

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002981

PBX1 突变致先天性肾和尿路异常综合征伴或不伴听力损失、耳朵异常或发育迟缓 1 例基因型及表型分析

吴莉婷¹, 石宇², 黄道超³, 吴瑞¹, 李书香¹, 周全胜¹, 桂俊峰¹, 蔡奕晴¹, 宋萃¹(重庆医科大学附属儿童医院 1. 内分泌遗传代谢科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室; 2. 检验科; 3. 儿科研究所, 重庆 400014)

Genotype and phenotype analysis of a case of congenital anomalies of kidney and urinary tract syndrome with or without hearing loss, abnormal ears or developmental delay caused by PBX1 mutation

Wu Liting¹, Shi Yu², Huang Daochao³, Wu Rui¹, Li Shuxiang¹, Zhou Quansheng¹, Gui Junfeng¹,
Cai Yiqing¹, Song Cui¹

(1. Department of Endocrine Genetic Metabolism, National Clinical Medical Research Center for Children's Health and Diseases, Key Laboratory of the Ministry of Education for Child Developmental Disease Research, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; 2. Department of Laboratory; 3. Pediatrics Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-11-15

先天性肾和尿路异常综合征 (congenital anomalies of kidney and urinary tract syndrome, CAKUT) 是以泌尿系统先天性形态缺陷为核心表型的疾病, 其表型异质性强, 在普通人群中表现为亚临床表现到严重危及生命的泌尿系统畸形^[1-2], 包括各种肾脏异常, 如肾发育异常、多囊肾和肾积水等; 泌尿道异常包括肾盂输尿管连接部梗阻、双输尿管、巨型输尿管、膀胱输尿管反流、尿道裂等^[3-5], 目前已知的与人类 CAKUT 相关的致病基因约 50 个, 遗传方式以常染色体显性遗传最为常见, 其中 *HNF1B*、*PAX2*、*DSTYK* 基因是散发型 CAKUT 中常见的致病基因^[6]。除单基因变异外, 拷贝数变异也可致病, 其中 17q12 微缺失综合征和 22q11.2 微缺失综合征是 CAKUT 病例中常见的拷贝数变异^[7]。先天性肾和尿路异常综合征伴或不伴听力损失、耳朵异常或发育迟缓 (congenital anomalies of kidney and urinary tract syndrome with or without hearing loss, abnormal ears or developmental delay, CAKUTED)

是一种常染色体显性遗传, 由 *PBX1* 基因突变致病。其临床表现为肾脏和尿道先天性异常, 面部畸形, 外耳异常, 严重者肾功能不全或肾衰竭, 伴或不伴听力损失, 大多数患者全面发育迟缓, 这种综合征具有很高的表型变异性。然而, CAKUTED 通常以泌尿生殖系统的先天性异常、颅面异常、外耳异常和发育迟缓为特征^[8-12]。先天性肾和尿路发育异常可表现为孤立的特征或合并其他肾外表现综合征。

本文报道的 CAKUTED 患儿 1 号外显子存在杂合变异 c.679_680insA, 该变异导致第 227 位氨基酸发生移码突变 (p.R227Qfs*24)。目前国内外尚未见关于该位点致病性及表型谱的报道, 更无相关治疗经验可循。本文旨在通过对本案例的阐述, 丰富对该病基因型及表型的认识, 为临床工作者对此类疾病的诊治提供一定临床经验。

1 临床信息

患儿男, 4 岁 2 个月, 汉族, 因“发现身材矮小 3 年”于 2020 年 11 月就诊于重庆医科大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科。患儿 1 岁前大运动发育迟缓, 行康复治疗 5 个月余, 现语言功能稍差。近 1 年身高增长 6~7 cm, 体型适中, 智力稍落后。系 G4P2, 孕 37 周, 因羊水少剖宫产, 出生体质量 2.4 kg (-2.3SD), 身长 48 cm, 出生时无窒息。3 个月抬头, 1

作者简介: 吴莉婷, Email: 2410079382@qq.com,

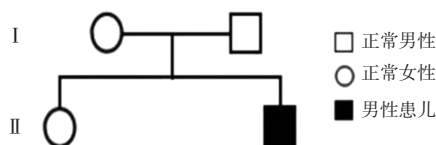
研究方向: 遗传性疾病临床表型和基因型以及发病机制研究。

通信作者: 宋萃, Email: 400756@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般资助项目 (编号: NCRCCHD-2020-GP-10)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1259.004.html>
(2022-04-01)

