

doi:10.3969/j.issn.1000-3606.2020.03.015

## 3p25.3p25.2 染色体杂合缺失伴矮小及多发畸形 1 例遗传学特征与临床表型分析

赵晓峰<sup>1,2</sup> 毛国顺<sup>2</sup> 李利<sup>2</sup> 刘德云<sup>1</sup> 王宁玲<sup>1</sup> 邱文娟<sup>3</sup>

1. 安徽医科大学第二附属医院儿科(安徽合肥 230601); 2. 阜阳市人民医院儿科(安徽阜阳 236000);  
3. 上海交通大学医学院附属新华医院内分泌遗传代谢研究室(上海 200092)

**摘要:** **目的** 分析3号染色体p25.3p25.2(3p25.3p25.2)片段缺失的临床表型及分子遗传学特点。**方法** 回顾分析1例3p25.3p25.2染色体片段缺失患儿的临床资料,分析其临床表型及分子遗传学特征。**结果** 患儿,男,1岁4个月。宫内发育迟缓,重度矮小、全面生长发育落后、语言发育迟缓、特殊面容伴多发畸形(小头畸形、小下颌、长人中、低耳位、双侧耳前瘘管等)、先天性十二指肠闭锁、肠旋转不良,先天性心脏病、隐睾、龟头裸露、肌张力低下、婴儿期喂养困难、睡眠障碍、甲状腺功能减低。患儿染色体核型分析46,XY。基因芯片分析示3p25.3p25.2区域存在一段3 327 kb的杂合缺失,共39个基因缺失。**结论** 3p25.3p25.2区域3 327 kb杂合缺失,致SETD5、VHL、FANCD2基因缺失导致该患儿临床表型。

**关键词:** 身材矮小; 特殊面容; 多发畸形; 3p25染色体片段缺失

**Genetic characteristics and clinical phenotype of a child with short stature and multiple malformations due to loss of heterozygosity in chromosome fragment 3p25.3p25.2** ZHAO Xiaofeng<sup>1,2</sup>, MAO Guoshun<sup>2</sup>, LI Li<sup>2</sup>, LIU Deyun<sup>1</sup>, WANG Ningling<sup>1</sup>, QIU Wenjuan<sup>3</sup> (1.Department of Pediatrics, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China; 2.Department of Pediatrics, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China; 3.Department of Endocrine and Genetic Metabolic, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical phenotype and genetic characteristics of loss of heterozygosity (LOH) in chromosome fragment 3p25.3p25.2. **Method** The clinical data, clinical phenotype and molecular genetic characteristics of LOH in chromosome fragment 3p25.3p25.2 in a child were analyzed retrospectively. **Results** A boy, aged 1 year and 4 months old, suffered from intrauterine growth retardation, severe short stature, overall growth retardation, language retardation and special face with multiple malformations (microcephaly, head appearance deformity, small mandible, long philtrum, low ear position, bilateral preauricular fistulas, etc.). He also had congenital duodenal atresia, intestinal malrotation, congenital heart disease, cryptorchidism, glans exposure, hypotonia, feeding difficulties in infancy, sleep disorders and hypothyroidism. Chromosome karyotype of the child showed 46, XY. Chromosomal microarray analysis results demonstrated a 3327 kb heterozygous deletion in 3p25.3p25.2, a total of 39 gene deletions. **Conclusion** The loss of heterozygosity of 3327 kb in 3p25.3p25.2 region resulted in the deletion of SETD5, VHL, and FANCD2 genes, which led to the clinical phenotype of this child.

**Key words:** short stature; special face; multiple malformations; deletion of 3p25 chromosome fragment

染色体异常是导致儿童生长发育迟缓、智力低下、运动行为发育障碍及多发畸形的常见原因之一。3号染色体p25.3p25.2(3p25.3p25.2)染色体缺失综合征(简称3P综合征)是一组染色体缺失疾病<sup>[1-2]</sup>,主要表现为全面生长发育迟缓、智力低下、小头畸形、小下颌、长人中、上睑下垂、多指畸形、肌张力减低等,临床亦可见先

天性心脏病、刻板动作、胃肠道畸形,肠旋转不良等。目前国外报道50余例,国内病例更少。合并先天性十二指肠闭锁者,国内外尚未见报道。现总结分析于2018—2019年多次就诊于安徽医科大学第二附属医院及阜阳市人民医院确诊3p25.3p25.2杂合缺失综合征男童的临床资料,分析其临床表型及分子遗传学

基金项目:国家卫生计生委医药科技发展研究中心资助项目(No.W2016EWAH03)

