

P4HTM 基因变异致 HIDEA 综合征 1 例并文献复习

王燕娟, 胡文广, 赵力立, 蓝明平, 陈嘉蕾, 李思秀

电子科技大学医学院附属妇女儿童医院. 成都市妇女儿童中心医院, 儿童神经内科, 四川 成都 610073

关键词: *P4HTM* 基因; HIDEA 综合征; 智力障碍; 眼部异常; 通气障碍

中图分类号: R179 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2025)09-1041-04 **doi:** 10. 11852/zgetbjzz2024-0918

智力障碍(intellectual disability, ID)是一大类具有高度临床和遗传异质性的神经发育障碍性疾病,是全球儿童致残的主要原因之一。随着遗传学研究的进展和对临床表型的深入认识,越来越多综合征型 ID 得以发现^[1]。其中,2014 年首次报道 *P4HTM* 基因(OMIM#614584)变异可能与综合征型 ID 和发育迟缓(developmental delay, DD)有关,随后研究证实可引起肌张力低下-通气不足-智力障碍-自主神经功能障碍-癫痫-眼部异常(hypotonia, hypoventilation, intellectual disability, dysautonomia, epilepsy, and eye abnormalities, HIDEA)综合征(OMIM#618493)^[2-3]。截止目前,全球已报道 31 例病例^[2-9],尚无中国患者报道。本研究对 1 例表现为癫痫、肌张力低下、全面发育迟缓、眼球交替性内斜视患儿进行全外显子测序及 Sanger 位点验证,确诊其为 *P4HTM* 基因复合杂合变异所致 HIDEA 综合征,总结临床表型特点并进行文献复习,旨在提高临床医师对 HIDEA 综合征的认识,为遗传咨询与临床诊治提供经验参考。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患儿,男,1 月 14 天,因“阵发性肢体抖动 3 天”就诊。临床表现为四肢快速上抬抖动一下,不伴双目凝视,无面唇发绀及意识障碍,成簇出现,每串连续 5~10 下,缓解后精神可,每日 5~6 串,无发热、呕吐、腹泻等。个人史:G1P1,足月顺产,出生体重 3.25kg,出生时羊水Ⅲ度粪染,否认窒息抢救史,Apgar 评分 10-10-10 分;就诊时不能抬头,不会追视、追声。出生时曾因“吐沫”诊断为“新生儿肺炎”住院治疗,住院期间因 C 反应蛋白增高完善脑脊液检查无异常,振幅整合脑电图监测结果正常。家族史无特殊。体格检查:无特殊面容,无皮肤色素斑及脱失斑,前囟平软(2cm×2cm),张力不高,

双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,不会追视,交替性内斜视。见图 1A。眼球不规则转动,四肢肌张力低,腱反射正常引出,病理征阴性。辅助检查:血尿便常规、肝肾功、电解质、血糖、乳酸、血氨、同型半胱氨酸、游离脂肪酸、血气、心肌损害标志物未见异常。病原学:TORCH 阴性。心电图:窦性心动过速。视听诱发电位:正常。头颅 MRI:未见异常。视频脑电图:脑电发育延迟,清醒期及睡眠期多灶放电,监测到 1 次局灶起源的阵挛发作。眼科检查发现交替性斜视。

经丙戊酸钠治疗后,患儿癫痫发作控制,但仍存在肌张力低下、眼球交替性内斜视、显著全面发育迟缓等症状。目前患儿 3 岁 2 月,无法独坐及站立,与外界无眼神及语言交流;眼科检查另外发现弱视及散光;多导睡眠监测未见明显通气功能障碍;未发现自主神经功能障碍。

1.2 遗传学分析 为进一步明确病因,在征得家长同意后,送检患儿血尿代谢筛查,结果未见异常。同期采集患儿及其父母外周静脉血各 2mL,委托合作机构赛福基因进行全外显子测序及 Sanger 测序验证。结果显示,患儿 *P4HTM* 基因复合杂合变异(转录本号 NM_177939.3),包括父源 c.300dupG/p.Gly103Argfs*22 移码变异和母源 c.488C>T/p.Ala163Val 错义变异。见图 1B。该双等位变异迄今未见报道,在 ExAC、gnomAD、千人基因组亚洲人群数据库中的发生频率极低或未收录;多个蛋白预测软件预测该变异有害。据 ACMG 指南的评级, p.Gly103Argfs*22 为 PVS1+PM2,疑似致病变异; p.Ala163Val 为 PM2+PM3+PP3,临床意义未明变异^[10]。鉴于 *P4HTM* 基因关联疾病为常染色体隐性遗传,复合杂合变异可以解释患病。结合临床表型和二代测序发现,患儿最终确诊为 *P4HTM* 基因复合杂合变异所致 HIDEA 综合征。本研究已

