

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.04.0371

病例报告

合并语言发育迟缓的尿道下裂患儿遗传学病因分析

刘楠,王萍,徐晓薇,王学韬,武晋英,李佳慈,舒剑波

(天津市儿科研究所,天津市儿童出生缺陷防治重点实验室,天津市儿童医院(天津大学儿童医院),天津 300134)

关键词 尿道下裂;全外显子测序;染色体显性智力低下 23 型;SETD5 基因

中图分类号 R726.9

文献标志码 B

文章编号 1006-8147(2024)04-0371-04

尿道下裂是一种尿道口沿阴茎腹侧轴移位的男性外生殖器畸形,是男性最常见的先天性泌尿生殖系统畸形之一^[1]。近年来,尿道下裂的发病率在全球范围内呈上升趋势,总患病率为 0.2‰~4.1‰^[2]。尿道下裂的产生与男性胚胎外生殖器的分化及发育过程息息相关,在胚胎发育的 8~12 周,生殖结节中线处形成尿道板,在胚胎发育的 1~16 周,生殖结节在胎儿睾丸分泌的雄激素作用下延伸形成阴茎,尿道板随之向远端延伸,同时尿道板两侧的尿道褶皱在阴茎腹侧由近端向远端融合形成阴茎尿道,而龟头尿道由外胚层来源的上皮细胞内陷形成并最终开口于阴茎头顶端^[3]。在此过程中,由于致病因素的影响,胚胎尿道褶皱不能完全融合,尿道口的位置沿着腹轴线性方向不正常地定位于阴茎、阴囊或会阴,就会导致尿道下裂的发生^[4]。尿道下裂的病因是多因素和高度异质性的,包括遗传因素和环境因素^[5]。遗传因素包括染色体畸形、单基因异常以及多基因相互作用等。目前,已有 26 个基因被报道与尿道下裂密切相关,孤立性和综合征性尿道下裂的基因分型与不良的手术结果之间存在相关性,对导致综合征性尿道下裂的基因型与表型进行相关性研究,可为临床实践提供参考价值^[6]。本研究在 1 例语言发育迟缓合并尿道下裂患儿中检出了 SETD5 基因的 Y755X 突变,经相关数据库查找,为目前国内未见报道的新变异,明确诊断为染色体显性智力低下 23 型综合征(intellectual developmental disorder, autosomal dominant 23, IDD23)。现将这 1 例合并语言发育迟缓的综合征性尿道下裂患儿的临床特点、分子遗传学检测结果、临床基因诊断过程及遗传咨询要点进行详细分析。

1 病例资料

患儿为 3 岁男童,2021 年 6 月 24 日因语言发育迟缓合并尿道下裂就诊于天津市儿童医院门诊。患儿为第 1 胎第 1 产,母亲孕期正常,否认产后窒息史。生后 8 个月可独坐,1 岁会爬行,1 岁 7 个月独立行走。就诊时能听懂大人言语,只会说“爸爸”、“妈妈”等简单词语,大小便不会向家长示意。查体:面部外观可见前额突出、鼻梁凸出、下颌后移,心音有力,律齐,未闻及杂音,双肺呼吸音清,腹部未见异常包块,尿道口位于阴茎根部,双侧睾丸未见异常,不伴阴茎阴囊转位。父母及家人未见类似临床表型,家族史无异常。日前随访,家属自述,已于外院行尿道下裂矫正手术,目前患儿外阴外观正常,排尿功能恢复正常。于早教机构学习辅助语言训练,目前大小便能自理,但仍不能说完整的语句。

初次就诊时在患儿监护人签署知情同意后,用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集患者和其父母肘正中静脉血各 2 mL,采取全外显子测序(WES)技术进行基因检测。结果发现与疾病表型相关的高度可疑变异:患儿 SETD5 基因存在 1 个位于 2265 号核苷酸由胞嘧啶 C 变为腺嘌呤 A(c.2265C>A)的杂合突变,导致氨基酸发生无义突变(p.Y755X)(图 1)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)基因变异评级指南,该变异初步判定为致病性变异(Pathogenic)PVS1+PS2+PM2。父母该位点均无变异,患儿为自发突变。

