

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 11. 039

# 以生长激素缺乏为临床表现的先天性无肛伴 Kabuki 综合征 1 例并文献复习

吴 茗,刘丹如,俞晔珩,李 健,朱芬华<sup>△</sup>  
复旦大学附属儿科医院临床医学检验中心,上海 201102

关键词:先天性肛门直肠畸形; Kabuki 综合征; 矮小症; 生长激素缺乏; 出生缺陷  
中图分类号:R657.1 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)11-1656-03

先天性无肛属于先天性肛门直肠畸形(ARM)的一种,大约一半的 ARM 患者会合并其他器官系统的异常<sup>[1-4]</sup>,但同时合并 Kabuki 综合征(KS)和生长激素(GH)缺乏导致身材矮小症的患儿却十分罕见。本院收治 1 例 ARM 合并 KS 伴身材矮小的儿童病例,现总结其发病特点、诊疗思路等,并进行文献复习,以期提高广大同行对该类疾病的认识,为临床诊疗提供参考依据。

## 1 临床资料

患儿,男,5 岁 10 个月,2022 年 8 月 10 日因发现身材矮小 5 年余到本院就诊。患儿家长自述出生时有宫内窘迫史、肾盂分离和卵圆孔未闭,成长后自愈。出生后诊断为先天性直肠缺如、闭锁和狭窄(无肛)伴 KS。近 5 年来发现患儿身高低于同龄儿童,生长速度慢,遂就诊于本院。拟“身材矮小症”收入院。就诊时查体:患儿特殊面容,眼裂宽,低鼻梁,方颅,高鄂弓,肛门畸形术后改变,身高 101 cm,体重 16 kg,活动可,智力落后,听力未通过,戴助听器。能说句子,不流畅,运动、语言发育稍落后。否认喂养困难史,否认父母近亲结婚,无遗传性疾病史,无矮小家族史(男<160 cm,女<150 cm)。使用 Illumina HiSeq 平台进行高通量测序,与人类参考基因组序列对比,结果提示 KMT2D 基因新发杂合变异。见表 1。血、尿、大便常规,肝、肾功能,血脂,电解质,肿瘤标志物,甲状腺功能检查均未见异常。胰岛素样生长因子 1(IGF-1):44.60 μg/L,IGF 结合蛋白 3(IGF-BP3):3.30 μg/mL,GH:2.24 μU/mL。超声检查提示骨龄约 2.5 岁。磁共振检查提示 Rathke 囊肿,附见胼胝体膝部小囊性灶,双侧侧脑室局部稍扩张,胼胝体膝部可疑软化灶,双侧侧脑室扩张。患儿出生后发现肛门闭锁伴面容特殊,基因检测提示 KMT2D 基因新发杂合变异,诊断为 KS 1 型。患儿今年 5 岁 10 月,身高 101 cm,低于同龄同性别同地区健康儿童身高的一 2SD 参考值,身材矮小、匀称,生长速度减慢,骨龄明显落后(落后 2 岁以上),GH 激发试验提示 GH 缺乏,伴 IGF-1 减少,诊断为矮小症。患儿入院后完善各项辅助检查,空腹行可乐定激发试验,留取即刻时血液标

本送检 GH,予可乐定口服后分别留取 30、60、90、120 min 时血标本送检 GH,实验有效,过程顺利,评估患儿 GH 恢复至正常水平后出院。见图 1。

表 1 基因检测结果

|        |                                        |
|--------|----------------------------------------|
| 基因     | KMT2D                                  |
| 染色体位置  | chr12:49426613                         |
| 基因突变信息 | NM_003482:exon39:c.11875C>T(p. Q3959X) |
| 合子类型   | Het                                    |
| 疾病名称   | Kabuki syndrome 1,[MIM:147920]         |
| 遗传模式   | AD                                     |
| 变异来源   | De novo                                |

