

合并脑炎的Xp21邻近基因缺失综合征1例并文献复习

伊丽萍, 潘晓宇, 陈宗波*

青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛
Email: *17852029606@163.com

收稿日期: 2020年12月11日; 录用日期: 2020年12月26日; 发布日期: 2021年1月12日

摘要

目的: 探讨Xp21邻近基因缺失综合征患者的临床特点和基因特征, 为临床诊断提供参考。方法: 回顾性分析1例Xp21邻近基因缺失综合征临床资料及染色体检测结果, 并对相关文献进行复习。结果: 患儿表现为发育迟缓、智力障碍、反复呕吐、反复感染、反复抽搐、低钠血症、高甘油三酯血症、高转氨酶血症、胆结石、心肌损害和肝功能损害。染色体CNV检测显示X染色体从p21.3到p21.1区域的缺失, 大小为8.84 Mb, 共缺失44个基因, 包括4个致病基因: *IL1RAPL1*、*GK*、*NROB1*、*DMD*, 诊断为Xp21邻近基因缺失综合征。结论: Xp21邻近基因缺失综合征临床表现多样, 诊断困难, 一旦考虑此病, 需完善基因检测尽早诊断。

关键词

Xp21基因缺失, 智力障碍, 甘油激酶缺乏, 先天性肾上腺发育不良, 杜氏肌营养不良

A Case of Xp21 Contiguous Gene Deletion Syndrome with Encephalitis and Literature Review

Liping Yi, Xiaoyu Pan, Zongbo Chen*

Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: *17852029606@163.com

Received: Dec. 11th, 2020; accepted: Dec. 26th, 2020; published: Jan. 12th, 2021

Abstract

Objective: To investigate the clinical and genetic characteristics of Xp21 contiguous gene deletion syndrome, and to provide reference for clinical diagnosis. **Methods:** We retrospectively analyzed the

*通讯作者。

clinical data and chromosome test results of a boy and reviewed the relevant literature. **Results:** The child presented with developmental retardation, mental retardation, repeated vomiting, repeated infections, repeated convulsions, hyponatremia, hypertriglyceridemia, hypertransaminasemia, gallstones, myocardial damage, and liver function impairment. CNV test of chromosome showed a deletion of X chromosome from p21.3 to p21.1, with the size of 8.84 Mb. A total of 44 genes were deleted, including four related morbid genes: *IL1RAPL1*, *GK*, *NROB1* and *DMD*, and he was diagnosed as Xp21 contiguous gene deletion syndrome. **Conclusion:** The clinical manifestations of Xp21 contiguous gene deletion syndrome are diverse and the diagnosis is difficult. Once this disease is considered, genetic testing should be carried out as soon as possible.

Keywords

Xp21 Gene Deletion, Intellectual Retardation, Glycerol Kinase Deficiency, Adrenal Hypoplasia Congenital, Duchenne Muscular Dystrophy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Xp21 邻近基因缺失综合征(Xp21 contiguous gene deletion syndrome)是一种罕见的遗传性疾病,涉及 Xp21 的多个基因位点,遵循 X 染色体隐性遗传模式,多数病例为散发,少数为家族遗传。目前超过 100 例报告的患者为男性,只有少数报告病例为女性[1]。该综合征可能涉及先天性肾上腺发育不良(adrenal hypoplasia congenita, AHC)、甘油激酶缺乏(glycerol kinase deficiency, GKD)、杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)、慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)和智力障碍[2] [3] [4]等。目前,这种疾病还没有有效的治疗方法。在此,我们报道了一名患有 Xp21 邻近基因缺失综合征的男孩,回顾患者的临床特点并对相关文献进行复习,旨在为临床诊断提供参考。

