

## Xia-Gibbs 综合征 1 例报道

黄世兴, 吴萍\*

重庆大学附属三峡医院 重庆

**【摘要】**一名有肌张力减退、言语延迟及智力障碍的5岁患者,转诊遗传咨询后使用全外显子组测序,鉴定了一个新的AHDC1移码突变,并定义为Xia-Gibbs综合征(XGS)。此外,我们比较了文献中报道的患者的表型。全基因组外显子测序(WES)测试使得能够识别以高临床遗传异质性为特征的这种疾病的因果关系。

**【关键词】**Xia-Gibbs综合征; AHDC1; 全外显子测序

### A case report of Xia-Gibbs Syndrome

Shixing Huang, Ping Wu\*

Three Gorges Hospital of Chongqing University, Chongqing, China

**【Abstract】** A five years old child is characterized by developmental delay, intellectual disability and hypotonia. The whole exome sequencing (WES) test revealed a novel de novo heterozygous frameshift mutation in *AHDC1*, and was defined Xia-Gibbs Syndrome. But the parents are healthy. In addition, we compared the clinical manifestations of reported patients. Whole genome exome sequencing (WES) testing enables the identification of causal relationships in this disease characterized by high clinical genetic heterogeneity.

**【Keywords】** Xia-Gibbs Syndrome; *AHDC1*; Whole exon sequencing

#### 前言

Xia-Gibbs 综合征是一种常染色体显性遗传多系统发育障碍性疾病,其特征为全身系统发育迟缓,肌张力减退,阻塞性睡眠呼吸暂停,癫痫发作,后脑小囊肿,髓鞘延迟,下颌畸形和轻度畸形特征以及其他不常见的体征<sup>[1]</sup>。在言语延迟方面,男性患者表现明显<sup>[2]</sup>。通过全基因组外显子测序证实Xia-Gibbs综合征是由AHDC1基因杂合突变引起的遗传疾病<sup>[3]</sup>。AHDC1发育不足引起了XGS。AHDC1位于1p36.11,编码1603个氨基酸的蛋白质。其功能与胚胎发育和轴突发生过程中的转录和表观遗传调控有关<sup>[4-5]</sup>。此病发病率低于1:100000<sup>[6]</sup>。此文报道了一名智力障碍、言语延迟、肌张力减退及蛛网膜囊肿的5岁患者,最后通过全外显子测序定义为XGS的病例。并将患者的临床特征与先前报道的患

者进行比较以确定临床差异。

#### 1 资料

患者陈某,2013年11月28日足月剖宫产出生。产时母亲李某33岁,因社会因素行剖宫产术。(李某无既往病史和家族史,为生育第一胎,孕期经过顺利,无毒物药物暴露史,无宫内感染史,产检均正常,术前无胎儿宫内窘迫)。患者出生时情况好,无新生儿窒息,出生后无抽搐、黄疸、肺炎史。患儿出生后五个月,家长发现脖子不能直立,于重庆三峡中心医院儿童保健科就诊,查体发现患儿脖子直立欠平稳,俯卧抬头差,不能翻身,躯干控制差,拉坐头后垂,粗大运动落后;双上肢拇指内收、主动抓握意识差;对声源定向寻找欠灵敏。头部CT:脑实质未见异常,枕大池囊肿扩大,脑电图和脑电地形图大致正常,建议康复训练。但家长没有重视。

第一作者:黄世兴(1984-)女,主治医师,硕士,研究方向:生殖医学、优生遗传;

\*通讯作者:吴萍(1970-)女,副主任医师,学士,研究方向:围产医学,优生遗传学。

1 岁 9 个月时因“不会说话, 走路不稳”就诊于重庆医科大学附属儿童医院, 头颅 MRI 提示枕大池下腔增宽, 蛛网膜囊肿可能; 双侧额枕顶叶异常信号, 考虑为增宽的血管周围间隙或白质间隙可能。Gesell 发育评估量表提示: 应人能力相当于 8 月龄 (DQ 38 分), 应物能力相当于 6 月龄 (DQ 29 分), 粗大运动相当于 12 月龄 (DQ 57 分)、精细运动相当于 6 月龄 (DQ 29 分), 言语能力相当于 9 月龄 (DQ 43 分)。患儿在重庆三峡中心医院康复训练 1 年, 略有好转, 2 岁 9 月时 Gesell 发育评估量表提示: 个人社交相当于 14.8 月龄 (DQ 46.0 分), 适应性能力相当于 10.8 月龄 (DQ 33.5 分), 大运动相当于 14.8 月龄 (DQ 46.1 分), 精细运动相当于 9.1 月龄 (DQ 28.2 分), 语言相当于 12.7 月龄 (DQ 39.5 分)。继续康复训练 1 年但疗效欠佳。3 岁 9 月时复查头颅 MR 未见明显异常, Gesell 发育评估量表提示: 个人社交相当于 13.7 月龄 (DQ 28.1 分), 适应性能力相当于 15.7 月龄 (DQ 32.2 分), 大运动相当于 18.5 月龄 (DQ 37.9 分), 精细运动相当于 14.7 月龄 (DQ 30.1 分), 语言相当于 15.5 月龄 (DQ 31.7 分)。继续康复训练 1 年, 患儿运动发育好转, 言语仍差, 4 岁 9 月时韦氏智力测评提示语言 IQ 45, 操作 IQ 47, 总 IQ < 45, SM 7 (中度)。2018 年 10 月患儿及其父母全外显子基因检测。检测范围: AARS, ANO5, CAPN3 等共 20000 个遗传性疾病基因组合外显子测序。患儿检出 1 个致病突变 AHDC1\_ex6c.1313delC (p.Pro438fs), 家系验证结果 AHDC1\_ex6c.1313delC (p.Pro438fs) 位点, 患儿 Het (杂合突变), 父亲 N (无突变), 母亲 N (无突变), 根据基因检测结果该患者确诊为 Xia-Gibbs 综合征。