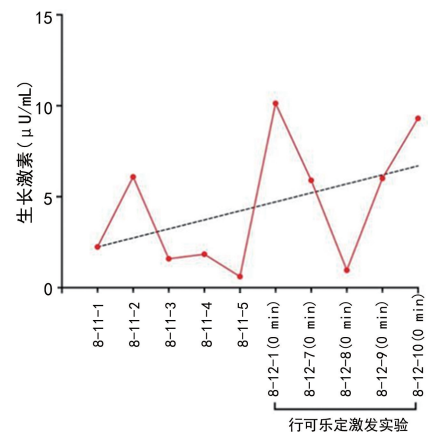


图 1 住院期间血清 GH 检测结果变化趋势

## 2 讨论

大约每 5 000 个新生儿中会出现 1 例 ARM,且男性多于女性<sup>[3]</sup>,尽管大部分新生儿均会经过产后常规评估,但 1/5 的新生儿可能出现延迟诊断<sup>[2,4]</sup>。ARM 常合并泌尿生殖系统和肌肉骨骼系统异常<sup>[1]</sup>。进一步对本例患儿进行基因检测进行排查。结果显示,患儿 KMT2D 基因新发杂合变异,提示 KS 1 型。KMT2D 或 KDM6A 基因突变是导致 KS 发生的最主要原因,KS 患儿中 KMT2D 基因突变率高达 75%,KDM6A 基因的突变占 5%的病例(X 连锁显性遗传),而约 20%病例的病因仍然未知<sup>[5-6]</sup>。本例患儿经治疗出院后又因身材矮小 5 年余入院就诊,完善各项

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:19290981@qq.com。

检查确诊为矮小症。有研究证实,50%~70%的 KS 病  
例出生后生长迟缓,有少数病例观察到产前生长迟缓,  
绝大多数病例观察到产后生长迟缓,且与种族无关<sup>[7]</sup>。  
此外,有学者指出,KMT2D 基因突变的患者身材矮小  
发生率明显高于无 KMT2D 变异体的患者<sup>[8]</sup>。

以“Kabuki 综合征、KMT2D 和矮小”或“Kabuki  
Syndrome and Short Stature”为关键词检索中国知  
网、PubMed 等数据库,检索时间为 2012 年 10 月 1 日  
至 2022 年 10 月 1 日,排除基础研究、综述、指南单表  
型研究。检索到 11 篇国人发表的文献<sup>[9-19]</sup>,共 24 例  
中国 KS 同时伴有身材矮小(<-2SD)的患儿,纳入  
包括本例患儿共 25 例,男:女=2.1:1。应用人类  
表型本体论(HPO)对 25 例患儿进行临床表型分型,  
其中指尖垫(HPO:0001212)16 例(64%),反复感染  
(HPO:0002205)15 例(60%),外耳畸形(HPO:  
0040111)15 例(60%),听力障碍(HPO:0000365)9 例  
(36%),心脏异常(HPO:0002564)9 例(36%),脊柱  
侧凸(HPO:0002650)8 例(32%),喂食困难(HPO:  
0011968)8 例(32%),腭裂(HPO:0000175)5 例  
(20%),肾脏异常(HPO:0000834)3 例(12%),斜视  
(HPO:0000486)2 例(8%),肛门闭锁(HPO:  
0002023)2 例(8%),GH 缺乏(HPO:0000824)2 例  
(8%),腺样体肥大(HPO:0040261)1 例(4%),低血  
糖(HPO:0001943)1 例(4%)。文献复习及本例患儿  
临床表征与上述研究结果较为一致,但大部分 KS 患  
儿的 GH 正常,GH 缺乏合并各种出生缺陷极为  
罕见<sup>[20]</sup>。

本例患儿入院后完善辅助检查,进行精氨酸、可  
乐定激发试验,出院后暂予皮下注射长效生长激素  
(每周 1 次)或 GH 水剂(每晚 1 次),每 3 个月定期随  
访内分泌门诊,进行健康指导。SCHOTT 等<sup>[21]</sup>发现,  
经过 1 年的重组生长激素(rh-GH)治疗后 KS 患者身  
高有了明显的线性增长,较早接受 rh-GH 治疗的儿童  
身高增加幅度更大,KMT2D 组与 KDM6A 组无显著  
差异。但长期应用 rh-GH 治疗是否能继续改善身高、  
是否可普遍用于矮小且 GH 缺乏的 KS 患儿尚需深入  
研究,尤其是对合并多项出生缺陷基础疾病的患儿。

综上所述,本例患儿患有先天性 ARM 合并 KS,  
同时患有卵圆孔未闭合肾盂分离等多种出生缺陷,生  
长后又因 GH 缺乏而矮小,且听力未通过,极为罕见。  
在临床诊疗中发现 ARM 或 KS 时一定要引起高度重  
视,务必考虑合并其他器官畸形可能,必要时进行详  
细检查,尤其是需要进行基因检测,对 KS 患儿应及时  
检测其各项代谢和生长指标,并及时进行干预治疗。  
此外对 ARM 患儿的手术选择应根据不同疾病特点  
制订个体化治疗方案。对 KS 合并矮小症患儿予以  
GH 治疗及生活方式干预,应随时关注其内分泌代谢  
异常,通过长期随访内分泌门诊进行激素水平评估及  
正确的生活指导,及时发现潜在的风险并阻止其发生,