基金项目: 四川省科技厅课题(2023JDKP0070);成都市医学科研课题(2023013);成都市高水平临床重点专科建设项目(202022)

作者简介: 王燕娟(1982—),女,副主任医师,主要研究方向为儿童遗传性神经肌肉病

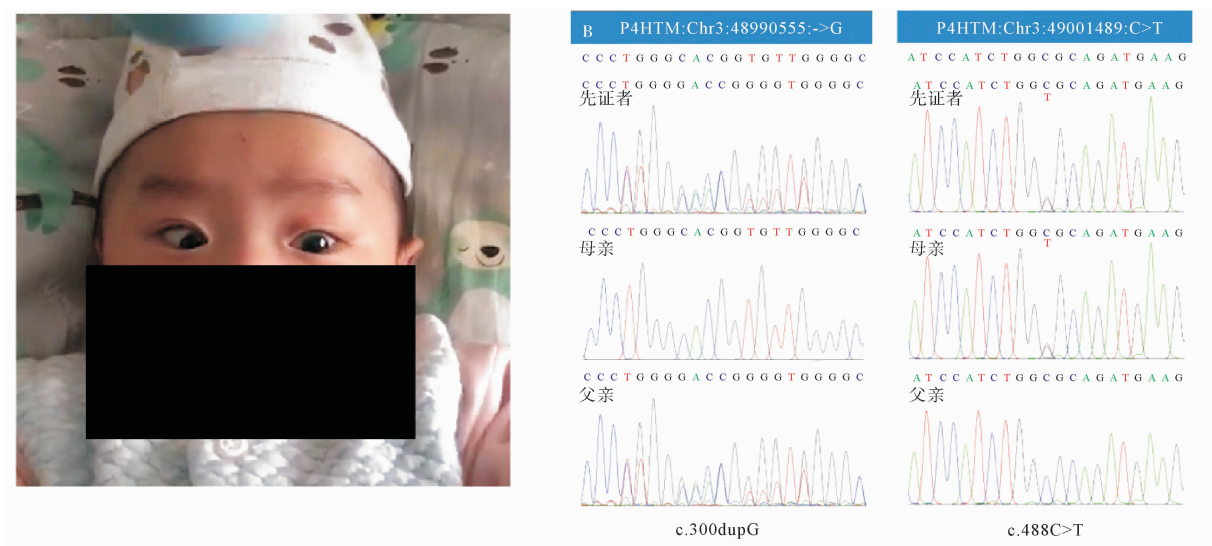
通信作者: 李思秀, Email: henai6183@163.com

经过成都市妇女儿童中心医院伦理文员会审查[2024(61)]。

2 文献复习

以“HIDEA syndrome”或“HIDEA 综合征”和“P4HTM”为关键词，分别在知网、万方、OMIM、PubMed 等国内外数据库进行查阅，检索时间为建库至 2024 年 7 月 31 日。共检索出英文文献 8 篇，

尚无中国患者报道。包括本研究报告病例在内，共 32 例患者涉及 19 个家系^[2-9]，其中男性 20 例，女性 12 例。所有 P4HTM 基因变异相关 HIDEA 综合征的临床资料总结见表 1。19 个家系的 P4HTM 基因变异均为双等位变异，包括 14 种纯合和 4 种复合杂合变异，变异类型涵盖截断、移码、错义以及缺失/插入。



注：A 为双眼球交替性内斜视；B 为患儿 P4HTM 基因复合杂合变异，c. 300dupG 移码变异来源于父亲，c. 488C>T 错义变异来源于母亲。

图 1 P4HTM 基因变异(c. 300dupG/p. Gly103Argfs * 22 和 c. 488C>T/p. Ala163Val)致 HIDEA 综合征患儿典型眼部特征和家系 Sanger 测序图

