

· 短篇论著 ·

SPEN基因变异致Radio-Tartaglia综合征一例报告并文献复习

华 玉¹ 陈先睿² 黄建琪^{2,*}

1.福建厦门市康复医院儿童康复科 (福建 厦门 310000)

2.福建厦门大学附属第一医院儿科 厦门大学医学院儿童医学研究所 (福建 厦门 361003)

【摘要】目的 分析Radio-Tartaglia 综合征(OMIM#619312)的临床表现及遗传学特征。**方法** 回顾分析1 例确诊为Radio-Tartaglia综合征患儿(OMIM#619312)的临床和分子遗传学检测资料。并以 “Radio-Tartaglia syndrome” 或 “Radio-Tartaglia综合征” 或 “SPEN gene” 或 “ SPEN 基因”为关键词在PUBMED、万方数据库、维普检索平台进行文献复习。**结果** 患儿, 男, 4岁, 主要表现为全面发育迟缓, 语言延迟。头围较小, 窄额头, 高低眉, 睑裂倾斜, 高弓腭。全外显子基因测序显示患儿SPEN基因(Chr1: 15932638)新发(De novo)可解释患者表型的致病性变异NM_015001.3:exon11: c.6398T>A (p.Leu2133*), 结合临床表现和基因检测结果, 确诊为 Radio-Tartaglia综合征。检索到相关文献16篇, SPEN变异88例, 涉及错位变异、缺失变异、重复变异和插入变异。**结论** 本研究发现了Radio-Tartaglia综合征的新的SPEN 基因变异点c.6398T>A (p.Leu2133*)。临床诊疗中, 全身发育迟缓伴有智力障碍、言语迟缓和各种行为异常伴颅面部畸形的情况, 可考虑此病, 应建议家属早日进行基因检测以明确诊断, 以便及时进行多学科综合干预, 以促进患儿全面发育。

【关键词】 Radio-Tartaglia 综合征; SPEN基因; 颅面部畸形; 全面发育迟缓; 语言延迟; 综合康复训练;

【中图分类号】 R339.31

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.004

Radio-Tartaglia Syndrome Caused by SPEN Gene Mutation: A Case Report and Literature Review

HUA Yu¹, CHEN Xian-rui¹, HUANG Jian-qi^{2,*}.

1.Department of Pediatric Rehabilitation, Xiamen Rehabilitation Hospital, Xiamen 36100, Fujian Province, China

2.Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China Institute of Pediatrics, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical features and genetic variation of patients with Radio-Tartaglia syndrome. **Methods** The clinical and molecular genetic data of a child diagnosed with Radio-Tartaglia syndrome were retrospectively reviewed. Clinical data of other 34 patients diagnosed with Radio-Tartaglia syndrome were also reviewed. **Results:** The patient was a 4-year-old boy with global developmental delay, speech delay and craniofacial dysmorphism: a narrow forehead, high-arched palate, slanting eyes. Genetic tests of the patient and his parents were conducted for further diagnosis, the result suggested a pathological mutation (De novo) in SPEN gene: NM_015001.3: exon11: c.6398T>A (p.Leu2133*). Thus, a Radio-Tartaglia syndrome diagnosis was concluded. **Conclusion** Radio-Tartaglia syndrome is a rare neurodevelopmental disorder caused by de novo truncating mutation in SPEN gene, characterized by global developmental delay with impaired intellectual development, speech delay, variable behavioral abnormalities, autistic features, CHD and craniofacial dysmorphism. Brain imaging may show nonspecific defects; rare patients have seizures or pyramidal signs. No cure has been found by now, which calls for attention of the clinicians and researches. Follow-ups are needed for the prodagnosis and timely interventions for the patients. We have discovered a new pathogenic variance in SPEN gene, c.6398T>A (p.Leu2133*) leading to Radio-Tartaglia syndrome in this study.