2. 临床资料

患儿,男,2月龄,生后因体重下降入住儿科。患儿系 G2P2,足月出生,出生史无异常,出生体重 3.9 kg,出生时头围 33 cm,身长 50 cm,生后混合喂养,生后 3 天,出现呕吐,生后 14 天,出现脱水,当时体重 3.5 kg。入院体格检查:体重 3.15 kg (<P3),身长 52 cm (<P3)。肌张力略低,心肺腹查体未见异常,外生殖器未见异常。家属拒绝抽血化验。给予低出生体重儿奶粉喂养后出院。3 月龄时因体重不增、喂养困难第 2 次入院。体格检查:体重 3.5 kg (<P3),身长 56 cm (<P3),皮下脂肪菲薄,阴囊色素稍沉着,轻度脱水貌。实验室检查示血钠低,肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)明显增高,谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、甘油三酯(TG)和促肾上腺皮质激素(ACTH)增高,皮质醇减低(表 1),考虑先天性肾上腺皮质功能不良可能,给予补钠、纠正脱水、保肝及营养心肌等对症治疗,更换脱脂奶粉喂养,病情好转出院。在 1 岁零 3 个月时,因发热伴抽搐第 3 次住院,体格检查:体重 8 kg (P3~P15),身长 65 cm (<P3)。神志清,精神差。皮下脂肪菲薄,肌张力低,上肢肌力 V 级,下肢肌力 IV 级,阴囊色素沉着,脑膜刺激征阴性,病理征未引出。不会抬头、坐、站、走,不会发“爸、妈”等单音词,在智力、体重和身高方面都落后于同龄人。辅助检查:CK、CK-MB、AST、ALT、TG 均明显升高,血清钠低(表 1); 血尿遗传代谢筛查提示甘油激酶缺乏的可能;脑脊液示外观清亮,细胞数 $50 \times 10^6/L$,白细胞 $12 \times 10^6/L$,单核细胞占 88%; 颅脑 MRI 示双侧额顶枕颞叶异常信号影,考虑脑炎(图 1); 动态脑电图

Table 1. Patient's laboratory examination**表 1.** 患儿实验室检查

项目	3 月	1 岁 3 月	2 岁	参考值
Na ⁺ /mmol·L ⁻¹	131	124	129	137~147
TG/mmol·L ⁻¹	9.61	6.65	5.76	0.3~1.92
CK/IU·L ⁻¹	4047	3142	1830	25~200
CK-MB/IU·L ⁻¹	106	105	80	0.00~25
ALT/IU·L ⁻¹	132	234	144	7.0~40.0
AST/IU·L ⁻¹	125	163	153	13.0~35.0
ACTH/pg·mL ⁻¹ (8:00)	69.82	>2000	-	7.3~63.3
ACTH/pg·mL ⁻¹ (16:00)	182.30	>2000	-	<20
皮质醇/nmol·L ⁻¹ (8:00)	141	134	-	172~497
皮质醇/nmol·L ⁻¹ (16:00)	75	88.5	-	71.1~286

Na: 血清钠离子, TG: 甘油三酯, CK: 肌酸激酶, CK-MB: 肌酸激酶同工酶, ALT: 谷丙转氨酶, AST: 谷草转氨酶, ACTH: 促肾上腺皮质激素。