2 讨论

胚胎期男性尿道发育受性别决定以及尿道发育等通路上一系列基因的共同调控。近年来越来越多文献证实,性别决定和分化相关基因(如 SRY、SOX9、NR5A1 和 WT1)、性激素相关基因(如 AR、SRD5A2、ESR1/2 和 ATF3)、生长因子相关基因(如 BMP4、BMP7、HOX-A4、HOX-B6、FGF8、FGF10 和 SHH)、转录因子相关基因(如 DGKK 和 MAMLD1),

基金项目 天津市卫生健康委员会科技项目(TJWJ2021ZD007);天津自然科学基金(21JCZDJC01030);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A)

作者简介 刘楠(1981-),女,副主任医师,硕士,研究方向:遗传学;

通信作者:舒剑波,E-mail:plsn2017@163.com。

注:预测;蛋白功能预测软件 REVEL;D:预测为有害;LD:预测为潜在有害;B:预测为良性;-:未知

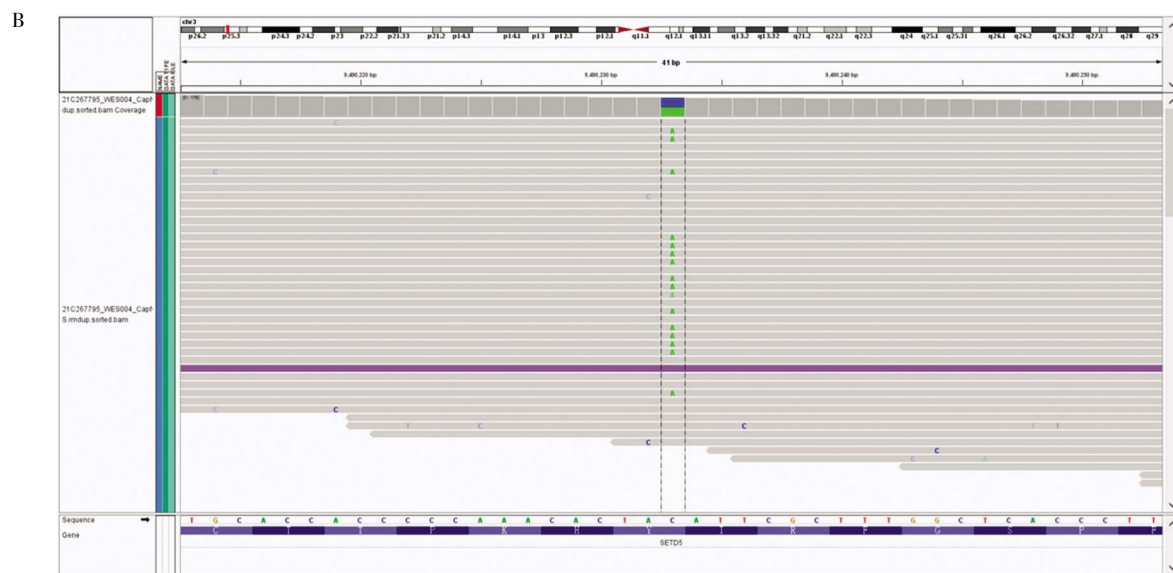


图 1 患儿 WES 检测结果

评级结果为致病性变异;其为自发变异与该疾病的常染色体显性遗传方式相符合;且具有疾病相关的临床表现,包括尿道下裂、语言发育迟缓、前额突出、下颌后缩、鼻部发育异常;可以明确常染色体显性智力低下 23 型综合征的临床诊断。

SETD5 基因位于 3p25.3, 编码一种含有 1 442 个氨基酸残基的蛋白质, 为组蛋白甲基转移酶。有研究发现, 在体外神经干细胞以及 *SETD5* 基因呈单倍体的小鼠模型大脑中, 由于 *SETD5* 酶的减少引起的转录畸变促进了线粒体损伤, 低水平的 *SETD5* 导致神经前体和神经元中线粒体碎片化, 线粒体膜电位降低和 ATP 的产生减少, 存在突变的神经元中神经突起和突触内的细胞器减少, 可能是 *SETD5* 基因缺陷引起患者神经系统发育异常的病理机制之一^[13]。目前, 已报道的 *SETD5* 基因突变导致伴有尿道下裂表型的 IDD23 病例非常稀少。Grozeva 等^[14]使用靶向高通量测序方法筛选了 996 例智力障碍患者, 寻找 565 个已知或候选基因的变异, 在 7 个家系中发现了 *SETD5* 基因的致病性变异, 均是先证者发生的自发变异, 受影响的个体有中度至重度智力障碍, 附加短头畸形, 前额突出, 浓密而宽阔的眉毛, 长、细、管状的鼻子, 长而窄并上斜的睑裂, 低位耳, 先天性心脏缺陷, 腹股沟疝等临床表现, 其中仅 2 例患儿具有明确的尿道下裂表型。因此, 迄今为止国内外尚无 *SETD5* 基因突变引起尿道下裂的直接分子致病

