

- blasts[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012,94(23):e1721-1727. DOI: 10.2106/JBJS.K.01501.
- [8] Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome[J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(5): 329-333. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832e9dc6.
- [9] Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, et al. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes[J]. J Clin Med Res, 2012,4(6):415-423. DOI: 10.4021/jocmr1125w.
- [10] Valade N, Decailliot F, Rébutfat Y, et al. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance[J]. Br J Anaesth, 2005,94(1):18-23. DOI:10.1093/bja/ae286.
- [11] Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count[J]. J Intern Med, 1999,245(3):295-300. DOI:10.1046/j.1365-2796.1999.00452.x.
- [12] Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, et al. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty[J]. J Clin Anesth, 2012,24(7):531-536. DOI:10.1016/j.jclinane.2012.02.008.
- [13] Guan ZP, Lü HS, Chen YZ, et al. Clinical risk factors for deep vein thrombosis after total hip and knee arthroplasty[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2005,43(20):1317-1320.
- [14] Guan Z, Chen Y, Song Y. Influence of body mass index and age on deep vein thrombosis after total hip and knee arthroplasty[J]. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2006,20(6):611-615.
- [15] Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism[J]. J Vasc Surg, 2007,45(2):335-342. DOI:10.1016/j.jvs.2006.10.034.
- [16] Diamond PT, Conaway MR, Mody SH, et al. Influence of hemoglobin levels on inpatient rehabilitation outcomes after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2006,21(5):636-641. DOI:10.1016/j.arth.2005.09.006.
- [17] Lubowitz JH. Editorial commentary: platelet-rich plasma improves knee pain and function in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthroscopy, 2015,31(11):2222-2223. DOI:10.1016/j.arthro.2015.08.022.
- [18] Li FX, Li Y, Qiao CW, et al. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of 1316 patients[J]. Int J Surg, 2017,38:109-116. DOI:10.1016/j.ijsu.2016.12.013.

(修回日期:2020-10-18)

(本文编辑:汪 玲)

ARID2 基因外显子缺失致 COFFIN-SIRIS 综合征 6 型国内 1 例报道

熊华春¹ 朱登纳¹ 唐国皓¹ 杨永辉¹ 冯欢欢¹ 赵会玲¹ 谷为岳² 王军¹¹郑州大学第三附属医院儿童康复科, 郑州 450052; ²北京智因东方转化医学研究中心, 北京 100088

通信作者:王军, Email: wj3028@163.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018048)

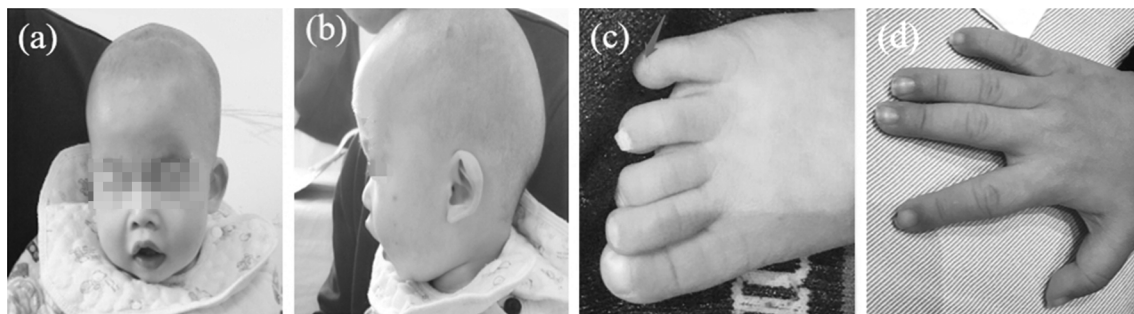
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.11.020

