

Cockayne 综合征 1 例报道并文献复习

王爱萍, 陈星宇, 周焕珍

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心 云南昆明

【摘要】目的 报道 1 例由 ERCC6 基因突变导致的 Cockayne 综合征病例。方法 回顾性分析 1 例 Cockayne 综合征的临床资料, 并检索相关文献, 总结其基因型及临床特点。**结果** 患儿, 男, 2 岁 3 月, 主要表现为发育落后、生长迟缓、光敏性及小头畸形。基因分析显示患儿 ERCC6 基因有一个杂合变异, c. 3774delA (p.K1258Nfs*9), 为移码变异。**结论** Cockayne 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 临床表现涉及多个系统, 目前主要运用 DNA 测序分析进行基因诊断。

【关键词】 Cockayne 综合征; CSA 基因; CSB 基因; 突变; 文献复习

A case of Cockayne syndrome report and literature review

Aiping Wang, Xingyu Chen, Huanzhen Zhou

Children's Growth and Development Management Center, Kunming First People's Hospital, Kunming, Yunnan China

【Abstract】 Objective To report a case of Cockayne syndrome with genetic mutation in ERCC6 gene. **Method** The clinic data of Cockayne syndrome in a child were retrospectively analyzed, the related literatures were reviewed and its clinical features and genotypes were summarized. **Results** A boy, two years and three months old, had developmental delay, growth retardation, dermal photosensitivity and microcephaly. Gene analysis showed that there was genetic mutation in the ERCC6 gene of the boy, c. 3774delA (p.K1258Nfs*9), which was shift mutation. **Conclusions** Cockayne syndrome is a rare, autosomal-recessive disorder, clinical manifestations involve multiple systems, DNA sequencing analysis is mainly used for gene diagnosis.

【Keywords】 Cockayne Syndrome; CSA Gene; CSB Gene; Mutation; Literature Review

Cockayne 综合征 (Cockayne syndrome, CS) 以发育落后、生长迟缓、光敏性及小头畸形为主要特征, 常伴多系统损害, 1936 年首次由 Edward Cockayne^[1]报道。CSA (ERCC8) 与 CSB (ERCC6) 分别在 1992 年、1995 年被确定为 Cockayne 综合征的主要致病基因^[2-3]。Nance 和 Berry 在 1992 年建立了 Cockayne 综合征的诊断标准。国外资料显示, 日本 Cockayne 综合征的发病率为 1 / 277 万, 西欧为 1 / 270 万, 我国尚无统计学报道^[4]。本研究报道 1 例基因诊断明确的 Cockayne 综合征患者, 并通过文献复习介绍此病的临床表现、诊断及管理建议。

1 病例资料

患儿来自于昆明市第一人民医院儿童生长发育

管理中心, 男, 2 岁 3 月, 主因生长发育迟缓 2 年余就诊。患儿出生后家长即发现生长速率较同龄儿减慢, 年生长速率约 2.6cm/年, 伴有运动、智力及语言发育落后, 听力异常, 视力正常, 否认有反复发热、腹泻或其他慢性疾病史, 为进一步诊治, 遂就诊于我院门诊, 平素精神欠佳, 饮食欠佳, 睡眠可, 身高、体重增长不满意, 小便正常, 常有便秘。出生史: G1P1, 足月顺产, 出生体重 3.4Kg, 出生身高 50 厘米, 母孕期产检无异常, 出生轻度窒息抢救史, 否认重度黄疸史。个人史: 生后混合喂养, 吃奶少, 有呕吐, 1 岁添加辅食, 辅食添加不顺利, 现食普食, 食欲欠佳。1 岁 3 月抬头, 1 岁 8 月会坐, 不会爬, 不会走, 不会说话, 1 岁 3 月出牙, 未出

