

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.10.010

论著 · 临床研究

MED13L 综合征患者的临床表型及遗传学分析

孟庆杰¹ 何学莲² 肖晗¹ 夏倩¹ 毕博³ 向赞¹

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 1. 检验科; 2. 临床研究中心; 3. 康复科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 患者, 男, 4 岁 2 个月, 因语言、运动发育落后 1 年余就诊, 并有步态不稳、眼神交流差、刻板行为及癫痫发作。查体发现面容特殊: 斜头畸形、眼睑下垂、鼻梁扁平、两侧嘴角下沉、耳位较低等, 以及左手小手指 2 节。辅助检查提示脊柱侧弯、室间隔缺损、语言发育迟缓和中度智力障碍, 染色体核型无异常, 全基因组 SNP 芯片技术检测发现患者 12 号染色体 q24.21 区域重复 1 个拷贝、大小为 1.03 Mb, 患者父母该区域未见异常。确诊为 MED13L 综合征。MED13L 基因点突变、缺失或重复突变均可导致 MED13L 综合征, 不同的基因型可导致不同的临床表型。SNP 技术可协助确诊。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(10): 1083-1086]

[关键词] MED13L 综合征; MED13L 基因; 拷贝数变异; 儿童

Clinical phenotype and genetic analysis of MED13L syndrome

MENG Qing-Jie, HE Xue-Lian, XIAO Han, XIA Qian, BI Bo, XIANG Yun. Clinical Laboratory, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China (Xiang Y, Email: xiangyun5272008@163.com)

Abstract: A boy aged 4 years and 2 months was found to have delayed language and motor development, instability of gait, poor eye contact, stereotyped behavior, and seizure at the age of 3 years. Physical examination showed special facial features, including plagiocephaly, blepharoptosis, wide nasal bridge, down-turned mouth corners at both sides, and low-set ears. There were only two knuckles at the little finger of the left hand. The anteroposterior and lateral films of the spine showed scoliosis; echocardiography showed ventricular septal defect; the Gesell Developmental Scale showed delayed language development and moderate intellectual disability; there were no abnormalities in the karyotype; genome-wide SNP arrays found a duplication in 12q24.21 region with a size of 1.03 Mb in chromosome 12, while this was not seen in his parents. The boy was diagnosed with MED13L syndrome. Point mutation, deletion, and duplication in the MED13L gene can lead to MED13L syndrome. The patients with different genotypes may have different phenotypes. Genome-wide SNP arrays may help with the diagnosis of this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(10): 1083-1086]

Key words: MED13L syndrome; MED13L gene; Copy number variation; Child

MED13L 基因 (OMIM 608771) 位于染色体 12q24.21 区域, 编码一种组成 DNA 结合转录因子及 RNA 聚合酶 II 大型复合物的亚单位。有报道该基因突变与完全性大动脉转位 (D-transposition of the great arteries, d-TGA) 及精神发育迟缓相关^[1-2]。2013 年 Asadollahi 等^[3]首先报道了 MED13L 基因拷贝数异常导致的 MED13L 单倍剂量不足综合

征。2015 年 Adegbola 等^[4]将 MED13L 基因突变及拷贝数变异导致的疾病统称为 MED13L 综合征, 其临床表型包括智力障碍、语言运动发育迟缓、特殊面容、肌张力低下等, 伴或不伴先心病。该综合征较为罕见, 国内未见报道, 本文结合 1 例 MED13L 综合征患者进行文献复习, 探讨该疾病的临床表型及基因特点。

[收稿日期] 2017-04-18; [接受日期] 2017-07-13

[基金项目] 湖北省卫生计生科研基金 (项目编号 WJ2015MB247)。

[作者简介] 孟庆杰, 女, 硕士, 主管技师。

[通信作者] 向赞, 男, 主任技师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患儿，男，4 岁 2 个月，因发育落后就诊。患者 3 岁时被发现语言、运动发育落后，仅能发单音，步态不稳，眼神交流差，且逐渐出现刻板行为。3 岁 7 个月开始有癫痫发作，每月发作 2~3 次。否认肝炎、结核及其他传染病史。患儿足月、剖宫产生，出生史无特殊。患儿父母体健，非近

