

doi:10.3969/j.issn.1000-3606.2019.08.014

## TRIM37 基因新剪接位点突变致 Mulibrey 侏儒症 1 例报告

连 群<sup>1</sup> 许珊珊<sup>1</sup> 李伶俐<sup>1</sup> 张丰丰<sup>2</sup>

1. 厦门大学附属第一医院儿科, 2. 厦门基源医学检验实验室 (福建厦门 361000)

**摘要:** **目的** 探讨 Mulibrey 侏儒症的临床及基因突变特点。**方法** 回顾分析 1 例经基因检测确诊 Mulibrey 侏儒症患儿的临床资料、基因检测及家系验证结果。**结果** 男性患儿, 12 岁 5 个月, 有身材矮小、皮肤牛奶咖啡斑、三角形脸、牙齿不齐、肝肿大, 合并缩窄性心包炎。二代测序检测分析发现患儿 17 号染色体 *TRIM37* 基因存在一个未报道的剪接区纯合变异位点 IVS13-1G>C, 分别来自于父母; 患儿同胞弟弟未检出该变异; 参考 ACMG 遗传变异分类标准与指南, 判定为致病性变异。**结论** 发现 1 例 *TRIM37* 基因剪接位点突变导致的 Mulibrey 侏儒症, 但尚需 RNA 或蛋白质功能分析确认。

**关键词:** 身材矮小; Mulibrey 侏儒症; *TRIM37* 基因; 全外显子组测序; 基因突变

**A patient with Mulibrey dwarfism caused by a novel homogeneous mutation in a splicing site of TRIM37 gene** LIAN Qun<sup>1</sup>, XU Shanshan<sup>1</sup>, LI Lingli<sup>1</sup>, ZHANG Fengfeng<sup>2</sup> (1. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, 2. Genokon Institute of Medical Science and Laboratory Co., Ltd., Xiamen 361000, Fujian, China)

**Abstract:** **Objective** To report the clinical phenotype and genotype of a patient with Mulibrey nanism. **Methods** Clinical data and genetic test of a patient diagnosed with Mulibrey nanism were retrospectively analyzed. **Results** The patient presented with short stature, milk and coffee spots on the skin, triangular face, teeth dysplasia, and hepatomegaly complicated with constrictive pericarditis, next-generation sequencing of the proband revealed a novel homozygous splicing variant (IVS13-1G>C) in the *TRIM37* gene, separately inherited from his father and mother. According to the classification standards and guidelines of ACMG genetic variation, it is determined to be a pathogenic variant, but the impact of this variant still needs to be confirmed through RNA or protein functional analysis. **Conclusion** The *TRIM37* gene mutation can lead to Mulibrey nanism (muscle-liver-brain-eye nanism). This is the first case reported in China and a novel splicing variant has been detected.

**Key words:** short stature; Mulibrey nanism; *TRIM37* gene; whole exome sequencing; gene mutation

Mulibrey 侏儒症又称肌肝脑眼侏儒症 (Mulibrey nanism, Muscle-liver-brain-eye nanism, OMIM# 253250), 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 表现为先天性生长障碍, 可累及多个器官。Mulibrey 侏儒症于 1970 年在芬兰首次报道<sup>[1]</sup>, 仍无确切的发病率, *TRIM37* 基因为目前已知的惟一致病基因。Mulibrey 侏儒症的主要临床特征为严重的产前和产后生长受限, 身材矮小, 消瘦, 特殊颅面异常如三角脸、宽高额头、低鼻梁、舌头较小、牙列拥挤等; 其他症状还包括先天性心脏病、心包缩窄、声音音调高、眼部黄斑、皮肤痣、肝肿大等。本文回顾分析 1 例 *TRIM37* 基因突变 Mulibrey 侏儒症患儿的临床资料及基因检测结果。