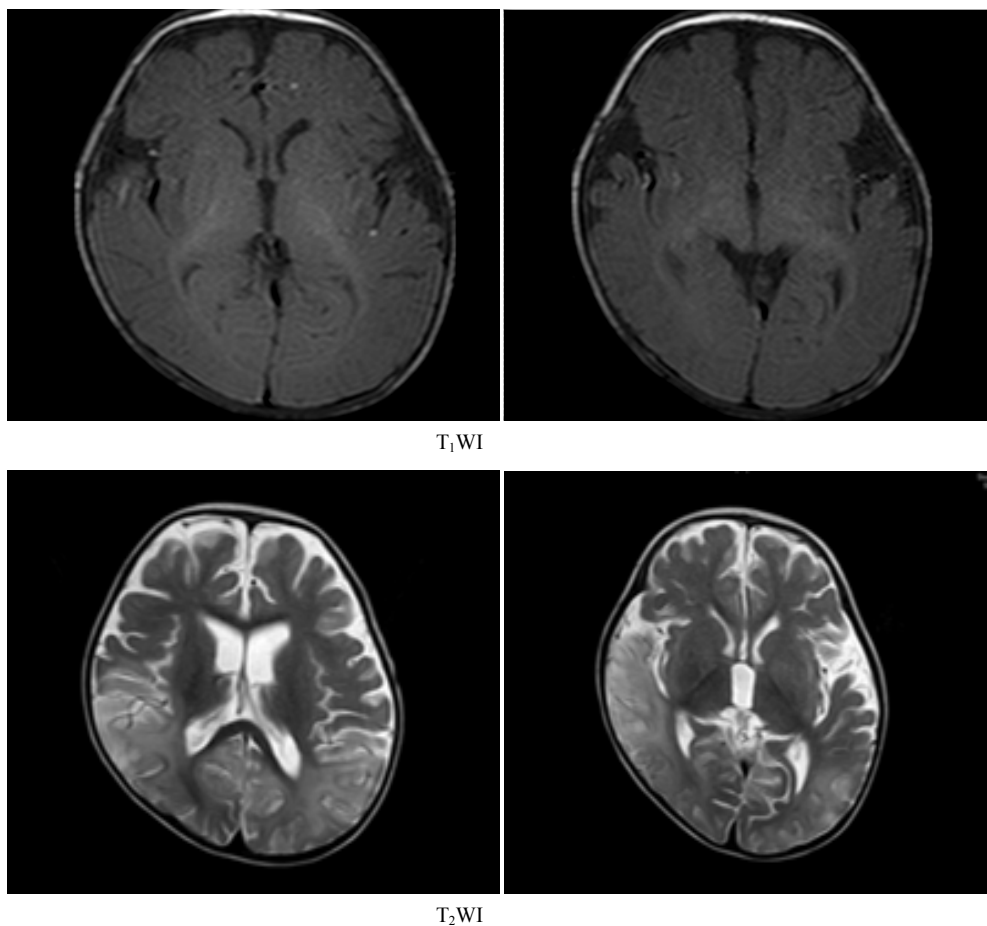
**Figure 1.** MRI of brain showed abnormal signal in bilateral frontal lobe, occipital lobe and temporal lobe**图 1.** 颅脑 MRI 示双侧顶枕颞叶异常信号影



Figure 2. A part of video electroencephalography (VEEG) showed a few sharp and slow composite waves occurred synchronously in each region during sleep

图 2. 脑电图示清醒时未见异常波，睡眠时见少量不典型尖慢复合波各区同步单发，少量不典型放电

检查示清醒时未见异常波，睡眠时见少量不典型尖慢复合波各区同步单发，少量不典型放电(图 2)；肾上腺薄层 CT 平扫示双侧肾上腺显示欠清；颈椎、胸椎、腰椎 MRI 平扫未见明显异常。考虑脑炎、甘油激酶缺乏、先天性肾上腺发育不良、发育迟缓，给予人免疫球蛋白(2 g/kg)及抗炎、对症支持治疗后，病情好转出院。在 2 岁时，再次出现发热伴抽搐第 4 次住院。体格检查：体重 10 kg (P3~P5)，身高 72 cm (<P3)，神志清，精神可。肌张力低，四肢肌力 IV 级，阴囊色素沉着，脑膜刺激征阴性，病理征未引出。不会抬头、坐、站、走和说话。存在智力障碍，对周围的刺激几乎没有反应。父母非近亲结婚，否认遗传性疾病家族史。患儿母亲幼时有热性惊厥史。辅助检查：CK、CK-MB、AST、ALT、TG 均明显升高，血清钠低(表 1)。染色体全基因组基因拷贝数变异 CNV 检测示 Xp21.3~p21.1 (chrX: 28,440,001~37,280,000)缺失 8.84 Mb，共缺失 44 个基因(包含 *ILIRAPLI*、*DMD*、*GK*、*NROBI*)。对症治疗 5 天后出院。患儿父母亲及哥哥进行基因验证，未发现异常。在 2 岁 3 月时，因发绀、呼吸困难被送到急诊，在抢救过程中发生心室颤动而死亡。