齐。家族史：父亲身高 168cm，母亲身高 155cm，遗传靶身高 168cm。母亲为汉族，父亲为傣族，否认近亲结婚，智力和面容正常，否认家族内分泌及遗传代谢病史。入院查体：T36.2℃，P108 次/分，R25 次/分。一般情况及反应欠佳，重度营养不良貌，头发稀疏，面部皮肤光敏性，颈抗，双眼凹陷、畏光，双侧瞳孔等大等圆，对光反射存在，浅表淋巴结无肿大，龋齿，咽（-），甲状腺无明显肿大，三凹征（-）、呼吸平稳、双肺呼吸音粗，未闻及干湿罗音，心律齐，心音有力，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹软，不胀，肝脾未触及，肠鸣音正常，皮下脂肪厚度约 0.2 厘米，四肢端凉，四肢肌张力增高，双下肢挛缩，生理反射未引出，病理征（+）。专科情况（图 1）：头围 42 厘米，身长 72cm（低于同年龄、同性别儿童正常身长 3SD），体重 6.9kg（低于同年龄、同性别儿童正常身长 3SD），外阴幼稚，阴茎 2.5cm，双侧睾丸容积约 1 毫升。辅助检查：染色体核型分析：46，XY；血常规正常；肝功能、肾功、心肌酶、电解质及葡萄糖正常；微量元素正常；25-羟基维生素 D 正常；肾上腺功能正常；甲状腺功能正常；乙肝表面抗体阳性；微量元素正常；血串联质谱正常；尿液有机酸正常；头颅 MRI 提示：脑室系统、脑池及脑沟增宽；脑电图提示异常脑电图；心脏彩超检查心内结构未见异常；腹部 B 超未见异常；听力筛查未通过。结合孩子生长迟缓伴有小头畸形、发育落后、面部皮肤光敏性及神经系统异常，在征求家长知情同意后，留取患儿及

父母新鲜外周血样本送由北京迈基诺医学检验所应用安捷伦外显子芯片捕获及高通量测序方法检测医学全外显子筛查中包括的全部基因的外显子突变情况。患儿血样本在 Cockayne 综合征相关基因 ERCC6 基因检测到一处杂合突变：c. 3774delA 杂合突变，导致氨基酸发生移码突变 p.K1258Nfs*9（图 2），经家系验证分析，父亲该位点杂合变异（图 3），母亲该位点无变异（图 4）。根据美国医学遗传学与基因组学学会（ACMG）新版指南对变异进行分析：（1）PVS1：该变异为零效变异（移码突变），可能导致基因功能丧失；（2）PM2：在正常人群数据库中为低频变异；（3）PP3：生物信息学蛋白功能综合性预测软件 REVEL 预测结果为有害，SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+ 预测结果均为有害。（4）HGMD 数据库未有该位点的相关性报道。综上所述考虑该变异初步判定为疑似致病性变异（Likely pathogenic）。

2 文献复习并总结

CS 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，早期报道的 CS 主要以小头畸形和生长迟缓为主要表现，其他特征包括听力丧失、白内障、视网膜营养不良和发育迟缓。皮肤紫外线敏感被认为是诊断的一个关键特征，特别是在经典受累患者中发现转录偶联核苷酸切除修复（tc-NER）缺陷。尽管后来发现了 CS 的致病基因主要为 CSA（ERCC8）与 CSB（ERCC6），但是患者成纤维细胞对紫外光的敏感性仍然是诊断 CS 的必备条件^[5]。