Coffin-Siris 综合征 6 型(Coffin-Siris syndrome6, CSS6)是一种常染色体显性遗传性疾病,由 ARID2 基因的杂合突变引起,患者以身材矮小、头发稀疏、轻度至重度智力障碍、面部粗糙及多种行为异常为主要特征,其中有些患者第五指弯曲并且指甲偏小,有些患者可能存在其他先天性异常或癫痫发作。CSS6 临床非常罕见,目前全球仅有 14 例报道。本文报道郑州大学第三附属医院儿童康复科诊断的国内首例 ARID2 基因变异导致的 CSS6 儿童及其临床与基因特点,旨在提高临床医师对该病的认识。

一、患儿临床资料情况

患儿女,3 岁,因“全面性发育迟缓”就诊。患儿系第 4 胎第 2 产,孕 40⁺2 周,顺产,出生体重 3.5 kg,出生身长 45 cm。生后出现新生儿 ABO 溶血症,后表现出体重、身长增长缓慢、反应迟顿、四肢自发动作少、全身松软等异常,并伴有严重喉软

骨发育不良。体格检查:身高 77 cm,体重 12 kg,体格发育不良,身材矮小,营养中等,皮肤较白,头发稀疏,特殊面容,表现为前额高大且突出,眼距较宽,鼻梁扁平宽大,人中短,嘴大(上唇薄、下唇厚),伴双手小拇指及双足第五趾趾甲发育不良,指端向内弯曲(图 1、图 2),反应迟钝,语言功能发育落后,仅能叫“妈”、“爸”、“爷”,能独立行走,步态不稳定,不协调,四肢肌张力低下,肌肉松弛,各关节活动范围增大,各肌腱反射正常。患儿平素体质较差,反复呼吸道感染;父母及其胞姐表型正常,父母非近亲结婚,否认家族中有类似疾病史。头颅磁共振成像显示左侧侧脑室后角轻度扩张,脑沟稍宽。Gesell 发育量表测试:适应性 57,大运动 62,精细动作 32,语言 46,个人-社交 54,总发育商 50.2。血及尿液遗传代谢筛查结果均正常。肝、肾功能、心功能检查均正常。超声检查显示心脏、肝脏、肾脏结构均正常。



注:可见女婴额头大且高,鼻梁扁平宽大,人中短,薄上唇,厚下唇,第五脚趾趾甲发育不良,第五指弯曲且指甲偏小

图 1 入选患儿 1 岁 5 个月时正侧面及手脚图片



注:可见患儿身材矮小,面容无变化,仍表现额头大且高,鼻梁扁平宽大,人中短,薄上唇,厚下唇,第五指弯曲且指甲偏小

图 2 入选患儿 3 岁时正侧面、全身及手部图片

二、患儿遗传学检查

因患儿面容特殊,智力发育不全,四肢肌张力低,并伴有第五趾趾甲发育不良等特征,临床高度怀疑遗传性疾病,住院期间经与家属签订知情同意后抽取患儿及父母和其胞姐静脉血行全外显子家系平行测序,具体结果如下。

1. 外周血染色体核型分析:46,XY。

2. 全基因组低深度扫描(copy number variation sequencing, CNVseq):未检出>100 k 的致病性 CNV。

3. 患者、其双亲及胞姐(trio)WES 检测:该 WES 检测采用 IDT 芯片进行全外显子组捕获,建库后通过 Illumina Nova6000 平台进行测序,原始数据进行生物学注释分析后,上传到北京智因东方转化医学研究中心自主研发的点突变及外显子变异检测算法分析系统,并结合临床表型及遗传方式进行自动比对分析。应用实时 PCR 技术将正常对照样本与先证者及家系样本进行同位荧光定量 PCR 反应,以 ALB 基因作为内参基因,对目标基因 ARID2 第 8-10 号外显子的拷贝数进行检测,并对患儿双亲及其胞姐进行验证,最终确定该患儿 ARID2 基因第 8-10 号外显子杂合缺失,该变异属于基因功能缺失(lose of function, LOF)的致病性变异。具体验证结果如图 3 所示:先证者 ARID2 基因第 8-10 号外显子的拷贝数与正常对照的比值约为 0.5,提示先证者 ARID2 基因第 8-10 号外显子存在杂合缺失;先证者父母、胞姐 ARID2 基因第 8-10 号外显子的拷贝数与正常对照的比值约为 1,提示先证者父母、胞姐 ARID2 基因第 8-10 号外显子的拷贝数正常,家系图见图 4。