3. 讨论

Xp21 邻近基因缺失综合征的临床特征取决于缺失片段的大小以及所涉及基因的数量和性质。该综合征的常见组合是由 *GK* 基因缺失引起的甘油激酶缺乏症(GKD)，*NROBI* 基因缺失引起的先天性肾上腺发育不良(AHC)，由 *DMD* 基因缺失引起的杜氏肌营养不良(DMD)以及由 *ILIRAPLI* 基因缺失引起的智力障碍。本例患儿特点为喂养困难、发育迟缓、智力障碍、营养不良、反复感染、反复低钠和反复抽搐，同时伴脑炎。多次生化检查示 ALT、AST、CK、CK-MB、TG、ACTH 升高，血钠降低，皮质醇降低(表 1)；

血尿遗传代谢提示甘油激酶缺乏；染色体全基因组基因拷贝数变异 CNV 检测示 *ILIRAPL1*、*DMD*、*GK*、*NROB1* 相关致病基因缺失，结合临床表现及辅助检查，最终确诊 Xp21 邻近基因缺失综合征。而患儿母亲的染色体 CNV 验证正常，因此，本例患者是新生突变个体，不是家系遗传。

NROB1 基因定位于 Xp21 上，它的突变或缺失可能导致 AHC，而 AHC 往往是 Xp21 邻近基因缺失综合征的首发症状，也是最严重的表现[5] [6]，其临床特征主要是肾上腺皮质激素(糖皮质激素，盐皮质激素和性腺激素)的缺乏。AHC 通常在出生后几周内发生，首先是盐皮质激素缺乏症状。在婴儿期和儿童期，大多数患儿会出现呕吐、腹泻、脱水、发育迟缓、盐消耗、色素沉着和抽搐发作[6] [7]，在感染、发热等应激状态下，易诱发低血糖抽搐、电解质紊乱(低钠、高钾)等肾上腺皮质功能危象的表现，严重者致死[5]。生化检查往往显示低钠血症、高钾血症、低血糖症和酸中毒，同时 ACTH 的浓度升高，而且感染会加重或诱发这些症状的出现[8]。之后会出现糖皮质激素缺乏表现，青春期患儿会因促性腺激素低而无青春期的发育[9]。本例患儿主要是盐皮质激素缺乏，表现为反复呕吐、进食困难、抽搐、低钠血症和发育迟缓，但血钾和血糖水平正常，反复的呼吸道感染和中枢神经系统感染诱发了患儿反复低钠和抽搐等表现。尽管在视频脑电图中未检测到癫痫样放电，但脑 MRI (图 1)和脑脊液检查的结果显示为脑炎，证明患儿出现了中枢神经系统感染。同时，患儿血清皮质醇降低，ACTH 升高(表 1)，这也与 AHC 的生化表现是一致的。

DMD 是由位于 Xp21 上的 *DMD* 基因突变引起的，它是 X 连锁隐性遗传性肌肉疾病，最早于 1986 年被发现[10]，临床特征是进行性肌无力、肌张力低下和肌萎缩。DMD 和贝氏肌营养不良(BMD)是两种临床表型，DMD 在 12 岁之前呈现出快速发展的趋势，而 BMD 则呈现出较温和的临床进展过程[11] [12]。有研究报道过由于婴儿的肌肉系统不成熟，大多数受影响的儿童无法显示肌肉无力和肌肉萎缩，而 AST、ALT 和 CK 的水平通常会升高[13]。本例患儿有心肌损伤，心肌酶谱示 CK 及 CK-MB 升高(表 1)，肝功显示 AST 和 ALT 水平升高(表 1)，且患儿肌张力低下，这些特征与 DMD 的表现是一致的。然而，这个孩子没有心力衰竭，且心脏超声检查正常。也有文献报道过癫痫发作可以是 BMD 的首发症状[14]，因此患儿抽搐发作也可能与 *DMD* 基因缺失有关。此外，呼吸肌无力也会导致该患儿反复发生呼吸道感染。