机制相关研究结果。但已有的研究发现,*SETD5* 基因在发育期间和成年期的多种组织中表达,在成人大脑中表达含量最高,其次是脊髓和卵巢,*SETD5* 单倍体不足会导致早期多系统发育缺陷^[15-16];此外,*SETD5* 是一种组蛋白赖氨酸甲基转移酶,组蛋白翻译后修饰在染色体形成和功能稳定性维护中具有重要作用^[17-18],而尿道下裂的发生又与染色体异常密切相关^[19],上述研究结果为 *SETD5* 致病性变异引起尿道下裂发生的具体机制提供了研究基础与线索。

尿道下裂是小儿泌尿外科常见的先天性畸形疾病之一^[20]。目前临床治疗尿道下裂术式众多,且具有良好的整形效果及功能特性^[21]。在确定手术方案之前,明确患儿尿道下裂的发病原因,尤其是遗传因素的甄别,对于临床诊疗方案的选择、术后随访及预后判断具有重要的指导意义。对于本例患儿,在确诊为 *SETD5* 突变引起的 IDD23 之后,临床医生进一步明确了患儿为男性性发育不良,并可遵循性别分配与病因诊断一致的原则选择最佳尿道下裂手术方案^[22]。考虑到患儿在青春期和成年期,伴随着雄激素分泌过多,导致阴茎血管过多,手术修复的出血量和难度加大,患儿的生殖器成形术应尽早完成^[23]。此外,值得注意的是,神经嵴被认为是神经母细胞瘤的细胞来源^[24],有研究发现 *SETD5* 单倍体不足小鼠呈神经嵴缺陷相关表型,如颅面异常、牙齿移位和眼睛问题,这些特性也在 *SETD5* 种系突变的患者中出现,表明神经发育缺陷和神经母细胞瘤之间可能有共享的遗传基础。而 SET 结构域蛋白的突变此前已经在各种癌症中被报道过,根据 PECAN 数据库 (<https://pecan.stjude.cloud/home>) 的数据,B 系急性淋巴细胞白血病和高级别胶质瘤患者存在 *SETD5* 突变。因此对患儿的临床随诊过程中要高度警惕此类疾患的发生,进行长期随访监测及科学预后研判。

SETD5 基因变异所致的常染色体显性智力低下 23 型综合征是累及多系统的先天性发育障碍疾病,目前尚无有效的根治方法,严重降低了患儿的生命质量与生存体验,进行尿道下裂整形手术、语言康复训练等对症治疗方案给先证者和其家庭带来了沉重的经济与心理负担。患儿的 *SETD5* 基因致病性变异为新生突变,在进行遗传学检测过程中父母外周血中未发现相应突变,但在遗传咨询时要考虑生殖细胞嵌合可能^[25],因此还应建议先证者的父母再生育时进行有针对性的产前诊断。

综上所述,尿道下裂是最常见的男性新生儿外生殖器畸形,是严重的医学和社会问题,须尽早防治,但其临床表现与遗传学病因之间的联系非常复

杂,对于尿道下裂的患儿,尤其是具有语言发育迟缓、特殊面容等伴随症状者,应及早进行遗传病因学检测,明确尿道下裂患儿的致病因素,为临床医师早期做出尿道下裂的病因学诊断,为临床治疗方案的选择,长期随访与遗传咨询提供客观依据。

参考文献:

