

儿童 Bainbridge-Ropers 综合征 1 例



易正浩¹, 华玲玲², 郑晓琴², 刘子睿¹, 郝雯颖^{2,*}

¹ 宁波大学医学部, 浙江宁波 315211

² 宁波大学附属妇女儿童医院儿科, 浙江宁波 315012

摘要: Bainbridge-Ropers 综合征 (Bainbridge-Ropers syndrome, BRPS) 是额外性梳样蛋白 3 (additional sex combs-like 3, ASXL3) 基因功能缺失变异诱发的罕见常染色体显性遗传多系统发育疾病, 全球病例报道较少, 婴儿期临床表现缺乏特异性, 极易发生漏诊、误诊。本文报道 1 例儿童 BRPS 的临床诊疗过程, 并结合基因检测结果、病理特征分析探讨该病的临床特征、诊断要点及诊疗策略。男性患儿, 5 月 8 天, 因“喂养困难 5 月, 加重 3 天”而收治入院。自新生儿期即存在吃奶停顿、频繁呛咳, 奶量摄入长期不足, 体格检查示体重增长缓慢、生长发育落后于同龄儿; 完善相关检查后, 可排除感染、消化道解剖畸形、牛奶蛋白过敏及常见代谢缺陷类疾病, 经全外显子组高通量测序检测发现患儿 ASXL3 基因 c.3380_3381insT (p.R1128Pfs*22) 杂合变异, 结合其临床表型及影像表现符合 BRPS 诊断标准。目前患儿于家中鼻饲喂养中, 但喂养过程中患儿呕吐、反流仍较明显, 反应欠佳。本研究通过分析该病例的临床特征与基因检测结果, 结合相关文献系统回顾, 旨在提高临床医师对该疾病的认知水平及早期诊断能力, 推动疑似发育迟缓伴顽固性喂养困难患儿尽早开展基因检测, 实现该疾病的早期识别与长期规范化对症干预。

关键词: Bainbridge-Ropers 综合征; 儿童; ASXL3 基因; 基因诊断; 发育迟缓

DOI: [10.57237/j.wjcm.2026.02.002](https://doi.org/10.57237/j.wjcm.2026.02.002)

A Case of Bainbridge-Ropers Syndrome in a Child

Yi Zhenghao¹, Hua Lingling², Zheng Xiaoqin², Liu Zirui¹, Hao Wenying^{2,*}

¹Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China

²Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315012, China

Abstract: Bainbridge-Ropers syndrome (BRPS) is a rare autosomal dominant multisystem developmental disorder caused by loss-of-function variants in the additional sex combs-like 3 (ASXL3) gene. With few cases reported worldwide, its clinical manifestations during infancy lack specificity, rendering it highly susceptible to missed diagnosis and misdiagnosis. This paper reports the clinical diagnosis and treatment process of a child with BRPS. Through integration of genetic testing results, pathological characteristics analysis, and a literature review, this article discusses explore the clinical features, diagnostic key points, and management strategies of this disease. The patient is a 5-month-and-8-day-old male infant, admitted with the chief complaint of "feeding difficulty for 5 months, aggravated in the past 3 days." He presented with pauses during feeding and frequent choking since the neonatal period, accompanied by chronically inadequate milk intake. Physical examination revealed slow weight gain and developmental delay compared with age-matched peers. After completing relevant examinations, infectious diseases, anatomical gastrointestinal malformations,

基金项目: 宁波市公益科技计划项目 (No. 2023S097).

*通信作者: 郝雯颖, dudu89@163.com

收稿日期: 2026-06-22; 接受日期: 2026-07-21; 在线出版日期: 2026-08-05

<http://www.wjclinmed.com>

cow's milk protein allergy and common metabolic disorders were excluded. Whole-exome high-throughput sequencing identified a heterozygous variant c.3380_3381insT (p.R1128Pfs*22) in the additional sex combs-like 3 (ASXL3) gene. Combined with the clinical phenotype and imaging manifestations, the findings met the diagnostic criteria for BRPS. Currently, the infant is receiving nasogastric tube feeding at home, but vomiting and reflux remain significant during feeding, with poor responsiveness. By analyzing the clinical characteristics and genetic test results of this case along with a systematic literature review, this study aims to enhance clinicians' understanding of the disease and improve early diagnostic ability, facilitate timely genetic testing in children suspected of developmental delay with intractable feeding difficulties, and support early recognition of BRPS as well as long-term standardized symptomatic intervention.