GK 基因定位于 Xp21.1 上，编码参与甘油三酯代谢的甘油激酶，当该基因发生突变时，甘油激酶活性降低，甘油不能转变为糖，则在体内异常堆积引起高甘油血症、类瑞士综合征样表现、低血糖等[15]。*GK* 基因的缺失或突变会导致 GKD，是 X 连锁隐性疾病，大多数甘油激酶缺乏症患者表现为甘油三酯代谢异常，高甘油三酯血症和甘油尿[16]。本例患儿 TG 升高，且血尿遗传代谢筛查证实了甘油酸激酶缺乏症，这与 *GK* 基因缺失的表达一致。

ILIRAPL1 基因位于 Xp21 染色体区域，是与 X 连锁智力障碍相关的新兴基因位点[17]。1999 年，Alain Carrie 团队首先鉴定了 *ILIRAPL1* 基因，他们认为 *ILIRAPL1* 基因可以在大脑中表达，这与 X 连锁智力低下的非特异性形式有关[18]。*ILIRAPL1* 在参与记忆发育的大脑结构中高表达，它可能在具有潜在记忆和学习能力的生理过程中发挥特殊作用[19] [20]。本例患儿表现出智力低下，这也与 *ILIRAPL1* 缺失的临床表现相符合。

本例患儿临床表现典型，多系统均有表现，且合并有脑炎，最终经染色体基因检测确诊。因此提示临床医生，若存在肾上腺功能低下的相关症状，且心肌酶、转氨酶异常增高时，应考虑到 Xp21 邻近基因缺失综合征，建议尽快行基因检测，提高早期诊断率，避免漏诊、误诊。