通信作者:王宁玲,邱文娟 电子信箱:zwnl126@126.com, qiuwenjuanxh@163.com

特征。

### 1 临床资料

患儿，男，1岁4个月，生后曾因“先天性十二指肠闭锁、肠旋转不良”在外院行腹腔镜探查Ladd手术加肠切除吻合术。患儿系G1P1，孕36<sup>+5</sup>周自然分娩。出生体质量2450g，出生身长48cm。目前运动发育行为落后，不会翻身，不能独坐，反应迟钝，不会逗笑，不会发出有意义的言语，四肢肌张力低，生长发育明显落后(图1)。婴儿期有喂养困难及睡眠障碍。父母均体健，否认遗传性疾病家族史。既往曾在外院确诊先天性心脏病及甲状腺功能减低症，一直口服左旋甲状腺素治疗。外院阴囊超声检查：双侧隐睾伴双侧精索鞘膜积液。体格检查：身长64cm(<P<sub>3</sub>)，体质量5.4kg(<P<sub>3</sub>)，头围42.5cm(<P<sub>3</sub>)；神志清，呼吸快，50次/min，双肺底可闻及细湿啰音；小头畸形，双眼距增宽，双眼睑无下垂，无内眦赘皮，宽鼻桥，长人中，小下颌，耳位低，双侧耳前瘘管(图2)；心率120次/min，胸骨左缘II~III肋间可闻及3/6级收缩期杂音，上腹部可见一长约10cm纵行手术瘢痕；四肢肌张力低，双手无通贯手，无

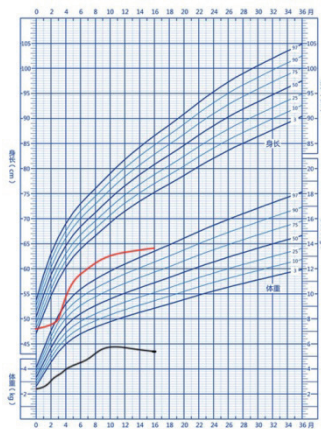


图1 患儿身长、体质量生长资料曲线图



小头畸形，眼距宽，低平鼻梁、长人中、小下颌、低耳位

图2 患儿特殊面容

多指(趾)畸形，有隐睾，龟头裸露；双侧腹股沟区有斜疝，无嵌顿。实验室检查：肝肾功能、电解质均无异常，血串联质谱无异常。染色体46,XY。6月龄复查超声心动图示动脉导管未闭、卵圆孔未闭。

因患儿明显营养不良、全面生长发育落后、特殊面容伴多发畸形，经医学伦理审核及家长知情同意行全外显子测序检查。应用安捷伦外显子芯片捕获加高通量测序，通过对该样本特殊计算，发现存在染色体基因拷贝数变异。在3号染色体：9470607-12545298区域可能存在约3074kb杂合缺失突变(图3)。

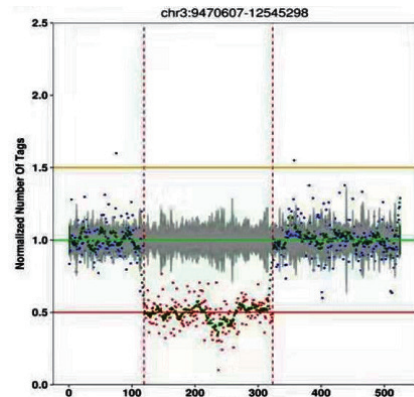
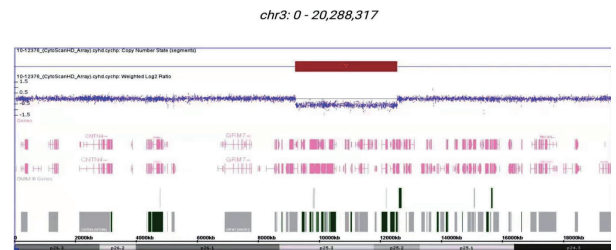


图3 全外显子测序特殊计算结果

因二代测序并非CNV检测金标准，为明确该段杂合缺失是否真实存在，再次行基因芯片检查。采用Affymetrix公司标记检测试剂盒及相关产品，使用cytoscan750k芯片，经过DNA的提取和质控、酶切及标记、杂交纯化及扫描和分析等相关步骤，检测结果:arr[GRCh37]3p25.3p25.2(9223245-12550647)×1，在受检者的3号染色体p25.3p25.2区域存在一段大小约3327kb杂合性缺失(图4)。该段基因缺失覆盖多个表型明确的OMIM基因如SETD5、VHL、FANCD2等，根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)标准为致病性变异。SETD5单倍剂量不足可明确导致常染色体显性遗传性智力落后；VHL单倍剂量不足明确导致Von Hippel-Lindau综合征