以改善预后,有助于患儿获得良好的远期生活质量。

## 参考文献

- [1] HOLSCHNEIDER A, HYTSON J, PEÑA A, et al. Pre-  
liminary report on the international conference for the de-  
velopment of standards for the treatment of anorectal  
malformations[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(10): 1521-  
1526.
- [2] WOOD R J, LRVITT M A. Anorectal malformations[J].  
Clin Colon Rectal Surg, 2018, 31(2): 61-70.
- [3] MARCELIS C, DWORSCHAK G, DE BLAAUW I, et al.  
Genetic counseling and diagnostics in anorectal malforma-  
tion[J]. Eur J Pediatr Surg, 2021, 31(6): 482-491.
- [4] SINGH M, MEHRA K. Imperforate anus[M]. Treasure  
Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [5] BONIEL S, SZYMANSKA K, ŚMIGIEL R, et al. Kabuki  
syndrome-clinical review with molecular aspects [J].  
Genes (Basel), 2021, 12(4): 468.
- [6] WANG Y R, XU N X, WANG J, et al. Kabuki syndrome:  
review of the clinical features, diagnosis and epigenetic  
mechanisms[J]. World J Pediatr, 2019, 15(6): 528-535.
- [7] SCHRANDER-STUMPEL C, MEINECKE P, WILSON  
G, et al. The Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome: fur-  
ther delineation of the phenotype in 29 non-Japanese pa-  
tients[J]. Eur J Pediatr, 1994, 153(6): 438-445.
- [8] BÖGERSHAUSEN N, WOLLNIK B. Unmasking Kabuki  
syndrome[J]. Clin Genet, 2013, 83(3): 201-211.
- [9] WANG H M, WANG X H, WU H S, et al. Clinical and labo-  
ratory characteristics and genetic diagnosis of Kabuki syn-  
drome[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2018, 56(11): 846-849.
- [10] YANG P, TAN H, XIA Y, et al. De novo exonic deletion  
of KDM6A in a Chinese girl with Kabuki syndrome: a  
case report and brief literature review[J]. Am J Med  
Genet A, 2016, 170(6): 1613-1621.
- [11] XIN C, WANG C, WANG Y, et al. Identification of novel  
KMT2D mutations in two Chinese children with Kabuki  
syndrome: a case report and systematic literature review  
[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 31.
- [12] LIN J L, LEE W I, HUANG J L, et al. Immunologic as-  
sessment and KMT2D mutation detection in Kabuki syn-  
drome[J]. Clin Genet, 2015, 88(3): 255-260.
- [13] LIU S, HONG X, SHEN C, et al. Kabuki syndrome: a  
Chinese case series and systematic review of the spec-  
trum of mutations[J]. BMC Med Genet, 2015, 16: 26.
- [14] 李洁玲, 曹洁. Kabuki 综合征 2 例报告[J]. 临床儿科杂  
志, 2018, 36(1): 53-56.
- [15] 王红梅, 王晓慧, 吴沪生, 等. Kabuki 综合征临床和实验  
室特点及基因诊断[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(11):  
846-849.
- [16] 吴冰冰, 苏雅洁, 王慧君, 等. KMT2D 基因突变所致的  
Kabuki 综合征 6 例报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂  
志, 2017, 12(2): 135-139.
- [17] GUO Z, LIU F, LI H J. Novel KDM6A splice-site muta-  
tion in kabuki syndrome with congenital hydrocephalus: a

- case report[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 206.
- [18] QIU S W, YUAN Y Y. One novel pathologic variation in KMT2D cause Kabuki syndrome with hearing loss as the main phenotype and related research on types of deafness [J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2019, 33(9): 820-824.
- [19] WANG Y, LI N, SU Z, et al. The phenotypic spectrum of Kabuki syndrome in patients of Chinese descent: a case series[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(4): 640-651.
- [20] WESSELS M W, BROOKS A S, HOOGEBOOM J, et al. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients[J]. Clin Dysmorphol, 2002, 11(2): 95-102.
- [21] SCHOTT D A, GERVER W J M, STUMPEL C T R M. Growth hormone therapy in children with kabuki syndrome: 1-year treatment results[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(3/4): 258-264.
- (收稿日期: 2022-10-19 修回日期: 2023-01-26)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 11. 040

## 新生儿钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病 2 例报道及文献回顾

丁海燕<sup>1,2</sup>, 陈 琪<sup>2</sup>, 张连红<sup>2△</sup>

1. 武汉科技大学医学院, 湖北武汉 430000; 2 湖北省天门市第一人民医院新生儿科, 湖北天门 431700

关键词: 钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病; 胆汁淤积; 溶质转运蛋白家族 10 成员 1; 新生儿  
中图法分类号: R722. 1 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2023)11-1658-03

钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)缺陷病是由于溶质转运蛋白家族 10 成员 1(SLC10A1)基因突变引起的一种遗传性胆汁酸代谢病, 为一种常染色体隐性遗传病, NTCP 缺陷病患者体内血浆中结合胆汁盐进入肝细胞的主要转运体的功能受到影响<sup>[1-2]</sup>。主要临床表现为高胆汁酸、皮肤瘙痒和脂肪吸收不良, 导致全面生长迟缓和脂溶性维生素缺乏等。目前, 国内外相关文献报道并不多见, 长期预后及临床表现不明确。湖北省天门市第一人民医院收治并确诊为 NTCP 缺陷病患 2 例, 现将其临床资料报道如下, 以提高临床医生对该病的认识。

### 1 临床资料

1.1 病例 1 患儿, 男, 出生后 1 个半月, 因发现皮肤黄染 40<sup>+</sup>d 到湖北省天门市第一人民医院就诊。患儿出生后第 2 天出现皮肤黄染, 在新生儿科住院治疗, 期间予以蓝光光疗退黄, 好转出院。出院后患儿黄疸反复出现, 间断在门诊予以蓝光治疗, 多次肝功能检查提示胆汁酸呈持续性升高, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常。见表 1。患儿患病期间精神食欲可, 大、小便正常, 生长、发育正常。患儿系第 2 胎第 1 产, 自然受孕, 胎龄 33<sup>+</sup>3 周在产科顺产出生, 出生体重 2.35 kg, 头围 31 cm, 身长 43 cm, 均位于同孕龄同性别儿胎儿 50% 左右, 生后无窒息史, 否认家族遗传病史及传染疾病史。生后因“早产”在新生儿科住院治疗, 出生后 1 个月时好转出院。就诊时查体: 体重 4 kg, 颜面部及躯干部皮肤轻度黄染, 巩膜未见黄染, 前囟平软, 心脏、肺部、腹部、神经系统查体均未见异常, 四肢活动可。辅助检查: 肝、胆、胰、脾彩色多普勒超声检查未见异常, 甲状腺功能检查未见异常, TORCH 检查提示巨细胞病毒免疫球蛋白 G 阳性, 心脏、头颅彩

色多普勒超声检查均未见异常。因患儿肝功能检查提示胆汁酸呈持续升高状态, 与其家属沟通后于 2022 年 3 月 26 日完善遗传性黄疸单病包基因检测。2022 年 4 月 11 号回报: SLC10A1(NM 003049.4): c. 800 C>T (p. S267F), 纯合突变, 患儿母亲为该变异的杂合携带者, 患儿父亲该位点未检出。后期陆续完善脂溶性维生素及微量元素检测, 结果提示锌及维生素 A 缺乏。患儿于 1 岁时复查胆汁酸恢复正常。

1.2 病例 2 患儿, 女, 出生后 1 个月, 因胆汁酸异常到湖北省天门市第一人民医院就诊进行肝功能复查, 患儿出生后因羊水Ⅲ度污染在新生儿科住院治疗, 因住院期间肝功能检查提示胆汁酸偏高, 故嘱患儿出院后复查, 患儿出生后 1 个月时复查肝功能提示胆汁酸呈持续性升高, TBIL、IBIL、ALT、AST 均正常。见表 2。患儿未出现特殊不适。患儿系第 1 胎第 1 产, 为自然受孕, 胎龄 39<sup>+</sup>6 周在产科顺产娩出, 出生体重 3.65 kg; 否认家族遗传疾病史, 否认传染病史, 父母非近亲婚姻。生产时羊水呈Ⅲ度粪染, 出生后患儿因呻吟、吐沫伴呼吸困难 10 min 收入新生儿科治疗。患儿入院后予以呼吸支持、抗感染及蓝光治疗等对症治疗, 住院 9 d 好转出院。患儿出院后定期在门诊复查肝功能提示胆汁酸呈持续升高状态, 与其家属沟通后于 2022 年 6 月 24 日完善遗传性黄疸单病包基因检测。2022 年 7 月 15 号回报: SLC10A1(NM 003049.4): c. 800 C>T (p. S267F), 杂合突变, 患儿父亲为该变异的杂合携带者; SLC10A1(NM 003049.4): c. 263T>C (p. I88T), 杂合突变, 患儿母亲为该变异的杂合携带者。本例患儿生长、发育正常, 后期陆续完善脂溶性维生素及微量元素检测, 结果均未见异常。

△ 通信作者, E-mail: zlh13807222766@126. com。