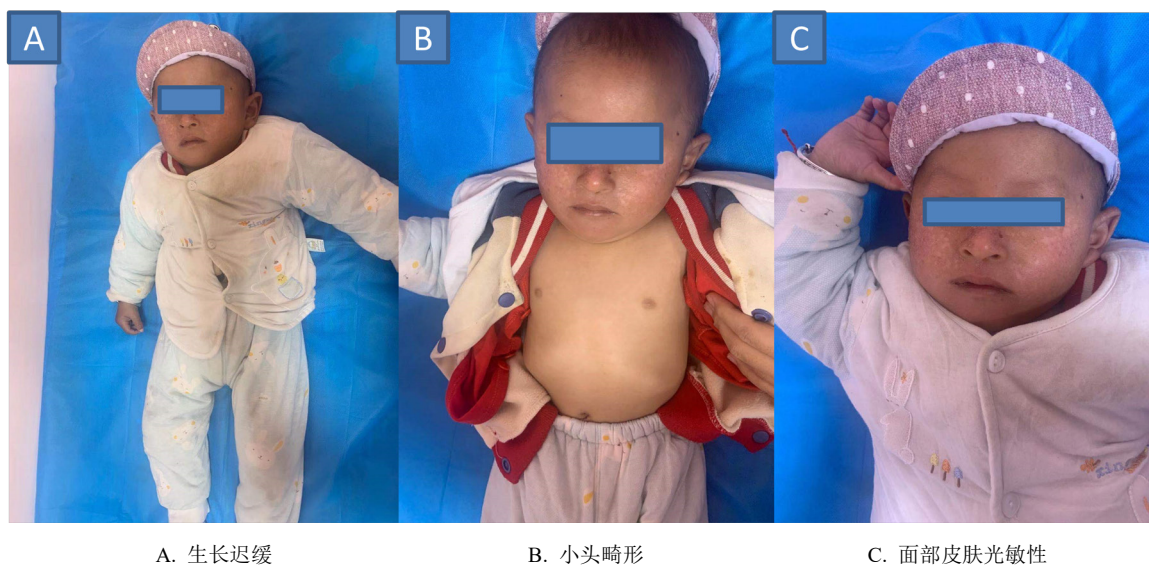


图 1 患儿照片

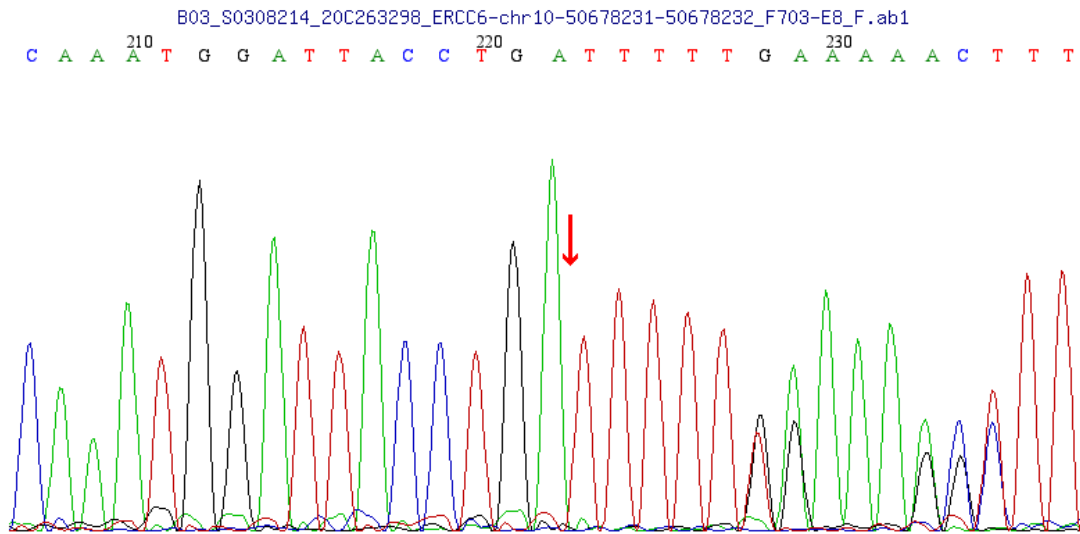


图2 患儿 ERCC6 基因测序图 (c. 3774delA, p.K1258Nfs*9)

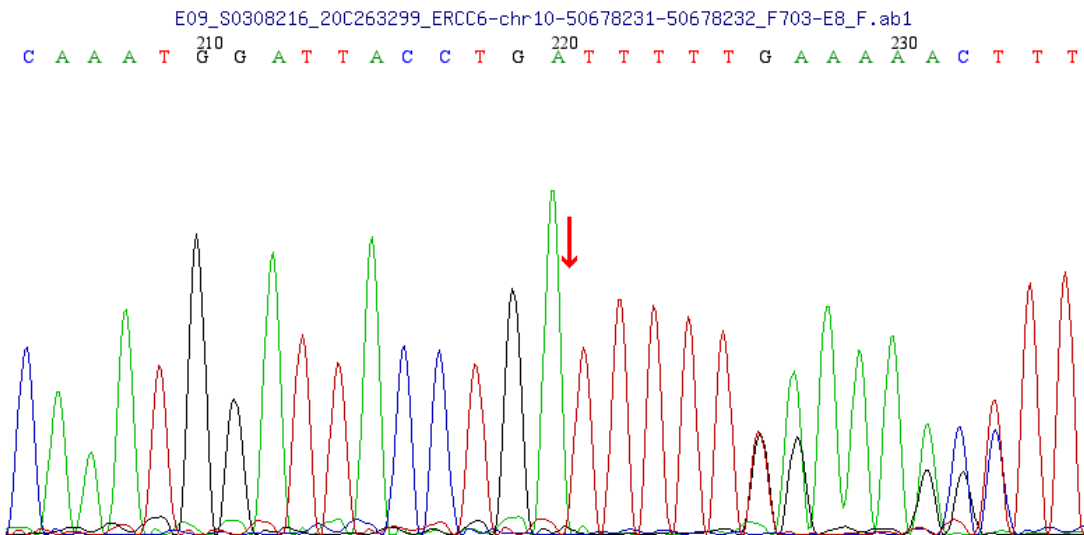


图3 父亲 ERCC6 基因测序图 (杂合突变)

