

• 案例分析 •

Phelan-McDermid 综合征 1 例临床表现并文献复习

李梦春,左冬妮,李宛卫[△]

(中国人民解放军陆军特色医学中心,重庆 400014)

[摘要] 该文对 1 例不明原因的全面发育迟缓患儿进行临床特征及基因诊断分析,为诊断 Phelan-McDermid 综合征(PMS)提供临床经验。通过收集 1 例 PMS 患儿资料,分析其临床表征、基因结果和随访资料等,并进行文献复习。患儿全面性发育迟缓,语言发育障碍,有孤独症样表现。基因检测提示 Chr(22)(q13.32q13.33)片段缺失,片段大小 2.19 Mb,包括 SHANK3 基因。PMS 临床表现无特异性,可结合 SHANK3 基因检测结果明确诊断。

[关键词] Phelan-McDermid 综合征; SHANK3; 发育迟缓; 智力障碍; 孤独症

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.036 **中图法分类号:**R72

文章编号:1009-5519(2023)16-2872-05 **文献标识码:**B

Phelan-McDermid 综合征(PMS)又名 22q13 缺失综合征,是一种罕见的遗传性疾病,由包含 SHANK3 基因的 22 号末端染色体缺失或基因突变引起^[1],1985 年由 WATT 等首次报道。PMS 是一种罕见病,具体发病率尚不清楚,全世界已诊断 2 000 多例^[2],由于其非特异性临床表型和需要进行分子遗传学检测才能确诊,可能该病发病的实际例数更高。国内也曾有产前诊断和新生儿 22q13 缺失的综合报道^[3]。22q13 缺失综合征最常见的表现为中重度智力缺陷、发育迟缓、语言发育落后、新生儿期肌张力低下、特殊外观特征、孤独症(ASD)样表现等。其他表现包括轻微的畸形特征和躯体疾病,尤其是胃肠道反流和肾脏问题。有时还会出现其他神经系统问题,包括癫痫发作、疼痛和温度敏感性降低或大脑结构和功能异常。

1 临床资料

患儿,女,2 岁 2 个月时因“不会说话、步态异常 1 年”于 2020 年 3 月至本院就诊。患儿系 G2P1,孕 40⁺₃ 周顺产出生,出生体重 3 350 g,身长 49 cm,头围 34 cm。产前有宫内窘迫,胎心监护提示胎心 90~120 次/分。出生时一般情况正常,无窒息抢救史,否认新生儿期肌张力低下表现,听力检测正常。黄疸偏高持续 1 个月,未予特殊处理。生后 2 个月抬头,3 个月翻身,7 个月独坐稳,1 岁可扶站,1 岁 6 个月独站,1 岁 7 个月独走、步态明显异常。6 个月添加辅食,1 岁开始吃米饭、面条等固体食物。患儿父亲身高 183 cm,母亲身高 163 cm。否认抽搐史,否认肌张力低下病史。母亲孕产史:此患儿前后各有过 1 次胎停(患儿母亲

为多囊卵巢患者),G1 无胎心胎芽,G3 八号染色体短臂缺失胎停妊娠。2021 年 4 月 7 日,患儿母亲产一男婴(患儿弟弟,系 G4P2),孕检羊水穿刺一切正常,目前未发现异常。家族史:患儿姑婆(患儿父亲姑妈)生活不能自理,自言自语,未确诊神经或者类似精神类疾病。

患儿 2 岁 2 个月时身高 91.3 cm,体重 12 kg,头围 46.6 cm,胸围 46 cm。3 岁 4 个月时身高 102 cm,体重 15 kg,头围 48 cm。W/H 14.8。语言发育落后:1 岁 6 个月前会说阿姐阿哥,认识姐姐的照片,会滑动手机照片。患儿现表现为能发音,单音节为主,多为模仿发音,自己可以准确表达“吃”“洗”“奇”;认识老师、爸爸、妈妈、姥姥、姐姐 5 个人;认识水杯、球、书、苹果、床、沙发、袜子、鞋等几十种常见的生活物品。患儿精细动作差,不会捡豆,不会扣纽扣,不会拉拉链等。运动发育:1 岁 7 个月独走,步态明显异常,表现为踮脚,左脚膝盖稍内翻且脚尖拖地,身体左右摆动,常呈现前倾的姿势。患儿现会走跑,不会跳,上下楼梯需要帮扶。患儿行为表现:多动、喜大笑,偶尔会有磨牙和抓头发的行为,喜啃咬,爱啃硬的物品。出门可以连续走、跑数小时。患儿 1 岁时会主动拿玩具给家长,呼唤名字会有眼神对视,可以听指令;2 岁后目光呆滞,呼唤无反应、无眼神对视,情绪表达逐渐失去。

