

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.11.015

PHIP 基因突变所致 Chung-Jansen 综合征一例

王慧超 李田华 杨柳 卢园园

【摘要】 Chung-Jansen 综合征 (CHUJANS) 是一种常染色体显性遗传病, 是新近发现的罕见肥胖综合征, 主要表现为发育迟缓、智力障碍、肥胖和畸形。该文报道 1 例以肥胖、睾丸小为主要表现的 CHUJANS 患儿, 该患儿发育迟缓、智力障碍, 伴有左肾缺如及低促性腺激素性性功能减退, 基因检测结果提示 PHIP 基因突变, 突变位点 c.600+1G>C, 最终诊断为 CHUJANS。经过长期综合性治疗, 患儿远期生活质量获得极大改善。CHUJANS 发病率低, 且累及多系统, 该例扩展了 CHUJANS 的基因突变谱, 有助于提高临床医师对该疾病的认识水平, 及早识别并给予干预将有助于改善患者预后。

【关键词】 Chung-Jansen 综合征; PHIP 基因; 杂合突变; 儿童

A case of Chung-Jansen syndrome caused by PHIP gene mutation Wang Huichao[△], Li Tianhua, Yang Liu, Lu Yuanyuan.[△] 970 Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Weihai 264299, China
Corresponding author, Lu Yuanyuan, E-mail: yuan_yuan26@163.com

【Abstract】 Chung-Jansen syndrome (CHUJANS), an autosomal dominant genetic disorder, is a newly discovered rare obesity syndrome, mainly manifesting as developmental delay, mental retardation, obesity and dysmorphism. We reported one CHUJANS child with obesity and small testes as the main manifestations. The patient had developmental delay, mental retardation, complicated with left renal agenesis and hypogonadotropic hypogonadism. Genetic testing prompted PHIP gene mutation at c.600+1G>C. The child was diagnosed with CHUJANS. After long-term comprehensive treatment, the long-term quality of life was significantly improved. As Chung-Jansen syndrome is low in prevalence and multi-systemic, this case report expands the spectrum of mutations in CHUJANS, which can deepen clinicians' understanding of this disease. Early diagnosis and intervention contribute to enhancing clinical prognosis.

【Key words】 Chung-Jansen syndrome; PHIP gene; Heterozygous mutation; Children

Chung-Jansen 综合征 (CHUJANS, OMIM#617991) 是一种以发育迟缓、智力障碍、肥胖和畸形为特征的常染色体显性遗传病, 由位于 6q14 染色体上的 PHIP 基因 (OMIM#612870) 中的杂合突变所致, 可在婴儿期发病, 大多为基因突变从头合成, 少数为家族遗传^[1]。CHUJANS 罕见, 2012 年 de Ligt 等^[2]对 100 例智力障碍患者进行外显子测序, 发现了 1 例 PHIP 基因突变所致的智力障碍患者, 随后国外相继报道相关病例, 现全球约有 300 例 CHUJANS 患者, 但笔者见目前国内仅有 1 例报道^[3]。本文报道了 1 例 PHIP 基因突变所致的 CHUJANS 男性患儿, 除特征性表现外, 该患儿还同时具有低促性腺激素性性功能减退症及左肾缺如。现总结该例患儿的临床特点及遗传学资料, 并对相关文献进行复习总结, 以提高临床医师对该病的认识, 避免误诊漏诊。

病例资料

一、一般资料

患儿男, 12 岁 5 个月, 汉族, 非近亲婚配独生子女, 以肥胖、睾丸小为主要表现于 2021 年 10 月来中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院就诊。患儿通过剖宫产娩出, 出生时体质量 >5 000 g, 在婴儿期无喂养问题, 无长期服用药物史, 患儿发育落后, 12 月龄说话, 1 岁 6 个月可走, 学习成绩差, 平日少言, 与人沟通交流能力差, 活动量少, 易疲劳, 家属未在意, 未予特殊处理。近期家属无意间发现患儿睾丸小, 遂到当地医院就诊, 睾丸彩色多普勒超声检查 (彩超) 提示双隐睾, 肾脏彩超显示患儿左肾缺如。家属诉患儿存在嗅觉异常。患儿既往史、家族史无特殊。