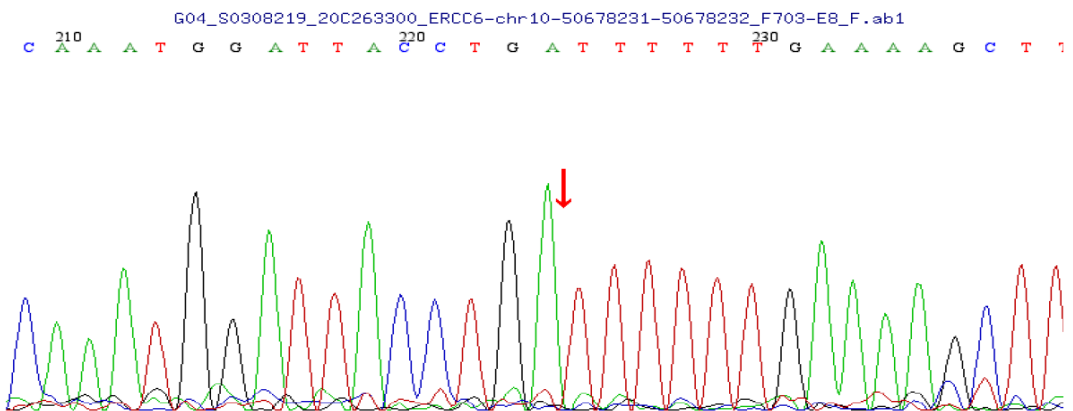


图4 母亲 ERCC6 基因测序图 (无突变)

2.1 CSA、CSB 基因突变与 CS

CS 的主要致病基因为 CSB 和 CSA, 其中 CSB 突变约占 65%, CSA 突变约为 35%^[6]。已报道 97 种 CSB 突变和 43 种 CSA 突变与 CS 相关 (Human Gene Mutation Database)。我们报道的病例为 CSB 基因突变, 与文献报道一致。CSB、CSA 缺陷可导致转录偶联修复通路缺陷, 可通过损伤后 RNA 合成修复进行检测。CSB 编码的 DNA 剪切修复蛋白 ERCC6 主要参与紫外线照射诱发的 DNA 损伤修复, 此外还提出了 CSB 的各种其他作用^[7]: 调节碱基切除修复酶的活性、稳定线粒体 DNA 修复、阻碍共价 DNA-DNA 拓扑异构酶 I 复合物的修复和维持端粒稳定性。CSA 编码高度保守的 WD40 重复序列蛋白。因为 CSB、CSA 编码的蛋白在转录偶联的核苷酸切除修复中起重要作用, 所以该基因缺陷容易导致 CS 患者的皮肤光敏感, 但患者出现生长迟缓和神经退行性变的具体分子机制尚不清楚。

2.2 CS 的临床表现:

CS 是影响全身多个部位的疾病, 主要特征为小头畸形及生长障碍。典型的面部外观表现为拥挤的五官, 小眼睛及眼睛凹陷。脑部成像异常是 CS 的一个公认特征, 包括基底神经节钙化、弥漫性皮质钙化、白质变化、小脑发育不全或萎缩、脑室扩大和胼胝体变薄等。此外, CS 患者还存在发育迟缓、皮肤光敏感性、牙釉质发育不全、肝功能损害、误吸导致反复呼吸道感染、肾脏超声异常 (包括: 单侧肾脏发育不良、肾脏形状异常和肾结石)、高血压、关节挛缩、血糖异常及甲状腺功能减退等。喂养和营养状况是 CS 的重要问题, 主要表现为喂养困难及胃食管返流, 在大多数情况下, 使用质子泵抑制剂 (单独使用或与促胃肠动力剂或 H₂ 受体拮抗剂联合使用) 可以有效地改善喂养困难和胃食管返流, 有些患者可能需要胃底折叠术。皮下脂肪减少是不可避免的, 增加热卡的摄入量也不能阻止皮下脂肪减少, 而且增加患儿的摄入量后可能会导致患儿出现呕吐。肠功能紊乱在 CS 中也很常见, 可能表现为便秘和/或稀便。听力和视力问题在 CS 中也很常见, 除了白内障和畏光, 有学者建议应将感音神经性耳聋视为该障碍的一个特征^[8]。四肢发冷, 代表外周循环不良, 是 CS 最常见的非主要特征, 且呈进展性, 使用源自 CS 成纤维细胞诱导多能干细胞

