

文章编号 1006-8147(2023)03-0326-03

病例报告

# Potocki-Lupski 综合征及重组人生长激素治疗随访 1 例报告

刘祖娴,姜丽红,刘戈力,陈鑫,王美林

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

关键词 Potocki-Lupski 综合征;PTPN11;身材矮小;重组人生长激素

中图分类号 R725

文献标志码 B

Potocki-Lupski 综合征(Potocki-Lupskis syndrome, PTLs)是由于 17p11.2 区域微重复所导致的一类常染色体显性遗传疾病,重复区域大小从 0.41 Mb 到 19.7 Mb 不等,3.7 Mb 的微重复约占 PTLs 的 2/3。其主要临床表现是发育迟缓、婴儿期肌张力低下、吞咽困难导致的喂养困难、睡眠呼吸暂停、结构性心血管异常、智力障碍、行为异常、身材矮小、生长激素缺乏相关性低血糖及轻微的面部畸形等。其患病率约为 1/25 000<sup>[1-2]</sup>。本文报道了 1 例因身材矮小合并伴智能发育落后前来就诊的 PTLs 患儿的临床特点,及其接受重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗并随访的临床资料,以提高临床医师对此病的认识及诊治水平。

## 1 临床资料

患儿,男,6 岁 1 月龄,主因身材矮小 3 年余伴智力落后于同龄儿就诊于我院儿科门诊。患儿为第 1 胎,第 1 产,足月自然分娩,否认窒息史。出生身长 50 cm,体重 3.4 kg。2 岁 7 月龄时身高 84 cm(-2.41 SD)。生长发育里程碑稍落后(3 个月抬头,5 个月翻身,7 个月会坐,13 个月走路,1 岁半会说简单词语,3 岁会说完整句子),智能发育落后于同龄儿。父亲身高 165 cm,母亲身高 163 cm,父母外貌及智能均正常。父母非近亲婚配,家族中无类似病史。查体:身高 106 cm(-2.58 SD),体重 17 kg(-1.79 SD),精神好,特殊面容(前额突出、眼距宽、塌鼻梁、高腭弓),肤色黑,双眼斜视、远视,鸡胸明显,脊柱、四肢无畸形,心音有力,律齐,心率 88 次/min,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,腹软,肝脾肋下未触及,无压痛及反跳痛。外阴 Tanner 分期 I 期,阴茎 3 cm,双侧睾丸均 2 mL。肌力肌张力正常,注意力不集中,多动,冲动,重复刻板行为(反复摆弄纸、笔,撤去纸

笔后反应激烈),言语延迟。化验检查:血常规、肝、肾功能、血电解质未见异常。生长激素激发试验峰值 9.33 ng/mL,甲状腺功能示促甲状腺激素(TSH)7.235  $\mu$ IU/mL。肾上腺皮质功能示促肾上腺皮质激素(ACTH)21.5 pg/mL,皮质醇(Cor)28.4  $\mu$ g/dL。25 羟维生素 D 27.2 nmol/L。血氨基酸及酰基肉碱检测未见明显异常,尿液有机酸综合检测未见明显异常。心脏彩超:三尖瓣轻度反流,左室收缩、舒张功能正常。甲状腺 B 超未见明显异常。肾上腺 B 超:双侧肾上腺区未见明显肿物。腹部 B 超:肝胆胰脾及双肾未见明显异常。颅脑磁共振成像(MRI):脑白质斑点状异常信号(考虑脱髓鞘斑?),部分副鼻窦炎性改变。垂体 MRI 示垂体形态正常,高度 6 mm,信号未见异常,垂体柄居中,无增粗,视交叉无移位。韦氏儿童智力量表测试示语言智商(VIQ)79,操作智商(PIQ)68,全量表智商(FIQ)73,属于临界范围。

遗传学检查:患儿于外院完善染色体微阵列检测,对核基因组进行拷贝数变异分析结果显示其染色体 17p11.2 区域存在约 3.7 Mb 的杂合重复,该区域包含主要的功能基因 *RAI1*、*FLCN*、*ALDH3A2* 等,该区域拷贝数变异(CNVs)与 Potocki-Lupski 综合征相关。结合患儿临床特点及染色体微阵列检测结果,PTLS 诊断明确。本例患儿的重复片段中还包含与努南综合征发病相关的 *PTPN11*、*SOS1*、*SHOC2*、*CBL* 基因<sup>[3]</sup>。

治疗:家属要求改善患儿身高的意愿强烈,查阅国内外文献,有应用 rhGH 治疗 PTLs 患者的先例,并未报道治疗后出现不良反应<sup>[4]</sup>,遂予患儿 rhGH 0.13 IU/(kg·d)皮下注射,维生素 D800 IU/d,左旋甲状腺素片 12.5  $\mu$ g/d,并嘱其针对自闭症行为进行行为干预,患儿于我院门诊定期随访,现已治疗 1 年 9 个月,患儿目前 7 岁 11 个月,身高 121.5 cm(图 1),由治疗前的-2.58 SD 增长至-1.23 SD,平均年身高增

