doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2508138

病例报告

*KDM3B*基因变异所致Diets-Jongmans综合征1例

沈珂馨　向艳杰　王琎　任康轶　丁媛

［重庆医科大学附属儿童医院儿童保健科（健康管理部）/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/儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室，重庆　400014］

［**摘要**］患儿，男，5岁3个月，临床表现为智力障碍、孤独症谱系障碍、身材矮小、长耳、耳廓大、鼻尖宽、尖下巴和隐睾，全外显子组测序显示患儿*KDM3B*基因存在c.5147T>C（p.Leu1716Pro）新发可能致病性杂合错义变异，该患儿诊断为Diets-Jongmans综合征。该例报道进一步丰富了Diets-Jongmans综合征的基因变异谱，提示早期进行基因检测有助于发育迟缓或智力障碍、孤独症谱系障碍及身材矮小患儿明确病因。

［中国当代儿科杂志，2026，28（3）：353-357］

［**关键词**］Diets-Jongmans综合征；*KDM3B*基因；智力障碍；孤独症谱系障碍；身材矮小；儿童

A case report of Diets-Jongmans syndrome caused by a *KDM3B* gene variant

SHEN Ke-Xin, XIANG Yan-Jie, WANG Jin, REN Kang-Yi, DING Yuan. Department of Child Health (Health Management Department), Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400014, China (Email: 3241339416@qq.com)

Abstract: A 5-year-3-month-old boy presented with intellectual disability, autism spectrum disorder, short stature, long ears, large auricles, a broad nasal tip, a pointed chin, and cryptorchidism. Whole-exome sequencing revealed a *de novo* likely pathogenic heterozygous missense variant in *KDM3B* (c.5147T>C, p.Leu1716Pro), supporting a diagnosis of Diets-Jongmans syndrome. This case further enriches the mutation spectrum of Diets-Jongmans syndrome and suggests that early genetic testing helps clarify the etiology in children with developmental delay or intellectual disability, autism spectrum disorder, and short stature. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(3): 353-357]**

Key words: Diets-Jongmans syndrome; *KDM3B* gene; Intellectual disability; Autism spectrum disorder; Short stature; Child

患儿，男，5岁3个月，因语言发育落后就诊。患儿自幼生长发育落后于同龄儿，现就读幼儿园中班，词汇量少，仅会说词语，不会说句子，吐词不清；可听懂指令，会用手指物，与同龄人互动少。近半年出现自言自语及可疑手部刻板动作；学习能力差，记忆力差。患儿系第2胎第2产，胎龄38^{+5}周，顺产，出生体重2.45 kg，出生身长不详，否认窒息抢救史，否认神经系统疾病史。父亲身高162 cm，母亲身高161 cm，父母均身体健康；有一哥哥11岁，身体健康。否认矮小、发育迟缓、孤独症谱系障碍等家族史，否认近亲婚配及家族遗传病史。

体格检查：身高101.7 cm（–3 *SD*~–2 *SD*），体重11 kg（<–3 *SD*），体重指数10.6 kg/m^2（<P_1）。神志清楚，叫名字有反应，目光对视可，有用手动作。特殊面容（长耳、耳廓大、鼻尖宽、尖下巴），漏斗胸。心肺腹部体格检查无异常。双侧隐睾，神经系统未见阳性体征。

辅助检查：韦氏智力测验总分<45分，语言48分，操作49分。婴儿–初中学生社会生活能力量表9分。儿童孤独症评定量表35分。脑电图示界限性脑电图。头颅磁共振成像无明显异常。全外显子

［收稿日期］2025-08-22；［接受日期］2026-01-27

［基金项目］儿童心理行为疾病的筛查-预防-诊断-干预服务体系研究（2024YFC2707803）。

［作者简介］沈珂馨，女，硕士研究生。Email：3241339416@qq.com。

组测序显示患儿*KDM3B*基因（NM_016604.4）23号外显子存在杂合错义变异 c.5147T>C（p.Leu1716Pro），Sanger测序示患儿父母此位点基因型为野生型，证明该位点为新发变异，既往未见文献报道，未被HGMD数据库和ClinVar数据库收录。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南[1]，该变异为可能致病性变异（PS2+PM1+PM2_Supporting+PP2+PP3），关联疾病为Diets-Jongmans综合征（Diets-Jongmans syndrome, DIJOS; OMIM: 618846）。