- [1] RICHARD M A, PATEL J, BENJAMIN R H, et al. Prevalence and clustering of congenital heart defects among boys with hypospadias[J]. JAMA Network Open, 2022, 5(7): 222-234.
- [2] SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE (SMFM), SPARKS T N. Hypospadias[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(5): B18-B20.
- [3] TARULLI G A, CRIPPS S M, PASK A J, et al. Spatiotemporal map of key signaling factors during early penis development[J]. Dev Dyn, 2022, 251(4): 609-624.
- [4] LI X, LIU A, ZHANG Z, et al. Prenatal diagnosis of hypospadias with 2-dimensional and 3-dimensional ultrasonography[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8662.
- [5] YU X, NASSAR N, MASTROIACOVO P, et al. Hypospadias prevalence and trends in international birth defect surveillance systems, 1980-2010[J]. Eur Urol, 2019, 76(4): 482-490.
- [6] FERNANDEZ N, CHUA M, VILLANUEVA J, et al. Neural network non-linear modeling to predict hypospadias genotype-phenotype correlation[J]. J Pediatr Urol, 2023, 19(3): 288.e1-288.e11.
- [7] JOODI M, AMERIZADEH F, HASSANIAN S M, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5519-5523.
- [8] PINEYRO-RUIZ C, SERRANO H, PEREZ-BRAYFIELD M R, et al. New frontiers on the molecular underpinnings of hypospadias according to severity[J]. Arab J Urol, 2020, 18(4): 257-266.
- [9] CHEN Z, LEI Y, FINNELL R H, et al. Whole-exome sequencing study of hypospadias[J]. iScience, 2023, 26(5): 106663.
- [10] MASSON E, ZOU W B, GENIN E, et al. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework[J]. Hum Genomics, 2022, 16(1): 31.
- [11] NAKAGAWA T, HATTORI S, HOSOI T, et al. Neurobehavioral characteristics of mice with *SETD5* mutations as models of IDD23 and KBG syndromes[J]. Front Genet, 2023, 13: 1022339.
- [12] CRIPPA M, BESTETTI I, MAITZ S, et al. *SETD5* Gene haploinsufficiency in three patients with suspected KBG syndrome[J]. Front Neurol, 2020, 11: 631.
- [13] ZAGHI M, LONGO F, MASSIMINO L, et al. *SETD5* haploinsufficiency affects mitochondrial compartment in neural cells[J]. Mol Autism, 2023, 14(1): 20.
- [14] GROZEVA D, CARSS K, SPASIC-BOSKOVIC O, et al. De novo loss-of-function mutations in *SETD5*, encoding a methyltransferase in a 3p25 microdeletion syndrome critical region, cause intellectual disability[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(4): 618-624.
- [15] SESSA A, FAGNOCCHI L, MASTROTOTARO G, et al. *SETD5* Regulates chromatin methylation state and preserves global transcriptional fidelity during brain development and neuronal wiring[J]. Neuron, 2019, 104(2): 271-289, e13.

(下转第 376 页)

后期可能发生吸收不良。对于成长中的儿童,建议采用憩室切开术、楔形切除术和部分切除术,以防止回盲切除术所带来的营养缺陷^[9]。

本例患儿在腹部CT,特别是腹部B超的帮助下,考虑盲肠憩室炎可能性大,腹部B超提示:盲肠憩室炎未形成脓肿,也无穿孔征象,腹部查体也没有腹膜炎体征,因此考虑本患儿为单纯性憩室炎,因此选择了保守治疗,但患儿经静脉抗感染等保守治疗后2d腹痛未缓解,复查B超提示盲肠憩室内有斑状强回声,考虑为粪石梗阻可能,根据炎症病灶充分引流的外科治疗原则,为消除梗阻,避免病灶内压力过大,导致憩室增大或脓肿形成,在B超动态观察下行结肠镜检查,经结肠镜下生理盐水冲洗盲肠憩室内粪石、粪质等内容物后,B超可见术前盲肠憩室内强回声光斑消失。患儿术后腹痛症状快速缓解,术后复查B超也提示盲肠憩室消失,该治疗避免了因憩室内容物梗阻而导致的反复炎症刺激、憩室炎复发甚至加重穿孔等风险,这种无创操作既能够明确盲肠憩室炎的诊断,又能够使患儿在快速康复的基础上避免手术、穿刺引流等有创操作的风险,对于一些术前疑似盲肠憩室炎患儿的诊断和治疗是一个成功的尝试。当然,此项操作也有禁忌证,对于术前检查提示盲肠憩室形成较大脓肿,或盲肠憩室炎症较重有穿孔风险的患儿,在炎症急性期不适宜行结肠镜治疗。

