

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.02.014

· 临床研究 ·

AMME chromosomal region gene 1 基因变异 矮小相关综合征一例及文献复习

王小红, 杨海花, 高静, 陈永兴, 卫海燕

[郑州大学附属儿童医院 (河南省儿童医院郑州儿童医院) 内分泌遗传代谢科, 河南 郑州 450000]

摘要: **目的** 探讨 1 例身材矮小、面中部发育不全患儿的病因, 以提高临床医师对特殊矮小综合征的认识。**方法** 收集 1 例身材矮小、面中部发育不全患儿的临床资料, 对患儿及父母行基因检测, 并给予患儿常规治疗、随访。**结果** 结合患儿特殊面容及基因检测, 诊断为 AMMECR1 基因变异矮小相关综合征, 结合文献复习总结 AMMECR1 基因变异矮小相关综合征特点。**结论** AMMECR1 基因变异矮小相关综合征是一种罕见的 X 连锁遗传性疾病, 临床主要表现为身材矮小、运动语言落后、肌张力减低、听力损失、面中部发育不全, 部分存在心脏改变、腭裂、骨骼改变及椭圆形红细胞增多症、智力落后和肾钙质沉着症。该文报道 1 例 AMMECR1 基因新变异引起身材矮小、面中部发育不全患儿的病例资料, 结合特殊面容及基因检测, 诊断为 AMMECR1 基因变异矮小相关综合征。AMMECR1 基因变异矮小相关综合征是一种罕见的 X 连锁遗传性疾病, 本文初步概括其特点, 并结合文献进行分析, 以提高临床医师对 AMMECR1 基因变异矮小相关综合征的诊治。

关键词: AMMECR1 基因; 身材矮小; 面中部发育不全; 发育迟缓; Xq22.3-q23 微缺失

中图分类号: R725

A case report of short stature and hypoplasia in the middle face caused by AMME chromosomal region gene 1 new gene mutation and literature review

WANG Xiaohong, YANG Haihua, GAO Jing, CHEN Yongxing, WEI Haiyan

[Department of Endocrinology and Genetic Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University
(Henan Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital), Zhengzhou, Henan 450000, China]

Abstract: **[Objective]** To investigate the etiology of a child with short stature and midfacial hypoplasia, to improve the awareness of special short stature syndrome. **[Methods]** Clinical data of a child with short stature and middle plasia were collected, the child and his parents were performed genetic testing, and the child recieved routine treatment and follow-up. **[Results]** Based on the special face and genetic testing of the child, the syndrome was diagnosed as AMMECR1 gene variant short stature syndrome, and the characteristics of AMMECR1 gene variant short stature syndrome were summarized. **[Conclusion]** AMMECR1 gene variant short related syndrome is a rare X-linked genetic disease, the clinical main performance is short stature, underdeveloped sports language, decreased muscle tone, hearing loss, middle facial dysplasia, some heart changes, cleft palate, bone changes and oval erycytosis, mental retardation and nephrocalcinosis.

Keywords: AMMECR1 gene; short stature; middle facial hypoplasia; developmental delay; Xq22.3-q23 microdeletion

Alport 综合征、智力缺陷、面中部发育不全和椭圆形红细胞增生症 (Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, and elliptocytosis, AMME) 是一种与 Xq22.3q23 区域微缺失相关的连续基因综合征^[1-5], AMME 染色体区域基因 1

(AMME chromosomal region gene 1, AMMECR1) 是 AMME 关键区域基因之一^[6]。国外学者报道 AMMECR1 基因变异可引起发育延迟/智力缺陷、中面发育不全、耳聋、矮身材和椭圆形红细胞增多症等 AMME 综合征大多数临床特征, 不发生

收稿日期: 2023-07-25

[通信作者] 陈永兴, E-mail: cyx75@126.com

Alport 综合征^[7-9]。目前，国内鲜见该病报道。本文报道了1例 *AMMECR1* 基因新变异患儿的临床表现及基因特点，并通过复习相关文献归纳总结其特征。

