

· 罕见病研究 · 短篇

Rubinstein-Taybi综合征一例报告

耿 健 孙爱梅*

遵义医投康复医院儿童康复科 (贵州 遵义 563100)

【摘要】目的 探讨Rubinstein-Taybi综合征的临床症状、遗传特点及诊疗策略。方法 对2020年3月郑州大学第五附属医院儿童康复科收治的1例临床表现符合Rubinstein-Taybi综合征诊断的患儿，分析其临床特征，同时采用二代测序技术进行CREBBP基因分析，并进行全面康复治疗。结果 患儿存在身材矮小，小头畸形，发际线低，眼距宽，睑下垂，高眉弓，拇指和第一脚趾短而宽，且伴有智力低下及语言发育落后等症状；在患儿的16号染色体CREBBP基因上存在一个杂合突变位点c.4268dupC(插入突变)，该突变在父母双方均未检出，考虑为Denovo突变；且系统康复治疗疗效一般。结论 Rubinstein-Taybi综合征主要临床表现为智力低下、生长发育不足、特殊面容及宽大拇指足趾等；CREBBP基因上的c.4268dupC为引起该综合征的突变位点；康复治疗策略有待进一步研究。

【关键词】Rubinstein-Taybi综合征；CREBBP基因；宽拇指(趾)；康复

【中图分类号】R493

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.06.003

Rubinstein-Taybi Syndrome: A Case Report

GENG Jian, SUN Ai-mei*.

Department of Children's Rehabilitation Division, Zunyi Yitou Rehabilitation Hospital, Zunyi 563100, Guizhou Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical symptoms, genetic characteristics, and diagnostic strategy of Rubinstein-Taybi syndrome(RSTS). **Methods** To analyze the clinical features of a child with Rubinstein-Taybi Syndrome who was admitted to the children's Rehabilitation Department of Zhengzhou University in March 2020, at the same time, the CREBBP gene was analyzed by second-generation sequencing technique, and the patients were treated with comprehensive rehabilitation therapy. **Results** The children had short stature, microcephaly, low hairline, wide-set eyes, drooping eyelids, high eyebrow arch, short and wide thumbs, and first toes, and accompanied by mental retardation and language development. A heterozygous mutation in the child's chromosome 16 CREBBP gene, C. 4268DUPC (insertion mutation), was not detected in either parent and considered a Denovo Mutation, and systematic rehabilitation therapy was not effective. **Conclusion** The main clinical manifestations of Rubinstein-Taybi syndrome were mental retardation, growth deficiency, special facial features, and big toe and so on, c.4268-dupC in the CREBBP gene is the mutation site causing the syndrome; the strategy of rehabilitation therapy needs to be further studied.

Keywords: Rubinstein-Taybi Syndrome; CREBBP Genes; Width of the Thumb (Toe); Rehabilitation

Rubinstein-Taybi综合征(Rubinstein-Taybi syndrome, RSTS)是一种罕见的常染色体显性遗传病，其在人群中的发病率为1:100000~1:125000^[1]，在智力发育迟缓患者中为1:500^[2]。患儿的主要临床表现为特殊面容、发育迟缓、智力低下及宽大拇指、足趾等。由于RSTS的临床表现存在异质性，且尚未形成全面而统一的临床标准，大部分的RSTS病例都需要借助基因检测以明确诊断^[3]。截至目前，已经明确约50%~70%由CREBBP基因突变引起，为RSTS-1，10%由EP300基因突变所致，为RSTS-2，20%~40%尚未明确致病基因^[4]。

本研究通过对1例疑似Rubinstein-Taybi综合征患儿的临床表现进行分析，并运用全外显子捕获测序进行基因检测，同时参考HGMD pro及ACMG分级，最终在CREBBP基因外显子区发现一处杂合突变点：c.4268dupC，且证实其为该病的发病原因，用Sanger测序法验证患儿和父母。分析患儿的基因型，并评估康复治疗效果。

1 病历资料

【第一作者】耿 健，男，主治医师，主要研究方向：儿童重症早期康复干预。E-mail: gengjian1991@126.com

【通讯作者】孙爱梅，女，主任医师，主要研究方向：儿童脑损伤疾病的超早期诊治。E-mail: 407838952@qq.com

患儿，女，3岁10月，以“至今3岁10月认知差，发音少”为主诉入院。

患儿系G3P3，孕7月无明显诱因见红，未治疗，因胎膜早破于孕38+4周剖宫产娩出。生后哭声弱，Apgar评分不详，出生体重3.4kg。生后即发现其小头，头发、眉毛浓密而黑，发际线低。自幼生长发育缓慢，5月竖头稳，9月会叫“妈妈”，10月会坐，1岁8月会走。生后3月诊断为脑神经损伤，先天性心脏病(卵圆孔未闭)。父母均体检，无家族遗传病史。