亲结婚，母亲分娩时 28 岁、孕期无特殊，无自然流产史；家族无类似病史。体格检查：神志清楚，精神尚可，特殊面容（图 1A）：斜头畸形、眼睑下垂，鼻梁扁平，两侧嘴角下沉，耳位较低。左手小手指两节。右侧睾丸下降。辅助检查：Gesell 发育量表显示各项指标落后；心脏彩超提示室间隔缺损；全脊柱正侧位片提示脊柱侧弯；脑电图可见癫痫波；头部磁共振未见异常。

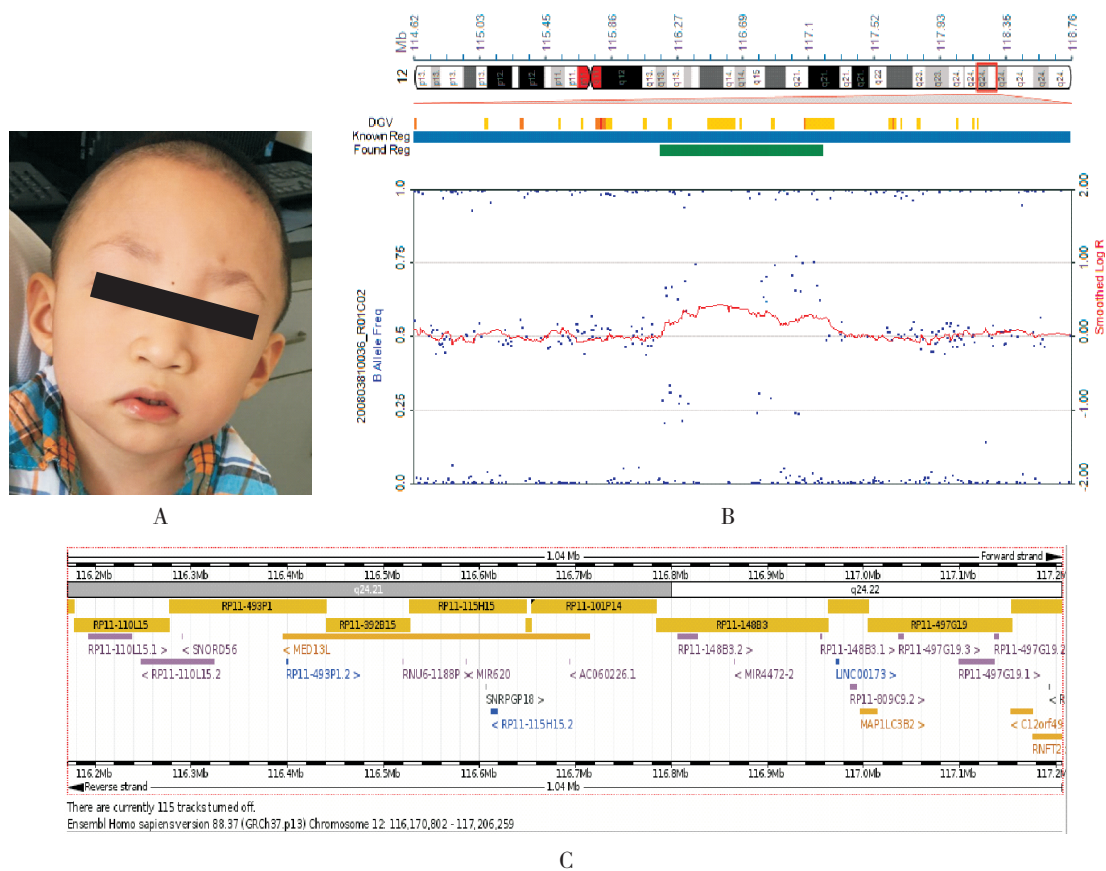


图 1 患者的面部特征及基因组芯片结果 A: 患者的面部特点; B: 患者全基因组水平微缺失 / 微重复检测结果红色基线向上偏移, 提示该区域存在重复; 蓝色信号多一条带, 提示该区域存在 3 个拷贝 (箭头所指); C: 染色体异常区域累及的基因。

1.2 SNP 芯片进行染色体微缺失 / 微重复检测

经患者家属知情同意，取患儿静脉血 2 mL (EDTA 抗凝)，提取 DNA，调整 DNA 浓度至 50 ng/μL。采用 Illumina cyto-12 SNP 芯片进行染色体微缺失 / 微重复检测，采用 KaryoStudio 软件进行分析。