患儿 1 岁 3 个月因不会走,完善髋关节 X 线检查,结果正常。1 岁 6 个月完善脑电图和 CT 均正常,MRI 疑似脑额前叶与大脑皮层交界处增厚。1 岁 9 个月完善 Rett 综合征检查无异常,因怀疑孤独症谱系

[△] 通信作者,E-mail:haiyuxue91@sina.com。

障碍,外院干预治疗 2 个月后因疫情停止。2 岁 2 个月时,患儿家属来本院对患儿、患儿父母行基因筛查。患儿通过高通量全基因组测序行染色体基因拷贝数变异(CNV)检测,提示 Chr(22)(q13. 32q13. 33)片段缺失,片段大小 2. 19 Mb,包括 SHANK3、ALG12、ARSA、MLC1、SCO2、TUBGCP 等共 47 个基因(其中 OMIM 基因 30 个),见图 1。Chr(5)(p15. 33)片段

重复评估为临床意义不明性 CNV(该区域内无编码记忆且此重复在正常人群数据库中未见报道),Chr(7)(q36. 3)片段重复评估为临床意义不明性 CNV(该区域内基因的重复在正常人群数据库中未见报道,全外显子测序分析显示该重复变异其父母均未携带,提示该 CNV 为新生变异)。其父母基因筛查结果均未见异常,见图 2、3。