3p25.3p25.2(3:9223245-12550647)存在3327kb杂合缺失(红色区域)

图4 基因芯片验证结果

(OMIM193300),为类癌易感综合征。结合本例患儿有低出生体质量、宫内发育迟缓、明显矮小、智力低下伴特殊面容、肌张力减低、隐睾、喂养困难、睡眠障碍,伴先天性心脏病、甲状腺功能减退症、先天性十二指肠闭锁及肠旋转不良,SNP微阵列芯片证实3p25.3-p25.2区域存在一段大小约3 327 kb杂合性缺失,证实为3p25.3p25.2缺失综合征。

## 2 讨论

3p25.3p25.2缺失综合征可出现矮小、智力低下、特殊面容、多发畸形及多脏器发育异常各种各样的临床表型<sup>[3]</sup>。该病最早于1978年首次报道<sup>[4]</sup>。根据染色体片段缺失的位置和大小可有不同的临床表型<sup>[5]</sup>。目前全世界报道共50余例,国内病例更少。据文献报道,3p25.3p25.2缺失综合征可有胃肠道畸形,先天性十二指肠闭锁国内外均未见报道。本例患儿合并先天性十二指肠闭锁为首次发现,丰富了3p25.3p25.2缺失综合征的临床表型。

DECIPHER数据库显示本例患儿该段染色体片段缺失共包含39个基因缺失。*SETD5*、*SRGAP3*、*VHL*、*FANCD2*、*SEC13*、*GHRL*、*PPARG*、*CIDEC*、*HRH1*、*SYN2*、*SLC6A1*、*ATG7*、*BRPF1*、*CRELD1*、*OGGI*等15个基因与本例患儿临床表型关系密切。其中*SETD5*、*VHL*及*FANCD2*基因均是OMIM数据库收录的有明确报道的致病性变异<sup>[6]</sup>。

3p25.3p25.2缺失综合征患者均具有身材矮小、全面生长发育落后等临床表型。文献报道*CHL*、*CALL*、*CNTN4*、*SRGAP3*等多个基因在3p25.3p25.2缺失综合征患儿生长发育迟缓中起重要作用<sup>[7]</sup>。导致本例矮小、生长发育落后的因素有:①先天性十二指肠闭锁及肠旋转不良。3p25.3p25.2缺失综合征患儿肠旋转不良或食管闭锁等胃肠道发育异常<sup>[8]</sup>,可能与*SEC13*基因缺失导致其表达的*Sec13*蛋白的缺失相关。*SEC13*基因在肠道上皮发生、视网膜、颅面部发育及消化器官发育方面均起重要作用。②婴儿期喂养困难。其机制为*GHRL*基因缺失影响Grelin释放<sup>[9]</sup>,摄食行为、能量代谢失调而导致严重的喂养困难,生长发育落后。③*PPARG*基因和细胞死亡诱导的DFF45样效应子3基因(*CIDEC*)对脂肪细胞分化和能量储存方式的影响。*PPARG*基因位于3p25,调节脂肪细胞分化,参与脂肪细胞凋亡,*PPARG*基因缺失可致脂肪萎缩<sup>[10]</sup>。*CIDEC*基因缺失使脂肪间充质干细胞丧失脂肪分化能力,从能量储存转变为能量消耗,加重营养不良及生长发育迟缓<sup>[11]</sup>。④合并甲状腺功能减退症。曾

有报道3p25.3pter末端缺失患者存在甲状腺功能减退症<sup>[4,12]</sup>。⑤睡眠障碍。文献报道与*HRH1*基因缺失有关<sup>[13]</sup>。*HRH1*基因缺失,其表达的Hrh1蛋白亦缺失,可有严重睡眠障碍。⑥3p25.3p25.2缺失综合征患儿可合并心脏及骨骼异常。

智力发育落后是3p25.3p25.2缺失综合征较重要的临床表型,*SETD5*及*SRGAP3*基因可导致患儿智力发育低下。*SETD5*基因位于3p25.3,通过形成大的多蛋白复合物来修饰或重组染色体,在基因转录的过程中起组蛋白乙酰化调节作用,已被证实可致常染色体显性遗传智力低下<sup>[14-16]</sup>。*SRGAP3*基因在颅脑发育时神经轴突中高表达,*SRGAP3*缺失可导致严重的智力发育迟缓<sup>[17]</sup>。