1 病例介绍

1.1 研究对象

患儿，男，2岁8个月，主因“生长发育迟缓2年”于2021年5月25日入院。8个月后出现生长迟缓，出生身长49 cm (-0.8 SD)，出生体重3.3 kg (0.0 SD)，1月龄身长56 cm (0.7 SD)，体重4.1 kg (-0.2 SD)，2月龄身长56.5 cm (-1.0 SD)，体重4.5 kg (-1.9 SD)，3月龄身长62 cm (0.1 SD)，体重6.3 kg (-0.6 SD)，8.5月龄，身长66 cm (-2.0 SD)，体重8 kg (-0.2 SD)，13.5月龄身长70.5 cm (-2.2 SD)，体重9 kg (-1.3 SD)。平素挑食，食欲差，余无不适。患儿系G1P1，孕40周顺产。生长发育史：2个月会抬头，1岁会独坐，1岁6个月会爬、会独站，1岁7个月会走。语言发育：目前会发叠音字。既往史、家族史无异常。父亲身高：165 cm，母亲身高：158 cm。入院查体：身长79.3 cm (-4.0 SD)，体重9.5 kg (-3.0 SD)，头围45 cm，体重指数 (BMI) 15.11 kg/m²，神志清，精神好，全身皮肤无黄染、皮疹及出血点，前额扁平，面部扁平，鼻梁低平，耳大，上唇薄，小下颌，心肺腹及神经系统查体无明显异常。阴茎长4 cm，双侧睾丸1 mL，阴毛Tanner 1期。患儿生长发育曲线见图1。

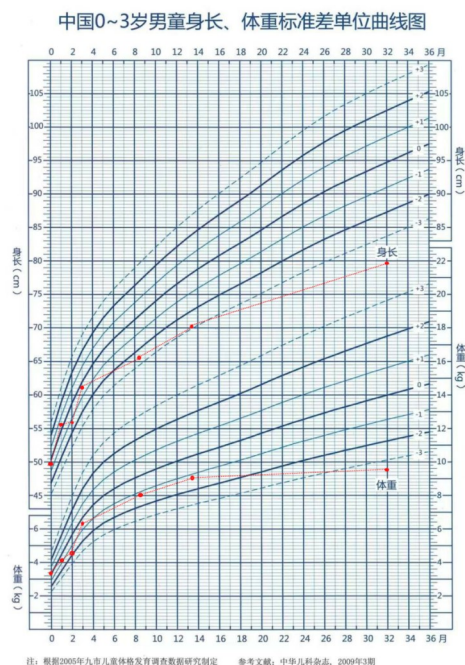


图1 患儿生长曲线图

1.2 实验室检查

血常规：血红蛋白110 g/L，红细胞 $3.91 \times 10^{12}/L$ ，血细胞比容35.1%，余正常。尿常规：比重1.010，酸碱度7.0。胰岛素样生长因子41.201 ng/mL (50~300 ng/mL)，基础生长激素6.6 ng/mL，25 羟维生素 D 42.5 ng/mL，甲状旁腺激素51 pg/mL，骨源性碱性磷酸酶250 U/L。肝肾功能、电解质、糖化血红蛋白、甲状腺功能、肾上腺功能、血氨基酸及酰基肉碱谱、尿有机酸分析：正常。心电图、心脏彩超、肝胆脾肾彩超、垂体MRI无异常，听力筛查：正常。考虑患儿年龄偏小，家属拒绝X线检查。在其父母知情同意并签署书面同意书，并经医院伦理审查委员会审查批准后（伦理号：2021-K-047），收集患儿及其父母外周血标本各2 mL，EDTA 抗凝，提取基因组DNA，构建基因组文库，进行全外显子基因测序，检出X染色体上 *AMMECR1* 基因第2外显子 c.474C>A: p (Y158X) 半合变异，母亲携带无义变异 c.474C>A: p (Y158X)，父亲为野生型（图2）。c.474C>A 为新变异，经检索千人基因组、ESP6500 及 dpSNP 数据库基因变异数据库和相关文献为未报道过的新变异。c.474C>A 变异导致 *AMMECR1* 基因的第158位密码子由编码酪氨酸变为终止密码子，该变异为无义变异，可能导致蛋白质功能缺失。该变异在正常人群数据库频率为未收录，HGMD 数据库无该位点的相关性报道，Clinvar 数据库无该位点的致病性分析。根据 ACMG 指南，该变异初步判定为可能致病性变异 (PVS1+PM2)。