1.3 荧光定量 PCR 方法进行拷贝数异常验证

根据芯片分析结果，选择患者 MED13L 基因拷贝数异常的区域对患儿及其父母进行荧光定量

PCR 分析。引物序列为 F: CTG ATT TCC TCC TAG CAG AAC AAG; R: GAC TCA TGA TGA GTG CTA CCACG。选择单拷贝基因 36B4 为内参基因，引物序列为 F: CAG CAA GTG GGA AGG TGT AAT CC; R: CCC ATT CTA TCA TCA ACG GGT ACAA。利用 SYBR 荧光染料，在 ABI7500 荧光定量 PCR 仪上以 36B4 基因为参考进行 MED13L 基因的相对定量检测，检测结果利用仪器自带软件进行相对定量分析。

2 结果

2.1 全基因组 SNP 芯片检测结果

患儿全基因组 SNP 芯片检测显示：46,XY,dup(12q24.21).seq[GRCh37/hg19](116170802-117206259)*3，即 12 号染色体 q24.21 区域存在重复，片段的大小为 1.03 Mb，见图 1B；查询 Ensembl 数据库 http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Overview?r=12%3A116170802-117206259，累及的基因包括 MED13L、MIR620、RNFT2、NCRNA00173 和 MAP1LC3B2 等，见图 1C。

患者 MED13L 基因拷贝数异常区域的荧光定

量 PCR 验证显示：患者 MED13L 基因拷贝数是正常对照（2 个拷贝）的 1.5 倍，患者父母的该区域拷贝数未见异常。

2.2 MED13L 综合征的临床表型

检索中国期刊全文数据库及 NCBI 数据库^[4-5]（截至 2017 年 3 月 15 日）发现，MED13L 综合征目前国内未见报道；国外报道的 MED13L 综合征多为 MED13L 基因突变或者缺失导致，由 MED13L 基因部分或者完全重复所致的有 5 例患者：3 例 MED13L 部分重复，2 例完全重复；MED13L 基因重复的患者大多存在头面部畸形、语言及运动发育落后，但本例患者的先天性脊柱侧弯在其他已报道的病例中尚未发现。见表 1。

表 1 MED13L 基因重复所致 MED13L 综合征的临床表现

临床特点	本病例	P1	P2	P3	P4	P5
性别	男	女	女	男	男	女
基因型	重复 (1.03M)	重复 (180K)	重复 (64K)	重复 (296K)	重复 (3M)	重复 (1.01M)
基因组位置 [*] (GRCh37/hg19)	116170802- 117206259	116497982- 116681549	116405600- 116469708	116408736- 116469708	115067028- 118264352	114508443- 115527724
MED13L 外显子	所有外显子	exon2-4	exon5-28	exon2-26	所有外显子	所有外显子
遗传方式	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
出生时情况	-	-	-	-	-	胎儿水 (16~25 周)
头颅畸形	斜头畸形	平头 / 短头畸形	平头 / 短头畸形	-	-	-
眼睑下垂	+	+	-	-	-	-
鼻	鼻梁扁平	球形鼻尖，鼻梁扁平	-	球形鼻尖，鼻梁扁平	-	鼻梁扁平
高腭弓	-	+	-	-	-	-
嘴角	两侧嘴角下沉	-	-	两侧嘴角下沉	-	-
视力	-	近视	远视	-	-	-
听力	-	-	-	-	听力有损失	-
先心病	室间隔缺损	-	-	-	卵圆孔未闭	室间隔缺损
生殖系统	右侧睾丸下降	-	-	-	小睾丸	-
脊柱侧弯	+	-	-	-	-	-
手指 / 脚趾	左手小手指节 2 节	-	-	并指	-	-
智力障碍	轻中度	中度	中度	中轻度	学习困难	学习困难
语言发育迟缓	+	+	+	+	-	+
运动发育落后	+	+	+	+	+	-
肌张力低下	+	+	-	+	-	+
行为异常	自闭行为	-	-	过度运动，坐立不安	-	-
脑电图	癫痫波发放	/	/	/	广泛慢波	/
头颅磁共振	-	-	胼胝体发育不良	-	-	/