对检测到的*KDM3B*基因变异位点进行蛋白质三级结构预测，结果显示，第5 174位核苷酸由胸腺嘧啶（T）变为胞嘧啶（C），导致第1 716位亮氨酸（Leu）变为脯氨酸（Pro）（图1A~B）。野生型第1 716位亮氨酸与第1 713位半胱氨酸（Cys）、第1 720位苯丙氨酸（Phe）之间各形成1个氢键（图1C），而变异型第1 716位脯氨酸仅与第1 720位苯丙氨酸形成1个氢键，与第1 713位半胱氨酸无氢键相互作用（图1D）。氢键被破坏，降低蛋白质的稳定性。野生型KDM3B蛋白有2个氢键，变异型仅1个氢键，推测可能改变KDM3B蛋白三维空间结构，从而引起KDM3B蛋白功能缺陷。此外，对不同物种的*KDM3B*基因的氨基酸序列进行比对和保守性分析，结果显示，KDM3B蛋白变体区域在不同物种之间高度保守（图2）。

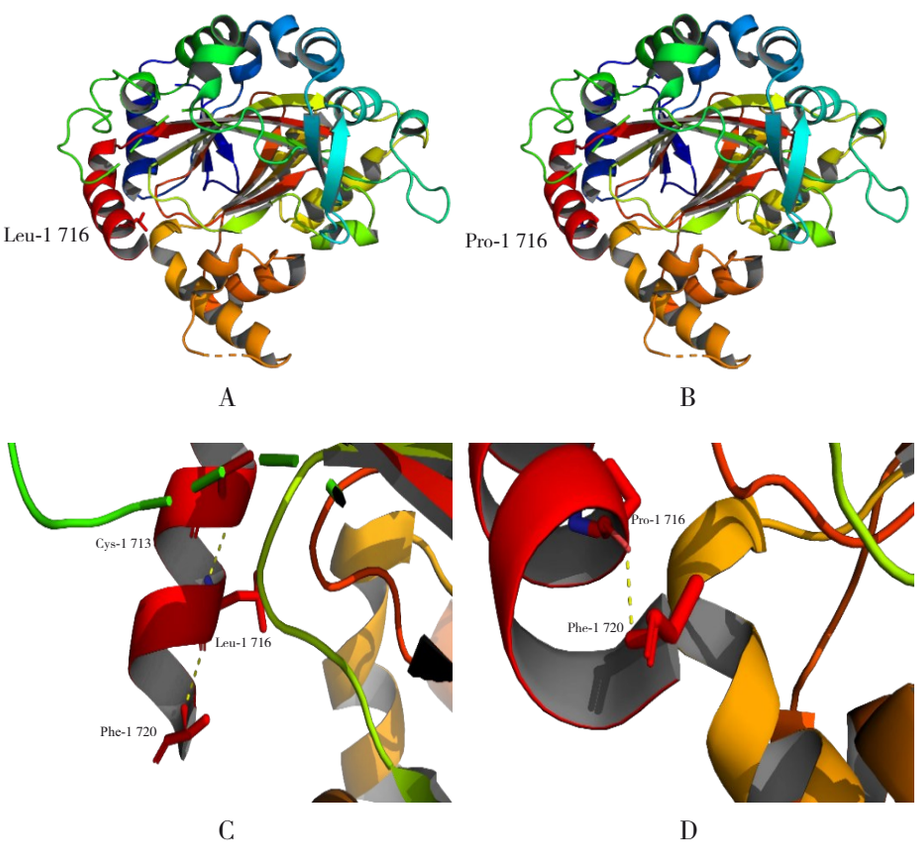


图1　KDM3B蛋白整体与局部蛋白预测图（PyMOL软件）　A示c.5147T>C（p.Leu1716Pro）野生型的整体三维结构。B示c.5147T>C（p.Leu1716Pro）变异后的整体三维结构，即由第1 716位亮氨酸（Leu）变异为脯氨酸（Pro）。