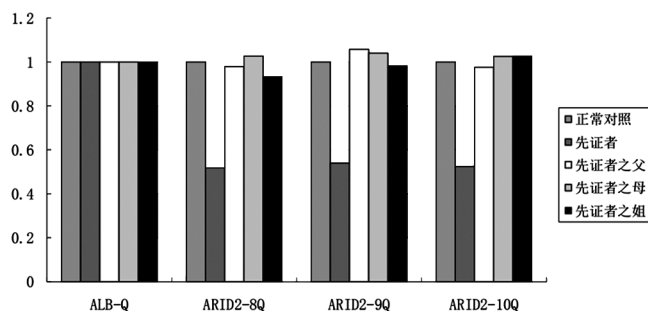


图 3 入选患儿及其父母、胞姐 ARID2 基因第 8-10 号外显子 qPCR 结果

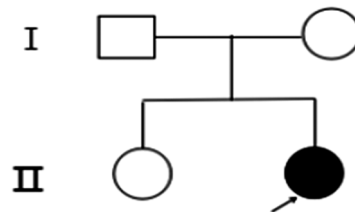


图 4 患儿家系图

三、讨论

CSS 又名第五指综合征,是一种罕见的常染色体显性遗传综合征^[1],患者典型表现包括远端指骨或第五指/趾甲发育不全、明显面部特征(如眉毛粗、鼻梁宽阔、嘴宽、多毛等)、小头畸形、器官功能障碍以及不同程度发育或认知障碍等。该病于

1970 年由 Coffin 和 Siris 首次报道,包括 CSS1~CSS11 共 11 种亚型,分别由 ARID1B、ARID1A、SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID2、DPF2、SMARCC2、SOX11、SOX4、SMARCD1 基因突变引起,其中 CSS6 亚型是由 ARID2 基因突变导致。

2015 年 Shang 等^[2]对 970 例智力障碍患者进行全外显子组测序,发现 4 例患者是由 ARID2 基因突变引起,其基因突变类型为移码或无义杂合突变,其中 3 个家系参与验证均被证实为新生突变。这是首次报道 ARID2 基因突变与发育延迟及智力障碍有关,并且于 2017 年 12 月被收录到 OMIM 数据库中。

ARID2 基因编码的蛋白质是一种特殊的 SWI/SNF 染色质重塑复合物,在细胞中能调控大量基因表达,其中一个作用就是激活成骨细胞表型基因,所表达的复合物在细胞谱系承诺(lineage commitment)及分化中具有重要作用^[3],这可能也是 ARID2 基因突变导致 CSS6 患者骨骼畸形的病理机制之一。

Bramswig 等^[4]于 2017 年在 2 例 CSS6 患者中发现 ARID2 基因新发移码突变,这 2 例患者都有 CSS 样表型,包括智力障碍、面部特征粗化以及其他可识别的面部畸形和第五脚趾甲发育不良等。2017 年 Van Paemel 等^[5]在 1 例 4 岁 CSS6 女孩体内发现 ARID2 基因一个新生突变——第 3~5 号外显子杂合缺失(与本案患儿基因变异形式相同),患儿父母基因型均正常,该患儿表现出 Nicolaides-Baraitser 综合征与 CSS 重叠的特征,这两种综合征的致病基因分别为 SMARCA2 和 ARID2,二者编码的蛋白均属于 SWI/SNF 蛋白家族,为该类药物重新归类为“SWI/SNF 相关智力障碍综合征”提供了论据,本研究患儿检查结果则更进一步印证了该论据。