### 1 临床资料

患儿, 男, 12 岁 5 个月, 6 岁多因发现身材矮小

开始就诊。当时身高 95 cm, 身高标准差积分 (SDS) -4.935; 体质量 13 kg, 体质量 SDS -3.24; 年身高增长 2~3 cm; 骨龄 5 岁; 精氨酸和左旋多巴激发后生长激素峰值 > 10 ng/mL。经排除其他器质性病变后诊断为特发性矮小。于每晚睡前皮下注射基因重组人生长激素 0.15 U/(kg·d), 治疗过程中监测肝肾及甲状腺功能、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 均无异常, 胰岛素样生长因子-1 在正常中下水平 (125~188 ng/mL)。治疗后年身高增长速率仅 4 cm, 于疗程 1 年半停药。10 岁时因咳嗽及运动后口唇发绀半个月, 诊断缩窄性心包炎, 12 岁行手术治疗。12 岁 4 个月因消化道出血, 诊断慢性十二指肠球部溃疡、慢性非萎缩性胃炎、幽门螺旋杆菌感染。患儿为 G1P1, 36<sup>+</sup> 周顺产, 出生体质量 2 kg; 生长发育无异常。父母非近亲, 身高分别为 168 cm、163 cm。有 1 弟弟 10 岁, 身高 140 cm, 外观无异常。入院体格检查:

基金项目: 福建省卫生计生委青年科研课题 (No. 2015-2-44)

通信作者: 许珊珊 电子信箱: xushan68@163.com

身高 125 cm, SDS - 3.97; 体质量 25.5 kg, SDS - 2.32; 未变声, 营养欠佳; 胸腹部可见牛奶咖啡斑, 皮肤干燥、黝黑, 弹性欠佳, 皮下脂肪菲薄, 腹部皮肤褶皱约 0.3 cm; 三角形脸(图 1)、牙齿不齐; 心肺无异常; 腹稍膨隆, 触稍韧, 肝右肋下 3 cm、质韧, 脾肋下未触及; 阴毛发育分期 1 期, 睾丸 4 mL。实验室检查: 以精氨酸和左旋多巴激发的生长激素峰值分别为 4.80 ng/mL 和 40 ng/mL, 黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、睾酮 (testosterone, T)、雌二醇 (estradiol, E2) 在青春期前水平, 肝功能无异常。腕骨 X 线示骨龄 12 岁。磁共振成像 (MRI) 示垂体较小, 高度约 2.5 mm。PET-CT 示上纵膈、双颈部、双腋窝多发稍高代谢淋巴结, 心包弥散轻度增厚, 双下肺低代谢条索影, 胰尾多发小钙化灶, 盆腔少量积液, 左上颌窦炎。心脏彩超示符合缩窄性心包炎改变, 左右房室沟及左室下壁心包略增厚, 左右房明显增大, 右房内可见自转的云雾影, 二、三尖瓣微量反流, 估测肺动脉收缩压 63.36 mmHg, 左室收缩功能正常, 舒张功能减低。电子胃镜示十二指肠球部多发性溃疡, 慢性非萎缩性胃炎。腹部超声示肝右叶高回声区, 胰头囊性区, 脾稍大。心电图示窦性心律, 左心室高电压。