C示c.5147T>C（p.Leu1716Pro）变异前的局部三维图，包含2个氢键：第1 716位亮氨酸（Leu）与第1 713位半胱氨酸（Cys）、第1 720位苯丙氨酸（Phe）之间各形成1个氢键。D示c.5147T>C（p.Leu1716Pro）变异后的局部三维图，只包含1个氢键，即第1 716位脯氨酸（Pro）与第1 720位苯丙氨酸（Phe）之间。

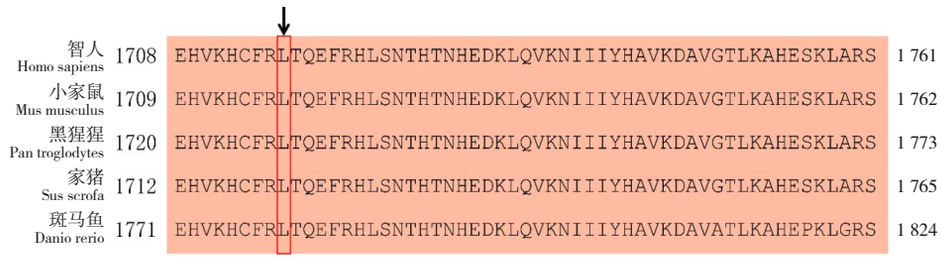


图2　多个物种KDM3B蛋白氨基酸保守性分析示意图　不同物种KDM3B蛋白的第1 716位氨基酸序列高度保守。

讨论：DIJOS是以神经发育障碍为主要特征的常染色体显性遗传病，由Diets等[2]于2019年首次报道，主要临床表现为智力障碍、身材矮小和特征性面部畸形，部分患者还可累及心血管等系统。全球病例报道较少，发病率尚未明确。*KDM3B*基因变异是导致DIJOS的病因。该基因位于染色体5q31上，全长64 kb，含24个外显子。其功能结构域包括锌指结构域、LXXLL序列和Jumonji-C（JmjC）结构域[2]，三者共同参与组蛋白H3K9去甲基化及表观遗传调控[3]。H3K9甲基化是关键的染色质修饰形式，对异染色质的形成和维持、基因表达、细胞分化增殖及血管生成等生物学过程具有重要作用[4]。本研究中*KDM3B*基因c.5147T>C（p.Leu1716Pro）变异位于JmjC结构域（图3）。

