因突变导致 X 连锁的智力障碍。给予对症治疗及功能康复训练,随访 12 个月,目前患儿身高 147 cm,吐字较前清晰,言语流利程度稍有进步,运动较前稍有进步,专注力较前集中,能单独看书、听课 10 余分钟,学习数学等科目仍有困难,攻击性行为未见好转。

HUWE1 基因定位于 Xp11.22 上,在神经元发育、增殖过程中广泛表达,可促进突触的发生,并有助于维持基因组完整性^[4]。HUWE1 基因突变诱发 HUWE1 功能增加(又称功能获得)或功能丧失减少从而导致 XLID 的发生^[5]。通过检索及多番对比国内外文献后,本研究发现 HUWE1 突变的患者通常表现为:中度至重度的智力发育落后、身材矮小、手脚较小、严重的言语发育落后和非特异性的面部特征异常(如深陷的眼睛、宽大的鼻尖等)^[5]。

本例患儿除以上临床体征外,还有颅缝早闭(6 个月之前颅缝早闭、小头颅)及 Chiari 畸形(头颅 MR:小脑扁桃体下疝畸形)等新的临床特点。通过文献复习发现 HUWE1 (c.328 C > T; p. Arg110Trp) 同一位点突变的 2 例男性患儿也具有此特点,但其中 1 例患儿还具有脊柱侧凸、小脚趾并指的附加特征^[6-7]。这提示即使均为 HUWE1 基因突变甚至突变位点相同所造成的临床表型也会有细微差别。同时由于 HUWE1 基因突变病例数极为罕见,暂无法识别 HUWE1 变异的个体与该基因相关的临床表型,需进一步阐明基因型—临床表型的相关性。

本例患儿同时伴随牙列稀疏、易怒、自伤行为的特点,与目前已报道的 HUWE1 基因突变临床表型并不完全一致,查阅基因报告发现患儿还存在 1 个可能相关的母源性临床意义未明变异:KDM5C 基因(c.933 G > T; p. Arg311Ser) 突变,该基因突变可导致一种罕见的呈 X 染色体连锁隐性遗传方式发病的先天性智力障碍疾病——Claes-Jensen 综合征(mental retardation, X-linked, syndromic, Claes-Jensen type, MRXSCJ),表现为轻至重度的精神发育迟滞,占男性 XLID 患者的 3%^[8-10]。检索国内文献已证实致病性 KDM5C 变异的男性都具有颅面异常、癫痫和身材矮小的特征,并且拥有牙列稀疏、易怒、自伤行为的特点,本例患儿缺牙症、智力低下明显伴有多动障碍、注意力不集中,学习困难、易怒等临床特征均符合 KDM5C 基因突变的临床表型。

结合患儿基因检测结果及临床症状,新发致病性变异 HUWE1 (c.328 C > T; p. Arg110Trp) 与患儿临床症状相符,提示该基因变异是患儿的患病原因,但新发变异检出并不能排除父母中某一方为嵌合体的情况。建议患儿父母再生育时考虑通过产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 技术避免同样病症患儿的出生。本例患儿同时还发现另外 1 个 VUS 变异 KDM5C (下转 495 页)

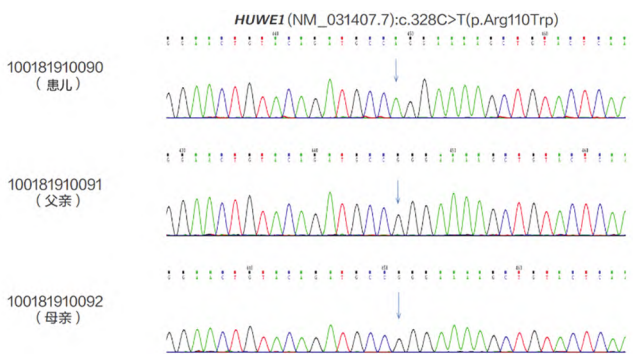


图 3 患儿及其父母 HUWE1 基因测序图

讨论 智力障碍 (intellectual disability, ID) 是一种复杂的神经发育状况,发病率为 1% ~ 3%,而在 X 染色体上的基因发生致病性突变所引起的先天性精神发育迟滞,称为 X 连锁的智力障碍 (X-linked intellectual disability, XLID)。目前已在 X 染色体上鉴定出 120 个基因与 XLID 的发生有关^[2],约占 ID 患者的 10% 以上^[3]。