基金项目: 潍坊市卫生健康委员会科研项目 (WFWSJK-2023-075)

作者单位: 264299 威海, 中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院 (王慧超); 261000 潍坊, 潍坊市人民医院 (李田华, 杨柳, 卢园园)
通信作者: 卢园园, E-mail: yuan_yuan26@163.com

二、体格检查

体型肥胖, 体质量 78.4 kg ($>P_{97}$), 身高 150.2 cm ($P_{10}\sim P_{25}$), BMI 34.8 kg/m² ($>P_{97}$), 皮肤粗糙, 耳垂厚, 上睑赘皮, 杏仁眼, 下巴略尖、稍前凸, 面部可见散在黑色素痣。双侧乳房隆起, 未触及明显硬核。阴毛、腋毛稀疏, 睾丸体积 0.5~1 mL, 外阴 PH1 期, 阴茎长 4.0 cm, 周长 5.5 cm。

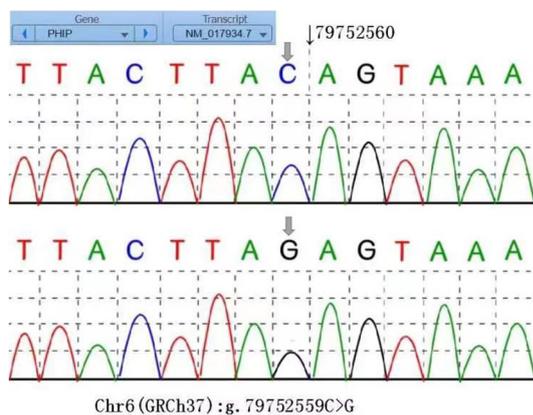
三、诊疗经过

入院后测卵泡刺激素 1.10 mIU/mL, 黄体生成素 0.33 mIU/mL, 睾酮 0.19 ng/mL, 促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发试验提示性腺轴尚未启动, 见表 1。复查睾丸彩超提示双隐睾, 睾丸位于双侧腹股沟区, 左侧大小约 17 mm×9 mm, 右侧大小约 18 mm×8 mm, 随呼吸上下游走, 可部分进入阴囊。嗅觉测试存在轻度嗅觉障碍, 初步诊断为低促性腺激素性性功能减退症, 给予肌肉注射人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 治疗。双侧乳腺彩

超提示乳核可见, 右侧大小约 7 mm×4 mm, 左侧大小约 6 mm×5 mm。颅脑 MRI 未见异常。综上, 患儿表现为异常的体质量增加、生长发育迟缓、低促性腺激素性性功能减退症、双隐睾及左肾缺如, 高度怀疑患儿存在基因缺陷疾病, 在取得患儿父母同意的情况下, 对患儿及其父母抽血进行全外显子组基因测序。结果显示, 患儿 PHIP 基因有 1 个杂合突变, 该突变位点位于 6 号染色体 PHIP 基因内含子区域的一处杂合位点变异 (g.79752559C>G), 为点突变, 其父母该位点均为正常基因型, 该突变可能影响 mRNA 的编辑加工和表达, 见图 1。检索人类基因突变数据库 (HGMD) 数据库无该位点突变的报道, 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 的《ACMG 遗传变异分类标准与指南》, 该变异被解释为“可能致病性变异”^[4]。患儿最终被诊断为 CHUJANS。随访 10 个月, 患儿经 HCG 治疗后睾丸体积较前略有增大。

表 1 一例 CHUJANS 患儿 GnRH 激发试验

指标	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
FSH/(mIU/mL)	1.10	1.45	1.74	1.68	1.61
LH/(mIU/mL)	0.33	1.68	1.78	1.55	1.19



注: PHIP 基因 Chr6 (GRCh37) g: 79752559C>G (箭头所示), 患儿父母该位点为正常基因型。

图 1 一例 CHUJANS 患儿全外显子组基因测序

讨论

CHUJANS 是新近发现的一种罕见肥胖综合征, 属常染色体显性遗传病, 可在婴儿期发病, 其临床特征是整体发育迟缓、行为异常、智力障碍、肥胖和畸形^[5]。CHUJANS 与 PHIP 基因的杂合突变