癫痫发作是3p25.3p25.2缺失综合征的常见临床表型。研究证实与*SYN2*、*SLC6A1*及*ATG7*等基因缺失相关。*SYN2*基因参与神经递质的释放和突触小泡的形成,与额叶突触形成有关,有神经特异性,*SYN2*基因变异可导致癫痫发生<sup>[18]</sup>。*SLC6A1*基因在人和哺乳动物发育期和成熟大脑高表达,其编码的GABA转运体GAT-1可从突触间隙重摄取GABA,该基因缺失可致癫痫发作<sup>[19]</sup>。*ATG7*基因参与自噬过程,敲除*ATG7*基因的小鼠显示出自噬行为完全丧失,包括异常抓握反射、震颤、运动失调、协调能力丧失、刻板行为及帕金森样表现<sup>[20]</sup>。

特殊面容及多发畸形在3p25.3p25.2缺失综合征中较常见,可能与*BRPF1*基因和*Sec13*基因密切相关。*BRPF1*基因在维持正常的颅面骨发育必需的*HOX*基因表达方面有重要作用<sup>[21]</sup>。*Sec13*基因缺失则可导致骨胶原转运功能受损或缺陷,是引起颅面部发育缺陷、视网膜病变、特殊面容和肠道发育异常<sup>[22]</sup>。

*CRELD1*基因位于3p25,是第1个被发现的与先天性房室间隔缺损发病相关的基因<sup>[23]</sup>。*CRELD1*基因可反向调节转录因子Sox9和聚集蛋白聚糖Aggrecan的表达水平,与心内膜垫缺损发生和房室间隔缺损有关<sup>[24-26]</sup>。

本例患儿缺失染色体片段包括*VHL*、*OGGI*、*FANCD2*等常见的抑癌基因。*VHL*位于3p25.3,与Von Hippel-Lindau综合征有关<sup>[27]</sup>,*VHL*基因缺失可导致肿瘤高发<sup>[28-29]</sup>; *OGGI*基因位于3p25p26,表达的OGG1蛋白失活或人工敲除时,可降低DNA修复功能,导致高肿瘤易感性<sup>[30]</sup>; OGG1蛋白能维持抑癌基因*P53*的稳定性,协同抑制肿瘤发生,*OGGI*基因缺失与皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌的发生率相关。*FANCD2*基因是范可尼贫血通路的关键基因,与乳腺癌、口腔

癌、卵巢癌、肺癌和黑色素瘤的发病相关<sup>[31]</sup>。该患儿多种抑癌基因缺失,恶性肿瘤倾向高,不建议生长激素治疗。同类文献均未见应用生长激素的相关报道,故仅予营养支持,纠正甲状腺功能减退症。本例尚未观察到癫痫、肾脏异常及听力丧失等,需后续观察相应表现。

综上,3p25.3p25.2 缺失综合征根据染色体片段缺失的位置及大小,临床表现差异较大。本例患儿丰富了 3p25.3p25.2 缺失综合征的临床表型,对有特殊面容、多发畸形等临床表现者,应考虑染色体疾病,及时行染色体、基因芯片等检查明确,以提高患儿的生活质量。本例患儿后续将密切关注某些尚未出现的临床表现如癫痫、癌症高发倾向等。