同意书

该病例报道获得病人家属的知情同意。

参考文献

- [1] Heide, S., Afenjar A., Edery, P., Sanlaville, D., Keren, B., Rouen, A., *et al.* (2015) Xp21 Deletion in Female Patients with Intellectual Disability: Two New Cases and a Review of the Literature. *European Journal of Medical Genetics*, **58**, 341-345. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.04.003>
- [2] Fries, M.H., Lebo, R.V., Schonberg, S.A., Golabi, M., Seltzer, W.K., Gitelman, S.E., *et al.* (1993) Mental Retardation Locus in Xp21 Chromosome Microdeletion. *American Journal of Medical Genetics*, **46**, 363-368. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320460404>
- [3] Ma, H.W., Jiang, J., Wang, Y.P., *et al.* (2004) Gene Deletion Analysis of a Chinese Boy with Xp21 Contiguous Gene Deletion Syndrome. *Chinese Medical Journal*, **117**, 789-791.
- [4] 王旭, 吴迪, 方方, 姜敏. Xp21 临近基因缺失综合征 6 例临床和遗传学研究[J]. 中华实用儿科杂志, 2015, 30(7): 535-539.
- [5] Minari, R., Vottero, A., Tassi, F., Viani, I., Maria Neri, T., Elisabeth Street, M., *et al.* (2015) A Novel Mutation in the NR0B1 Gene in a Family with Monozygotic Twin Sisters and Congenital Adrenal Hypoplasia Affected Children. *Hormones*, **14**, 160-166. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1490>
- [6] Wikiera, B., Jakubiak, A., Zimowski, J., Noczynska, A. and Smigiel, R. (2012) Complex Glycerol Kinase Deficiency-X-Linked Contiguous Gene Syndrome Involving Congenital Adrenal Hypoplasia, Glycerol Kinase Deficiency, Muscular Duchenne Dystrophy and Intellectual Disability (*ILIRAPL* Gene Deletion). *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism*, **18**, 153-157.
- [7] Rodriguez-Estevéz, A., Perez-Nanclares, G., Fernandez-Toral, J., Rivas-Crespo, F., López-Siguero, J.P., Díez, I., *et al.* (2015) Clinical and Molecular Characterization of Five Spanish Kindreds with X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita: Atypical Findings and a Novel Mutation in NR0B1. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **28**, 1129-1137. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0472>
- [8] Battistin, C., Menezes Filho, H.C., Domenice, S., Yumie Nishi, M., Della Manna, T., Kuperman, H., *et al.* (2012) A Novel DAX1/NR0B1 Mutation in a Patient with Adrenal Hypoplasia Congenita and Hypogonadotropic Hypogonadism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **56**, 496-500. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000800006>
- [9] Niakan, K.K. and McCabe, E.R. (2015) DAX1 Origin, Function, and Novel Role. *Molecular Genetics and Metabolism*, **86**, 70-83. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.019>
- [10] Waldrop, M.A. and Flanigan, K.M. (2019) Update in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Current Opinion in Neurology*, **32**, 722-727. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000739>
- [11] Wang, L., Chen, M., He, R., Sun, Y., Yang, J., Xiao, L., *et al.* (2017) Serum Creatinine Distinguishes Duchenne Muscular Dystrophy from Becker Muscular Dystrophy in Patients Aged ≤ 3 Years: A Retrospective Study. *Frontiers in Neurology*, **8**, 196. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00196>
- [12] Mavrogeni, S., Markousis-Mavrogenis, G., Papavasiliou, A. and Kolovou, G. (2015) Cardiac Involvement in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *World Journal of Cardiology*, **7**, 410-414. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v7.i7.410>
- [13] Veropalumbo, C., Esposito, G., Esposito, G., Maddaluno, S., Ruggiero, L. and Vajro, P. (2012) Aminotransferases and Muscular Diseases: A Disregarded Lesson. Case Reports and Review of the Literature. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **48**, 886-890. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01730.x>
- [14] Miao, J., Feng, J.C., Zhu, D. and Yu, X.-F. (2016) A Case Report: Becker Muscular Dystrophy Presenting with Epilepsy and Dysgnosia Induced by Duplication Mutation of Dystrophin Gene. *BMC Neurology*, **16**, Article No. 255. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0777-y>
- [15] 李秀珍, 刘丽, 梅慧芬. 儿童复合型甘油激酶缺乏症[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 441-444.
- [16] Suthiworachai, C., Tammachote, R., Srichomthong, C., Ittiwut, R., Suphapeetiporn, K., Sahakitrungruang, T., *et al.* (2019) Identification and Functional Analysis of Six DAX1 Mutations in Patients With X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita. *Journal of the Endocrine Society*, **3**, 171-180. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00270>
- [17] Laino, L., Bottillo, I., Piedimonte, C., Bernardini, L., Torres, B., Grammatico, B., *et al.* (2016) Clinical and Molecular Characterization of a Boy with Intellectual Disability, Facial Dysmorphism, Minor Digital Anomalies and a Complex *ILIRAPL1* Intragenic Rearrangement. *European Journal of Paediatric Neurology*, **20**, 971-976. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.003>
- [18] Carrie, A., Jun, L., Bienvendu, T., Vinet, M.-C., McDonnell, N., Couvert, P., *et al.* (1999) A New Member of the IL-1 Receptor Family Highly Expressed in Hippocampus and Involved in X-Linked Mental Retardation. *Nature Genetics*, **23**, 25-31. <https://doi.org/10.1038/12623>
- [19] Montani, C., Gritti, L., Beretta, S., Verpelli, C. and Sala, C. (2019) The Synaptic and Neuronal Functions of the

X-Linked Intellectual Disability Protein Interleukin-1 Receptor Accessory Protein Like 1 (*ILIRAPL1*). *Developmental Neurobiology*, **79**, 85-95. <https://doi.org/10.1002/dneu.22657>

- [20] Chatron, N., Thibault, L., Lespinasse, J., Labalme, A., Schluth-Bolard, C., Till, M., *et al.* (2017) Genetic Counselling Pitfall: Co-Occurrence of an 11.8-Mb Xp22 Duplication and an Xp21.2 Duplication Disrupting *ILIRAPL1*. *Molecular Syndromology*, **8**, 325-330. <https://doi.org/10.1159/000479455>