

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.015

罕见病例

VPS13B 基因突变致科恩综合征患儿 2 例并文献复习

吕少广,刘芳,刘军,杜志方,阴晓伟,梁如佳



基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201460703)

作者单位: 050082 石家庄,解放军联勤保障部队第 980 医院新生儿科(吕少广、刘芳、杜志方、阴晓伟、梁如佳),神经内科(刘军)

通信作者: 刘芳, E-mail: liufanglafy@126.com

【摘要】 报道 2 例 VPS13B 基因突变致科恩综合征患儿,并进行文献复习。

【关键词】 科恩综合征; VPS13B 基因; 基因突变; 全面发育迟缓

【中图分类号】 R729 【文献标识码】 B

VPS13B gene mutation causing Cohen syndrome in two children and literature review Lyu Shaoguang, Liu Fang, Liu Jun, Du Zhifang, Yin Xiaowei, Liang Rujia. Department of Pediatrics, and Department of Neurology, the 980th Hospital of the People's Liberation Army Joint Service Support Force, Hebei Province, Shijiazhuang 050082, China

Corresponding author: Fang Liu, Email: liufanglafy@126.com

Funding program: Shijiazhuang City Scientific and Technological Research&Development Plan (201460703)

【Abstract】 Report 2 cases of children with Cohen syndrome caused by VPS13B gene mutation and review the literature.

【Key words】 Cohen syndrome; VPS13B gene; Gene mutation; Global retardation

例 1. 男, 8 个月, 因“出生后肌张力低、全面智力发育落后”于 2018 年 8 月 30 日入院。患儿系 G5P2, 孕 40 周顺产, 出生史无异常, 出生体质量 3.5 kg。母乳喂养。父母体健, 非近亲婚配, 否认遗传疾病病史, 其胞姐 5 岁、体健, 其母曾行人工流产 3 次。出生 6 个月, 家长发现患儿全身松软, 不能翻身, 颅脑核磁共振检查示外部脑间隙增宽, 诊断“运动发育迟缓”。体格检查: 体质量 8 kg (P10 ~ P25), 头围 40.5 cm (< P3), 身高 68 cm (P10)。神清, 杏仁眼, 眉毛浓密, 轻度眼睑下垂, 鼻梁高大凸出, 人中短, 小下颌; 不会翻身, 手脚小, 右手通贯掌, 脊柱无畸形, 全身肌张力低。0~6 岁儿童神经心理发育量表测评: 8 月龄, 运动能力 5, 适应能力 4.5, 社交行为 5.5, 精细运动 3.5, 语言 4.5, 患儿智龄 4.6 个月, 发育商 57.5, 属低智能患儿。染色体核型 46, XY。

例 2. 男, 3 岁 10 个月, 因“全面发育迟缓 1 年余”于 2022 年 7 月 12 日入院。患儿系 G1P1, 孕 42 周, 因其母产检胎心慢剖宫产娩出, 无窒息史, 出生体质量 3.3 kg。父母体健, 非近亲婚配, 无遗传病家族史。生后 6 个月因喂养困难、不能翻身在当地医院给予康复治疗, 效果差, 就诊于我院。查体: 体质量 11 kg (< P3), 头围 43 cm (< P3), 身高 90 cm (< P3)。小头畸形, 鼻梁高挺, 双眼近视, 散光, 流涎, 吞咽咀嚼差, 吐字不清, 手小, 手指纤细, 肌张力减退, 跑步耐力差, 易摔倒, 轻度足外翻。颅脑磁共振、脑电图无异常。0~6 岁儿童 Gesell 量表评分: 大运动 36, 精细运动 31.5, 适应能力 25.5, 语言 22.5, 社交行为 27, 患儿智龄 28.5 个月, 发育商 61.1, 属低智能。染色体核型 46, XY。