作者简介 刘祖娴(1996-),女,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:姜丽红,E-mail:jianglihong73@126.com。

长速率为 8.86 cm/年。治疗期间检测血常规、肝肾功能、甲状腺功能、空腹血糖胰岛素均正常,胰岛素样生长因子(IGF)-1 及胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGF-BP3)均在正常范围内,复查肾上腺皮质功能正常,25 羟维生素 D 较前上升(随访结果见表 1),复查头颅 MRI 示双侧大脑半球、脑干及小脑形态、信号均未见明显异常。复查垂体 MRI 示垂体形态正常,高度 5.6 mm,信号未见异常,垂体柄居中,无增粗。监测心脏彩超示三尖瓣轻度反流,左室收缩、舒张功能正常。未出现脊柱侧弯。韦氏儿童智力量表测试示 VIQ=55,PIQ=58,FIQ=55,属于智力低下范围。患儿 6 岁 7 个月(rhGH 治疗 6 个月)监测睾丸 B 超示左侧精索鞘膜积液,于外院行精索鞘膜积液手术,术后未见不良反应。

表 1 患儿接受 rhGH 治疗随访表

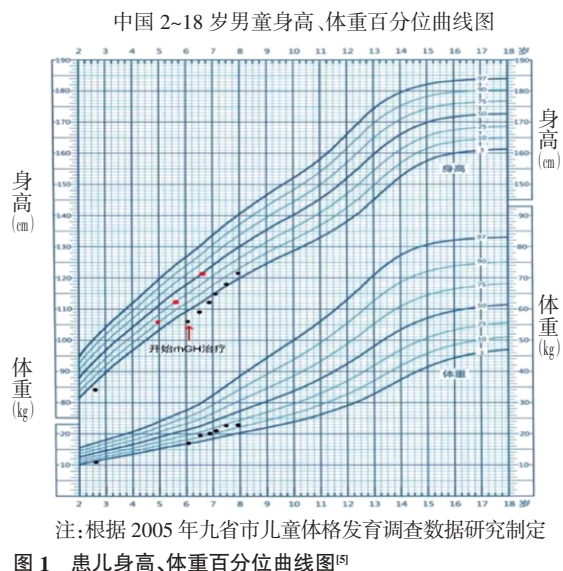
年龄 (岁)	身高 (cm)	身高标准 差(SD)	骨龄(骨龄与 年龄差值)	脊柱 侧弯	血常 规	肝肾 功能	IGF-1 (ng/mL)	IGF-BP3 (μg/mL)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH (μIU/mL)	空腹血糖 (mmol/L)	胰岛素 (mU/L)	25 羟维生素 D(nmol/L)
6.1	106.0	-2.58	5.0(-1.1)	N	N	N	-	-	5.73	14.49	6.902 ↑	4.16	2.80	27.2 ↓
6.5	109.0	-2.39	-	N	N	N	284.0 (1.71 SD)	4.52 (1.86 SD)	5.31	13.04	5.849	4.54	3.30	84.64
7.1	115.0	-1.63	6.0(-1.1)	-	N	N	321.0 (1.10 SD)	6.39 (1.24 SD)	5.10	15.58	3.588	4.40	3.80	89.51
7.4	118.0	-1.38	-	N	N	N	248.0 (0.61 SD)	6.17 (1.81 SD)	5.54	14.60	4.480	4.37	3.80	74.77
7.9	121.5	-1.23	6.7(-1.2)	N	N	N	179.0 (0.07 SD)	4.67 (1.51 SD)	5.18	15.91	4.856	3.27	3.60	80.24

注:N:正常;-:未测;FT<sub>3</sub>:游离三碘甲状腺原氨酸;FT<sub>4</sub>:游离甲状腺素;TSH:促甲状腺激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;IGF-BP3:胰岛素样生长因子结合蛋白 3;年龄 6.1 岁查体及化验检查为治疗前数据

## 2 讨论

Potocki-Lupski 综合征是临床上罕见的染色体病,是由于包含 *RAII*(retinoic acid induced 1,维甲酸诱导 1)在内的 17p11.2 微重复所致。临床特点包括以发育迟缓、婴儿期肌张力低下、吞咽困难导致的喂养困难、睡眠呼吸暂停、结构性心血管异常、智力障碍、行为异常(包括注意力不集中、多动、沟通障碍、重复刻板行为、自闭症)、身材矮小、生长激素缺乏相关性低血糖及轻微的面部畸形(三角脸、宽额头、高腭弓)等<sup>[1-2,6]</sup>。另外,畸形足、肾脏异常、远视、斜视、轻度高频感神经听力损失、错颌畸形、肾上腺皮质功能不全、脑白质异常等不常见表现也有报道。染色体微阵列分析技术(chromosome microarray analysis,CMA)是本病的首选检测方法<sup>[7]</sup>。