体格检查：体格矮小(身高80cm，体重10.2kg)，头围46cm，特殊面容(图1A)，发际线低，腮弓突起，弓形眉，睑下垂，鼻梁宽，小下颌。双手拇指及第1脚趾宽而扁(图1B，1C)，双手通贯掌(图1D)。心肺腹及神经系统查体未见异常。

专科检查：反应迟，可眼神对视，发音少，仅能发出“爸爸、妈妈、哥哥”的重叠音，发音不清，认知差，能分清口鼻，不会数数，不能认识颜色，可认识家中成员，对父母有依恋感，能听懂生活中的简单指令，大小便知道表示，

大运动落后,行走缓慢,不会蹦跳,不会独自上下楼梯。腱反射正常。

辅助检查:血、尿、粪常规及甲状腺功能均正常,脑干听觉、视觉诱发电位均无异常,0~6岁儿童神经心理发育检查报告示:智龄18.6月,发育商40.4。

诊断:精神发育迟缓(中度)。为进一步明确诊断,患儿父母申请基因测序并签署知情同意书。抽取患儿、患儿哥哥及其父母外周静脉血2~3mL,送敏路思北京医学检验所行基因测序。捕获外显子、建库[安捷伦科技(中国)有限公司SureSelectHuman All Exon试剂盒],采用Illumina测序平台

对全基因组编码区外显子进行高通量测序。通过数据质量控制、变异频率和变异类别的筛选以及与疾病的关系,候选变异经Sanger测序验证,锁定可能的致病突变。

检测结果:该样本在Rubinstein-Taybi综合征相关基因CREBBP外显子区发现一处杂合突变点:c.4268dupC(插入突变),导致氨基酸改变p.Pro1424fs(移码突变)。HGMD pro数据库未见报道。同时参考ACMG基因突变解读指南,该位点为移码突变(PVS1)、新发突变(PS2)、无人群携带率(PM2)。ACMG分级:致病。家系验证结果显示该突变在父母双方均未检出,考虑为De novo突变(图2)。