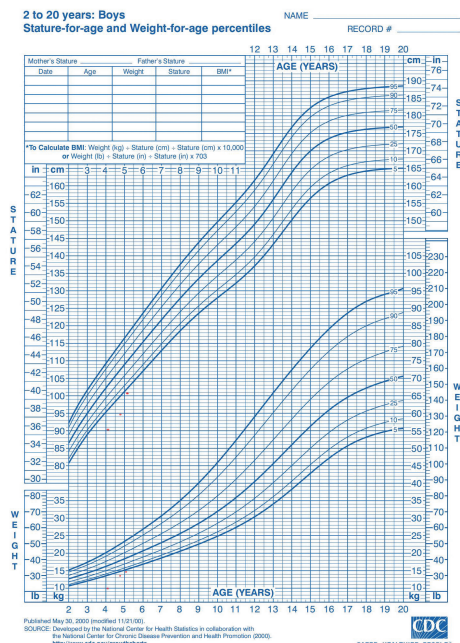
岁独坐,1岁3个月站立,1岁6个月说单字或短句。母孕期否认放射线、药物接触史和疾病史。G1P1为11岁半的女孩,体健,无类似病史,G4P2为该患儿(图1A)。第2胎、第3胎均因社会因素行人工流产。否认自然流产史。父母体健,非近亲婚配,父亲身高160 cm,青春期发育年龄14岁;母亲身高148 cm,初潮年龄14岁;否认遗传性、内分泌性疾病家族史。体格检查:身高90.5 cm(-3.4SD),体质量10 kg(-3.2SD),坐高51.5 cm,坐高/身高0.57。面容特殊:前额突出且宽阔、低耳位、招风耳、鼻梁宽,左侧额顶部有一黑痣(图1B)。唇红,湿润,唇周无紫绀,双侧呼吸音对称,双肺呼吸音稍粗,双肺无干湿啰音。心音有力,律齐,心底部心前区未闻及心脏杂音。腹软,肝脾未扪及,全腹无包块,无压痛,无肌紧张,无反跳痛。睾丸容积左右均1 mL,阴茎长3.5 cm,周径3 cm, Tanner分期 G1PH1。



A. 家系图



B. 患儿3岁(左)和4岁(右)面部特征



C. 生长发育曲线

图1 患儿家系图、主要表现及生长发育曲线

2 诊疗经过及后期随访

2.1 入院后完善相关检查及基因检测

2.1.1 生化指标检测 血常规:白细胞 8×10^9 个/L,血小板计数 246×10^9 个/L,红细胞 4.84×10^{12} 个/L,血红蛋白 135 g/L。肝肾功电解质:正常。类胰岛素样生长因子为 55 ng/mL(参考值 49~289 ng/mL);类胰岛素样生长因子结合蛋白 3 为 2.8 ng/mL(参考值 0.9~4.3 ng/mL);尿常规、微量元素、甲状腺功能、胰岛素、血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸未见异常。生长激素激发试验结果为 0 min, $0.51 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 30 min, $2.74 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 60 min, $1.08 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 90 min, $1.61 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 120 min, $3.16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.1.2 影像学检查 腹部超声:双肾测值小(左肾 $5.6 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm} \times 2.5 \text{ cm}$;右肾 $5.2 \text{ cm} \times 2.7 \text{ cm} \times 2.3 \text{ cm}$),实质回声增强;右肾囊肿($1.3 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$);肝胆胰脾声像图未见明显异常;未见明显腹腔积液(图2A);骨龄约 2.5 岁(图2B);脊柱及四肢长骨未见明显异常(图2C~G);头颅+垂体磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI):左侧顶枕叶信号,考虑增宽的血管周围间隙;左侧脑室相对于右侧丰满。腺垂体稍薄(图2H)。骨密度 $Z < -1$,骨量减少。

2.1.3 行为学及感官检查 DDST 评价提示智能发育稍落后,听力检查提示正常。

2.1.4 基因检测结果 征得患儿父母知情同意并签署同意书后,抽取患儿及患儿父母外周静脉血各 2 mL,采用 Solpure Blood DNA 试剂盒(中国 Magen 公司)提取基因组 DNA,使用 NanoDrop 2000 分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司)测定基因组 DNA 浓度后-20℃保存。临床外显子测序提示患儿 *PBX1* 基因在 1 号外显子存在杂合变异 c.679_680insA,该变异导致第 227 位氨基酸发生移码突变(p.R227Qfs*24);患儿父母均不携带此变异且测序结果支持该患儿一家三口生物学亲缘关系,提示 c.679_680insA(p.R227Qfs*24)为新生变异(图3)。目前该位点国内外尚未见报道,亦未在 gnomAD 及 HGMD 等数据库收录,表明其为新发变异。该变异导致蛋白质合成提前终止,引发 mRNA 降解;依据美国 ACMG 变异分类指南^[13](PMID:25741868,31690835),这个变异为“1类——致病变异”(PVS1+PS2+PM2+PP4)。结合患儿临床表现、影像学检查及临床外显子检测结果,诊断为常染色体显性遗传 CAKUTED,目前尚无有效根治手段。