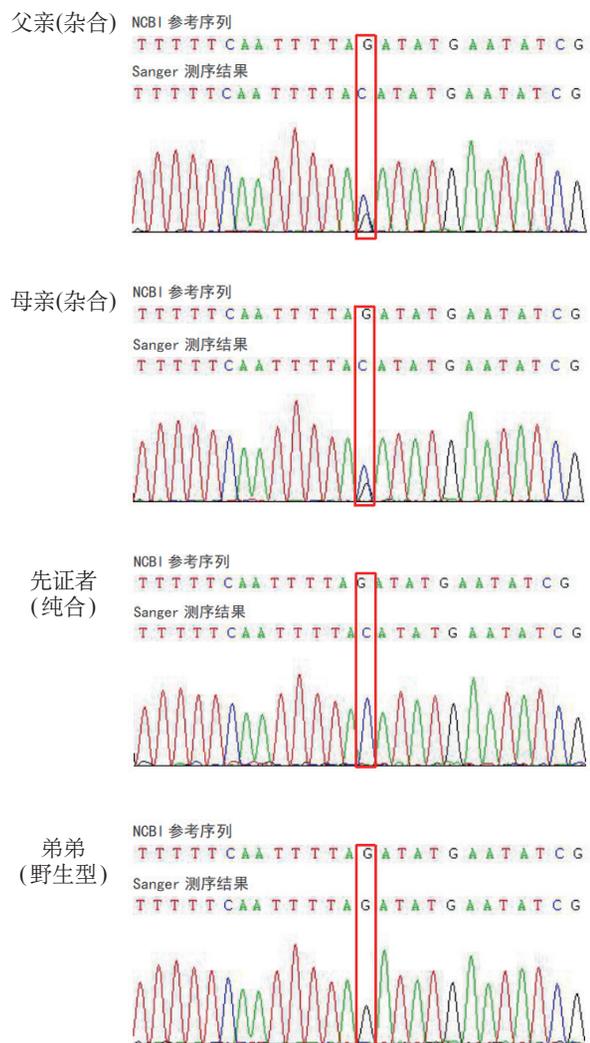


图 1 患儿特殊面容 (三角脸、高宽前额)

经医院医学伦理审核、家属知情同意, 对患儿进行全外显子组测序及家系验证。采集患儿及父母、弟弟全血各 2 mL (EDTA 抗凝), 提取外周血白细胞全基因组 DNA, 进行 DNA 建库和捕获, 并进行 150 bp 双末端测序。测序原始数据经生物信息分析处理后, 对检出的 SNP 和 Indel 变异采用 ANNOVAR 软件<sup>[2]</sup>进行注释 (注释信息包括染色体起始和终止位置, 参考等位基因, 替代等位基因, 基因功能, 千人基因组、ExAC 等数据库人群频率, SIFT/PROVEAN/MutationTaster 等蛋白功能预测软件结果)。最后, 参考美国医学遗传学和基因组学学院 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南<sup>[3-5]</sup>进行变异解读。结果发现, 患儿 *TRIM37* 基

因第 12 个内含子的最后 1 个碱基由 G 突变为 C, 为纯合变异, 位于经典剪接位点 (IVS 13-1G>C), 为剪接受体 (splicing acceptor) 变异, 可能会导致基因转录 mRNA 异常剪接而影响编码蛋白质功能, 进而导致疾病表现。该变异在已知数据库未发现或频率极低 (ExAC EAS 数据库中频率约为 0.0001)。

针对患儿检出的候选变异位点设计上下游引物, 并进行聚合酶链式反应, 采用 Sanger 法测序验证。引物设计: *TRIM37*-F, 5'-GTGAGCTGAAATTGCACCAT-3'; *TRIM37*-R, 5'-TTGCGAGTAAGTCCAAACG-3'。对患儿父母及弟弟进行 Sanger 法测序结果表明, 患儿父母均为该变异的携带者, 表型无异常; 弟弟未检出该变异 (即为野生型), 表型无异常 (图 2)。符合常染色体隐性遗传模式。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南, 判定 *TRIM37* 基因 IVS 13-1G>C 纯合变异为本例患儿的致病基因变异。



红色框表示突变所在位置

图 2 家系 *TRIM37* 基因 IVS13-1G>C 变异位点 Sanger 法测序峰图

## 2 讨论

Mulibrey 侏儒症由位于 17q22-q23.3 的 *TRIM37* 基因突变引起。*TRIM37* 基因编码蛋白为 TRIM37 蛋白, 属于 TRIM 家族 (tripartite motif family), 也称 RBC 家族 (RING B-box coiled-coil family)。该蛋白家族有 3 个保守结构域, 从 N 端到 C 端顺序依次是 RING 结构域、1 或 2 个 B-box 结构域、1 个卷曲螺旋结构域, 此外还有 1 个可变的 C-末端。TRIM 家族成员参与细胞分化、增殖、发育、凋亡等许多重要的生物学过程<sup>[6]</sup>。目前人类基因突变数据库 (The Human Gene Mutation Database, HGMD) 收录的 *TRIM37* 基因突变 23 个, 分布于基因整个编码区, 无突变热点, 突变类型包括点突变、小的缺失/插入、剪切突变等。

查阅相关文献发现, 已有关于 *TRIM37* 基因剪接位点突变导致 Mulibrey 侏儒症的报道。如在芬兰 Mulibrey 侏儒症患者中检出 *TRIM37* 基因剪接区 IVS6-2 A>G 变异<sup>[7]</sup>; 在土耳其 Mulibrey 侏儒症患者中发现 *TRIM37* 基因 IVS9-1 G>A 纯合变异<sup>[6]</sup>; 澳大利亚 Mulibrey 侏儒症伴 Wilms 瘤患者中发现 *TRIM37* 基因 IVS10-1 G>A 与 c.326 G>C (p.Cys109Ser) 复合杂合变异<sup>[8]</sup>。本例患儿则新发现一个 *TRIM37* 基因 IVS13-1 G>C 纯合变异, 与临床表现相符, 为国内首例报道。