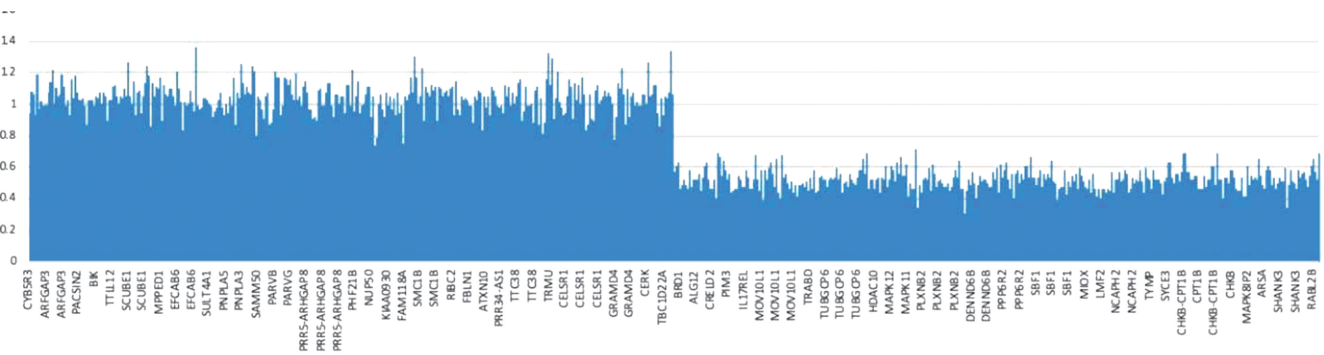


图 1 患儿 chr22:49103472-51220796 区域疑似存在杂合缺失变异

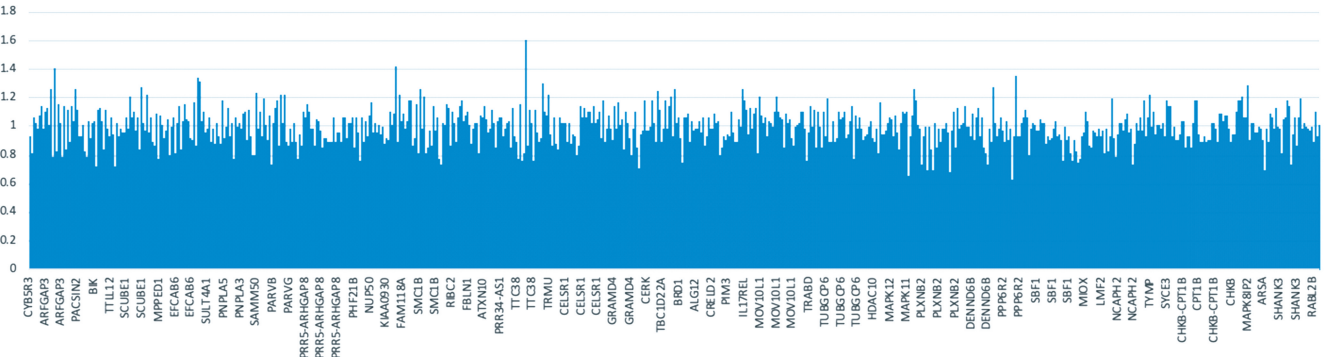


图 2 患儿母亲 chr22:49103472-51220796 区域未见明确重复缺失

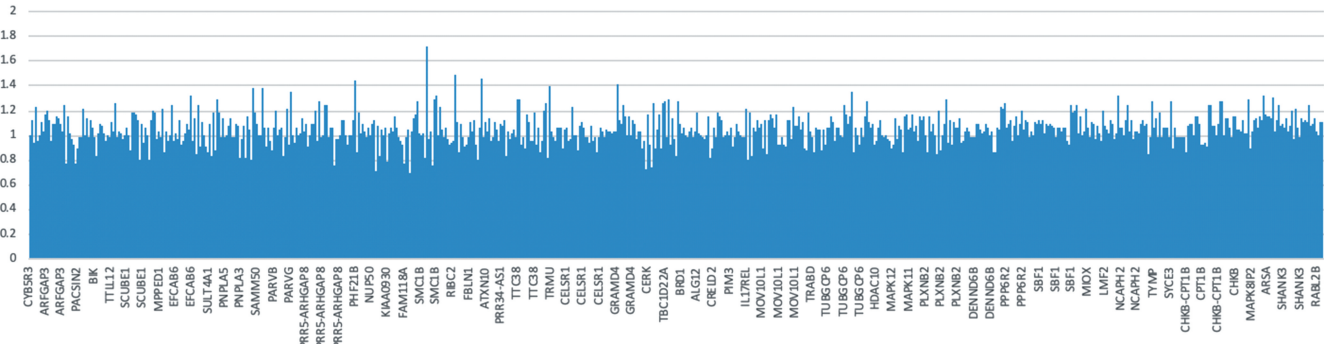


图 3 患儿父亲 chr22:49103472-51220796 区域未见明确重复缺失

2 讨 论

PMS 是一种复杂的神经发育性精神障碍疾病,其特征是新生儿肌张力低下,整体发育迟缓,言语严重受损,智力残疾及 ASD 风险增加^[4], 多达 84% 的 PMS 儿童患有 ASD^[5]。PMS 也可出现癫痫发作、运动能力缺陷、肾脏畸形、脑部结构异常^[6-8]。PMS 的病 因是由杂合子 22q13. 3 缺失或 SHANK3 序列变异导致 SHANK3 基因单倍不足^[8-9]。PMS 是由 22q13. 3

号染色体的杂合性缺失引起的。在缺失区域的基因 中有 SHANK3,SHANK3 是兴奋性突触中的关键结 构蛋白,在发育和突触中具有几种不同功能的同工 型。在大约 1% 的 ASD 患者中也发现了 SHANK3 突 变^[7]。SHANK3 中的罕见突变与特发性 ASD^[10-12]、 非综合征性智力障碍和精神分裂症有关^[13],而 PMS 则是由 SHANK 单倍剂量不足所致^[14]。大多数报道 的 PMS 病例是由 22q13. 3 缺失引起,包括附加的基

因,可扩展至 9.2 Mb。将 PMS 基因型分类为 I 类突变(包括仅在 SHANK3 基因的 SHANK3 序列变异,或缺失,或 SHANK3 与 ARSA 和(或) ACR 和 RABL2B,或 II 类突变(所有其他缺失)^[15]。