1.3 治疗及随访

入院后予饮食指导，建议合理喂养，保证每日蛋白质及总热量供应，保证充足睡眠，加强纵向运动，给予补充维生素 D 滴剂 800 U/d，补充碳酸钙 D₃ 颗粒 3 g/d。同时建议应用生长激素，但患儿家属拒绝。患儿3岁7月龄复诊，智力及运动发育正常，会说词语，身高82.9 cm (-3.6 SD)，体重11 kg (-2.8 SD)。血常规：血红蛋白120 g/L，红细胞 $4.07 \times 10^{12}/L$ ，血细胞比容35.4%，余正常。尿常规：比重1.010，酸碱度6.5。胰岛素样生长因子42.55 ng/mL，25 羟维生素 D 48.12 ng/mL，甲状旁腺激素46 pg/mL。尿钙肌酐比0.75 (<0.2)，肾小管功能：尿液 α_1 微球蛋白12.3 mg/L (<5 mg/L)、尿液 β 微球蛋白2 mg/L (<0.3 mg/L)、尿-N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶10.2 U/L (<12 U/L)。尿微量白蛋白8.1 mg/L。肝肾功能、血气分析、电解质、糖化血红蛋白、甲状腺功能、肾上腺功能：正常。心脏彩超、肝胆

脾肾彩超及听力筛查正常。患儿骨龄、下肢骨骼片未见明显异常（图 3）。

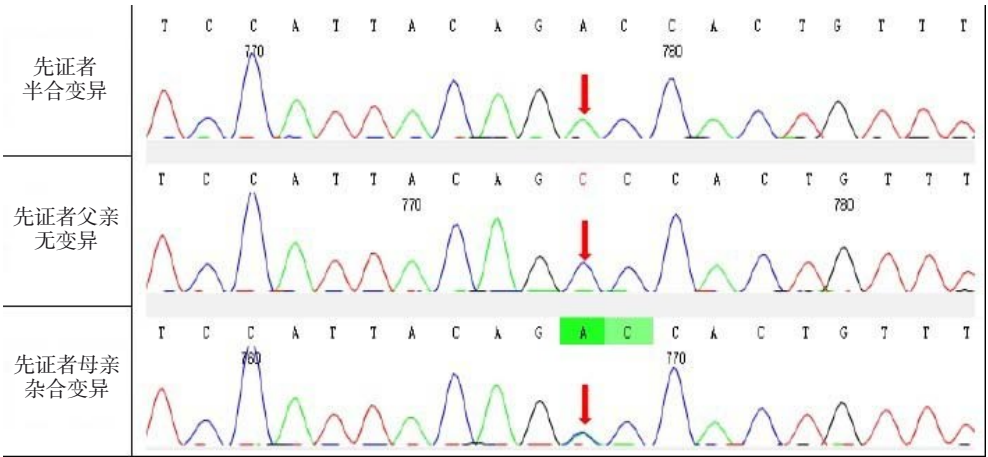
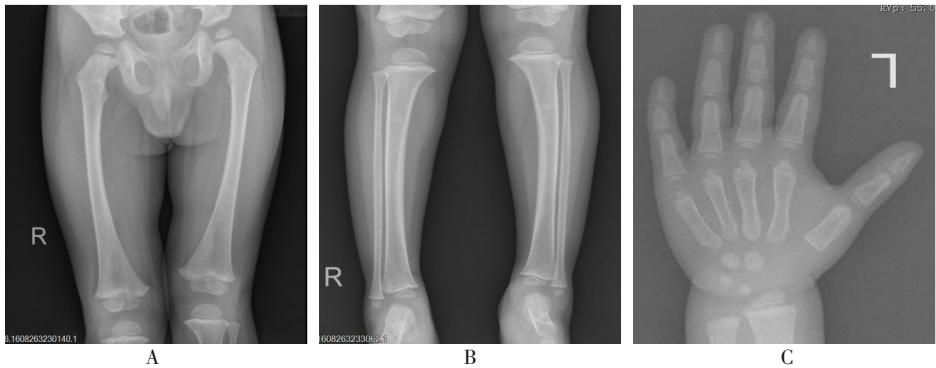