为明确诊断, 对 2 例患儿及双亲进行全外显子测序和基因

组拷贝数变异分析。检测结果显示: 患儿 1 携带 VPS13B (NM_017890) c. 2911C > T, p. Arg971Ter 和 c. 3598C > T, p. Arg1200Ter 的复合杂合变异 (图 1)。患儿 2 携带 VPS13B (NM_152564) c. 710G > C, p. Arg237Pro 和 c. 3598C > T, 1200Ter 复合杂合变异 (图 2)。变异分别来自父源和母源。根据临床表现及基因检测确诊 2 例患儿为科恩综合征 (Cohen syndrome, CS)。经过肢体、感觉统合、语言、儿童认知能力等综合康复训练, 2 患儿原有的发育落后均得到不同程度改善, 目前仍在接受康复治疗。

讨论 CS 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 该病由 VPS13B 基因致病性突变所致^[1], VPS13B 基因位于 8 号染色体 q22.2 基因座上, 大小 864 kb, 编码一种富含高尔基体跨膜蛋白即 VPS13B 蛋白, 对于维持高尔基复合体的结构和功能完整性方面起到决定性作用。高尔基体的功能包括蛋白质分类、包装及翻译后修饰, 如新合成的蛋白质和脂质的糖基化^[2]。另外已证实 VPS13B 基因突变患者中, 蛋白质糖基化异常或高尔基体功能紊乱可以导致中性粒细胞减少、视网膜病变、智力障碍等^[3]。截至目前, 国内外期刊已报道的中国 CS 患者共 12 例^[4-10]。

已报道 VPS13B 基因致 CS 突变类型包括无义突变、错义突变、插入、缺失以及剪接位点变异。本组 2 例患儿全外显子测序检测结果显示: 例 1 患儿携带 VPS13B 基因 c. 2911C > T, p. Arg971Ter (NM_017890) 和 c. 3598C > T, p. Arg1200Ter (NM_017890) 的复合杂合变异。例 2 患儿携带 VPS13B 基因 c. 710G > C, p. Arg237Pro (NM_152564) 和 c. 3598C > T, 1200Ter (NM_

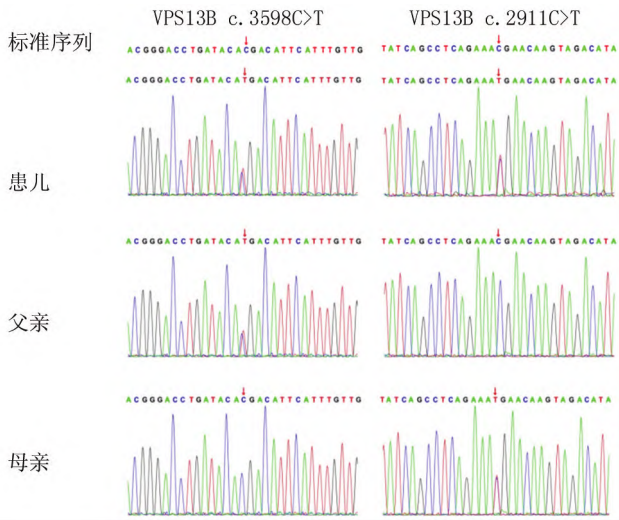


图 1 患儿 1 Sanger 验证(红箭头所示为 VPS13B 突变位点)

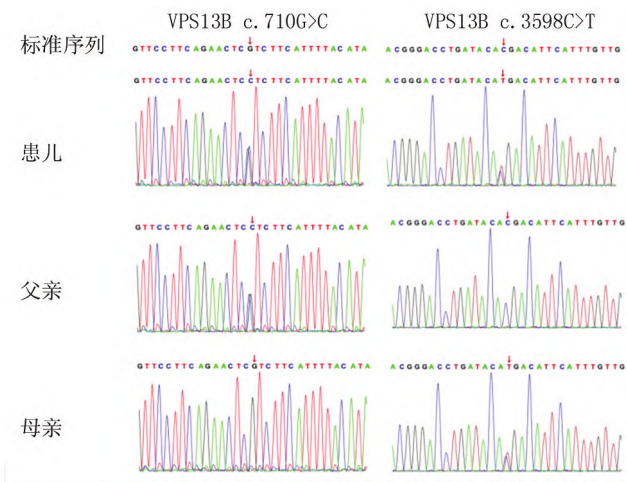


图 2 患儿 2 Sanger 验证(红箭头所示为 VPS13B 突变位点)