致谢:本研究得到上海儿童医学中心王剑教授、王秀敏教授、姚如恩博士的指导。

#### 参考文献:

- [1] Gunnarsson C, Foyn Bruun C. Molecular characterization and clinical features of a patient with an interstitial deletion of 3P25.3-P26.1 [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A (12): 3110-3114.
- [2] Narahara K, Kikkawa K, Murakami M, et al. Loss of the 3p25.3 band is critical in the manifestation of del (3p) syndrome: Karyotype-phenotype correlation in cases with deficiency of the distal portion of the short arm of chromosome 3 [J]. *Am J Med Genet*, 1990, 35(2): 269-273.
- [3] Riess A, Grasshoff U, Schäferhoff K, et al. Interstitial 3p25.3-p26.1 deletion in a patient with intellectual disability [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(10): 2587-2590.
- [4] Kaur A, Khetarpal S. 3P deletion syndrome [J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(8): 795-796.
- [5] Malhotra A, Bergman P, Brown J, et al. Congenital hypothyroidism in association with chromosome 3P25.3-Pter deletion [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(9-10): 787-788.
- [6] Yagasaki H, Toda T, Koizumi K, et al. A de novo 10.1 Mb 3p25 terminal deletion including *SETD5* in a patient with ptosis and psychomotor retardation [J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59 (3): 319-321.
- [7] Zhang J, Ma J, Da X, et al. Clinical and genetic investigation of a multi-generational Chinese family afflicted with Von Hippel-Lindau disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(1): 32-38.
- [8] Peltekova IT, Macdonald A, Armour CM, et al. Microdeletion on 3P25 in a patient with features of 3P deletion syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(10): 2583-2586.
- [9] 姜敏. 分析原发性高血压患者血浆中 Ghrelin 水平改变及影响因素 [J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(7):1226-1227.
- [10] 祖克拉·肉孜, 宋曼曼, 伊力哈木·乃扎木, 等. 柯尔克孜族 *PPARG* 基因重组热点遗传定位及其与维吾尔族人群的比较分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(31): 2487-2492.
- [11] 孔一, 苏欣, 郑小燕, 等. 载脂蛋白 A5(APOA5) 经 CIDEC 负向调控人脂肪间充质干细胞 (AMSC) 成脂分化 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2018, 45(6): 775-780.
- [12] Bownass L, Lunt P, Williams C, et al. A report of a new case of an interstitial deletion at 3P25.3 and expansion of the clinical phenotype [J]. *Clin Dysmorphol*, 2014, 23(2): 63-66.
- [13] Dikow N, Maas B, Karch S, et al. 3P25.3 Microdeletion of GABA transporters *SLC6A1* and *SLC6A11* results in intellectual disability, epilepsy and stereotypic behavior [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(12): 3061-3068.
- [14] Kuechler AM, Priestley M, Ladusans EJ, et al. Loss-of-function variants of *SETD5* cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3P25.3 syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015(23): 753-760.
- [15] Green C, Willoughby J DDD Study, et al. *De novo SETD5* loss-of-function variant as cause for intellectual disability in a 10-year old boy with an aberrant blind ending bronchus [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(12): 3165-3171.
- [16] 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.
- [17] Zhang QP, Zhang HY, Zhang XF, et al. *SrGAP3* promotes neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons by inactivating *RAC1* [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(8): 630-638.
- [18] 任晓曦, 孙素真, 刘芳, 等. 汉族儿童热性惊厥与 *CHRNA4* 和 *SYN2* 基因多态性的关联研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(24): 1864-1867.
- [19] 张赞健, 周水珍. *SLC6A1* 基因突变致儿童失神发作 1 例并文献复习 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5): 368-372.
- [20] 贺鹏, 赵西耀, 陈熠森, 等. 自噬相关基因 *ATG7* rsh706903 单核苷酸多态性与帕金森病的相关性 [J]. *中国康复理论与实*, 2017, 23(11): 1313-1316.
- [21] 郭芬, 林丕荣, 李丹琴, 等. *BRPF1* 新型转录本 BRPF2 的鉴定及其在组织中的表达 [J]. *遗传*, 2013, 35(1): 79-84.
- [22] 龚国毅, 刘小彭. Sec13 蛋白的研究进展 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2017, 37(1): 146-149.
- [23] 袁浪, 李波, 郭颖, 等. *CRELD1* 基因在汉族先天性房室间隔缺损患儿中的突变分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(12): 1145-1148.
- [24] 陈璇, 秦玉明, 沈捷, 等. *CRELD1* 基因表达量对心内膜垫发育中相关基因的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(13): 1013-1017.

(下转至第 228 页)

---

(上接第224页)

- [25] Zatyka M, Priestley M, Ladusans EJ, et al. Analysis of *CRELD1* as a candidate 3P25 atrioventricular septal defect locus (AVSD2)[J]. Clin Genet, 2005, 67(6):526-528.
- [26] 郭颖, 沈捷, 李奋, 等. *CRELD1* 基因在房室间隔缺损发病机制中的作用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(3): 263-267.
- [27] Czeschik JC, Albrecht B, Kayserili H, et al. A patient with a de-novo deletion 3P25.3 and features overlapping with Rubinstein-Taybi syndrome [J]. Clin Dysmorphol, 2014, 23(2): 67-70.
- [28] 刘金秀, 王一帆, 王盛, 等. 一个 Von Hippel-Lindau 综合征家系的致病突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(6): 860-863.
- [29] Parrella P, Fazio VM, Gallo AP, et al. Fine mapping of chromosome 3 in ureal melanoma identification of a minimal region of deletion on chromosomal arm 3p25.1-p25.2[J]. Cancer Res, 2003, 63(23): 8507-8510.
- [30] 张丹, 富建华. *OGGI* 基因的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(9): 615-618.
- [31] 邓娜, 姜晔, 于冰, 等. *FANCD2* 在急性髓系白血病中的表达 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(6): 586-588.

(收稿日期: 2019-11-11)

(本文编辑: 邹 强)