

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.019

病例报告

Phelan-McDermid 综合征 1 例报告

张红运 王曦

(重庆医科大学附属儿童医院康复科, 儿童发育疾病研究部共建教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆市儿童发育重大疾病诊治和预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

患儿, 女, 1 岁 5 月余, 因发育迟缓 1 年余就诊。母亲为高龄孕妇, 孕期未发现异常。患儿足月剖宫产出生, 第 1 胎第 1 产, 出生体重 3.8 kg, 否认类似家族病史, 否认抽搐病史。体格检查: 生命体征正常, 神清, 安静, 营养中等, 体型偏大, 头型偏长, 表情淡漠, 发音少, 不能说话, 仅能仰卧缓慢追物, 双手抓握能力差, 躯干及四肢肌张力低, 竖颈欠稳, 肘支撑差, 全前倾坐位, 下肢不负重。患儿 5 月余和 8 月余分别进行 GMFM 量表评估, 发现运动发育速率得分 (分别为 1.30 分/月和 1.13 分/月) 下降明显; 8 月余 Gesell 智能发育量表表示发育商为 19.2, 表明智能发育水平较同龄正常小儿明显落后; 患儿 5 月余脑电图检查未见异常, 颅脑 MRI 扫描示脑白质髓鞘化延迟, 大脑脑沟加宽加深, 胼胝体较薄。在我院康复科门诊康复治疗 7 月余。

患儿来院首诊时给予遗传学染色体核型分析检查, 结果显示所分析的分裂像均为正常女性核型。排除染色体异常后患儿继续接受物理治疗、推拿、水疗等正规康复治疗, 后因康复效果不佳, 遂考虑其他遗传性疾病。患儿 1 岁 4 月余时经患儿家长知情同意后, 抽取静脉血进行基于芯片技术的比较基因组杂交 (aCGH) 筛查, 检测结果为: 拷贝数变异 (CNV) 类型: 缺失; 染色体上的位置: Chr22q13.2-qter; 基因组中的位置: Chr22:42118088-51197838; CNV 大小: 9.08 Mb。综上患儿诊断为 22q13 缺失综合征 (又称为 Phelan-McDermid 综合征, PMS)。

讨论: PMS 又名 22q13 缺失综合征, 是由于 22 号染色体长臂末端完全或者不完全缺失导致的

一种微小染色体缺失综合征^[1], 1985 年由 Watt 等首次临床报道^[2]。目前, 有超过 600 例的 PMS 被报道, 但由于对临床表现认识的缺乏和实验室技术的限制, 该病还没有形成统一的诊断标准^[1], 也没有得出明确的发病率^[3]。该病临床表现较多, 各个临床表现的发生率却不同^[4-6], 见表 1。

表 1 与 22q13.3 缺失综合征相关的临床特征

类别	临床特征
>75% 病例	全面发育落后, 语言缺乏或严重落后, 体格正常或过快生长, 新生儿期肌张力减退
>50% 病例	大而肥厚的手掌, 发育异常的趾甲, 长头型, 异常性状耳或大耳, 宽额, 丰满或浮肿的面颊, 丰满或浮肿的眼睑, 深眼窝, 扁平脸, 宽鼻梁, 球状鼻, 尖下巴, 浅酒窝, 出汗少, 自闭症或类自闭行为, 痛觉减退, 咀嚼样动作, 其他
>25% 病例	斜视, 上睑下垂, 肾脏异常, 眼内眦赘皮, 长鼻唇沟, 高颧弓, 错齿或大量缺齿, 2、3 并趾, 癫痫, 心脏缺陷, 淋巴水肿, 胃食管反流, 周期性呕吐, 青春期提前或延后
<25% 病例	磨牙 (24%), 蛛网膜囊肿 (15%), 攻击性言语 (15%), 第五手指弯曲 (14%), 皮质盲 (6%), 甲状腺功能减退 (5%)