Keywords: Bainbridge-Ropers Syndrome; Children; ASXL3 Gene; Genetic Diagnosis; Developmental Delay

1 引言

Bainbridge-Ropers 综合征 (Bainbridge-Ropers syndrome, BRPS) 是一种由额外性梳样蛋白 3 (additional sex combs-like 3, ASXL3) 基因变异引起的罕见的多系统疾病, 其临床特征包括神经发育迟缓、学习困难、行为问题、肌张力低下、进食困难及特征性面部表型等[2]。该病最早由 Bainbridge 等人通过全外显子测序在 4 名无亲缘关系的发育落后合并面部畸形的患儿中发现[3]。目前全球范围内报道的病例数有限, 该病好发于儿童, 临床表现缺乏特异性, 需基因检测协诊, 易出现漏诊或误诊。本文报道 1 例经宁波大学附属妇女儿童医院确诊的儿童 BRPS 病例, 并结合国内外相关文献进行系统性分析, 为临床诊疗提供参考。

2 病历资料

男性患儿 5 月 8 天, 因“喂养困难 5 月, 加重 3 天”于 2026 年 1 月 4 日就诊于宁波大学附属妇女儿童医院。现病史: 患儿 5 月前 (出生后) 即出现喂养困难, 表现为吃奶停顿, 奶量尚可, 每餐约 30~40 分钟吃完, 中途停顿 2~3 次, 伴吃奶呛咳, 伴少动少哭, 无发热, 无腹泻, 无血便等不适, 伴体重增长缓慢, 1 月龄时体重 3.5kg, 3 月龄时体重 6.0kg, 4~5 月龄时奶量 400ml~500ml/日。期间于消化内科门诊就诊, 查幽门 B 超: 未见明显异常; 头颅 MRI: 脑外间隙增宽, 两侧乳突气化欠佳; 心脏 B 超: 未见明显异常, 未予特殊处理。3 天前无明显诱因下出现喂养困难加重, 每餐 20~30ml 奶, 返流明显, 每日量约 200ml, 少哭少动, 无发热, 无咳嗽, 无鼻涕, 无抽搐, 尿量明显减少, 大便每天 2 次, 量中, 黄色稀便, 无粘液及血丝, 少量奶瓣, 为求进一步诊治, 就诊我院门诊, 门诊拟“奶量下降原

因待查”收住入院。发病以来神志清, 精神欠佳, 食欲差, 睡眠较好, 体重增长缓慢, 大便正常, 小便如上述。个人史: G2P2, 足月顺产, 出生体重 3.45kg, 生后母乳喂养至 1 月, 后改为人工喂养至今。现抬头仍不稳, 诸项生长发育落后正常同龄儿。家族史: 有 1 同父异母姐姐, 9 岁, 有 1 同母异父姐姐 3 岁, 均体健, 否认二系三代中有家族性及遗传性疾病。既往史无异常。

体格检查: 生命体征平稳, 体重 5.75kg, 身高 62cm, 体重小于同月龄同性别 P3 百分位, 身高等于同月龄同性别 P3 百分位, 体重指数 15.0kg/m², 头围 40cm, 神志清, 精神反应尚可, 呼吸平稳, 三凹征阴性, 躯干及面部见散在皮疹, 压之褪色, 眼窝稍凹陷, 未见眼距宽、睑裂下斜、鼻梁塌陷, 口唇不干, 皮肤弹性差, 面色前红润, 皮下脂肪菲薄, 颈软, 浅表淋巴结未触及, 结膜无充血, 双眼无分泌物, 咽无充血, 肺部、心脏听诊未见异常, 腹软, 肝脾未及肿大, 肠鸣音正常, 四肢活动可, 肌力、肌张力正常, 四肢末端温, 毛细血管再充盈时间 < 2 秒。