注：* 示患者 P5 所参考的基因组为 GRCh36/hg18，其余患者的参考基因组为 GRCh37/hg19。+ 示有该项症状；- 示无该项症状。

3 讨论

MED13L 基因位于 12q24.21 区域,全长 317 kb,含有 31 个外显子。该基因属于中介复合体家族成员,在胚胎发育过程中发挥重要功能。敲除 MED13L 基因的神经祖细胞增生能力增强,大约有 1117 种基因表达发生改变^[6-7]。2015 年后将 MED13L 基因突变及拷贝数变异所致的疾病统称为 MED13L 综合征,其临床表型包括智力障碍、语言运动发育迟缓、面容特殊、肌张力低下等,伴或不伴先心病^[4]。本研究患者存在特殊面容、室间隔缺损、语言运动发育落后及自闭症行为等临床表现,与文献报道一致。

目前国外已报道 MED13L 综合征大约 20 例,大多数为点突变或缺失突变所致,仅有 5 例为 MED13L 基因重复所导致。研究发现 MED13L 基因点突变的患者多数仅有心脏畸形^[5]。Najmabadi 等^[8]发现 MED13L 基因杂合点突变仅导致心脏异常,而纯合点突变则导致非综合征型常染色体隐性遗传的智力障碍。Cafiero 等^[9]报道 8 例 MED13L 基因缺失患者,他们都存在特殊面容及运动落后,其中 5 例存在心脏畸形,3 例存在肌张力低下。说明不同基因型的患者临床表型差异很大。本研究病例经全基因组 SNP 芯片检测发现,染色体 12q24.21 区域重复一个拷贝,该区域编码的基因包括 MED13L、MAP1LC3B2、C12orf49 和 RNFT2,其中仅 MED13L 为 OMIM 基因;荧光定量 PCR 确认患者 MED13L 基因拷贝数高于正常对照和他的父母。最终确诊为 MED13L 综合征。对本病例和文献报道的 5 例 MED13L 基因重复导致的 MED13L 综合征总结发现,该基因型的患者也存在多系统异常,如智力落后、语言迟缓、运动发育落后、先天性心脏病、特殊面容等;但文献中重复区域包括全部 MED13L 基因的 2 例患者临床表型较轻,尤其在智力方面^[4-5]。本例患者表现为轻中度智力障碍。

另外,本例患者还存在先天性脊柱侧弯和自闭症表现。有研究利用全外显子测序的方法发现

MED13L 可能是自闭症的候选基因,但 MED13L 拷贝数异常是否会导致自闭症还需要进一步的研究。MED13L 基因重复与脊柱侧弯是否有关也尚未见报道。

综上所述,本研究通过全基因组芯片技术确诊 1 例 MED13L 综合征,对于凡有特殊面容、语言智力发育落后、肌张力低下的患者,及时进行基因芯片检测有助于早期确诊。

[参 考 文 献]

- [1] Schiano C, Casamassimi A, Vietri MT, et al. The roles of mediator complex in cardiovascular diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(6): 444-451.
- [2] Muncke N, Jung C, Rüdiger H, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries) [J]. *Circulation*, 2003, 108(23): 2843-2850.
- [3] Asadollahi R, Oneda B, Sheth F, et al. Dosage changes of MED13L further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(10): 1100-1104.
- [4] Adegbola A, Musante L, Callewaert B, et al. Redefining the MED13L syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(10): 1308-1317.
- [5] van Haelst MM, Monroe GR, Duran K, et al. Further confirmation of the MED13L haploinsufficiency syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(1): 135-138.
- [6] Risheg H, Graham JM Jr, Clark RD, et al. A recurrent mutation in MED12 leading to R961W causes Opitz-Kaveggia syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 451-453.
- [7] Utami KH, Winata CL, Hillmer AM, et al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by MED13L haploinsufficiency[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(11): 1311-1320.
- [8] Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 57-63.
- [9] Cafiero C, Marangi G, Orteschi D, et al. Novel de novo heterozygous loss-of-function variants in MED13L and further delineation of the MED13L haploinsufficiency syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(11): 1499-1504.
- [10] Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders[J]. *Mol Autism*, 2015, 6: 21.

(本文编辑: 俞燕)