在遗传方面, 多数案例为无家族史的散发病例, 少数案例可能是父母染色体改变而遗传所致^[7]。与表 1 对照, 本例 PMS 患儿具有的典型症状包括: >75% 病例的全部症状 (全面发育落后、语言严重落后、正常生长、新生儿期肌张力减退)、>50% 病例的部分症状 (大而肥厚的手掌、长头型、异常性状耳或大耳、宽额、丰满或浮肿的面颊和眼睑、深眼窝、出汗少、痛觉减退) 和 >25% 病例的个别症状 (长鼻唇沟等), 临床上完全符合诊断 PMS

[收稿日期] 2014-02-13; [接受日期] 2014-04-16
[基金项目] 渝中医 [2012]41 号-2012-2-113。
[作者简介] 张红运, 男, 硕士, 主治医师。

的症状群。因为该病的临床表现较多，故在鉴别诊断方面需特别慎重。很多情况下，该病被诊断为自闭症、肌张力低下型脑瘫等疾病^[8-10]。而要想鉴别这些疾病就需要相应的实验室技术检测手段，目前微点阵 CGH 技术可用来鉴别这些疾病，也是最便捷最可靠的检测技术之一。它是近年发展起来的一种高效的分子核型分析技术，其优势在于通过 1 次杂交实验就能够对全基因组 DNA CNV 进行分析，在染色体微结构改变等方面具有明显的诊断优势^[7]。

PMS 患者在分子水平上大多发生 22q13 末端缺失，缺失片段大小一般在 185 kb（以前认为是 100 kb）至 9 Mb 之间^[11]。Bonaglia 等^[12]首次报道 SHANK3 可能是导致 22q13.3 缺失综合征的主要致病基因。SHANK3 基因位于 22q13.3，长度约 59 kb，包含 23 个外显子，主要编码位于兴奋性突触上的支架蛋白。Sarasua 等^[13-14]的研究显示 PMS 的致病有可能还有其他基因参与。

目前针对 PMS 的临床治疗还没有特殊有效手段，主要是对症康复治疗。而最近一项研究给 PMS 的治疗带来了一种可能。Shcheglovitov 等^[15]通过诱导 PMS 患者和自闭症患者体中有多向分化性的干细胞生成功能性的神经元，发现 PMS 神经元减少了 SHANK3 基因的表达，且这种情况主要是由于兴奋缺陷而不是抑制和突触传递的问题，而且经过胰岛素样生长因子 -1 对神经元的治疗，这种兴奋缺陷可以通过修复 SHANK3 的表达而被纠正。

[参 考 文 献]

- [1] Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome) [J]. *Mol Syndromol*, 2011, 22(2): 186-201.
- [2] Watt JL, Olson IA, Johnston AW, et al. A familial pericentric inversion of chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a 'pure' partial monosomy syndrome[J]. *J Med Genet*, 1985, 22 (4): 283-287.
- [3] Bonaglia MC, Giorda R, Mani E, et al. Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(10): 822-828.
- [4] Cusmano-Ozog K, Manning MA, Hoyme HE. 22q13.3 deletion syndrome: a recognizable malformation syndrome associated with marked speech and language delay[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007, 145C(4): 393-398.
- [5] Dhar SU, del Gaudio D, German JR, et al. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(3): 573-581.
- [6] Phelan MC, Stapleton GA, Rogers RC. *The Management of Genetic Syndromes*[M]. Wiley-Liss, Inc., Hoboken, 2010.
- [7] 付敏, 邹小兵, 章钧, 等. 中国 Phelan-McDermid 综合征 1 例患儿的临床及分子遗传学分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(8): 586-588.
- [8] Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1): 25-27.
- [9] Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, et al. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(2): 451-457.
- [10] Phelan K. 22q13.3 deletion syndrome[M]//Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. *Gene Tests: GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 2007.
- [11] Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, et al. Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 575-584.
- [12] Bonaglia MC, Giorda R, Borgatti R, et al. Disruption of the ProSAP2 gene in at(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 69(2): 261-268.
- [13] Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, et al. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome)[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(11): 761-766.
- [14] Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, et al. 22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome[J]. *Genet Med*, 2014, 16(4): 318-328.
- [15] Shcheglovitov A, Shcheglovitova 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.

(本文编辑: 邓芳明)