图 2 AMMECR1 基因测序结果



A、B：双下肢骨骼；C：骨龄。

图 3 患儿双下肢骨骼及骨龄片

2 讨论

染色体 Xq22.3-Xq23 区域包括整个 *COL4A5* 基因及其延伸到端粒的邻近基因：*GUCY2F*、*NXT2*、*KCNE1L*、*ACSL4*、*TMEM164*、*MIRM978*、*AMMECR1*、*SNORD96B*、*RGAG1*、*TDGF3*、*CHRD1*、*PAK3* 和 *DCX*^[8]。该区域的缺失可能出现 Alport 综合征，并伴有智力障碍、中面部发育不全和椭圆形红细胞增多症、发育迟缓、语言迟缓以及骨骼、心脏和眼睛的改变，表型的差异与基因缺失的位置和大小有关。

AMMECR1 基因在 AMME 复杂区间内，它定位于染色体 Xq23^[6]，全长 246.13 kb，包含 6 个外显子。*AMMECR1* 基因的 C 端区域高度保守，同源物出现在从细菌、古细菌到真核生物的物种中。*AMMECR1* 结构域的高度保守表明其具有基本的细胞功能，可能是在转录、复制、修复或翻译机制中发挥作用^[8-12]。编码蛋白含 4 种亚型，长度分别

为 333、296、210、319 个氨基酸^[13]。编码蛋白具有假定的核定位信号功能，被命名为 AMMECR 核蛋白 1^[14]。目前 *AMMECR1* 基因编码蛋白功能尚不明确。ANDREOLETTI 等^[8] 研究显示，*AMMECR1* 基因单点突变引起特异性蛋白功能障碍，导致面中部发育不全和椭圆形红细胞增多，导致早期语言发育迟缓、婴儿张力减退和听力损失，可能在畸形、肾钙质沉着和黏膜下腭裂中发挥作用。MOYSÉS-OLIVEIRA 等^[9] 研究 *AMMECR1* 基因敲除的斑马鱼与患者出现相似的临床表现，且表型的严重程度随基因敲除的程度而增加，提出 *AMMECR1* 基因失活与涉及生长、骨骼表型及心脏改变的新综合征相关。其基因突变患者一般在儿童早期发病，表型与 AMME 综合征有重叠，但是无 Alport 综合征表现。

分别以“*AMMECR1* gene”“Xq22.3-q23 deletion”为检索词，检索建库至 2023 年 6 月 30 日为止万方、维普、中国知网 CNKI 数据库相

关文献, 均未发现相关报道; 再次以“*AMMECR1* gene”“Xq22.3-q23 deletion”为检索词检索 PubMed 数据库, 从 7 篇英文文献中获得涉及 *AMMECR1* 基因变异的临床病例 20 例, 来自 13 个家系, 男 15 例 (其中 1 例为胎儿), 女 4 例, 未知性别胎儿 1 例。其中变异类型包含染色体平衡易位、基因缺失、点突变。因临床表型与基因缺失片段大小有关, 故本文主要复习 *AMMECR1* 基因单位点突变。文献复习及本研究共报道 7 例 *AMMECR1* 基因单位点突变, 包含错义突变和无义突变, 既往报道 2 例 c.G530A (p.G177D) 错义突变, 1 例 c.502C>T (p.Arg168Ter) 无义突变, 1 例 c.429T>A (p.Tyr143Ter) 无义突变, 2 例 c.C133T (p.R45X) 无义突变。所有患儿均为男孩, 诊断年龄从 11 个月至 8 岁不等, 其中 7 例患儿存在身材矮小及发育迟缓, 6 例存在早期婴儿肌张力减低及听力损失, 5 例存在运动语言落后及面中部发育不全, 4 例存在心脏改变 (房缺、卵圆孔未闭、动脉导管未闭), 3 例存在腭裂、骨骼改变及椭圆形红细胞增多症, 2 例存在智力落后和肾钙质沉着症。本研究发现患儿存在 X 染色体上 *AMMECR1* 基因第二外显子 c.474C>A (p.Y158X), 无义突变。因过早引入终止密码子, 导致无意义介导的 mRNA 衰变和/或蛋白质截断, 从而影响蛋白功能。本例患儿表现出面中部发育不全, 婴儿期肌张力减低, 身材矮小, 运动及语言发育迟缓, 随访中出现肾小管功能受损, 尿钙肌酐比增高。身材矮小是每个患儿都有的, 而其他临床表现并不是每个患儿均具有, 说明本病的临床异质性大。而本例患儿在随访中出现新的症状, 提示本病需要长期随访观察。