Fig. 1 Typical ocular features and pedigree Sanger sequencing of the HIDEA syndrome patient with P4HTM gene variants (c. 300dupG/p. Gly103Argfs * 22 and c. 488C>T/p. Ala163Val)

表 1 P4HTM 基因变异致 HIDEA 综合征的临床特征

Tab. 1 Clinical features of HIDEA syndrome caused by P4HTM gene variants

类别	例数(n=32)	检出率(%)	总结
神经发育异常			
ID/DD	32/32	100.0	重度到极重度 ID/DD
癫痫发作	18/32	56.3	最常见发作类型为局灶性发作，对抗癫痫发作药物敏感
不会走路	13/29	44.8	不能独走，独走年龄从 18 个月到 4 岁不等
不会说话	11/27	40.8	不会说话，说话年龄从 1 岁到 4 岁不等
肌张力降低	31/32	96.9	中度至重度肌张力低下
头颅异常	5/21	23.8	3 例脑萎缩，2 例白质异常，1 例两者均有
眼部异常			
斜视	18/26	69.2	交替性斜视
眼睛运动异常	10/27	37.0	眼震，眼球不规则转动、眼球难以固定
其他			散光、弱视、远视、视网膜变浅、皮质盲
通气不良			
中枢性呼吸困难	11/23	47.8	
阻塞性睡眠呼吸暂停	10/22	45.5	
BiPAP 或其他辅助治疗	14/27	51.9	
自主神经功能障碍	7/23	30.4	表现为体温调节异常，包括反复的低体温或高热和出汗减少
肥胖	18/30	60.0	正在或已经肥胖(>P ₉₅)，个别有喂养困难
面部异常	22/25	88.0	非特异性，如帐篷状朱红色上唇和低鼻梁
其他			非特异性，包括足跖外翻、肘关节轻度挛缩、指间关节过度活动
死亡	7/32	21.9	7 例死亡，死亡年龄 7 个月~61 岁，最常死亡原因为呼吸道感染

注：双水平气道正压通气(bilevel positive airway pressure, BiPAP)。

3 讨论

3.1 HIDEA 综合征的临床及遗传特征 HIDEA 综合征是一种常染色体隐性遗传的智力障碍综合征,主要临床表现是 ID、肌张力低下、眼部异常、癫痫、通气不足、自主神经功能障碍等^[4]。由 *P4HTM* 基因双等位变异所致^[2-9]。其中, c.1073G>A/p. Arg296Ser; Val297_Arg358del 变异分别在 3 个家系中被观察到,可能为热点突变。目前男女比例为 5:3,但考虑到该疾病为常染色体隐性遗传模式,男性优势被认为是偶然的。临床表型中, ID/DD、肌张力低下是最突出的临床特征,癫痫和眼部症状同样突出,这些发现与 *P4HTM* 在大脑和眼睛中高表达有关,存在明显的组织特异性^[11]。虽然面部特征不具特异性,但斜视、自主神经异常、肥胖以及通气不足的不寻常关联有助于将 HIDEA 综合征与其他综合征的 ID 和 DD 相鉴别。

3.2 基因型-表型相关性 基因型-表型相关性在 HIDEA 综合征中的鉴定具有挑战性。即使在同一家系内(如 *P4HTM* 基因纯合 c.1073G>A 变异,以及复合杂合 c.482A>C 与 c.286dupC 变异),不同个体的临床表型和严重程度存在显著差异,具体表现为癫痫、语言发育、运动能力等方面的差异,提示该综合征具有明显的表型异质性^[2,6]。此外,尽管与其他家系中的截断变异(如 p. Trp457*)相比^[7],本例患儿双等位变异中的错义变异氨基酸取代形式 p. Ala163Val 被认为应该表现为相对较轻的表型,但该患儿却表现出显著的 DD、运动和语言能力缺失、癫痫等症状,表明目前尚无明确区分错义变异和截断变异的表型模式。这些发现提示,在双等位 *P4HTM* 变异的前提下,可能存在其他影响表型严重程度的遗传因素和环境因素。