SHANK3 基因的缺失或序列变异与该综合征的神经精神病学表现有关,是诊断 PMS 所必需的^[8,13]。最近的一篇文献综述分析了 56 例伴神经精神症状的 PMS 患者的报道^[16]。证实患有 PMS 的个体在青春期或成年早期有发展为严重神经精神疾病的风险。KOHLENBERG 等^[17]对 38 例 PMS 患者进行研究发现,精神症状发作的中位年龄为 15.4 岁(范围为 7~32 岁),表现为明显的情绪障碍,包括躁郁症、卡塔尼亚病和技能的长期消退。本例患儿尚无精神症状表现,可能与其尚且年幼有关。发育倒退也是 PMS 的非特异性临床表征之一。有调查研究显示,17 例患者无论初始语言水平如何,都出现言语产生技能的明显丧失(即突然停止咿呀声或使用已习得的单词),21 例患者在其他领域的技能退化或丧失,如社会参与和互动、运动技能、自救技能和玩耍;42%明显丧失能力的患者中,有一半恢复了以前的功能^[18]。本例患儿也存在明显的语言发育倒退,经过康复训练后现语言能力由不发音进展为可说少许单音节字。根据前期调查结果^[18]及后续治疗药物出现,提示此患儿有可能完全恢复语言功能,这需专业人员通过相应的语言评估工具(如婴幼儿语言沟通测评、普通话听力理解和表达能力标准化评估)来监测患儿语言发育情况,此患儿目前仍需继续康复训练并随访。

睡眠障碍也是 PMS 患者的一个常见特征。有报道显示,384 例确诊为染色体 22q13 缺失或 SHANK3 致病性变异的患者中有 284 例(73.4%)出现睡眠障碍。睡眠障碍的患病率随着年龄的增长而增加,0~3 岁患儿中有 56%出现睡眠障碍,90%睡眠障碍发生在 18 岁以上人群^[19]。主要的睡眠障碍是昼夜节律性睡眠障碍,包括难以入睡、夜间繁醒、夜间觉醒事件后难以入睡,以及睡眠过多和睡眠异常,梦游和睡眠呼吸暂停。本例患儿随访过程中发现有睡眠障碍,主要表现为入睡困难、频繁夜醒,给患儿及家庭带来了严重的困扰,但目前尚未对患儿加用助眠药物。

由于 PMS 临床表现多样且无特异性,各年龄段的临床表现和发生率也不相同,目前尚无确切的诊断标准,目前主要依靠分子遗传学进行诊断^[20]。大约 75%的 PMS 患者末端缺失为 22q13.3^[21]。本例患儿通过高通量全基因组测序行染色体 CNV 检测结果显示,22 号染色体(q13.32q13.33)片段缺失,结合患儿临床表征,可明确诊断为 PMS。

PMS 的主要治疗手段是支持治疗和并发症的管理,以针对行为问题、睡眠问题、癫痫发作和胃肠道疾病为目标。催产素可以改善社会发展和结伴行为^[22],一项针对 SHANK3 基因缺陷大鼠的实验结果显示,在使用催产素治疗后行为有所改善^[23]。也有研究表示,给予坦度螺环酮(一种局部 5-HT1A 受体激动剂),可减轻杂合子 Shank3 小鼠的重复行为^[11]。但以上研究均为动物实验,尚未在 PMS 患者中研究这种策略。基于 PMS 动物模型研究表明神经元突触发育不成熟,胰岛素样生长因子(IGF-1)作为一种可能的治疗方法出现了。IGF-1 目前已获得 FDA 批准,可用于治疗生长激素缺乏症患儿。在一项小规模的患者临床试验中,注射 IGF1^[24]或鼻内注射胰岛素^[25]可能会对其社交功能方面产生一些有益的影响^[24,26],但需进一步大样本临床试验以证实 IGF-1 在 PMS 患者中的安全性和耐受性,并使用多种神经行为量表评估其疗效。国内报道了 1 例 21 个月的 PMS 患儿,其表现出全面发育迟缓、语言能力退化、无法理解几个单词、不能独立行走、失眠和 ASD 样行为,在接受重组人生长激素(rhGH)治疗后,该患儿的运动技能和社交行为有所改善,这是第一项使用 rhGH 治疗 PMS 的报道^[27]。与 IGF-1 相比,rhGH 可能是 PMS 治疗的合理替代选择,具有相似的临床结果,但需要进一步的临床试验来证实这一假设。有动物研究结果显示,NNZ-2591(一种新型二酮哌嗪)在 PMS 的 SHANK3 基因敲除小鼠模型中有好的治疗效果,生物制药公司 Neuren Pharmaceuticals(Neuren)已提交 NNZ-2591 治疗 PMS 的申请,但实际效果如何仍需进一步等待。