152564), 均属复合杂合突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)变异解读指南进行致病等级分析, c. 2911C > T 为可能致病变异(PVS1 + PM2 + PP3); c. 3598C > T 为可能致病变异(PVS1 + PM2); c. 710G > C 为意义未明变异(PM2 + PM3 + PP3), 所有正常人群数据库频率小于 0.000 5(PM2), 隐性遗传疾病中, 反式位置检测到致病变异(PM3), 2 种统计方法预测出变异对基因产物有影响(PP3)。到目前为止, 患儿 2 的 VPS13B 基因错义突变 c. 710G > C(p. Arg237Pro), 未见文献报道属于新发突变。

CS 临床表现多样, 涉及多系统, 且有表型异质性, 通常表现为全面发育迟缓、小头畸形、特殊面容、肌张力减退等症状, 部分患儿还可有中性粒细胞减少、视力异常及癫痫。本组 2 例患儿突出的表现为全面发育迟缓、小头畸形和肌张力低下, 伴有鼻梁高挺、手小、手指纤细等外貌特征, 与文献报道相符^[1]。但 2 例患儿没有中性粒细胞减少和高血糖。此外, 例 1 患儿颅脑磁共振检查显示两侧颞、额、顶部蛛网膜下腔增宽, 其余没有异

常。例 2 患儿出现双眼近视、散光、婴儿期喂养困难, 这是以往文献所未报道的。

CS 的诊断主要依赖临床表现和基因检测。CS 尚无有效的治疗, 主要是对症治疗和支持治疗。早期康复治疗, 如物理治疗、言语训练治疗等, 可改善患儿语言及大运动发育^[11]。近视患儿通过配戴眼镜矫正视力。发生惊厥的 CS 患者, 应给予有效的抗癫痫药物治疗等。由于 CS 典型表型会逐渐出现, 因此该类患儿应终生随访和接受检测, 并观察白细胞计数情况。本组 2 例患儿经综合康复治疗后大运动及语言发育明显改善, 均未出现中性粒细胞减少, 可能因为患儿年龄较小典型症状尚未表现出来, 有待随访观察。

参考文献

- [1] Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, et al. Cohen Syndrome: Review of the Literature[J]. Cureus, 2018, 10(9): e3330. DOI: 10.7759/cureus.3330.
- [2] Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, et al. Cohen syndrome-associated protein COH1 physically and functionally interacts with the small GTPase RAB6 at the Golgi complex and directs neurite outgrowth[J]. J Biol Chem, 2015, 290(6): 3349-3358. DOI: 10.1074/jbc.M114.608174.
- [3] 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. DOI: 10.1038/gim.2015.3.
- [4] Yang C, Hou M, Li Y, et al. Gene analysis: A rare gene disease of intellectual deficiency-Cohen syndrome[J]. Int J Dev Neurosci, 2018, 68: 83-88. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.05.004.
- [5] Hu X, Huang T, Liu Y, et al. Identification of a novel VPS13B mutation in a Chinese patient with Cohen syndrome by whole-exome sequencing[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2021, 14: 1583-1589. DOI: 10.2147/PGPM.S327252.
- [6] Li L, Bu X, Ji Y, et al. A novel homozygous VPS13B splice-site mutation causing the skipping of Exon 38 in a Chinese family with Cohen syndrome[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 651621. DOI: 10.3389/fped.2021.651621.
- [7] Lou G, Ke Y, Zhang Y, et al. Functional analysis of a compound heterozygous mutation in the VPS13B gene in a Chinese pedigree with Cohen syndrome[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(5): 943-952. DOI: 10.1007/s12031-020-01713-6.
- [8] Gong J, Zhang L, Long Y, et al. Cohen syndrome in two patients from China[J]. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10(12): e2053. DOI: 10.1002/mgg3.2053.
- [9] 张凡, 石秀玉, 刘丽英, 等. 幼儿精神运动发育落后伴中性粒细胞减少 1 年余[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 497-500. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.013.
- [10] 张鸿雁, 孔安安, 张丽佳. 推拿治疗科恩综合征 1 例报道[J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(1): 90-92.
- [11] Wang H, Falk MJ, Wensel C, et al. Cohen Syndrome[EB/OL]. 2006 Aug 29 [updated 2016 Jul 21]. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

(收稿日期: 2023-01-27)