Mulibrey 侏儒症主要临床特征包括严重的生长受限、肝肿大、特殊面容。患者的出生身长和体质量均低于平均值, 男性成年身高在 136~161 cm, 女性在 126~151 cm; 外貌特殊, 舟状头畸形、三角脸、高宽的前额、眼距轻微增宽、眼底黄斑、视网膜色素沉着、散光、鼻梁扁平、小舌头、牙列紧密不齐; 缩窄性心包炎、慢性充血性心力衰竭、心肌纤维化、静脉压升高; 小钟形胸廓, 肋骨细, 四肢骨纤维异样增生, 声音高尖等; 智力正常; 容易罹患威姆 (Wilms') 瘤。1/3 患儿在新生儿期有严重喂养困难, 1/2 婴儿期肌张力低下, 2/3 具有皮肤色素痣, 且大多位于下肢<sup>[9]</sup>。

Mulibrey 侏儒症易被误诊为 3-M 或 Silver-Russell 综合征<sup>[10-11]</sup>, 三者均有低出生体质量、矮小身材、特征的三角脸。3-M 综合征是由 *CUL7*、*OBSL1* 或 *CCDC8* 基因突变引起; 而 Silver-Russell 综合征主要由印迹基因障碍所致, 有特征性骨骼不对称伴偏身肥大。需注意的是, 部分 TRIM 家族成员与肿瘤相关, 但不包含 *TRIM37*<sup>[8,12]</sup>。

不同的 *TRIM37* 突变可能会导致不完全相同的表型。来自芬兰的研究显示, 很难在新生儿期诊断 Mulibrey 侏儒症, 但有些特征可提供蛛丝马迹。本病

除出生时为小于胎龄儿外, 常同时合并低出生身长, 且出生后喂养困难, 追赶生长不良, 易患呼吸道感和肺炎, 肝脏肿大常是充血性心力衰竭的早期临床表现; 特征性放射学表现为骨细长、皮质厚、髓腔狭窄、低而浅的蝶鞍等<sup>[12]</sup>。故对小于胎龄儿、缺乏追赶生长、体质量增加差、肝肿大以及特殊颅面特征应引起注意。

本例患儿具有低出生体质量、生后无追赶性生长导致的身材矮小、牛奶咖啡斑、三角形脸、牙齿不齐、肝肿大、缩窄性心包炎等表型, 与该病相符, 但尚未发现眼部病变, 如眼底黄斑、视网膜色素沉着减少、脉络膜发育不全等, 仍需定期监测眼底。本例患儿无肌张力减退、脑室增大、运动和语言发育迟缓等中枢神经系统异常, 可能与其发生率较低, 症状轻微, 且大多发生于 1 岁以内有关<sup>[12]</sup>。

文献报道, 对于身材矮小的 Mulibrey 侏儒症可采用生长激素治疗, 能改善青春前期的生长情况, 但对成年身高的贡献不大 (约增加 5 cm); 对骨骼成熟具有很好的调节作用, 并且更少罹患代谢病<sup>[13]</sup>。本例患儿最初以特发性矮小就诊, 注射生长激素治疗 1 年半, 但生长速度没有明显加快, 监测胰岛素样生长因子-1 始终偏低, 甲状腺功能无异常, 治疗过程中无其他不良反应。2 年后因出现缩窄性心包炎, 进一步检查发现 *TRIM37* 基因突变, 获得最终诊断。提示对于身高明显低下的矮小患儿, 要注意表型特征的收集, 对于先后出现的症状或体征要积极寻找相关性, 尽量用一元论解释病因。超过 50% 的 Mulibrey 侏儒症患者出现进行性充血性心力衰竭, 且预后不良。故需积极监测心脏变化, 对于缩窄性心包炎宜尽早行心包切除术, 有助于缓解心功能不全<sup>[14-15]</sup>。Mulibrey 侏儒症尚有睾丸衰竭和不育风险<sup>[16]</sup>。本例患儿年 13 岁, 正步入青春期, 曾查性激素在青春期前水平, 目前仍在监测随访性激素水平。本例患儿有幽门螺旋杆菌感染和消化性溃疡史, 查阅文献无相关报道。