- therapy-induced neuropathic pain by modulating spinal TLR4 via endocannabinoid system activation [J]. *J Pharm Pharmacol* ,2023 ,75 (5) : 655-665. DOI: 10. 1093 /jpp/rgad023.
- [48] Chesney E ,Oliver D ,Green A ,et al. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2020 ,45 (11) : 1799-1806. DOI: 10. 1038 /s41386-020-0667-2.
- [49] Putz Z ,Tordai D ,HajdAo N ,et al. Vitamin D in the prevention and treatment of diabetic neuropathy [J]. *Clin Ther* ,2022 ,44 (5) : 813-823. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2022. 03. 012.
- [50] Marchesi N ,Govoni S ,Allegrì M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms [J]. *Pain Pract* ,2022 ,22 (2) : 255-275. DOI: 10. 1111 /papr. 13073.
- [51] Szok D ,Tajti J ,Nyúri A ,et al. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain [J]. *Behav Neurol* ,2019 ,2019: 8685954. DOI: 10. 1155 /2019/8685954.
- [52] Liem L ,Russo M ,Huygen FJ ,et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain [J]. *Neuromodulation* ,2015 ,18 (1) : 41-49. DOI: 10. 1111 /ner. 12228.
- [53] Bhatia A ,Flamer D ,Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Anaesth* ,2015 ,62 (6) : 650-662. DOI: 10. 1007 /s12630-015-0356-5.
- [54] Krieg TD ,Salinas FS ,Narayana S ,et al. Computational and experimental analysis of TMS-induced electric field vectors critical to neuronal activation [J]. *J Neural Eng* ,2015 ,12 (4) : 046014. DOI: 10. 1088 /1741-2560/12/4/046014.
- [55] Gozani SN. Remote analgesic effects of conventional transcutaneous electrical nerve stimulation: A scientific and clinical review with a focus on chronic pain [J]. *J Pain Res* ,2019 ,12: 3185-3201. DOI: 10. 2147 /jpr. S226600.
- [56] Moisset X ,Bouhassira D ,Avez Couturier J ,et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations [J]. *Rev Neurol (Paris)* ,2020 ,176 (5) : 325-352. DOI: 10. 1016/j. neurol. 2020. 01. 361.
- [57] Flatters SJ L ,Dougherty PM ,Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) : A narrative review [J]. *Br J Anaesth* ,2017 ,119 (4) : 737-749. DOI: 10. 1093 /bja/aex229.

(收稿日期: 2023 - 11 - 22)

(上接 490 页)

(c. 933 G > T; p. Arg311Ser) ,其是否致病(单独或联合致病变异而使病情加重) 则需要进一步分析临床随访和家系基因检测结果 ,受检者的兄弟姐妹及其他有相似临床症状的直系亲属同时检测该变异 ,有助进一步分析此基因变异与疾病的相关性。

迄今为止 ,对于 XLID 患儿无特效治疗方法 ,以对症治疗、康复功能训练治疗为主。对于身高偏矮者可考虑使用重组人生长激素治疗 ,可促进身高增长^[11]。本例患儿家长无促生长治疗意愿 ,故现给予康复对症治疗。

通过报道此例患儿 ,从遗传学角度明确了其病因 ,扩大了 HUWE1、KDM5C 基因的变异谱。但仍需要继续收集其相关资料 ,加强对此病的认识 ,以便将来更快识别 HUWE1 基因突变及 KDM5C 基因突变的个体 ,明确与该基因相关的表型 ,帮助临床工作中对于此类患儿的早发现及精准诊断 ,减少临床误诊和漏诊 ,以及为家系的产前诊断提供参考。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10. 1038 /gim. 2015. 30.
- [2] Shoubridge C ,Tarpey PS ,Abidi F ,et al. Mutations in the guanine nucleotide exchange factor gene IQSEC2 cause nonsyndromic intellectual disability [J]. *Nat Genet* ,2010 ,42 (6) : 486-488. DOI: 10. 1038 /ng. 588.
- [3] 彭继苹 ,刘芳 ,谢华 ,等. X 染色体变异对男性精神发育迟滞致病性的研究进展 [J]. *遗传* ,2017 ,39 (6) : 455-468. DOI: 10. 16288 /j. yczs. 16-407.
- [4] Bosshard M ,Aprigliano R ,Gattiker C ,et al. Impaired oxidative stress

- response characterizes HUWE1-promoted X-linked intellectual disability [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7 (1) : 15050. DOI: 10. 1038 /s41598-017-15380-y.
- [5] 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.
- [6] Taylor JC ,Martin HC ,Lise S ,et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders [J]. *Nat Genet* ,2015 ,47 (7) : 717-726. DOI: 10. 1038 /ng. 3304.
- [7] Miller KA ,Twigg SR ,McGowan SJ ,et al. Diagnostic value of exome and whole genome sequencing in craniosynostosis [J]. *J Med Genet* ,2017 ,54 (4) : 260-268. DOI: 10. 1136 /jmedgenet-2016-104215.
- [8] Liefke R ,Oswald F ,Alvarado C ,et al. Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex [J]. *Genes Dev* ,2010 ,24 (6) : 590-601. DOI: 10. 1101 /gad. 563210.
- [9] Guerra JVS ,Oliveira-Santos J ,Oliveira DF ,et al. DNA methylation fingerprint of monozygotic twins and their singleton sibling with intellectual disability carrying a novel KDM5C mutation [J]. *Eur J Med Genet* ,2020 ,63 (3) : 103737. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2019. 103737.
- [10] Hatch HAM ,O'Neil MH ,Marion RW ,et al. Caregiver-reported characteristics of children diagnosed with pathogenic variants in KDM5C [J]. *Am J Med Genet A* ,2021 ,185 (10) : 2951-2958. DOI: 10. 1002 /ajmg. a. 62381.
- [11] Friez MJ ,Brooks SS ,Stevenson RE ,et al. HUWE1 mutations in Juberg-Marsidi and Brooks syndromes: The results of an X-chromosome exome sequencing study [J]. *BMJ Open* ,2016 ,6 (4) : e009537. DOI: 10. 1136 /bmjopen-2015-009537.

(收稿日期: 2023 - 10 - 09)