2.2 治疗经过及随访

结合患儿生长激素激发试验、生长因子水平、骨龄结果,考虑患儿存在生长激素缺乏,征得家长知情同意后予以重组人生长激素治疗,治疗期间每 3 个月到内分泌专科门诊随访 1 次,随访内容包括血常规、血糖、腹部彩超、生殖彩超、骨龄、甲功+生长因子,1年后复查头颅+垂体 MRI。用药 11 个月,门诊随访查体:身高 100.7 cm(<-3SD),体质量 14.3 kg(<-3SD),11 个月身高增加 9.9 cm,平均每个月增加 0.9 cm(图1C)。



图2 影像学检查结果

3 讨论

PBX1 定位于 1 号染色体,是 TALE(3 个氨基酸环延伸)类的同源结构域转录因子,调控众多胚胎过程,包括形态构建、器官发生和造血。*PBX1* 是蛋白质复合物的一个组成部分,调控发育中的基因表达^[14]。该家族属于进化上高度保守的非典型同源结构域蛋白。已有文献报道,CAKUT 可能由致病基因以常染色体隐性或显性遗传方式引起。迄今为止,已报道 50 多个基因与孤立或综合征形式的 CAKUT 相关^[15]。2017 年首次发现 *PBX1* 突变是人类 CAKUT 的致病原因^[8]。*PBX1* 突变在肾脏发育过程中发挥重要作用,在肾源性间充质中充分表达,*PBX1* 突变会引起肾间充质功能障碍,导致间充质向上皮分化减少,从而出现肾发育不全、输尿管分支缺陷及尿道裂等临床表现^[16-17]。TALE 家族也参与骨和软骨的胚胎发育。*PBX1* 在胚胎发育过程中参与软骨细胞的成熟。在骨骼肌分化过程中,*PBX1* 首先与肌生成素基因的启动子组成性结合,随后 *PBX1* 招募前肌生成转录因子 MYOD 进而激活肌生成素的表达。因此,在肌源性分化开始时,*PBX1* 的主要作用是为骨骼肌发育调控因子提供结合的平台,从而激活骨骼肌谱系相关基因^[18]。因此 *PBX1* 缺失会导致严重的软骨细胞成熟缺陷,从而导致骨骼畸形^[19-20]。在器官发育关键时期,*PBX1* 在一些组织的间充质和上皮中选择性表达^[21]。*PBX1* 蛋

白通过转录激活可以直接调控神经系统、造血系统及脏器的生长发育,其中包括对多种干细胞自我更新、增殖和分化的调控^[8,14,22]。定量逆转录聚合酶链反应显示 *PBX1* 在胎儿大脑和肾脏中表达最高,在心脏和骨骼肌中有显著表达^[23],表明 *PBX1* 在胎儿器官发生中起着关键作用。同样,在临床中发现的 *PBX1* 突变的患者会表现出类似的发育畸形和器官再生障碍^[24]。

本例患儿与已报道的 CAKUTED 患者有类似表型特征,存在典型的泌尿系统发育畸形,如双肾测值小、肾实质回声增强、右肾囊肿,后期需长期随访肾功能及泌尿系统情况。同时该患儿存在生长发育迟缓、特殊面容,值得注意的是患者头颅+垂体 MRI 提示存在腺垂体稍薄,生长激素激发峰值 $<5 \text{ ng/mL}$,经综合评估后确诊为完全性生长激素缺乏症,予重组人生长激素治疗,患儿身高明显改善。既往研究发现 *PBX1* 基因突变与股骨头滑脱、肿瘤发生相关,若患儿本身有脊柱侧凸,可能进行性加重^[25],因此该患儿还需长期随访血常规及骨骼发育。

本病例出现生长激素缺乏症是 CAKUTED 首次报道的表型,且本例患儿的骨密度检查提示骨量减少。中国人群中与骨密度相关的多态性图谱揭示了 *PBX1* 的核苷酸变异与骨量减少具有强相关性^[22]。因此本例患儿骨龄落后、骨量减少、生长发育迟缓的原因可能与 *PBX1* 突变致软骨细胞及骨骼肌分化异常相关。患儿接受生长激素替代治疗后,11 个月