本例患儿经基因检测后明确诊断为 PMS,但基于尚无明确的 PMS 诊治指南,该患儿目前仅给予感统、认知和口肌训练,语言、精细动作、大运动干预,对患儿的语言、运动、行为等都有明显改善。PMS 为罕见病,此病可在新生儿期发病,且不同年龄段有不同的临床表现。儿童 PMS 对社会和家庭关系造成重大挑战^[28],针对此病,需要全社会共同关注与包容理解。Phelan-McDermid 综合征基金会(PMSF)在 2016 年启动了 Phelan-McPosium。2018 年会议有 183 个家庭和 35 位研究人员、临床医生参加,早期患儿的父母提出的担忧最少,晚期患儿的家庭对癫痫和行为问题的担忧更大,而青少年和成人家庭主要担心基因检测、胃肠功能障碍和发育倒退的影响。在整个疗程中,家庭引起的关注因年龄而异,可能与通过 PMS 的自然病程出现的各种体征和症状重叠^[14]。已有较多文献报道 PMS 患者脑部结构的变化^[1,29-30],因此在患

儿的随访中进行脑部的检查变得尤为重要。

参考文献

[1] SRIVASTAVA S, SCHERRER B, PROHL A K, et al. Volumetric bnalysis of the basal gan-
glia and cerebellar structures in patients with
Phelan-McDermid syndrome[J]. *Pediatr Neu-
rol*, 2019, 90: 37-43.

[2] BASSELL J, SRIVASTAVA S, PROHL A K,
et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in
the uncinate fasciculus and inferior longitudinal
fasciculus in Phelan-McDermid syndrome[J].
Pediatr Neurol, 2020, 106: 24-31.

[3] 呼斯乐, 刘春丽, 梅花, 等. 新生儿 22q13 缺失综
合征 1 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(1):
72-73.

[4] PHELAN K, MCDERMID H E. The 22q13. 3
Deletion syndrome (Phelan-McDermid syn-
drome)[J]. *Mol Syndromol*, 2012, 2(3/5): 186-
201.

[5] SOORYA L, KOLEVZON A, ZWEIFACH J, et
al. Prospective investigation of autism and ge-
notype-phenotype correlations in 22q13 deletion
syndrome and SHANK3 deficiency[J]. *Mol Au-
tism*, 2013, 4(1): 18.

[6] LEVY T, FOSS-FEIG J H, BETANCUR C, et
al. Strong evidence for genotype-phenotype cor-
relations in Phelan-McDermid syndrome: re-
sults from the developmental synaptopathies
consortium[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(4):
625-637.

[7] RICCIARDELLO A, TOMAIUOLO P, PERSI-
CO A M. Genotype-phenotype correlation in
Phelan-McDermid syndrome: A comprehensive
review of chromosome 22q13 deleted genes[J].
Am J Med Genet A, 2021, 185(7): 2211-2233.

[8] DE RUBEIS S, SIPER P M, DURKIN A, et al.
Delineation of the genetic and clinical spectrum
of Phelan-McDermid syndrome caused by
SHANK3 point mutations [J]. *Mol Autism*,
2018, 9: 31.

[9] MITZ A R, PHILYAW T J, BOCCUTO L, et
al. Identification of 22q13 genes most likely to
contribute to Phelan McDermid syndrome[J].
Eur J Hum Genet, 2018, 26(3): 293-302.

[10] JARAMILLO T C, XUAN Z, REIMERS J M,
et al. Early restoration of Shank3 expression in
Shank3 knock-out mice prevents core ASD-
Like behavioral phenotypes[J]. *Neuro*, 2020, 7
(3): ENEURO. 0332-19. 2020.

[11] DUNN J T, MROCZEK J, PATEL H R, et al.
Tandospirone, a partial 5-HT1A receptor ago-
nist, administered systemically or into anterior
cingulate attenuates repetitive behaviors in
Shank3B mice[J]. *Int J Neuropsychopharma-
col*, 2020, 23(8): 533-542.

[12] SANDERS S J, HE X, WILLSEY A J, et al. In-
sights into autism spectrum disorder genomic
architecture and biology from 71 risk loci[J].
Neuron, 2015, 87(6): 1215-1233.

[13] SHCHEGLOVITOV A, SHCHEGLOVITO
VA O, YAZAWA M, et al. SHANK3 and
IGF1 restore synaptic deficits in neurons from
22q13 deletion syndrome patients[J]. *Nature*,
2013, 503(7475): 267-271.

[14] GOODSPEED K, BLISS G, LINNEHAN D.
Bringing everyone to the table - findings from
the 2018 Phelan-McDermid syndrome Founda-
tion international Conference[J]. *Orphanet J
Rare Dis*, 2020, 15(1): 152.