Keywords: Radio-Tartaglia Syndrome; SPEN; Characteristic Facial Feature; Global Developmental Delay; Speech Delay; Behavioral Abnormalities

Radio-Tartaglia综合征(OMIM#619312)是由SPEN 基因杂合变异导致的一种非常罕见的神经发育障碍, 以全身发育迟缓伴有智力障碍、言语迟缓和各种行为异常为主要特征, 可见颅面部畸形、孤独症表现、先天性心脏病、癫痫、锥体束征异常等表现。由Radio等人^[1]在2021年首次报道, 自报道以来全球共确诊34例, 分布在欧美地区, 目前国内尚无文献报道。本文就1例Radio-Tartaglia综合征患儿的临床表现、分子遗传学检测资料和相关文献进行一个回顾性分析。同时, 对34例Radio-Tartaglia综合征患儿的临床表现和分子遗传信息进行了分析总结, 对其鉴别诊断和临床诊疗和康复介入进行了讨论。

1 临床资料

患儿, 男, 4岁3个月, 因语言和语言发育及运动发育落后到儿童保健科门诊就诊。就诊时会喊爸爸、妈妈, 能说5个字的句子, 能理解简单指令。系G 1 P 1孕39周顺产, 出生体质量3.7 kg, 身长51 cm, 头围40 cm。出生时无缺血缺氧窒息史, 无病理性黄疸史。生后大运动发育较同龄儿童落后, 8个月竖头, 1岁始能独坐, 1岁8个月独走, 至今4岁3个月步态欠稳, 易摔跤。家长诉听力、视力无异常。父母否认近亲结婚, 否认家族遗传病

史。体格检查: 体重15.1 kg(<1 SD), 身高96.5 cm(<2SD), 头围56.9 cm(<2SD), 前囟已闭合, 头围较小, 窄额头, 高低眉, 睑裂倾斜, 高弓腭。心肺腹未见异常; 四肢肌力正常, 生理反射存在, 病理反射未引出。2019年12月30日颅脑MRI 平扫未见异常; 2020年08月18日0~6岁小儿神经心理检查报告显示智商: 17.4月; 发育商: 60。2022年07月30日视频脑电图未见异常。为明确病因, 获得患儿及其监护人知情同意后, 于2022年07月25日采集了患儿及其父母各2ml静脉血, 进行了家系全外显子组基因测序。该基因检测对2万多个人类基因进行高通量测序分析, 采用IDT xGen Exome Research Panel进行捕获建库, 双末端(Paired-End)测序策略。以Raw data>10G, 平均测序深度>100X, 20X覆盖度>95%为质控标准。一次性检测所有蛋白质编码基因的变异情况, 检测变异形式包括点变异(SNV)、小片段插入缺失(InDel)、拷贝数变异(CNV)。2022年8月22日基因检测报告显示: SPEN杂合变异, 染色体位置Chr1: 15932638, 基因变异信息: NM_015001.3: exon11: c.6398T>A (p.Leu2133*)。该基因关联疾病为常染色体显性遗传, 患者该位点为杂合, 为新发变异, 合子类型可以解释患者患病。该变异在ExAC、gnomAD、千人基因组亚洲人群数据库中无收录。根据《ACMG遗传变异分类标准与指南》, 该变异符合“致病性变异”。

【第一作者】华 玉, 女, 主治医师, 主要研究方向: 儿童康复。E-mail: chloehuahahaha@icloud.com

【通讯作者】黄建琪, 女, 主任医师, 主要研究方向: 小儿保健。E-mail: huangjiaqi2000@126.com

一代验证结果:

NCBI参考序列 Strand: +

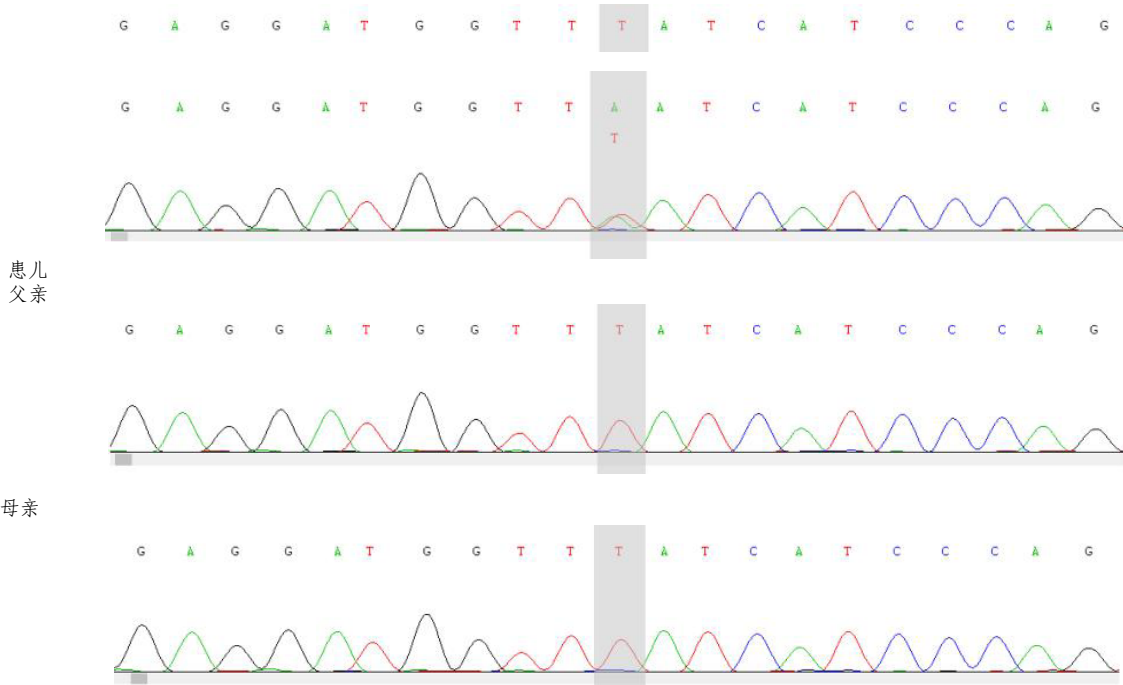


图1 患儿现在在康复科门诊进行言语和语言康复治疗及PT治疗, 定期随访。

2 讨论

以“Radio-Tartaglia syndrome”或“Radio-Tartaglia综合征”或“SPEN gene”或“SPEN 基因”为关键词在PUBMED、万方数据库、维普检索平台, 对从2012年1月至2022年10月的相关文献进行检索, 筛选条件为Radio-Tartaglia syndrome相关临床表现和SPEN基因变异相关信息。筛选了16篇符合条件的文献^[2-17], 共34名Radio-Tartaglia 综合征患者, 可见88例SPEN基因变异。均为外文文献。

本文分析的34例Radio-Tartaglia 综合征患者来自Radio等人^[1]在2021年发表的文献, 该34名患者含17名男性, 17名女性, 年龄涵盖婴儿到24岁6个月。均有不同程度的全面发育落后伴智力障碍、行为和/或精神异常、孤独症特征及轻度运动功能障碍、颅面畸形等。具体情况包括: 全面发育落后伴智力障碍(33)、行为和/或精神异常(22)、行为异常、冲动/自伤行为及ADHD(22)、孤独症特征(18)、肌张力低下(22)、口部肌肉力量减弱(12)、喂养或吞咽障碍(8)、步态不稳(14)、中枢神经系统异常(14)、异常锥体束征(6)、癫痫(3)、先天性心脏病(14), 包括二尖瓣反流、动脉导管未闭、室间隔缺损等; 胃肠道症状(13)。其中, 22名患者进行了颅脑影像学检查, 14名患者可见异常, 包括: 脑室周围白质缺损、多小脑回、脊髓栓系、胼胝体薄等。其可见的颅面部畸形包括: 小头畸形、前发际线高、宽前额、前额突出、双颞部狭窄、拱形细长眉毛、眉毛稀疏、连眉、内眦距过宽、倾斜的脸裂、内眦赘皮、鼻尖突出、鼻梁凹陷/宽鼻梁、高弓腭、窄腭弓、长人中、薄上唇、尖下巴、发育不良的耳朵等。另外, 骨骼异常亦可见, 包括: 短指(5)、脚趾畸形(4)、脊柱侧弯或脊柱侧凸(5)。此外, 3名患者可见听力减退。9名患者可见血管异常。6名患者可见皮肤干燥。4名患者可见性早熟。

值得注意的是, 在临床表现上, 男性患者和女性患者可见一定的差异, 女性患儿可见BMI增高或肥胖。BMI增高和肥胖的倾向在4岁后随着年龄增长而明显升高。

34名患者均为SPEN基因变异, 全部经全外显子组测序发现并经Sanger测序确定。其中, 可见32种变异, 包括错义变异(12)、重复变异(8)和缺失变异(12)。其中, 大部分为新发变异(28/34)。变异广泛分布于SPEN基因编码区, 基因型和表型不见明显相关性。

SPEN基因(NM_015001.3)位于人体1号染色体, 编码一种被认为与染色质重塑有关的蛋白质, 包含15个外显子, 编码3664个氨基酸。从文献检索中, 我们共发现了88例SPEN基因变异情况^[2-17], 基因改变87种, 包含错位变异、缺失变异、重复变异、插入变异。以新发突变为多。据文献, SPEN基因变异跟多种疾病的发生有关, 包括: 神经发育障碍(72/88)、孤独症谱系障碍(27/88)、先天性心脏病(17/88)、智力残疾(36/88)、乳腺癌(1/88)、肺癌(1/88)。

本例患儿的神经发育障碍和颅面部特征与Radio等所述Radio-Tartaglia 综合征临床表现重合, 尽管其面部特征乍一看并不如Radio et al 所展示的那么显著, 其高低眉, 脸裂倾斜, 高弓腭仍清晰可见, 结合其基因检测报告, 诊断为Radio-Tartaglia 综合征。在临床诊疗中, 对于全面发育迟缓伴智力障碍和言语功能障碍, 并可见宽前额、前额突出、双颞部狭窄、拱形细长眉毛、连眉、内眦距过宽、倾斜的脸裂、内眦赘皮、鼻尖突出、鼻梁凹陷、宽鼻梁、高弓腭、长人中、薄上唇、发育不良的耳朵等颅面部畸形的患儿, 临床医生应考虑Radio-Tartaglia 综合征, 并建议患者行基因检测以确认诊断。同时, Radio-Tartaglia 综合征应注意与染色体1p36删减综合征(OMIM#607872, #619343))进行鉴别诊断。染色体1p36删减综合征在1997年由是Shapira^[18]等人首次披露, 是人类最常见的常染色体末端删减综合征, 每5000例新生儿中可见1例。其临床表现可见发育障碍伴智力障碍、行为异常、孤独症表现、肌张力低下、癫痫、脑部异常、先天性心脏病、心肌病、听力减退、视力障碍、唇腭裂、小头畸形, 身材矮小等。两者均可见发育障碍伴智力障碍、言语发育迟缓、行为异常、孤独症表现及颅面部发育异常等临床表现。相比Radio-Tartaglia 综合征, 1P36删减综合征更常见小头畸形、身材矮小和先天性心脏病等情况。两者需经过基因检测进行鉴别。

发育迟缓、异常行为、孤独症表现、先天性心脏病和头面部畸形等情况, 会在不同程度上影响患儿的身心健康及社会参与度。据Radio等人报道, 34名患者中1名患者后来患上了精神分裂症, 而有些患者则能够进入校园参与学习。及早进行基因检测有利于早日明确诊断, 及时为患儿制定系统化和个体化的诊疗方案。对于患儿的神经发育障碍, 应及早进行评估并介入多学科综合康复训练, 以改善患儿的功能障碍。

(下转第11页)

1 讨论

胰腺炎性肌纤维母细胞瘤(Inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)是一种罕见的间充质肿瘤,多数表现为良性,但具有恶性分化潜能,IMT可发生在身体的任何部位,最常见于肺、肝和胃肠道,也曾在胰腺中报道过,但相对罕见^[2]。文献表明,男性更容易患胰腺炎性肌纤维母细胞瘤,而且主要发生在颈部^[3]。胰腺IMT的症状是非特异性的,该患者也不例外,仅表现为腹痛。不同部位的IMT也可引起相应的症状,如胰头梗阻性黄疸;胰腺尾部脾脏破裂^[4-5]。

胰腺炎性肌纤维母细胞瘤在影像学上也是不典型的,在这种情况下,它最初被认为是一种实性假乳头状肿瘤。胰腺炎性肌纤维母细胞瘤的最终诊断需要进一步的检查。胰腺炎性肌纤维母细胞瘤的CT通常显示低密度病变,增强后,表现为不均匀的延迟增强^[6]。胰腺炎性肌纤维母细胞瘤的MRI通常在T1WI上表现为异质性低信号,在T2WI上则表现为等信号、轻度高信号和高信号。增强MRI显示不均匀强化。然而,也有病例报告显示T1WI和T2WI均为低信号^[7]。

本例的特点是患者在常规随访中发现双肺肿块,病理穿刺后证实为炎性肌纤维母细胞瘤。炎性肌纤维母细胞瘤最常见于肺部,但本例肺部病变为转移灶。尽管患者的双肺都有炎性肌纤维母细胞瘤病灶,但他们没有症状,是在常规复查期间发现,这与文献报道一致^[8]。同样,肺部病例的影像学特征也不明确^[9]。

该患者在随访过程中出现双侧肿块,联想到先前的胰腺肿瘤,考虑双肺的病灶为胰腺炎性肌纤维母细胞瘤转移并不困难,而最终的病理活检证实肺部病变确实是炎性肌纤维母细胞瘤。以

前的文献中从未报道过这种转移性病变。我们希望通过本病例报告,临床医生将更好地了解炎性肌纤维母细胞瘤。

参考文献

- [1] Inamdar Arati A, Pulanthanathu Rajiv. Malignant transformation of inflammatory myofibroblastic tumor of urinary bladder: A rare case scenario[J]. *Bladder (San Franc)*, 2019, 6(2): e39.
- [2] 曾杰. 15例炎性肌纤维母细胞瘤影像分析[D]. 广西医科大学, 2017.
- [3] Zhi-tao Chen, Yao-xiang Lin, Meng-xia Li, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreatic neck: A case report and review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(22): 6418-6427.
- [4] Schütte Kerstin, Kandulski Arne, Kuester Doerthe, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreatic head: an unusual cause of recurrent acute pancreatitis - case presentation of a palliative approach after failed resection and review of the literature[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2010, 4(3): 443-451.
- [5] Hassan KS, Cohen HJ, Hassan FK, et al. Unusual case of pancreatic inflammatory myofibroblastic tumor associated with spontaneous splenic rupture[J]. *World J Emerg Surg* 2010, 5: 28.
- [6] Yamamoto Hiroshi, Watanabe Kazuo, Nagata Matsuo, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of the pancreas[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002, 9(1): 116-119.
- [7] Zhe Liu, Guichen Li, Anjiang Gou, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in the pancreatic neck: a rare case report and literature review[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(5): 1832-1839.
- [8] Yang Fan, Zhang Wenxia, Han Cheng et al. A case of pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor treated with bronchoscopic therapy plus lobectomy[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1): 144.
- [9] Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, et al. Pulmonary inflammatory pseudotumor: radiologic features[J]. *Radiology*, 1998, 206(2): 511-518.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第9页)

罕见病是发病率很低的一大类少见疾病,其中很多疾病为慢性、严重的遗传病,常常危及生命,多数为基因缺陷导致,缺乏有效的治疗方法^[19]。关于Radio-Tartaglia综合征的治疗方法的研究,目前有限,以对症治疗为主,可及早对患儿的发育障碍程度进行康复评价以制定相应的综合康复计划。由于其病例比较罕见,国内尚无相关报道,关于其临床表现和预后的信息仍有待补充,对现有病例的随访对于其预后尤为重要。鉴于Radio-Tartaglia综合征患者可存在行为和精神异常,临床医生应叮嘱家长对患儿的行为和精神状态多加关注,以便及时介入心理疏导和行为管理。同时,不排除癫痫发作和先心病的可能性。对于女性患儿,应考虑到性早熟和肥胖倾向,对患儿体重和性成熟情况予以关注。此外,临床上也需要鉴别全面性发育迟缓(global developmental delay, GDD)为康复干预方式选择、预测康复干预结局提供了重要的线索^[20]。

本例研究发现了Radio-Tartaglia综合征的新的SPEN基因变异点c.6398T>A (p.Leu2133*),明确了疾病诊断,给后期随访指引了方向。

参考文献

- [1] Radio FC, Pang K, Ciolfi A, et al. SPEN haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder overlapping proximal 1p36 deletion syndrome with an epismutation of X chromosomes in females[J]. *Am J Hum Genet*, 2021 Mar 4; 108(3): 502-516.
- [2] Wang T, Hoekzema K, Vecchio D, et al. Large-scale targeted sequencing identifies risk genes for neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Commun*, 2020 Oct 1; 11(1): 4932.
- [3] Edwards JJ, Rouillard AD, Fernandez NF, et al. Systems Analysis Implicates WAVE2 Complex in the Pathogenesis of Developmental Left-Sided Obstructive Heart Defects[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020 Apr 8; 5(4): 376-386.
- [4] Husson T, Lecoquierre F, Cassinari K, et al. Rare genetic susceptibility variants assessment in autism spectrum disorder: detection rate and practical use[J]. *Transl Psychiatry*, 2020 Feb 24; 10(1): 77.
- [5] Turner TN, Wilfert AB, Bakken TE, et al. Sex-Based Analysis of De Novo Variants in Neurodevelopmental Disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2019 Dec 5; 105(6): 1274-1285.
- [6] Monies D, Abouelhoda M, Assoum M, et al. Exome Sequencing in a Highly Consanguineous

- Population[J]. *Am J Hum Genet*, 2019 Jun 6; 104(6): 1182-1201.
- [7] Liu X, Yagi H, Saeed S, et al. The complex genetics of hypoplastic left heart syndrome[J]. *Nat Genet*, 2017 Jul; 49(7): 1152-1159.
- [8] Yuen RK, Merico D, Cao H, et al. Genome-wide characteristics of de novo mutations in autism[J]. *NPJ Genom Med*, 2016 Aug 3; 1: 160271-1602710.
- [9] Lu C, Xie M, Wendl MC, et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types[J]. *Nat Commun*, 2015 Dec 22; 6: 10086.
- [10] Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder[J]. *Nature*, 2014 Nov 13; 515(7526): 216-221.
- [11] Renieri A, Mencarelli MA, Cetta F, et al. Oligogenic germline mutations identified in early non-smokers lung adenocarcinoma patients[J]. *Lung Cancer*, 2014 Aug; 85(2): 168-174.
- [12] Kang S.-H., Scheffer, et al. Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: a possible new syndrome[J]. *Clin. Genet*, 72: 329-338.
- [13] Rogers RC, Abidi FE. Coffin-Lowry Syndrome. 2002 Jul 16 [updated 2018 Feb 1]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. PMID: 20301520.
- [14] Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, et al. A new case of proximal monosomy 1p36, extending the phenotype[J]. *Am. J. Med. Genet, Part A*, 2008, 146A(15): 2018-2022.
- [15] Shimada S., Shimajima K., Okamoto N., et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications[J]. *Brain Dev*, 37: 515-526, 2015. [PubMed: 25172301]
- [16] Zaveri H. P., Beck T. F., et al. Identification of critical regions and candidate genes for cardiovascular malformations and cardiomyopathy associated with deletions of chromosome 1p36[J]. *PLoS One* 9: e85600, 2014. [PubMed: 24454898, images]
- [17] Esslinger U, Garnier S, Korniat A, et al. Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples[J]. *Nat Genet*, 2017 Apr; 49(4): 504-510.
- [18] Shapira S. K., McCaskill C., Northrup H., et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome[J]. *Am. J. Hum. Genet*, 61: 642-650,
- [19] 李玉欢, 李伟. 罕见病的基因治疗研究进展[J]. *罕少疾病杂志*, 2023, 30(3): 109-112.
- [20] 马德有, 毛玉红, 关牧娟. 全面性发育迟缓儿童头颅MRI特征探讨[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(9): 10-12.

(收稿日期: 2023-02-25)

(校对编辑: 姚丽娜)