目前该病的治疗主要为对症治疗。身高方面, 未见 *AMMECR1* 基因单碱基突变患儿应用生长激素治疗的相关报道。文献复习共观察到 3 例 Xq22.3-q23 微缺失患儿运用生长激素治疗^[7, 9], 其中有 2 例患儿对生长激素治疗有反应, 1 例为女孩: 46, X, t (X; 9) (q23; q11.2) 平衡易位, 其对生长激素治疗有反应, 但具体随访无相关资料, 1 例为男孩, 身高从 4 岁时<2.5 SD 到 11 岁时 130 cm (10th); 另 1 例男孩无反应, 但缺乏相关随访资料。本例患儿建议其予生长激素治疗, 但家属拒绝。其余表型的改变应尽早实施干预, 以便改善患儿后期生活质量, 早期诊断可改善患儿预后。

综上所述, *AMMECR1* 基因 c.474C>A (p.Y158X) 半合变异是患儿的主要致病原因, 基因测

序结果为临床诊断及遗传咨询提供了依据。

参考文献

- [1] JONSSON JJ, RENIERI A, GALLAGHER PG, et al. Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, and elliptocytosis: a new X linked contiguous gene deletion syndrome? [J]. *J Med Genet*, 1998, 35(4): 273-278.
- [2] BARKER DF, HOSTIKKA SL, ZHOU J, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome[J]. *Science*, 1990, 248(4960): 1224-1227.
- [3] BHAT SS, SCHMIDT KR, LADD S, et al. Disruption of DMD and deletion of ACSL4 causing developmental delay, hypotonia, and multiple congenital anomalies[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 112(1/2): 170-175.
- [4] RODRIGUEZ JD, BHAT SS, MELONI I, et al. Intellectual disability, midface hypoplasia, facial hypotonia, and Alport syndrome are associated with a deletion in Xq22. 3[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(3): 713-717.
- [5] GAZOU A, RIESS A, GRASSHOFF U, et al. Xq22. 3-q23 deletion including ACSL4 in a patient with intellectual disability [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(4): 860-864.
- [6] VITELLI F, PICCINI M, CAROLI F, et al. Identification and characterization of a highly conserved protein absent in the alport syndrome (a), mental retardation (M), midface hypoplasia (M), and elliptocytosis (E) contiguous gene deletion syndrome (AMME)[J]. *Genomics*, 1999, 55(3): 335-340.
- [7] POREAU B, RAMOND F, HARBUZ R, et al. Xq22. 3q23 microdeletion harboring TMEM164 and *AMMECR1* genes: two case reports confirming a recognizable phenotype with short stature, midface hypoplasia, intellectual delay, and elliptocytosis [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(4): 650-654.
- [8] ANDREOLETTI G, SEABY EG, DEWING JM, et al. *AMMECR1*: a single point mutation causes developmental delay, midface hypoplasia and elliptocytosis[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(4): 269-277.
- [9] MOYSÉS-OLIVEIRA M, GIANNUZZI G, FISH RJ, et al. Inactivation of *AMMECR1* is associated with growth, bone, and heart alterations[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(2): 281-291.
- [10] BALAJI S, ARAVIND L. The RAGNYA fold: a novel fold with multiple topological variants found in functionally diverse nucleic acid, nucleotide and peptide-binding proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(17): 5658-5671.
- [11] STARK C, BREITKREUTZ BJ, REGULY T, et al. BioGRID: a general repository for interaction datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(Database issue): D535-D539.
- [12] KOENE S, KNIJNENBURG J, HOFFER MJV, et al. Hearing loss, cleft palate, and congenital hip dysplasia in female carriers of an intragenic deletion of *AMMECR1*[J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(5): 1578-1582.
- [13] BASEL-VANAGAITE L, PILLAR N, ISAKOV O, et al. X-linked elliptocytosis with impaired growth is related to mutated *AMMECR1*[J]. *Gene*, 2017, 606: 47-52.
- [14] CAI CF, XU M, SU YQ, et al. Phosphorylation of *AMMECR1* at Serine16 is not essential for its nuclear localization[J]. *J Biosci Med*, 2019, 7(11): 146-153.

(张咏 编辑)