辅助检查: 血常规检查、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 测定、前降钙素 (procalcitonin, PCT) 测定、心肌酶谱测定 (血清肌酸激酶同工酶、血清肌钙蛋白 I、B 型钠尿肽)、甲状腺功能检查、血浆氨测定、血气分析、血培养及鉴定均未见明显异常。血生化检查: 钾: 4.7mmol/L、钠: 141mmol/L、氯: 109mmol/L; 血串联质谱检查: 短链酰基肉碱相关比值升高, 提示可能存在遗传代谢病。上消化道造影: 上消化道未见明显异常; 心电图: 窦性心动过速 (哭)、T 波变化 (II、III、aVF、V5); 肝脾 B 超: 肝脏、脾脏、双肾目前未见明显异常。

3 治疗及转归

诊疗经过：初步诊断为喂养困难、重度营养不良伴消瘦及发育落后，入院后监测患儿生命体征，因临床不排除牛奶蛋白过敏可能，予人工喂养氨基酸奶粉，同时联合脂肪乳、葡萄糖、氨基酸等静脉营养支持以提供所需热量，临床观察 3 天，发现患儿自主进食功能低下，奶量摄入不足，吞咽功能欠佳，遂调整为鼻饲喂养氨基酸奶粉，予 100ml/次，每 3 小时进食 1 次，满足患儿全部营养需求。后转诊至上级医院进一步检查，经全外显子组测序分析：检出受检者 ASXL3 基因 c.3380_3381insT (p.R1128Pfs*22) 杂合变异，提示与

BRPS 相关的可能。受检者父亲和母亲均未检出 ASXL3 基因 c.3380_3381insT (p.R1128Pfs*22) 变异，提示本次受检者检出 ASXL3 基因变异为“新发的”可能。后患儿返家予鼻饲喂养，期间规律更换鼻饲管，喂养过程中患儿呕吐、反流仍较明显，反应欠佳。

基因检测：经患儿父母知情同意后，采集患儿及其父亲和母亲外周血一同检测 (trio 模式)，通过提取基因组 DNA，利用序列捕获技术将核基因组外显子区域 DNA 及线粒体 DNA 捕获并富集后进行高通量测序，测序结果经生物信息学分析和遗传学解读。

检测结果：

表 1 常规分析结果 (主要分析核基因 SNV&InDel)

基因	染色体位置	转录本编号	外显子/内含子	核苷酸改变	氨基酸改变	杂合 / 纯合	相关疾病	遗传方式	变异分类	变异来源
ASXL3	chr18:313231_92_31323193	NM_03063 2.3	Exon12	c.3380_3381 insT	p.R1128Pfs*22	杂合	Bainbridge-Ropers 综合征	AD	致病的	新发

注：参考基因版本为 GRCh37/hg19。 **相关疾病：源于 OMIM 数据库。 **杂合/纯合：杂合、纯合、半合子。 **遗传方式：AD 为常染色体显性遗传、AR 为常染色体隐性遗传，XL 为 X 连锁遗传、XLD 为 X 连锁显性遗传、XLR 为 X 连锁隐性遗传、DR 为双基因隐性遗传、DD 为双基因显性遗传、SMu 为体细胞变异、. 为尚待明确、{} 表示易感。 **变异分类：致病的、可能致病的、临床意义未明的、可能良性的、良性的。 **变异来源：父源、母源、新发、未知、体细胞变异。

4 讨论

BRPS 是一种新型罕见遗传疾病，BRPS 的临床表现具有高度异质性，但核心特征相对明确。Trujillano 等 [4] 分析 22 例 ASXL3 功能丧失变异所致 BRPS 病例，其主要临床特征包括：①神经系统：核心表现：重度精神运动发育迟缓、全面性发育落后、智力障碍 (轻-重度，以中重度为主)；语言表现：语言功能障碍 (部分受限、基本无语言或完全缺失)、理解能力差；运动表现：肌张力低下、抬头/翻身/独坐/独走延迟、平衡性欠佳；其他：癫痫发作、自闭症谱系障碍、行为异常 (攻击性、烦躁、手部拍打、过度通气)、睡眠障碍。②消化系统：喂养相关：婴儿期喂养困难、吞咽障碍、吃奶停顿/呛咳、奶量摄入不足；并发症：胃食管反流病、便秘、营养不良 (皮下脂肪菲薄、体重增长缓慢)。③面部及五官：前额突出、拱形眉、睑裂下斜、眼距宽、低位耳、鼻梁塌陷/鼻小柱突出、小鼻翼、高腭弓、下唇外翻。④生长发育：身材矮小、出生后生长迟缓 (体重、身高、头围百分位偏低)；⑤泌尿系统：肾积水、肾小管扩张、肾钙化、膀胱输尿管反流、慢性尿路感染。其致病基因为 18 号染色体 q12.1 上额外的性状梳 ASXL3