综上, 经基因检测确诊 1 例 Mulibrey 侏儒症, 并发现 *TRIM37* 基因上新的剪接位点 IVS13-1 G>C 纯合变异, 拓宽了 *TRIM37* 基因突变谱, 也表明高通量测序技术在临床单基因遗传病辅助诊断中的应用价值。

## 参考文献:

- [1] Perheentupa J, Autio S, Leisti S, et al. Letter: Mulibrey nanism v. hereditary congenital dwarfism with pericardial constriction [J]. *Lancet*, 1973, 2 (7837): 1095.
- [2] Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput

- sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16): e164.
- [3] 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.
- [4] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [J]. *Genet Med*, 2017, 19(2): 249-255.
- [5] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47(6): 668-688.
- [6] Avela, K, Lipsanen-Nyman M, Idänheimo N, et al. Gene encoding a new RING-B-box-Coiled-coil protein is mutated in mulibrey nanism [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(3): 298-301.
- [7] Jagiello P, Hammans C, Wieczorek S, et al. A novel splice site mutation in the *TRIM37* gene causes mulibrey nanism in a Turkish family with phenotypic heterogeneity [J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(6): 630-635.
- [8] Hämäläinen RH, Mowat D, Gabbett MT, et al. Wilms' tumor and novel *TRIM37* mutations in an Australian patient with mulibrey nanism [J]. *Clin Genet*, 2006, 70(6): 473-479.
- [9] Karlberg N, Karlberg S, Karikoski R, et al. High frequency of tumours in Mulibrey nanism [J]. *J Pathol*, 2009, 218(2): 163-171.
- [10] Clayton PE, Hanson D, Magee L, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(3): 335-342.
- [11] Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, et al. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients [J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(12): 958-968.
- [12] Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J, et al. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(2): 92-98.
- [13] Karlberg N, Jalanko H, Lipsanen-Nyman M. Growth and growth hormone therapy in subjects with mulibrey nanism [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(1): e102-e111.
- [14] Kumpf M, Hämäläinen RH, Hofbeck M, et al. Refractory congestive heart failure following delayed pericardectomy in a 12-year-old child with Mulibrey nanism due to a novel mutation in *TRIM37* [J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(10): 1415-1418.
- [15] Kivistö S, Lipsanen-Nyman M, Kupari M, et al. Cardiac involvement in Mulibrey nanism: characterization with magnetic resonance imaging [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2004, 6(3): 645-652.
- [16] Karlberg S, Toppari J, Karlberg N, et al. Testicular failure and male infertility in the monogenic Mulibrey nanism disorder [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): 3399-3407.

(收稿日期: 2018-11-21)

(本文编辑: 蔡虹蔚)

## 本刊启用科技期刊学术不端文献检测系统

学术不端行为是指违反学术规范、学术道德的行为, 国际上一般用来指捏造数据 (fabrication)、篡改数据 (falsification) 和剽窃 (plagiarism) 3 种行为。为了提高来稿质量, 防止抄袭、伪造、剽窃、一稿多投等学术不端行为的发生, 本刊已启用“科技期刊学术不端文献检测系统”, 对检测出有严重不端行为的稿件, 编辑部将一律退稿。

该系统由中国知识资源总库所收录的数千万条中文文献、数百万条英文文献支持。系统将检测的文章与数据库内的文献进行比对, 不仅可以检测文献总的文字复制比例, 还可详细列出检测文献中每一段雷同文字的详细出处, 并准确定位每一段文字的具体位置, 能够给出一个完整的比对报告。因此, 希望广大作者在撰写论文时, 一定要本着实事求是的科学精神, 自觉抵制学术不端行为, 引用他人的研究成果务必标引参考文献。本刊希望借助此工具, 与广大专家、读者、作者一起, 共同遏制学术不端之风, 构建公平公正的学术交流平台, 营造健康的学术环境。

《临床儿科杂志》编辑部