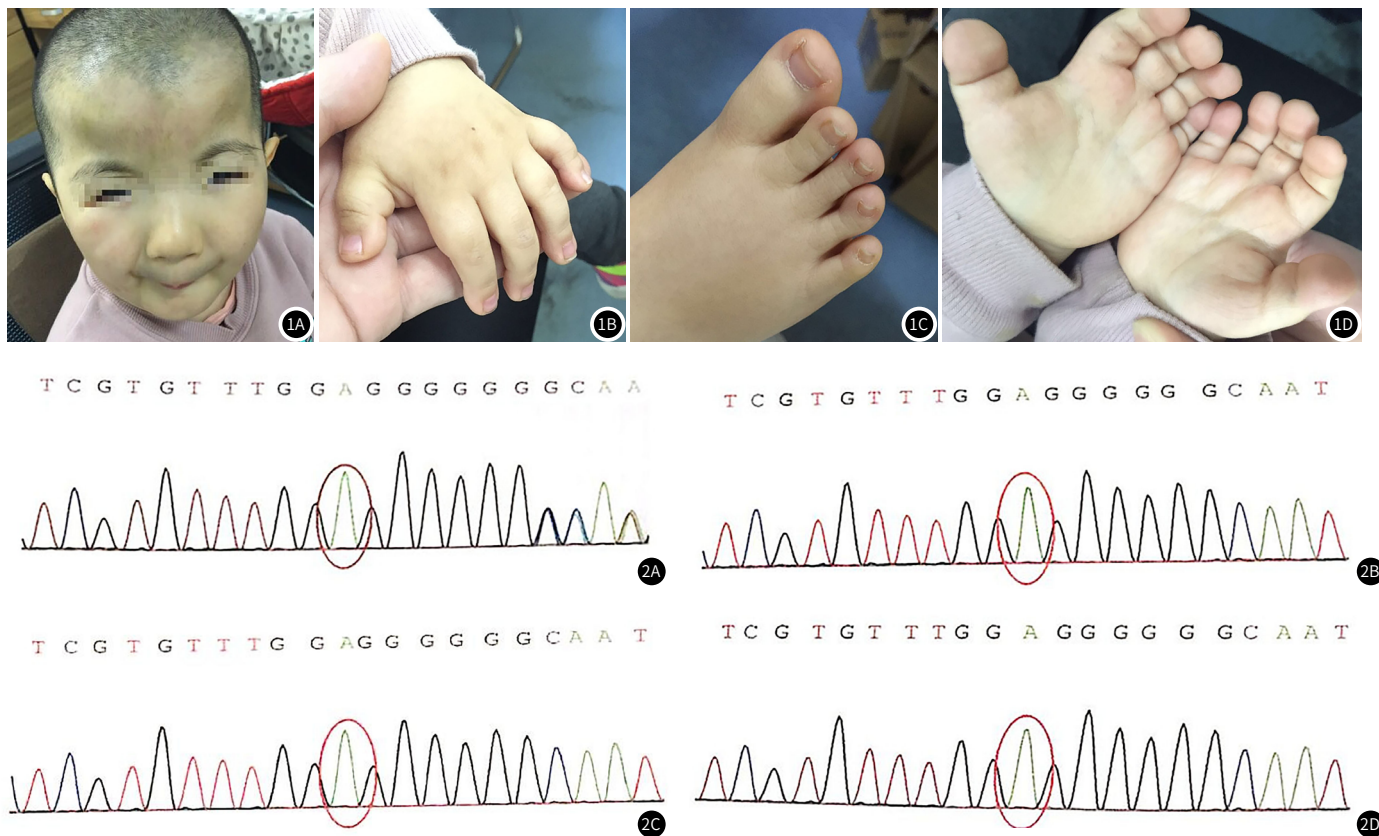


图1 患儿的临床特征。图1A: 颅面特征; 图1B: 拇指粗大; 图1C: 下肢拇趾宽大; 图1D: 双手通贯掌、宽大畸形。图2 基因测序结果。图2A: 患儿CREBBP基因c.4268dupC杂合突变(圆圈所示); 图2B、2C、2D分别为父亲、母亲和患儿哥哥CREBBP基因测序结果, 均无变异(圆圈所示)。

2 讨论

RSTS是一种罕见的先天性疾病,继1963年被首次报道至2017年,国外已报道1000多例,国内报道10余例^[5]。截止目前,该综合征的临床诊断标准与治疗尚没有统一的指南参考。2015年Milani等^[1]总结了其发生率较高(>90%)的临床表现有:特殊面容、智力落后、宽拇指(趾)、小头畸形、言语发育落后。本病例患儿具有典型的特殊面容、粗大拇指(趾),同时伴有智力落后,临床表现与RSTS吻合,但由于该病临床异质性较强,最终需结合基因检测明确诊断。

据文献报道,约60%RSTS由CREBBP基因突变所致,为RSTS-1;10%由EP300基因突变所致,为RSTS-2,30%尚未找到致病基因^[6]。本例患儿CREBBP外显子区新发杂合突

变点:c.4268dupC,类属RSTS-1。目前,不同的基因型与RSTS临床特征严重程度的关系尚无统一认识,但有学者^[7]提出体内体细胞嵌合的存在所导致的轻微表型,可能与特定基因具有密切相关性。本研究认为,仍需要大量的研究来识别基因突变类型与表型的内在关系,但RSTS中同一基因的突变率、相同突变种类的突变大小,与该病临床表现严重程度的相关性是一个可观的突破点。

综上,Rubinstein-Taybi综合征主要临床表现为智力低下、生长发育不足、特殊面容及宽大拇指或足趾等。目前发现与该病相关的基因有两个:CREBBP基因与EP300基因。且这两个基因具有很强的同源性,编码组蛋白乙酰转移酶,是参与

(下转第10页)

(上接第7页)

许多信号通路的转录共激活因子^[8]。本研究对1例具有特殊面容且合并智力落后的患儿进行基因测序,最终得到明确诊断,并巩固了临床医师对RSTS的认识。RSTS临床上较为罕见,未来仍需大量的研究来不断完善该病的致病基因谱,以规范诊疗。

参考文献

[1] Milani D, Manzoni F M, Pezzani L, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical features, genetic basis, diagnosis, and management [J]. Ital J Pediatr, 2015, 41: 4.
[2] Papathemeli D, Schulzendorff N, Kohlhase J, et al. Pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome [J]. JDDG, 2015, 13 (3): 240-242.

[3] 罗敏娜, 曹宗富, 王琳, 等. CREBBP基因突变所致Rubinstein-Taybi综合征1例 [J]. 生殖医学杂志2017, 26 (6): 552-556.
[4] Menke L A, van Belzen M J, Alders M, et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype [J]. Am J Med Genet A, 2016, 170 (10): 2681-2693.
[5] 俞莎, 吴冰冰, 周文浩, 等. Rubinstein-Taybi综合征1例报告并文献复习 [J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12 (3): 233-235.
[6] Hennekam R C. Rubinstein-Taybi syndrome [J]. Eur J HumGenet, 2006, 14 (9): 981-985.
[7] 程衍杨, 刘奥杰, 魏丽, 等. Rubinstein-Taybi综合征临床特点及基因诊断 [J]. 临床儿科杂志2018; 36 (3): 207-209.
[8] 刘需需, 郭毅, 廖林燕, 等. Rubinstein-Taybi综合征1例报告并文献复习 [J]. 中国儿童保健杂志2019, 27 (8): 924-926.

(收稿日期: 2020-09-11)