2018 年 Gazdagha 等^[6]报道了 7 例 CSS6 患者,进一步扩展了 ARID2 相关智力障碍疾病的基因突变谱及疾病表型谱,其中 2 例患者 ARID2 基因外显子区域缺失,5 例患者 ARID2 基因存在新发的截断突变。虽然这些患者并不常见多毛症、第五指骨及远端指骨发育不全,但趾甲发育不全及蠕虫骨的存在可能支持其 ARID2 基因表达障碍。

本研究中患儿发生的外显子缺失在已知 ARID2 基因转录变体上为第 8~10 号外显子(共 21 个外显子,参考变体 NM_152641),这正好是 ARID2 基因另一个野生型较短变体 XM_011538025(编码产物 XP_011536327)的第 1~3 号外显子。理论上第 8~10 号外显子及其 5'上游缺陷的 ARID2 基因突变可能与下游突变、未累及转录变体(XM_011538025)的 ARID2 基因缺陷所造成的后果不同,但目前对野生型短变体的表达特异性及其功能未知,需进一步研究 ARID2 不同位点基因突变所导致的临床表型特点。

综合相关文献资料分析,由 ARID2 基因突变导致的 CSS6 患者的临床表型包括智力障碍、发育迟缓、身材矮小、面容特殊

(如高额头、短人中、鼻梁扁平宽大、多数有眼睑下垂等),所有患者出生后均表现生长缓慢、多种类型行为异常、指(趾)甲发育不良或缺损等,部分患者会有喉软骨发育不全。CSS6 患者的 ARID2 基因突变类型包括移码突变、无义突变以及外显子缺失等,均属于功能丢失型(loss of function, LOF)变异,推测当 ARID2 基因编码蛋白的结构及功能遭到严重破坏时才会导致疾病。提示当临床遇到 ARID2 基因出现非 LOF 变异时需谨慎诊断 CSS6;另一方面虽然基于高通量测序技术的 WES 和 CNV 检测已广泛应用于临床,但仍存在明显局限性,包括 WES 一般仅能检出小的(<50 bp)突变或插入/缺失、各种 CNV 检测技术最高分辨率为 100 kb 等,因此临床容易漏检、漏诊。ARID2 基因全长仅有 8.598 kb(NM_152641),其发生的中等长度变异(50 bp~100 kb)对目前基因突变筛查检测仍是一个挑战。

综上所述,对于一些生长发育迟缓、特殊面容伴指(趾)甲发育不良或缺损的患儿,建议给予 CNV 检测及改进的 WES 数据分析,有助于检出中等长度基因变异,为 CSS6 诊断提供有利帮助。

参 考 文 献

- [1] Mari F, Marozza A, Mencarelli MA, et al. Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes are a common well recognizable cause of intellectual disability[J]. Brain Dev, 2015, 37(5): 527-536. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.009.
- [2] Shang L, Cho MT, Retterer K, et al. Mutations in ARID2 are associated with intellectual disabilities[J]. Neurogenetics, 2015, 16(4): 307-314. DOI: 10.1007/s10048-015-0454-0.
- [3] Xu F, Flowers S, Moran E. Essential role of ARID2 protein-containing SWI/SNF complex in tissue-specific gene expression[J]. J Biol Chem, 2012, 287(7): 5033-5041. DOI: 10.1074/jbc.M111.279968.
- [4] Bramswig NC, Caluseriu O, Ludecke HJ, et al. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype[J]. Hum Genet, 2017, 136(3): 297-305. DOI: 10.1007/s00439-017-1757-z.
- [5] Van Paemel R, De Bruyne P, Van der Straaten S, et al. Confirmation of an ARID2 defect in SWI/SNF-related intellectual disability[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(11): 3104-3108. DOI: 10.1002/ajmg.a.38407.
- [6] Gazdagha G, Blyth M, Scurr I, et al. Extending the clinical and genetic spectrum of ARID2 related intellectual disability. A case series of 7 patients[J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(1): 27-34. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.04.014.

(修回日期:2020-08-21)

(本文编辑:易 浩)