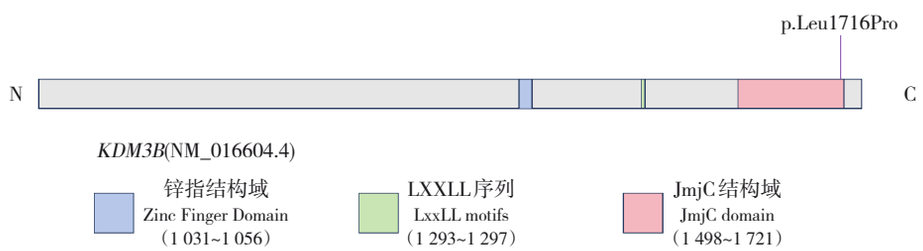


图3　*KDM3B*基因c.5147T>C（p.Leu1716Pro）变异的蛋白结构域位点图

截至2025年9月，全球共报道21例DIJOS患者，其中15例为散发病例，6例为家系病例（源自3个家庭），男性11例，女性10例，中国患者3例[2, 5-7]。21例患者均接受了基因检测，共检测到17个*KDM3B*基因变异，包括13例错义变异，6例无义变异，1例移码变异和1例剪接位点变异。其中变异位点c.277G>T（p.Glu93*）、c.1007A>G（p.Asp336Gly）和c.5191G>A（p.Glu1731Lys）分别来自同一家系[2]。本例患儿c.5147T>C（p.Leu1716Pro）在既往文献中未见报道。临床表型方面，几乎所有患者诊断为智力障碍或发育迟缓（developmental delay, DD），其中19%（4/21）共患孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD），19%（4/21）共患注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder, ADHD）；大多数患者有面部畸形，表现为长耳占48%（10/21）、宽鼻尖占71%（15/21）、鼻小柱下悬占29%（6/21）、嘴宽占62%（13/21）、朱红色薄上唇占67%（14/21）、尖下巴占57%（12/21）；身材矮小占43%（9/21）；48%（10/21）存在喂养困难；骨关节异常（以关节过度活动综合征和脊柱侧弯为主要表现）和先天性畸形（包括脐疝、腹股沟疝、膈疝、隐睾、室间隔缺损和尿道下裂等）也很常见，占比均为33%（7/21）；神经系统并发症（癫痫和肌张力低下）及睡眠障碍各占24%（5/21）；眼部疾病、听力异常及牙齿发育异常发生率均为19%（4/21）；其他表现包括心血管疾病、血液系统恶性肿瘤、行为问题、少精症、小头畸形、先天性甲状腺功能减退等。已报道的3例中国患者主要表现是智力障碍，未见明显的身材矮小和面部畸形[6-7]。

DIJOS的核心特征是神经心理发育障碍，几乎所有患者均存在智力障碍或DD[7]，部分患者共患ASD和ADHD，少数患者出现癫痫等神经系统症状。H3K9甲基化在神经元分化与突触可塑性中扮演着关键角色[8]。*KDM3B*基因通过调控H3K9甲基化参与记忆形成和巩固过程[9]。Kim等[10]研究显示，*KDM3B*基因敲除小鼠在小脑依赖性记忆的巩固方面存在缺陷，提示*KDM3B*基因可能通过调

控H3K9甲基化在神经发育中发挥重要作用。

面部畸形和身材矮小是DIJOS的另外两个核心特征。国内已报道的3例患儿未观察到特征性面容，而本例患儿存在长耳、耳廓大、尖下巴、宽鼻尖的特殊面容，且存在身材矮小特征。适度的H3K9甲基化水平在维持血液循环中胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1, IGF-1）浓度、调节生后体细胞的生长和生殖功能中起重要作用。Liu等[11]研究发现，*KDM3B*基因敲除小鼠表现出生长受限，其肾脏和血液中的胰岛素样生长因子结合蛋白-3表达水平和血液循环中IGF-1的稳定性均降低。低水平的IGF-1可致儿童生长发育落后[12]，因此*KDM3B*基因缺陷通过下调IGF-1表达而影响生长发育，这可能是部分DIJOS患儿出现身材矮小的原因。既往报道中1例患者合并生长激素缺乏症[2]，提示除常规体格测量外，需评估DIJOS患儿的IGF-1水平和生长激素状态，这对明确病因、治疗干预有重要的临床意义。

本文首次发现*KDM3B*基因变异相关的漏斗胸表现。漏斗胸相关发生机制尚不明确，主流的假说包括膈肌回缩、肋软骨过度生长、肋软骨生长障碍及遗传易感性[13]。在漏斗胸的形成过程中，胸骨和肋骨的发育异常可能与成骨分化过程中某些调控因子失调有关[13]。成骨分化是骨骼生长、修复和再生的关键环节，负责维持骨骼的结构完整性和功能[14]。*KDM3B*基因在间充质干细胞的成骨/成牙分化中发挥调控作用，通过激活成骨/成牙相关转录因子表达并提高碱性磷酸酶活性，从而促进成骨/成牙过程[15]。既往报道的DIJOS病例中，有不少伴骨关节和牙齿发育异常的患者，提示*KDM3B*基因可能在骨骼系统发育中具有重要的调控作用，但其具体机制及相关性有待进一步探索验证。