3.3 *P4HTM* 基因致 HIDEA 综合征机制探讨 *P4HTM* 基因位于染色体 3p21.31,其编码的蛋白质产物属于跨膜脯氨酰 4-羟化酶(P4H-TM),并参与缺氧诱导因子的氧依赖性调节。该基因在胚胎期广泛表达,尤其是在大脑和眼部,强调了 P4H-TM 对于人大脑与视觉功能发育具有重要作用。虽然 *P4HTM* 基因导致 HIDEA 综合征的确切作用机制尚不明确,但在小鼠中,*P4HTM* 的同源杂合缺失会导致相应蛋白质的不正常折叠,其表型特征与具有双等位 *P4HTM* 变异的 HIDEA 综合征患者重叠,提示该病的致病机制可能与功能缺失相关^[2-3]。*P4H-TM* 作用于缺氧诱导因子 α (hypoxia inducible factor- α , HIF α)蛋白的羟基化,在细胞对缺氧的反

应中起关键作用^[12]。推测内质网中的 HIF α 中断可能导致缺氧条件下的蛋白质平衡失调,进而导致神经元凋亡。此外, Hay 等^[4]观察到 *P4HTM* 变异相关 HIDEA 综合征患者的线粒体功能障碍,认为 HIDEA 综合征可能是一种潜在的原发性线粒体疾病。因此, HIF α 高表达引起的神经元凋亡或线粒体功能障碍可能是 HIDEA 综合征的致病机制。

3.4 HIDEA 综合征治疗 目前尚无针对 HIDEA 综合征的特效治疗方法,治疗需要依靠多学科的综合管理和评估。所有患者均存在不同程度的 ID 或 DD,超过 95% 的病例伴有肌张力低下,因此早期评估并及时进行康复训练至关重要。对合并癫痫者,治疗需根据癫痫发作类型和脑电图结果选择合适抗癫痫药物。对于合并眼部症状者,需早期评估,并在必要时进行斜视和弱视矫正。考虑到呼吸道感染是 HIDEA 综合征患者的主要死亡原因,约 50% 的病例伴有通气障碍,建议定期进行多导睡眠监测,特别在呼吸道感染发生时,评估是否需要接受无创通气支持。此外,还需关注患者是否存在自主神经功能障碍、消化系统异常及关节异常等,必要时给予对症支持治疗。

综上所述, HIDEA 综合征是一组以 ID/DD、肌张力低下、癫痫、眼部异常、通气功能降低、肥胖等为主要特征的综合征。基因型-表型无明确相关性。目前尚无针对病因的特异治疗,以对症治疗为主,管理重点在于预防呼吸道感染和缓解通气不足,以提高患者的生存质量并降低死亡风险。本研究通过对 1 例患儿的临床及基因分析,扩展了 HIDEA 综合征的基因变异谱,为遗传咨询和临床诊治提供经验参考。

参考文献

- [1] Sandal S, Verma IC, Mahay SB, et al. Next-generation sequencing in unexplained intellectual disability[J]. Indian J Pediatr, 2024, 91(7):682-695.
- [2] Rahikkala E, Myllykoski M, Hinttala R, et al. Biallelic loss-of-function *P4HTM* gene variants cause hypotonia, hypoventilation, intellectual disability, dysautonomia, epilepsy, and eye abnormalities (HIDEA syndrome)[J]. Genet Med, 2019, 21(10):2355-2363.
- [3] Kaasinen E, Rahikkala E, Koivunen P, et al. Clinical characterization, genetic mapping and whole-genome sequence analysis of a novel autosomal recessive intellectual disability syndrome[J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(10):543-551.
- [4] Hay E, Wilson LC, Hoskins B, et al. Biallelic *P4HTM* variants associated with HIDEA syndrome and mitochondrial respiratory chain complex I deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(10):1536-1541.