[5]。额外性梳样蛋白 (additional sex combs-like, ASXL) 基因所编码的蛋白质可参与表观遗传调控及转录调控过程，ASXL3 属于 ASXL 家族的一员，ASXL3 蛋白是多梳家族相关蛋白，ASXL3 相关性疾病属于染色质修饰异常疾病，故而与胚胎发育进程存在密切关联 [6, 7]。基于功能性成纤维细胞的相关研究显示，截断型 ASXL3 变异会造成组蛋白 H2A 的去泛素化功能出现缺陷，在此基础上进一步干扰转录调控与染色质重塑环节 [8, 9]。上述分子机制均与机体发育及细胞增殖相关的生物学过程存在联系，这也提示该类基因变异可能在非典型神经发育障碍的病理生理进程中发挥着重要作用。

BRPS 的诊断需要结合临床表型、家族史及基因检测结果综合判断。对于婴儿期出现不明原因喂养困难、肌张力减退、生长发育迟缓的患儿，应考虑到遗传性神经发育障碍性疾病的可能，及时进行基因检测以明确诊断 [1]。全外显子组测序是目前诊断 BRPS 的重要手段，可有效检出 ASXL3 基因的致病性变异，尤其是新发变异 [10]。

本例患儿以喂养困难、奶量进行性下降、返流、体重增长缓慢为主要表现，伴运动发育落后，体格检查可见皮下脂肪菲薄、皮肤弹性差，未见特殊面容，发育评

估抬头不稳,故入院后完善检查血常规、PCT、TORCH、血培养、13项病毒检测、胸片等排除感染性疾病;幽门B超、上消化道造影排除肠道畸形;氨基酸喂养回避牛奶蛋白排除牛奶蛋白过敏,头颅MRI、血氨、串联质谱等检查,有一定阳性表现,但未能明确病因,且患儿入院后观察喂养困难可能存在吞咽问题,不排除吞咽功能不佳,可能与发育相关,故考虑与基因筛查。患儿消化系统及发育相关临床表现与BRPS的核心临床特征相符[11]。虽未表现出典型的特征性面部表型,但BRPS的面部特征为非特异性表型,在婴儿早期可能不明显,随年龄增长而逐渐显现,需长期随访观察[12,13]。此外,患儿头颅MRI提示脑外间隙增宽,可能与神经系统发育迟缓相关,符合BRPS的影像学表现特点[14]。本例患儿检出的c.3380_3381insT变异为移码变异,预测可导致多肽链合成提前终止,使ASXL3蛋白功能丧失,进而引发疾病相关表型,这与Kuechler等[15]报道的致病变异特征相似,Kuechler等分析了15例ASXL3功能丧失变异(均为新发)引起的Bainbridge-Ropers综合征,临床特征为严重的肌张力减退伴婴儿期喂养困难、明显的运动迟缓、严重的语言障碍、智力障碍和特征性颅面表型(长脸、拱形眉毛、睑裂下斜、鼻小柱突出、鼻翼小、高而狭窄的上颌和相对较少的面部表情)。

本例ASXL3基因c.3380_3381insT(p.R1128Pfs*22)变异为移码变异,预测可导致多肽链合成提前终止(NM030632.3转录本编码2248个氨基酸)。经检索,GnomAD数据库未见相关记录,不支持为多态性位点;DECIPHER数据库显示ASXL3基因的pLI值为1.0,pHaplo值为0.97,ClinGen数据库记录为单倍剂量敏感基因(HI:3),且注释“单等位基因-基因产物缺失与ASXL3相关的Bainbridge-Ropers综合征相关”。此外,ClinVar、LOVD和HGMD数据库均未见相关收录。当前ClinVar数据库共收录了该基因146个移码变异型,其中132个注释为“致病的”和(或)“可能致病的”,进一步支持该基因移码变异的致病性。