*KDM3B*基因在生殖细胞中也有表达，雌性*KDM3B*基因敲除小鼠的排卵能力及受精率下降[11]。雄性*KDM3B*基因敲除小鼠生育能力低下，精子的数量及活力下降，17-β雌二醇水平降低，但睾丸中H3K9甲基化的整体水平未发生显著变化，提示*KDM3B*基因可能在特定的染色质位点发挥作用[16]。已报道出现少精症的病例，表明*KDM3B*在生殖系统疾病中的潜在作用。本例患儿存在隐睾，隐睾是常见的男性泌尿系统先天性发育缺陷，涉及内分泌、机械及遗传等多种因素[17]。目前*KDM3B*基因与隐睾发生机制研究较少，仍有待进一步探索。

研究还显示，*KDM3B*基因在造血系统中发挥重要作用，如*KDM3B*基因在急性髓性白血病患者中表达水平低，表现出肿瘤抑制作用；而在急性淋巴细胞白血病患者中高表达，具有致癌作用[18-19]。既往报道中已有3例造血系统异常的患者[2, 6]，因此本例患儿需长期随访血液系统疾病发生可能。*KDM3B*基因在肝癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌中均发现有致癌功能[20]。虽然尚未报道DIJOS患者有血液系统外的恶性肿瘤，但考虑到*KDM3B*基因在癌症发展中的调控作用，仍需密切监测肿瘤标志物以警惕肿瘤发生。

目前国内外对DIJOS的报道相对较少，尚无针对性治疗措施及预后研究，其临床管理以对症及康复治疗为主。鉴于*KDM3B*基因变异可能造成的其他损害，需对患儿进行长期随访，早期识别其他系统的异常并及时干预。本研究未对*KDM3B*基因变异与ASD、ADHD、癫痫、身材矮小、漏斗胸及隐睾等表型进行功能学验证，后续研究应聚焦于明确*KDM3B*基因变异在上述表型发生中的具体作用与机制。

综上所述，本文报道了1例*KDM3B*基因c.5147T>C（p.Leu1716Pro）新发错义变异所致的DIJOS，其临床表现符合既往报道的DIJOS病例，且首次描述漏斗胸这一未被报道的临床表现。本文通过对*KDM3B*基因新发变异的分析及致病性预测，进一步丰富了DIJOS的致病变异谱，提高了临床医师对DIJOS的认识。同时也提示临床医生面对DD或智力障碍，合并特殊面容、身材矮小的儿童时，尽早进行基因检测以明确基因–表型关联，为遗传咨询、诊断和治疗选择提供参考。

作者贡献声明：沈珂馨负责病例收集、文章构思与撰写；向艳杰、王琎负责临床资料整理及蛋白质三级结构预测；任康轶负责病例收集；丁媛负责病例筛选、随访及文章修改审核。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Diets IJ, van der Donk R, Baltrunaite K, et al. *De novo* and inherited pathogenic variants in *KDM3B* cause intellectual disability, short stature, and facial dysmorphism[J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(4): 758-766. PMID: 30929739. PMCID: PMC6451728. DOI: 10.1016/J.Ajhg.2019.02.023.

[3] Lai F, Godley LA, Fernald AA, et al. cDNA cloning and genomic structure of three genes localized to human chromosome band 5q31 encoding potential nuclear proteins[J]. Genomics, 2000, 70(1): 123-130. PMID: 11087669. DOI: 10.1006/Geno.2000.6345.

[4] 彭小燕, 叶洲杰, 王心睿. 组蛋白去甲基化酶*KDM3B*结构、功能及其相关疾病研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(3): 364-373. DOI: 10.11844/Cjcb.2023.03.0003.

[5] Tabaku M, Tomori S, Cullufi P, et al. A novel *de novo* pathogenic variant in *KDM3B* gene at the first Albanian case of Diets-Jongmans syndrome: DIJOS[J]. Mol Genet Metab Rep, 2022, 33: 100927. PMID: 36274669. PMCID: PMC9579042. DOI: 10.1016/J.Ymgmr.2022.100927.