相关, PHIP 结构的改变是 CHUJANS 表型的主要驱动因素, 该基因存在于 6q14 染色体上, 最初在智力障碍患者中被发现。大多数患有 CHUJANS 的患者无家族史, 其变异出现在生殖细胞或胎儿发育过程早期。PHIP 通过可变剪接编码 3 种不同蛋白质, 包括 PHIP1、PHIP 及 NDRP, 其中 PHIP1 是长约 1 821 氨基酸的蛋白质, 又称为 DDB1 和 CUL4 相关因子 14 (DCAF14), 是泛素连接酶复合物的多种底物受体之一, 因此 PHIP 基因突变可通过破坏泛素连接酶途径致病, 参与信号转导、蛋白质运输、染色体修饰、有丝分裂等过程^[6]。PHIP 基因还可与胰岛素受体底物 1 的 pleckstrin 同源结构域相互作用参与调节胰腺细胞的生长和胰岛素介导的信号转导, 如胰岛素介导的有丝分裂、基因表达及葡萄糖的转运, 尤其是可调节骨骼肌细胞中胰岛素受体刺激的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 易位, GLUT4 易位通过自身构象改变将葡萄糖摄入细胞内, 在维持血糖稳定及能量代谢中具有重要作用, 因此 PHIP 基因或编码蛋白的功能被中断, 致使患者出现肥胖^[7,10]。

目前,在 ClinVar 数据库中(2022年10月3日访问),关于 PHIP 基因有20个为移码突变,67个为错义突变,32个为无义突变,9个为剪接突变。依据 ACMG 的分类标准,52个为良性多态性变异,10个为疑似良性变异,58个为意义未明变异,42个为疑似致病变异,55个为已知致病突变。

CHUJANS 的临床表现多种多样,除特征性临床表现外,还可同时累及多个系统,表现出不同症状。突变体表达使基因组中复制不足的区域暴露,基因组的不稳定性增加,复制叉的稳定性与一系列临床表现相关。CHUJANS 患儿神经系统表现可出现多种行为障碍,包括注意缺陷障碍、刻板行为、自闭症、智力发育落后等,颅脑 MRI 表

现多为正常,部分可以见到脑回和脑沟略有扩大,可见增宽的透明隔腔。皮肤表现可见牛奶咖啡斑,患儿往往还存在特殊面容,包括高额头、杏仁眼、厚耳垂、长人中、宽鼻尖、上毗赘皮等。本文报道的患儿的临床表型与既往 Kaur^[11]、Jansen 等^[12]报道的 PHIP 基因突变个体具有相似表型,见表2。本例患儿基因突变位点位于 PHIP_{g.79752559C>G},该基因位点突变可改变 RNA 前体剪接方式,该基因突变所致严重程度不一,可能与突变位点存在相关性^[13]。研究显示,跨越 6q14.1 区域的微缺失患者也具有相似的表现,但存在一些额外的表现,考虑可能与 6q14 中相邻基因的缺失有关^[14-15]。

表2 本例 CHUJANS 患儿(病例1)与既往报道的 CHUJANS 患者(病例2、3)的表型

项目	病例1	病例2 ^[11]	病例3 ^[12]
性别	男	男	男
年龄	12岁	7岁	11岁
生长发育			
出生体质量/g	>5 000	3 250	未知
身高/cm	150.2	114	153.4
体质量/kg	78.4	32.9	44
BMI/(kg/m ²)	34.8	30.2	18.7
肥胖	是	是	否
发育迟缓	是	是	是
行走年龄	1岁6个月	24个月	18个月
说话年龄	12个月	12个月	9个月
智力障碍	是	是	是
行为问题	学习成绩差	攻击性,学习成绩差	强迫症,多动症
肌张力减退	是	是	无
大脑发育异常	否	否	是,小脑轻度增大,前庭发育不全
易疲劳	是	是	否
面部			
圆脸	是	是	否
高额头	否	否	是
杏仁眼	否	是	是
大耳朵	是	是	否
薄嘴唇	否	否	是
长人中	否	否	是
朝天鼻	否	是	是
畸形			
骨龄延迟	否	是	未提及
指趾畸形	否	第五趾弯曲,趾过短	手指逐渐变细,第五趾弯曲
其他			
视力问题	否	远视、散光	斜视
生殖器异常	双隐睾	无	双隐睾
肾脏问题	左肾缺如	右肾小	是
牛奶咖啡斑	是	否	是
嗅觉障碍	轻度	未提及	未提及