产生的畸胎瘤具有非常差的脉管系统, 而且 70% 的报道显示: CS 患者通常难以获得静脉通路^[9]。甲硝唑会导致 CS 患者的急性肝功能衰竭, 这可能是致命的, 临床表现为转氨酶浓度极度升高和明显的凝血功能异常, 因此, 甲硝唑在 CS 中是绝对禁忌的。还应避免使用同类抗生素, 或极其谨慎地使用并密切监测肝功能。既往报道 5 例病例对镇静剂和阿片类药物的过度反应, 表现为从呼吸抑制到可待因给药后持续数天的反应迟钝。我们报道的病例有小头畸形、生长发育落后、听力异常, 眼睛凹陷、皮下脂肪减少、喂养困难、皮肤光敏感性、四肢端凉、双下肢挛缩、头颅 MRI 提示脑室系统、脑池及脑沟增宽、与既往报道病例的临床表型一致。

2.3 CS 的诊断

建议任何出现出生后生长障碍、小头畸形和以下任何两种情况的儿童都应怀疑 CS: 持续手脚冰凉、双侧听力损失、皮肤光敏感性、震颤、关节挛缩、体脂减少、白内障或典型的面部特征。既往患者成纤维细胞在紫外线诱导的 DNA 损伤后恢复 RNA 合成的能力 (tc-NER) 一直是 CS 诊断的主要依据, 然而, 这需要皮肤活检, 并且不能为临床医生提供最佳的遗传咨询信息, 因此在 tc-NER 结果不明确的情况下, DNA 测序也可以解决诊断问题。

2.4 CS 患儿管理的建议^[10]:

管理	建议
高血压	氨氯地平±血管紧张素转化酶抑制剂
喂养困难/胃食管返流	质子泵抑制剂±促胃肠动力剂
震颤	卡瑞多巴
复发性肺炎	进行吞咽功能评估
低体温	甲状腺功能评估
不清楚体重减轻是由于摄入不足还是由于病理性脂肪减少	鼻饲喂养、喂养量不要增加过快
禁忌使用药物	甲硝唑
谨慎用药	阿片类药物 (考虑从 1/3 剂量开始用)、镇静剂
常规检查	脑部 CT/MRI、心脏彩超、肾脏超声

总之, 由于 CS 可造成多系统受累, 临床上没有一个症状和体征具有绝对的诊断意义, 因此基因

分析发现致病突变仍然是诊断该病的重要手段。

参考文献

- [1] Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. Arch Dis Child, 1936, 11(61):1-8.
- [2] Troelstra C, van Gool A, de Wit J, et al. ERCC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. Cell, 1992,71(6):939-953.
- [3] Henning KA, Li L, Iyer N, et al. The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIF. Cell, 1995,82(4):555-564.
- [4] 李东晓, 杨艳玲. Cockayne 综合征的临床及遗传学研究进展, 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (9) :714-717.
- [5] Nakazawa Y, Yamashita S, Lehmann AR, et al. A semi-automated non-radioactive system for measuring recovery of RNA synthesis and unscheduled DNA synthesis using ethynyluracil derivatives. DNA Repair (Amst), 2010, 9(5): 506-516.
- [6] Xie H, Li X, Peng J, et al. A complex intragenic rearrangement of ERCC8 in Chinese siblings with Cockayne syndrome. Sci Rep, 2017,7:44271.
- [7] Scheibye-Knudsen M, Ramamoorthy M, Sykora P, et al. Cockayne syndrome group B protein prevents the accumulation of damaged mitochondria by promoting mitochondrial autophagy. J Exp Med, 2012, 209(4): 855-869.
- [8] Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. Mech Ageing Dev, 2013, 134(5): 161-170.
- [9] Andrade LN, Nathanson JL, Yeo GW, et al. Evidence for premature aging due to oxidative stress in iPSCs from Cockayne syndrome. Hum Mol Genet, 2012,21(17): 3825-3834.
- [10] Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, et al. The Cockayne syndrome natural history (CoSyNH) study :clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. Genet Med, 2016,18(5):483-493.

收稿日期: 2022 年 2 月 15 日

出刊日期: 2022 年 3 月 13 日

引用本文: 王爱萍, 陈星宇, 周焕珍, Cockayne 综合征 1 例报道并文献复习[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(1) : 181-185.
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220020

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS