

· 短篇 · 罕见病研究 ·

伴大头畸形的Coffin-Siris综合征3型患儿SMARCB1基因变异分析

吴若豪 梁立阳 许盈盈 李晓娟 孟 哲*

中山大学孙逸仙纪念医院儿童医学中心(广东 广州 510120)

【关键词】 SMARCB1基因; 新发变异; 错义变异; Coffin-Siris综合征3型; 大头畸形

【中图分类号】 R725.8

【文献标识码】 D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.8.006

Analysis of SMARCB1 Gene Mutation in A Child with Coffin-Siris Syndrome Type-3 and Macrocephaly

WU Ruo-hao, LIANG Li-yang, XU Ying-ying, LI Xiao-juan, MENG Zhe*.

Children's Medical Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Keywords: SMARCB1 Gene; De Novo Mutation; Missense Mutation; Coffin-Siris Syndrome Type-3; Macrocephaly

Coffin-Siris综合征(coffin-siris syndrome, CSS)(OMIM#135900)是一组以神经发育障碍及多器官发育畸形为主要特征的罕见综合征。最早由Coffin及Siris于1970年首次报道。迄今为止已明确有12个基因出现变异与该组综合征发病相关。CSS可累及人体任何器官及系统,其中最常见受累系统为神经系统及骨骼系统,因此一般来说各亚型CSS患者均具有不同程度的全面发育迟缓/智力障碍、指(趾)畸形、粗糙特殊面容、小头畸形、生长迟缓及矮小症^[1]。3型CSS(coffin-siris syndrome type-3, CSS-3)(OMIM#614608)是该组综合征中相对罕见,但临床表型最为严重且临床异质性极高的亚型,可导致严重脑结构畸形,其中脑室脉络丛增生合并梗阻性脑积水为CSS-3所特有的神经系统畸形表型^[2]。国内外已报道的CSS-3病例均存在不同程度的小头畸形、生长迟缓及矮小症等生长迟缓表型,至今尚无存在大头畸形表型的CSS-3病例报道。本研究拟报道1例通过家系全外显子测序检查(trio-whole exome sequencing, trio-WES)确诊的CSS-3伴大头畸形表型的女性患儿,对其存在的大头畸形表型及检出的SMARCB1基因变异进行相关性分析。报道并分析该患儿的表型及基因型,有助于提高国内外临床医师对CSS-3的认识,扩充该罕见综合征的表型谱,加深对其基因型-表型相关性的认识,减少漏诊、误诊的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 女,1岁9月龄,因“全面发育迟缓伴大头畸形1年余”就诊。患儿系G1P1,父母表型均正常,否认家族近亲婚配,母孕早期行产科B超发现“胎儿脑室后脚稍扩张”,行羊水穿刺查胎儿染色体核型及染色体微阵列均未见明显异常。患儿生后即表现为全身肌力偏低,口唇发绀、喂养困难,予吸

氧后有所好转,同时行头颅彩超发现“双侧侧脑室增厚”,进一步行头颅CT示:双侧大脑半球发育欠佳,脑外间隙增宽;双侧脑室脉络膜增厚,当时未予处理。患儿自幼精神运动发育水平较同龄儿明显落后,至今仍不会坐。家属在患儿1岁时发现其头围增长过快,且身材比例不协调。现患儿1岁9月龄,查体示:大头畸形[头围:50cm(>2SD)],身材比例欠协调[身长:91.5cm(≈2SD);头身比≈1/4],全身肌力偏低,四肢肌张力偏高(图1A);粗糙特殊面容:额头饱满且突出,发际线明显后移,眼距宽、鼻孔突出、鼻梁塌陷,耳位低(图1B);头颅MR示:双侧侧脑室脉络丛明显增厚继发梗阻性脑积水、脑室扩张(图1C);双腕、掌指关节X光正位片示:双侧第4、5远指存在弯指畸形及指骨发育不全(图1D)。临床表型(神经发育障碍合并脑、骨骼多器官发育畸形)符合先天罕见遗传病,为明确诊断拟对该家系进行染色体核型分析、染色体微阵列以及trio-WES等遗传学检查,患儿监护人表示理解并签署知情同意书。该研究已获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 外周血染色体核型分析 取患儿全血约2mL进行染色体G显带,并分析20个分裂相以排除染色体病。

1.2.2 外周血染色体微阵列分析 取患儿全血约2mL按照CMA相关标准操作流程进行检测,应用Affymetrix Chromosome Analysis Suite软件对CMA结果进行分析,并与OMIM、DECIPHER等外部数据库进行比对以排除CNV相关疾病。

1.2.3 Trio-WES分析 取患儿及其父母静脉血各约2mL用DNA提取试剂盒提取全血DNA。应用Illumina TruSeq Exome Kit构建测序文库,在Illumina Novaseq 6000高通量测序平台对全外显子序列进行捕获(>10GB测序数据/个体)^[3],测序panel覆盖包括SMARCB1基因在内的4000多种单基因遗传病

【第一作者】吴若豪,男,主治医师,主要研究方向:儿童罕见遗传病。E-mail: drwurh@126.com

【通讯作者】孟 哲,男,副主任医师,主要研究方向:儿童罕见遗传病。E-mail: mengzhe@mail.sysu.edu.cn

相关基因的全部外显子及外显子内含子交界区,平均覆盖度达99%,平均测序深度达2000×,Q30>91%。

1.2.4 Trio-WES测序数据分析及筛选 对测序数据进行质量控制,过滤掉低质量/低覆盖度(<10)及高等位基因频率(MAF>0.05%)的SNPs,应用gnomAD等外部数据库对过滤后SNP进行注释比对,确定候选变异位点;同时扩增300名正常中国人群对应位点的外显子片段,以排除人群频率>1%的SNPs,最终结合患儿临床表型来确定潜在致病的变异位点^[4]。

1.2.5 Sanger测序 对于测序发现的可疑变异进行Sanger一代测序明确变异来源。SMARCB1基因第2外显子的正向引物序列为:5'-AGGCCTGTTTGTCTGTTGCT-3';反向序列为:5'-GGCTGCAGTGAAGACACTCT-3'。

1.2.6 生物信息学分析 检出的碱基变异按HGNC法则进行命名。利用REVEL软件对检出变异进行有害性预测;HomoloGene分析检测变异对应的氨基酸位点是否具有种属保守性。

2 结果

2.1 基因变异检测 先证者外周血染色体核型及染色体微阵列

检测均未见异常。trio-WES检出患儿22号染色体上SMARCB1基因第2外显子存在一个复合杂合错义变异(NM_003073.5: c.110G>A, p.R37H),该变异经Sanger测序验证为新发变异(de novo),即先证者双亲均不携带该变异(PS2)(图1E)。这一错义变异在千人基因组数据库EXAC及ClinVar等主要人群基因频率库均无收录,同时也不存在本文中300名正常中国对照人群中(PM2_supporting)。

2.2 生物信息学分析 应用变异有害性预测软件REVEL对c.110G>A (p.R37H)进行有害性预测:结果显示为“Damaging (score: 0.802)” (PP3_Strong);同时应用HomoloGene对人类、鼠、鸡、蟾蜍及斑马鱼的SMARCB1蛋白保守性分析发现,SMARCB1第37位R (Arg)在脊柱动物至哺乳动物之间均高度保守(图1F),该位置上的氨基酸改变可能对SMARCB1完整性有影响(PM1);同时该变异在国外CSS-3相关文献中已有报道^[2](PS4_supporting)。综上所述,根据2015年美国医学遗传学与基因组学学会(american college of medical genetics and genomics, ACMG)序列变异解释指南^[5],SMARCB1基因NM_003073.5: c.110G>A, p.R37H判定为致病性变异(PS2+PP3_Strong+PM2_supporting+PM1+PS4_supporting)。

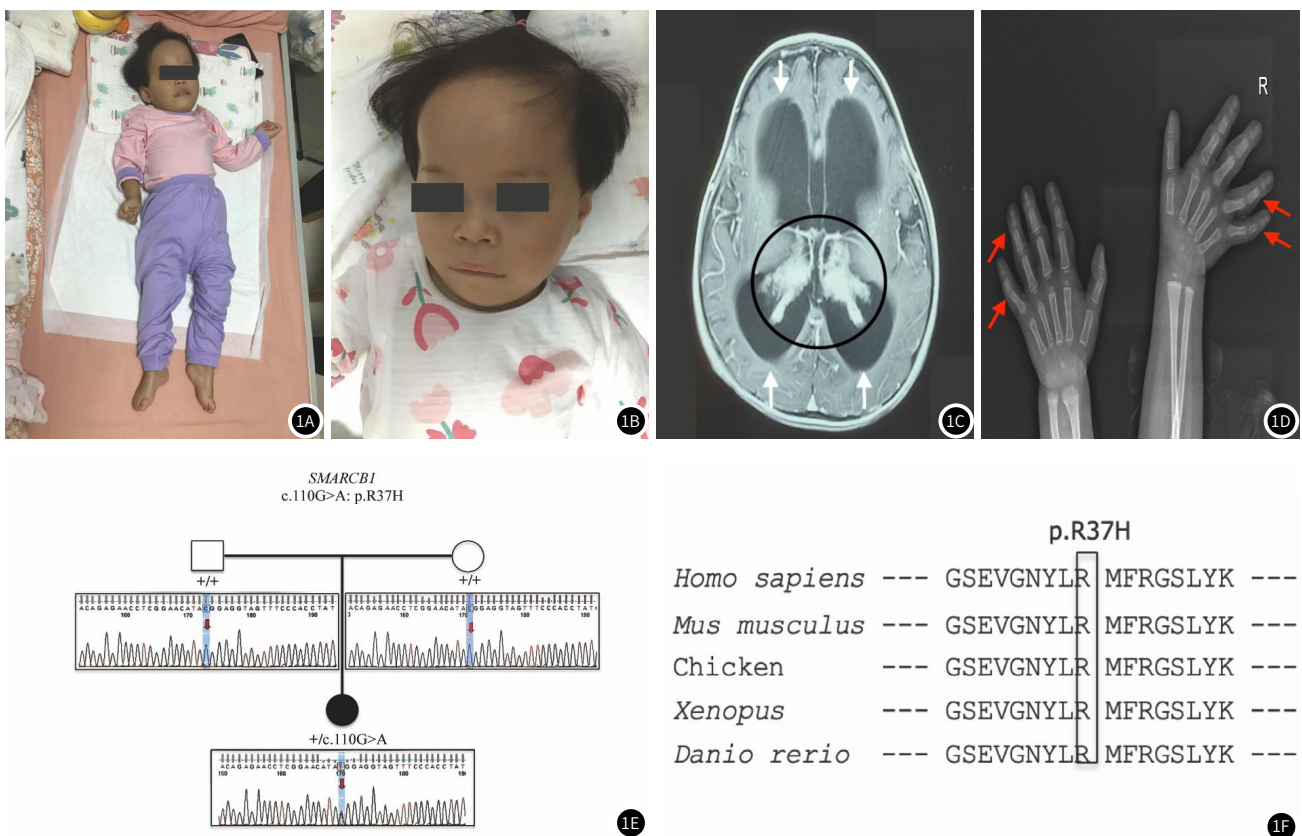


图1 先证者主要临床表型及基因型分析。**图1A**: 全身表型: 全身肌力偏低, 四肢肌张力偏高, 大头畸形, 身材比例欠协调; **图1B**: 特殊面容: 大头畸形, 前额突出, 宽眼距, 塌鼻梁, 低耳位; **图1C**: 头颅MR示: 双侧侧脑室脉络丛增生(黑圈所示), 继发脑积水侧脑室扩张(白箭头所示); **图1D**: 双腕、掌指关节X光示: 双手4、5远指存在弯指畸形及指骨发育不全(红箭头所示); **图1E**: Sanger测序发现: 该家系中先证者SMARCB1基因第2外显子存在c.110G>A错义变异, 其父母相同位点上无变异(红色实心箭头所示); **图1F**: HomoloGene分析发现: SMARCB1基因c.110G>A错义变异影响编码蛋白第37位R (Arg)在哺乳动物至脊椎动物之间均高度保守(黑色方框示)。

3 讨论

SMARCB1蛋白是参与染色质重塑的SWI/SNF复合体重要组成亚基之一。该复合体又被称为BAF复合体，它是一种ATP依赖的染色质重塑复合体；利用ATP水解产生的能量裂解组蛋白-DNA连接键，调控核小体的移动及分解，进而调控与细胞发育相关的靶基因的表达或抑制，其中SMARCB1蛋白通过调节组蛋白的构型参与BAF复合体的调控作用，是组成不可或缺的亚基之一^[6]。目前全球报道的CSS-3病例中，SMARCB1基因变异可导致多器官尤其是神经系统的严重发育畸形，但其变异类型多为错义变异等非截短变异为主，提示SMARCB1基因存在“显性负效应”和“获得性功能缺失作用”^[7]。本文报道病例中，c.110G>A, p.R37H变异类型属于错义变异，但临床上表现出非常严重的神经系统发育畸形(双侧侧脑室脉络丛增生继发脑积水侧脑室扩张^[8-9])，这与既往报道的CSS-3临床特点(“轻变异，重表型”)基本一致。

CSS-3与其他类型CSS类似，多存在CSS相关核心临床表型(神经发育迟缓、小头畸形、粗糙特殊面容及指/趾畸形)。上述表型大多在本例报道病例中存在，但本例患儿不仅无小头畸形，反而存在一个从未在CSS-3患儿中报道过的表型畸形—大头畸形。既往Diets等报道合并双侧侧脑室脉络丛增生继发顽固性脑积水的CSS-3患儿却表现为小头畸形^[2]。本例病例出现这大头畸形新表型的可能原因：(1)尽管既往报道合并顽固性脑积水的CSS-3患儿并无大头畸形表型，但目前仍不能排除持续脑积水继发导致头围进行性增大的病理生理改变的可能，因目前报道合并双侧侧脑室脉络丛增生继发脑积水的CSS-3病例数非常少，随着相关病例的不断报道，CSS-3合并脑积水和头颅畸形的相关性可得到进一步明确；(2)Santen等发现CSS-3与其他亚型CSS相比，具有更广泛而多形式的骨畸形^[10]，因此我们推测本例报道患儿大头畸形亦可能与颅骨骨样组织发育异常而大量堆积有关，但具体机制仍需进一步阐明。

综上所述，本文报道并分析了一个合并大头畸形表型的CSS-3患儿的表型和基因型。尽管国内外已报道的CSS-3患儿

或表现为小头畸形或无头围畸形，但本例报道提示大头畸形表型亦可存在于CSS-3病例中，不仅扩充了CSS-3的临床表型谱；还在一定程度上加深了国内外学者对CSS-3的认识，减少漏诊和误诊的发生。

参考文献

- [1] Vergano SS, Deardorff MA. Clinical features, diagnosis criteria, and management of Coffin-Siris syndrome[J]. Am J Med Genet Semin Med Genet, 2014, 166C(3): 252-256.
- [2] Diets IJ, Prescott T, Champaigne NL, et al. A recurrent de novo missense pathogenic variant in SMARCB1 causes severe intellectual disability and choroid plexus hyperplasia with resultant hydrocephalus[J]. Genet Med, 2019, 21(3): 572-579.
- [3] 吴若豪, 唐文婷, 邱坤银, 等. 一例Wiedemann-Steiner综合征患儿的KMT2A移码变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(6): 630-633.
- [4] 吴若豪, 唐文婷, 邱坤银, 等. 一例合并外耳发育不良的先天性糖基化障碍1y型患儿的SSR4基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(7): 727-730.
- [5] 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.
- [6] Kalimuthu SN, Chetty R. Gene of the month: SMARCB1[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(6): 484-489.
- [7] Filatova A, Rey LK, Lechler MB, et al. Mutations in SMARCB1 and in other Coffin-Siris syndrome genes lead to various brain midline defects[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2966.
- [8] 罗娜, 干芸根. 磁共振3D-CISS序列在儿童梗阻性脑积水中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 8(8): 112-114.
- [9] 文正青. 外部性脑积水的CT诊断及应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2004, 2(2): 17-19.
- [10] Santen GWE, Aten E, Silfhout ATV, et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients[J]. Hum Mutat, 2013, 34(11): 1519-1528.

(收稿日期: 2024-03-19)

(校对编辑: 赵望淇、韩敏求)