5 结论

综上所述,本例患儿通过全外显子组测序检测确诊为ASXL3基因新发致病变异所致的Bainbridge-Ropers综合征,临床以喂养困难、生长发育迟缓为主要表现。BRPS作为一种罕见的神经发育障碍性疾病,早期诊断依赖基因检测,由于目前该病所报道的病例数量较少,对该病的认识尚处于探索阶段,暂无根治方法,

临床治疗以对症支持、康复训练为主,旨在改善患儿的营养状况、促进生长发育、提高生活质量,但预后均达不到期望效果。临床医师应提高对该病的认知,对疑似病例及时开展基因检测,以实现早期诊断、早期干预,改善患儿预后。鉴于此,未来应开展多中心、大样本量研究,结合全外显子组测序等技术,进一步明确该病的基因型-表型关系,探索更有效的治疗方法。

参考文献

- [1] 杨慧,刘霞,王琪.儿童神经发育障碍性疾病临床检查与遗传因素分析[J].脑与神经疾病杂志,2025,33(06):341-345.
- [2] SCHIRWANI S, WOODS E, KOOLEN D A, et al. Familial Bainbridge-Ropers syndrome: Report of familial ASXL3 inheritance and a milder phenotype [J]. Am J Med Genet A, 2023, 191(1): 29-36.
- [3] DINWIDDIE D L, SODEN S E, SAUNDERS C J, et al. De novo frameshift mutation in ASXL3 in a patient with global developmental delay, microcephaly, and craniofacial anomalies [J]. BMC Med Genomics, 2013, 6: 32.
- [4] TRUJILLANO L, VALENZUELA I, COSTA-ROGER M, et al. Comprehensive Clinical and Genetic Characterization of a Spanish Cohort of 22 Patients With Bainbridge-Ropers Syndrome [J]. Clin Genet, 2025, 107(6): 646-662.
- [5] IKEKWERE J C, OSUAGWU F C, LEPLATTE D, et al. Comorbid Psychiatric Aspects of Bainbridge-Ropers Syndrome [J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2021, 23(3): 20m02783.
- [6] SCHIRWANI S, ALBABA S, CARERE D A, et al. Expanding the phenotype of ASXL3-related syndrome: A comprehensive description of 45 unpublished individuals with inherited and de novo pathogenic variants in ASXL3 [J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(11): 3446-3458.
- [7] WOODS E, HOLMES N, DENOMMÉPICHON A S, et al. An International ASXL3 Natural History Study: Deep Phenotypic Analyses Including Detailed Reports of a Milder Phenotype, Novel Associations, and Clinical Recommendations [J]. Am J Med Genet A, 2025, 197(11): e64157.
- [8] LOH C H, VEENSTRA G J C. The Role of Polycomb Proteins in Cell Lineage Commitment and Embryonic Development [J]. Epigenomes, 2022, 6(3): 23.
- [9] OSS-RONEN L, SARUSI T, COHEN I. Histone Mono-Ubiquitination in Transcriptional Regulation and Its Mark on Life: Emerging Roles in Tissue Development and Disease [J]. Cells, 2022, 11(15): 2404.

- [10] ZHAO B, DING F, HOU F, et al. Paternal mosaicism in ASXL3-related bainbridge-ropers syndrome: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis [J]. *Front Pediatr*, 2025, 13: 1655021.
- [11] DAI B, YUAN Y, SHEN Y, et al. A novel ASXL3 gene variant in a Chinese Boy causing Bainbridge [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 1409.
- [12] CUDDAPAH V A, DUBBS H A, ADANG L, et al. Understanding the phenotypic spectrum of ASXL-related disease: Ten cases and a review of the literature [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(6): 1700-1711.
- [13] AYOUB M C, ANDERSON J T, RUSSELL B E, et al. Examining the neurodevelopmental and motor phenotypes of Bohring-Opitz syndrome (ASXL1) and Bainbridge-Ropers syndrome (ASXL3) [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1244176.
- [14] YANG L, GUO B, ZHU W, et al. Bainbridge-ropers syndrome caused by loss-of-function variants in ASXL3: Clinical abnormalities, medical imaging features, and gene variation in infancy of case report [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 287.
- [15] KUECHLER A, CZESCHIK J C, GRAF E, et al. Bainbridge-Ropers syndrome caused by loss-of-function variants in ASXL3: a recognizable condition [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(2): 183-191.