尽管在 17p11.2 微重复的序列范围内有许多基因,但有文献报道,导致 PTLS 发生的最小的重叠区域长度为 125 kb,这其中仅包括 *RAII*,证明



了 *RAII* 在 PTLS 的表型中起关键作用<sup>[8]</sup>。动物实验也佐证了 *RAII* 是该表型的剂量敏感基因<sup>[9]</sup>。*RAII* 在许多组织中都有表达,它编码的转录因子直接参与神经元发育与神经分化、突触传递,这与 PTLS 的行为异常表型相关<sup>[2,9-10]</sup>,该基因还与细胞生长和细胞周期调节、骨骼和骨骼发育、脂质和葡萄糖代谢、行为功能和昼夜活动有关<sup>[2,11]</sup>。另外,*FLCN* 编码滤泡素,在肾脏中高度表达。PTLS 的肾脏表型与小鼠模型均表明 *FLCN* 可能是肾脏异常的一个潜在因素<sup>[11]</sup>。

有文献报道,37 例 PTLS 患者有 9 例存在身材矮小。其中有 2 例患者确诊存在生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD),1 例患者垂体 MRI 显示脑垂体存在异常(垂体体积小、垂体后叶组织异位、垂体柄缺失),这 3 例患者以及另外 2 例身材矮小但未诊断 GHD 的患者进行了生长激素治疗,身高均从中获益<sup>[9]</sup>,但这 5 例患者均未报道存在

努南综合征(N Noonan syndrome, NS)相关基因。本例患者应用生长激素治疗1年9个月,身高共增长1.35 SD,平均年身高增长速率为8.86 cm/年,提示治疗有效。因此对于矮小的PTLS患者,可以适当考虑予以rhGH治疗。

由于本例患者的重复片段中还包含 *PTPN11*、*SOS1*、*SHOC2*、*CBL* 基因,这些基因与NS的发病相关,NS的常见临床表现包括特殊面容、先天性心脏病、身材矮小、胸廓畸形、视力异常等<sup>[3]</sup>。目前,关于17p11.2微重复区域内包含NS相关基因罕有报道,由于NS与PTLS的部分临床表型相重叠,这可能会导致重叠临床表型(身材矮小、鸡胸、远视、特殊面容、智力障碍等)的加重。国外有文献报道,PTLS患儿的语言能力会随年龄增长及言语治疗改善<sup>[4]</sup>,但本例患儿智力测试趋势显示与经典PTLS患儿不同,这可能与其重复区域内包含NS相关基因,从而使得智力受损有关。

综上所述,本文报道了1例以身材矮小伴智力落后就诊的患儿,患儿存在匀称性身材矮小、远视、鸡胸、特殊面容、自闭症谱系障碍等表现。染色体微阵列检查提示存在包含 *RAI1* 在内的17p11.2区域3.7 Mb微重复,诊断PTLS,同时重复区域内还包含 *PTPN11* 等NS相关基因,这可能导致两种综合征中重叠表型的加重。此外,rhGH可作为改善PTLS合并NS的患儿身高的治疗方法,但由于目前没有大样本量及足够疗程的随访资料,其安全性及有效性还有待进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] PRATICÒ A D, FALSAPERLA R, RIZZO R, et al. A new patient with Potocki-Lupski syndrome: a literature review [J]. J Pediatr Genet, 2018, 7(1): 29-34.
- [2] POTOCKI L, BI W, TREADWELL-DEERING D, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup (17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype [J]. Am J Hum Genet, 2007, 80(4): 633-649.
- [3] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. Noonan 综合征的临床实践指南 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 324-328.
- [4] FRANCISKOVICH R, SOLER-ALFONSO C, NEIRA-FRESNEDA J, et al. Short stature and growth hormone deficiency in a subset of patients with Potocki-Lupski syndrome: expanding the phenotype of PTLS [J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(9): 2077-2084.
- [5] 李辉, 宗心南, 张亚钦. 中国七岁以下儿童体重、身长/身高和头围的生长标准值及标准化生长曲线 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 173-178.
- [6] MAGOULAS P L, LIU P, GELOWANI V, et al. Inherited dup (17)(p11.2p11.2): expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(2): 500-504.
- [7] 王荣跃, 雷婷, 符芳, 等. 染色体微阵列分析技术在489例生长发育迟缓/智力低下患儿中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(4): 528-533.
- [8] ZHANG F, POTOCKI L, SAMPSON J B, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLS [J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(3): 462-470.
- [9] CIACCIO C, PANTALEONI C, MILANI D, et al. Neurological phenotype of Potocki-Lupski syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(10): 2317-2324.
- [10] NEIRA-FRESNEDA J, POTOCKI L. Neurodevelopmental disorders associated with abnormal gene dosage: smith-magenis and Potocki-Lupski syndromes [J]. J Pediatr Genet, 2015, 4(3): 159-167.
- [11] CARMONA-MORA P, WALZ K. Retinoic acid induced 1, *RAI1*: a dosage sensitive gene related to neurobehavioral alterations including autistic behavior [J]. Curr Genomics, 2010, 11(8): 607-617.

(2022-09-04 收稿)