[6] Zhao X, Yu T, Tang J, et al. Two patients with *KDM3B* variants and new presentations of Diets-Jongmans syndrome[J]. Neurogenetics, 2023, 24(2): 95-101. PMID: 36757469. DOI: 10.1007/S10048-023-00711-1.

[7] 李国强, 常椿欣, 杲丽, 等. *KDM3B*基因突变导致的1个Diets-Jongmans综合征家系的遗传学分析及产前诊断[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(7): 1413-1415. DOI: 10.13404/J.Cnki.Cjbhh.2024.07.022.

[8] Padeken J, Methot SP, Gasser SM. Establishment of H3K9-methylated heterochromatin and its functions in tissue differentiation and maintenance[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(9): 623-640. PMID: 35562425. PMCID: PMC9099300. DOI: 10.1038/S41580-022-00483-W.

[9] Kim S, Kaang BK. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(1): e281. PMID: 28082740. PMCID: PMC5291841. DOI: 10.1038/emm.2016.140.

[10] Kim YG, Bak MS, Kim A, et al. *Kdm3b* haploinsufficiency impairs the consolidation of cerebellum-dependent motor memory in mice[J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 106. PMID: 34217333. PMCID: PMC8254933. DOI: 10.1186/s13041-021-00815-5.

[11] Liu Z, Chen X, Zhou S, et al. The histone H3K9 demethylase Kdm3b is required for somatic growth and female reproductive function[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5): 494-507. PMID: 25892958. PMCID: PMC4400382. DOI: 10.7150/ijbs.11849.

[12] 张穗洪, 蔡卓宏, 高展奎, 等. IGF-1与GH、IGFBP-3在矮小症诊断中的价值及相关性分析[J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(1): 151-153.

[13] Janssen N, Coorens NA, Franssen AJPM, et al. Pectus excavatum and carinatum: a narrative review of epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, and classification[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(2): 1687-1701. PMID: 38505013. PMCID: PMC10944748. DOI: 10.21037/jtd-23-957.

[14] Khotib J, Marhaeny HD, Miatmoko A, et al. Differentiation of osteoblasts: the links between essential transcription factors[J]. J Biomol Struct Dyn, 2023, 41(19): 10257-10276. PMID: 36420663.DOI: 10.1080/07391102.2022.2148749.

[15] Zhang C, Han X, Liang Y, et al. The histone demethylase KDM3B promotes osteo-/odontogenic differentiation, cell proliferation, and migration potential of stem cells from the apical papilla[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 8881021. PMID: 33082788. PMCID: PMC7563049. DOI: 10.1155/2020/8881021.

[16] Liu Z, Oyola MG, Zhou S, et al. Knockout of the histone demethylase Kdm3b decreases spermatogenesis and impairs male sexual behaviors[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(12): 1447-1457. PMID: 26681924. PMCID: PMC4672002. DOI: 10.7150/ijbs.13795.

[17] 胡曦尹, 白晓燕, 丁宏伟, 等. 17-β雌二醇诱导隐睾对新生小鼠生殖系统的影响[J]. 毒理学杂志, 2016, 30(4): 270-273. DOI: 10.16421/J.Cnki.1002-3127.2016.04.005.

[18] Kim JY, Kim KB, Eom GH, et al. KDM3B is the H3K9 demethylase involved in transcriptional activation of *lmo2* in leukemia[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(14): 2917-2933. PMID: 22615488. PMCID: PMC3416203. DOI: 10.1128/MCB.00133-12.

[19] Xu X, Nagel S, Quentmeier H, et al. KDM3B shows tumor-suppressive activity and transcriptionally regulates HOXA1 through retinoic acid response elements in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(1): 204-213. PMID: 28540746. DOI: 10.1080/10428194.2017.1324156.

[20] Yoo J, Kim GW, Jeon YH, et al. Epigenetic roles of KDM3B and KDM3C in tumorigenesis and their therapeutic implications[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(6): 451. PMID: 38926399. PMCID: PMC11208531. DOI: 10.1038/s41419-024-06850-z.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）