CHUJANS 的治疗大多采用对症支持治疗。对于肥胖的管理应按照标准指南进行，目的是在不影响患儿身体健康及生长发育的状态下，减少能量摄入、增加能量消耗，使体脂减少并接近于正常状态。常见的治疗方式包括：生活方式干预、心理行为干预、药物治疗及减重手术。发育迟缓者可在医师指导下给予基因重组人生长激素替代治疗，定期监测身高、体质量、性发育状态等。对于存在智力障碍及行为问题的患儿，可于专业的儿童康复中心行系统化治疗，对于部分肌张力减退的患儿，也可在康复治疗师的帮助下，指导家长及患儿共同参与练习。

综上，Chung-Jansen 综合征早期表现缺乏特异性，在目前的高生活水平状态下，儿童肥胖已成为当今社会紧迫的公共健康问题之一，需及时合理地进行诊断评估及治疗，对于存在不明原因肥胖，尤其是合并发育迟缓、智力障碍及畸形的患儿，应尽早完善基因检查，以明确诊断，早期诊断并采取综合方案治疗有助于改善患儿预后。

参 考 文 献

- [1] Tirado-Class N, Hathaway C, Chung W K, et al. PHIP variants associated with Chung-Jansen syndrome disrupt replication fork stability and genome integrity. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2022, 8 (5): a006212.
- [2] de Ligt J, Willemsen M H, van Bon B W M, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*, 2012, 367 (20): 1921-1929.
- [3] 宋传路, 梁树夏. 全外显子组测序诊断 1 例罕见 Chung-Jansen 综合征. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30 (12): 2258-2261.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-424.
- [5] Webster E, Cho M T, Alexander N, et al. *De novo* PHIP-predicted deleterious variants are associated with developmental delay, intellectual disability, obesity, and dysmorphic features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2016, 2 (6): a001172.
- [6] Townsend A, Lora G, Engel J, et al. DCAF14 promotes stalled fork stability to maintain genome integrity. *Cell Rep*, 2021, 34 (4): 108669.
- [7] Farhang-Fallah J, Yin X, Trentin G, et al. Cloning and characterization of PHIP, a novel insulin receptor substrate-1 pleckstrin homology Domain Interacting protein. *J Biol Chem*, 2000, 275 (51): 40492-40497.
- [8] Kato H, Chen S, Kiyama H, et al. Identification of a novel WD repeat-containing gene predominantly expressed in developing and regenerating neurons. *J Biochem*, 2000, 128 (6): 923-932.
- [9] Craddock K E, Okur V, Wilson A, et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2019, 5 (4): a004200.
- [10] Marenne G, Hendricks A E, Perdikari A, et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking PHIP Variants to Repressed POMC Transcription. *Cell Metab*, 2020, 31 (6): 1107-1119. e12.
- [11] Kaur H, Panigrahi I. Chung-Jansen syndrome with obesity. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15 (3): 303-305.
- [12] Jansen S, Hoischen A, Coe B P, et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26 (1): 54-63.
- [13] Bezrookove V, Nosrati M, Miller J R 3rd, et al. Role of elevated PHIP copy number as a prognostic and progression marker for cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (17): 4119-4125.
- [14] Becker K, Di Donato N, Holder-Espinasse M, et al. *De novo* microdeletions of chromosome 6q14.1-q14.3 and 6q12.1-q14.1 in two patients with intellectual disability - further delineation of the 6q14 microdeletion syndrome and review of the literature. *Eur J Med Genet*, 2012, 55 (8/9): 490-497.
- [15] Wentzel C, Lynch S A, Stattin E L, et al. Interstitial deletions at 6q14.1-q15 associated with obesity, developmental delay and a distinct clinical phenotype. *Mol Syndromol*, 2010, 1 (2): 75-81.

(收稿日期: 2023-04-16)

(本文编辑: 洪悦民)