总而言之,盲肠憩室炎在儿童很罕见,并且盲

肠憩室炎与阑尾炎症状和查体很相似,容易误诊^[6]。因此对于阑尾炎诊断不明确的患儿,术前腹部CT或腹部B超对盲肠憩室炎的鉴别诊断有很大帮助,对于术前检查怀疑盲肠憩室炎的患儿,特别是有憩室内内容物梗阻的患儿,B超观察下行结肠镜冲洗是一个可以优先考虑的选择,这项操作既可以明确诊断盲肠憩室炎,又可以通过结肠镜下冲洗盲肠憩室内内容物,达到快速康复的治疗效果,并且避免了盲目手术的损伤和风险。当然,此类患儿临床病例比较少见,并且结肠镜治疗盲肠憩室炎的经验及后期随访例数仍不足,长期的效果还有待进一步观察。

参考文献:

- [1] CORMAN M L. 傅传刚,汪建平,王杉,译. CORMAN 结直肠外科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016.
- [2] GONULLU E, YIGIT M, MANTOGLU B, et al. Management of solitary cecum diverticulitis—single-center experience[J]. Pol Przegl Chir, 2021, 93(4):15–20.
- [3] KAUFF D W, KLOECKNER R, FROGH S, LANG H, et al. Management of cecal diverticulitis diagnosed by computed tomography scan[J]. J Colorectal Dis, 2019, 34(7):1333–1336.
- [4] NAGATA N, ISHII N, MANABE N, et al. Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association[J]. Digestion, 2019, 99(Suppl 1):1–26.
- [5] YANO K, MURAJI T, HIJIKURO K, et al. Cecal diverticulitis: two pediatric cases[J]. Pediatr Int, 2019, 61(9):931–933.
- [6] 李胜春, 郭邵红. 盲肠憩室炎误诊为急性阑尾炎 5 例诊治体会[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(12):1139–1142.

(2024-02-27 收稿)

(上接第 373 页)

- [16] DELIU E, ARECCO N, MORANDELL J, et al. Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(12):1717–1727.
- [17] JAISWAL D, TURNIANSKY R, MORESCO J J, et al. Function of the MYND domain and C-Terminal region in regulating the subcellular localization and catalytic activity of the SMYD family lysine methyltransferase set5[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(2):e00341–19.
- [18] ANDONEGUI-ELGUERA M A, CACERES-GUTIERREZ R E, LOPEZ-SAAVEDRA A, et al. The roles of histone post-translational modifications in the formation and function of a mitotic chromosome[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8704.
- [19] JUUL A, GRAVHOLT C H, DE VOS M, et al. Individuals with numerical and structural variations of sex chromosomes: interdisciplinary management with focus on fertility potential[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 4:1160884.
- [20] GUL M, HILDORF S, SILAY M S. Sexual functions and fertility outcomes after hypospadias repair[J]. Int J Impot Res, 2021, 33(2):149–163.
- [21] ABBAS T O, BRAGA L H, SPINOIT A F, et al. Urethral plate quality assessment and its impact on hypospadias repair outcomes: a systematic review and quality assessment[J]. J Pediatr Urol, 2021, 17(3):316–325.
- [22] GURBUZ F, ALKAN M, ELIK G, et al. Gender identity and assignment recommendations in disorders of sex development patients: 20 years' experience and challenges[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020, 12(4):347–357.
- [23] ACIMI S. What term to choose: ambiguous genitalia or disorders of sex development (DSD)[J]. Front Pediatr, 2019, 7:316.
- [24] PIRES SF, TOLEZANO GC, DA COSTA SS, et al. Expanding the role of SETD5 haploinsufficiency in neurodevelopment and neuroblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(11):e28376.
- [25] THORPE J, OSEI-OWUSU I A, AVIGDOR B E, et al. Mosaicism in Human Health and Disease[J]. Annu Rev Genet, 2020, 54:487–510.

(2023-12-12 收稿)