[15] BREEN M S, FAN X, LEVY T, et al. Large
22q13. 3 deletions perturb peripheral transcrip-
tomic and metabolomic profiles in Phelan-Mc-
Dermid syndrome[J]. *HGG Adv*, 2023, 4(1):
100145.

[16] KOLEVZON A, DELABY E, BERRY-KRA
VIS E, et al. Neuropsychiatric decompensation
in adolescents and adults with Phelan-McDer-
mid syndrome: A systematic review of the lit-
erature[J]. *Mol Autism*, 2019, 10: 50.

[17] KOHLENBERG T M, TRELLES M P, MC
LARNEY B, et al. Psychiatric illness and regres-
sion in individuals with Phelan-McDermid syn-
drome[J]. *J Neurodev Disord*, 2020, 12(1): 7.

[18] BURDEUS-OLAVARRIETA M, SAN JOSÉ-
CÁCERES A, GARCÍA-ALCÓN A, et al.
Characterisation of the clinical phenotype in
Phelan-McDermid syndrome [J]. *J Neurodev
Disord*, 2021, 13(1): 26.

[19] MOFFITT B A, SARASUA S M, WARD L, et

al. Sleep and Phelan-McDermid Syndrome: Lessons from the International Registry and the scientific literature [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(10): e2035.

[20] 张红运, 王曦. Phelan-McDermid 综合征临床及微阵列比较基因组杂交芯片技术分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(6): 579-582.

[21] HARONY-NICOLAS H, DE RUBEIS S, KOLEVZON A, et al. Phelan McDermid syndrome: from genetic discoveries to animal models and treatment[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(14): 1861-1870.

[22] CANITANO R. New experimental treatments for core social domain in autism spectrum disorders[J]. *Front Pediatr*, 2014, 2: 61.

[23] HARONY-NICOLAS H, KAY M, DU H J, et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat[J]. *Elife*, 2017, 6: e18904.

[24] KOLEVZON A, BUSH L, WANG A T, et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome[J]. *Mol Autism*, 2014, 5(1): 54.

[25] ZWANENBURG R J, BOCCA G, RUITER S A, et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(12): 1696-1701.

[26] COSTALES J, KOLEVZON A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 207-222.

[27] XIE R J, LI T X, SUN C, et al. A case report of Phelan-McDermid syndrome: Preliminary results of the treatment with growth hormone therapy[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 49.

[28] GARCÍA-BRAVO C, PALACIOS-CEÑA D, GARCÍA-BRAVO S, et al. Social and family challenges of having a child diagnosed with Phelan-McDermid syndrome: A qualitative study of parents' experiences[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(17): 10524.

[29] LEBLOND C S, NAVA C, POLGE A, et al. Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: A gradient of severity in cognitive impairments[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(9): e1004580.

[30] JESSE S, MÜLLER H P, SCHOEN M, et al. Severe white matter damage in SHANK3 deficiency: a human and translational study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(1): 46-58.

(收稿日期: 2022-11-08 修回日期: 2023-07-13)

• 案例分析 •

恶性潜力不确定的子宫平滑肌源性肿瘤 合并心力衰竭 1 例并文献复习

吉云云, 魏 芳

(山西医科大学第二医院, 山西 太原 030000)

[摘 要] 子宫平滑肌源性肿瘤(LM)可根据有丝分裂活性和增殖能力、细胞学异型性和凝血(或肿瘤细胞坏死)被分类为平滑肌瘤、平滑肌肉瘤或恶性潜力不确定的平滑肌肿瘤(STUMP)。恶性潜力 STUMP 是一种定义不明确的肿瘤类别, 介于良性和恶性 LM 之间, 罕见且难以诊断, 是医学上的一个巨大挑战。该文回顾性分析该院收治的恶性潜力 STUMP 合并心力衰竭病例 1 例, 讨论恶性潜力 STUMP 的发病机制、诊断及复发情况, 以提高对该病的临床认识。

[关键词] 子宫平滑肌源性肿瘤; 并发症; 心力衰竭; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.037 **中图法分类号:** R71

文章编号: 1009-5519(2023)16-2876-05 **文献标识码:** B

子宫肌瘤是女性生殖系统器官的常见病及多发病。在良性肿瘤中, 子宫肌瘤所占比例最高, 生育期是高发的年龄阶段, 也有研究表明绝经以前子宫平滑肌源性肿瘤(LM)的患病率可达 60%~80%^[1]。恶性