注:患者 1 号染色体 679_680 位点间插入了 1 个 A 核苷酸,导致第 227 位氨基酸移码变异,患儿父母均不携带此变异

图 3 变异位点验证

身高增加 9.9 cm,因此,针对生长发育迟缓的表现,除考虑营养因素外,还需考虑内分泌因素。CAKUTHEd 患儿如果达到矮小症标准,需进行内分泌系统评估。

综上所述,本研究团队基于临床表型、生化指标及遗传学方法确诊了 1 例 *PBX1* 突变导致的常染色体显性遗传 CAKUTHEd。该患儿所携带的突变位点 c.679_680insA (p.R227Qfs*24)为新发致病位点,国内外尚无相关报道。该患儿所存在的变异为移码突变,预测可能会导致蛋白质合成提前,出现氨基酸终止密码,可进一步行蛋白功能研究。该患儿特殊面容、智力障碍均不典型,但随着年龄增长,生长发育迟缓日趋明显,经内分泌评估考虑生长激素缺乏症,予以生长激素替代治疗后,其生长速度明显改善。该病例不仅丰富了临床医生对 *PBX1* 致病性突变所导致的常染色体显性遗传 CAKUTHEd 基因型和表型的认识,更丰富了医务工作者

对这类疾病早发现、早诊断和坚持随访监测的临床经验,同时为临床工作者对这类患者进行内分泌激素相关评估及替代治疗提供参考。综上,诊断 CAKUTHEd 患者有必要进行全面的内分泌系统评估,同时也提供了进一步遗传咨询的可能。

参 考 文 献

- [1] Ardisson G, Daccò V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children; data from the ItalKid project[J]. Pediatrics, 2003, 111 (4 Pt 1): e382-e387.
- [2] Loane M, Dolk H, Kelly A, et al. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011, 91(Suppl 1): S31-S43.

- [3] Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin[J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(10): 791–802.
- [4] Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract(CAKUT)[J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(9): 679–692.
- [5] Vivante A, Kohl S, Hwang DY, et al. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract(CAKUT) in humans[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(4): 695–704.
- [6] Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, et al. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(12): 720–731.
- [7] Verbitsky M, Westland R, Perez A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(1): 117–127.
- [8] Slavotinek A, Risolino M, Losa M, et al. De novo, deleterious sequence variants that alter the transcriptional activity of the homeo-protein PBX1 are associated with intellectual disability and pleiotropic developmental defects[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(24): 4849–4860.
- [9] Eozenou C, Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, et al. The TALE homeodomain of PBX1 is involved in human primary testis-determination[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(8): 1071–1076.
- [10] Riedhammer KM, Siegel C, Alhaddad B, et al. Identification of a novel heterozygous de novo 7-bp frameshift deletion in PBX1 by whole-exome sequencing causing a multi-organ syndrome including bilateral dysplastic kidneys and hypoplastic clavicles[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 251.
- [11] Heidet L, Morinière V, Henry C, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2901–2914.
- [12] le Tanno P, Breton J, Bidart M, et al. PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(7): 502–510.
- [13] 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[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405–423.
- [14] Ficara F, Murphy MJ, Lin M, et al. Pbx1 regulates self-renewal of long-term hematopoietic stem cells by maintaining their quiescence[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(5): 484–496.
- [15] Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, et al. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 4–15.
- [16] Schnabel CA, Godin RE, Cleary ML. Pbx1 regulates nephrogenesis and ureteric branching in the developing kidney[J]. *Dev Biol*, 2003, 254(2): 262–276.
- [17] Yu J, McMahon AP, Valerius MT. Recent genetic studies of mouse kidney development[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2004, 14(5): 550–557.
- [18] Maves L, Waskiewicz AJ, Paul B, et al. Pbx homeodomain proteins direct MyoD activity to promote fast-muscle differentiation[J]. *Development*, 2007, 134(18): 3371–3382.
- [19] Moens CB, Selleri L. Hox cofactors in vertebrate development[J]. *Dev Biol*, 2006, 291(2): 193–206.
- [20] Capellini TD, di Giacomo G, Salsi V, et al. Pbx1/Pbx2 requirement for distal limb patterning is mediated by the hierarchical control of Hox gene spatial distribution and Shh expression[J]. *Development*, 2006, 133(11): 2263–2273.
- [21] Stankunas K, Shang C, Twu KY, et al. Pbx/Meis deficiencies demonstrate multigenetic origins of congenital heart disease[J]. *Circ Res*, 2008, 103(7): 702–709.
- [22] Grebbin BM, Hau AC, Groß A, et al. Pbx1 is required for adult subventricular zone neurogenesis[J]. *Development*, 2016, 143(13): 2281–2291.
- [23] Schnabel CA, Selleri L, Jacobs Y, et al. Expression of Pbx1b during mammalian organogenesis[J]. *Mech Dev*, 2001, 100(1): 131–135.
- [24] Cheung CL, Chan BYY, Chan V, et al. Pre-B-cell leukemia homeobox 1 (PBX1) shows functional and possible genetic association with bone mineral density variation[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(4): 679–687.
- [25] 舒畅, 潘慧. 重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症的安全性问题[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(2): 123–126.
- Shu C, Pan H. Safety of recombinant human growth hormone in treating children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2011, 33(2): 123–126.

(责任编辑:唐秋姗)