- [5] Järvelä I, Määttä T, Acharya A, et al. Exome sequencing reveals predominantly de novo variants in disorders with intellectual disability (ID) in the founder population of Finland[J]. Hum Genet, 2021, 140(7):1011-1029.
- [6] Maddirevula S, Ben-Omran T, AlMureikhi M, et al. Further delineation of HIDEA syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(12):2999-3006.
- [7] Kraatari-Tiri M, Soikkonen L, Myllykoski M, et al. HIDEA syndrome is caused by biallelic, pathogenic, rare or founder *P4HTM* variants impacting the active site or the overall stability of the *P4HTM* protein[J]. Clin Genet, 2022, 102(5):444-450.
- [8] Harvengt J, Lumaka A, Fasquelle C, et al. HIDEA syndrome: A new case report highlighting similarities with RO-HHAD syndrome[J]. Front Genet, 2023, 14:1137767.
- [9] Lim AM, Tan PL, Visrathan NK, et al. HIDEA syndrome: A rare cause of congenital hypoventilation in a premature infant[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(7):1826-1829.
- [10] 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):405-424.
- [11] Hyvärinen J, Parikka M, Sormunen R, et al. Deficiency of a Transmembrane Prolyl 4-Hydroxylase in the zebrafish leads to basement membrane defects and compromised kidney function[J]. J Biol Chem, 2010, 285(53):42023-42032.
- [12] Koivunen P, Tiainen P, Hyvärinen J, et al. An endoplasmic reticulum Transmembrane Prolyl 4-Hydroxylase is induced by hypoxia and acts on hypoxia-inducible factor α [J]. J Biol Chem, 2007, 282(42):30544-30552.
- 收稿日期:2024-08-03 修回日期:2025-01-24 本文编辑:李少闻

(上接第 1040 页)

- [5] Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases [J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(4):404-409.
- [6] 陈玉兰, 张又祥, 杨秀芳, 等. 全外显子测序技术在危重症新生儿遗传病中的应用价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(12):1261-1266.
- Chen YL, Zhang YX, Yang XF, et al. Application value of whole exon sequencing technology in critically ill neonatal genetic diseases[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12):1261-1266. (in Chinese)
- [7] 乌云塔娜, 王晓华, 侯东霞. 全外显子测序技术在产前诊断中的应用[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(2):214-216.
- Wuyun TN, Wang XH, Hou DX. Application of whole exon sequencing technology in prenatal diagnosis[J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2022, 54(2):214-216. (in Chinese)
- [8] Nisar H, Wajid B, Shahid S, et al. Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(24):2610-2617.
- [9] Dong Z, Wang H, Chen H, et al. Identification of balanced chromosomal rearrangements previously unknown among participants in the 1 000 genomes project: Implications for interpretation of structural variation in genomes and the future of clinical cytogenetics[J]. Genet Med, 2018, 20(7):697-707.
- [10] Schluth-Bolard C, Diguët F, Chatron N, et al. Whole genome paired-end sequencing elucidates functional and phenotypic consequences of balanced chromosomal rearrangement in patients with developmental disorders[J]. J Med Genet, 2019, 56(8):526-535.
- [11] 肖非凡, 卢宇蓝, 吴冰冰, 等. 采用全基因组测序技术快速诊断危重症新生儿的临床实践[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(2):135-139.
- Xiao FF, Lu YL, Wu BB, et al. Clinical practice of rapid diagnosis of critically ill neonates using whole genome sequencing technology[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2023, 25(2):135-139. (in Chinese)
- [12] French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(5):627-636.
- [13] Wang H, Lu Y, Dong X, et al. Optimized trio genome sequencing (OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: Practice in China[J]. Hum Genet, 2020, 139(4):473-482.
- [14] Zhou J, Yang Z, Sun J, et al. Whole genome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: A parallel test with chromosomal microarray plus whole exome sequencing [J]. Genes (Basel), 2021, 12(3):376.
- [15] Bagger FO, Borgwardt L, Jespersen AS, et al. Whole genome sequencing in clinical practice[J]. BMC Med Genomics, 2024, 17(1):39.
- [16] 李牛, 王剑. 精准医学时代遗传性疾病的分子诊断[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(2):136-140.
- Li N, Wang J. Molecular diagnosis of hereditary diseases in the era of Precision Medicine[J]. Theory and Practice of diagnostics, 2018, 17(2):136-140. (in Chinese)
- [17] 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 等. 全基因组测序在遗传病检测中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6):419-423.
- Chinese Medical Doctor Association Branch of Medical Geneticists, Chinese Medical Association Branch of Pediatrics Endocrine Genetics and Metabolism Group, Chinese Medical Doctor Association Adolescent Medicine Professional Committee Clinical Genetics group, et al. Clinical application of whole genome sequencing in genetic disease detection [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(6):419-423.
- 收稿日期:2024-07-13 修回日期:2024-12-19 本文编辑:李少闻