## 2 讨论

XGS 是一种常染色体显性遗传的具有智力低下的综合征, 有明显的发育迟缓, 显著的智力残疾。受影响的个体也可能有其他表现如肌张力减退, 畸形特征, 癫痫发作和脑异常<sup>[7]</sup>。此病的诊断依赖于 AHDC1 分子变异的鉴定, 目前认为是染色体 1p36.11 的 AHDC1 基因杂合移码突变引起的<sup>[8]</sup>。该病的发病机制目前仍未解决, 认为 XGS 是 AHDC1 缺失导致的证据不足。据文献报道 80% 的患者有典型的面部特征, 包括宽阔的前额, 扁平的鼻梁和上

唇<sup>[9]</sup>, 我们的先证者无典型面部特征。60% 的 XGS 患者表现出正常的 MRI, 脑部畸形, 包括胼胝体变薄, 脱髓鞘, 白质软化, 后颅窝囊肿较少<sup>[8]</sup>。我们的先证者头颅 MRI 有一过性改变, 1 岁 9 月时表现为枕大池下腔增宽, 蛛网膜囊肿可能; 双侧额枕顶叶异常信号, 考虑增宽的血管周围间隙或白质间隙可能, 经过康复训练 2 年, 复查 MRI 未见异常。其他典型临床表现包括言语延迟 (31% 的患者报告), 肌张力减退 (90% 的患者报告) 及智力低下 (100% 的患者报告)。另外据报道约 80% 的 XGS 患者能独立行走, 我们的先证者 21 个月时行动不稳, 经康复训练 2 年有所好转, 但仍不能独立行走。最终通过全基因组外显子测序证实存在 AHDC1\_ex6c.1313delC (p.Pro438fs) 位点突变, 诊断为 Xia-Gibbs 综合征, 本文中描述的患者言语延迟、智力障碍及肌张力减退与先前报道的特征相符合。该患儿曾经出现蛛网膜下腔囊肿, 此囊肿的出现及消失是否是该基因突变导致的有指导意义的临床表现, 需要更多的先证者为我们临床诊断提供依据。

## 3 结论

我们通过 WES 测试报道了 AHDC1 基因中的新型移码突变。本病例报告中描述的特征与先前报道的病例相似。讨论了与我们的患者匹配的 XGS 最显著的特征。建议进一步进行类似的实验研究, 以证明 AHDC1 中新变异体的致病性, 并更好地了解全基因组-表型相关性。

## 参考文献

- [1] Johanna Acosta. Whole-Exome Sequencing Identifies a de novo AHDC1 Mutation in a Colombian Patient with Xia-Gibbs Syndrome. *Mol Syndromol* 2017; 8: 308-312.
- [2] David R. Murdock, Yunyun Jiang, Michael Wangler, Mary García-Acero, et al. Xia Gibbs syndrome in adulthood: a case report with insight into the natural history of the condition, *2019 ColdSpringHarbMolCaseStud* 5:a003608.
- [3] Xinran Cheng, Fang Tang, Xuyun Hu et al. Two Chinese Xia - Gibbs syndrome patients with partial growth hormone deficiency, *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7: e596.
- [4] Chatr-Aryamontri A, Oughtred R, Boucher L, Rust J,

- Chang C, Kolas NK, et al. The Bio GRID in teractiondatabase: 2017 update. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45: D369- D79.
- [5] Olah J, Vincze O, Virok D, Simon D, Bozso Z, okesi N, et al. Interactions of pathological hallmark proteins: tubulin polymerization promoting protein/p25, beta-amyloid, and alphasynuclein. *J Biol Chem.* 2011;286:34088-100.
- [6] Lorena Díaz-Ordoñez1, et al. Syndromic Intellectual Disability Caused by a Novel Truncating Variant in AHDC1: A Case Report. *IJMS Vol 44, No 3, May 2019.*
- [7] Johanna Acosta. Whole-Exome Sequencing Identifies a de novo AHDC1 Mutation in a Colombian Patient with Xia-Gibbs Syndrome. *Mol Syndromol* 2017;8:308–312
- [8] Wang Q, Huang X, Liu Y, et al. Microdeletion and microduplication of 1p36.11p35.3 involving AHDC1 contribute to neurodevelopmental disorder. *Eur J Med Genet.* 2019 Jan 4. Pii:S1769-7212(18)30411-7.
- [9] Xia F, Bainbridge MN, Tan TY, Wangler MF, Scheuerle AE, Zackai EH, et al. De novo truncating mutations in AHDC1 in individuals with syndromic expressive language delay, hypotonia, and sleep apnea. *Am J Hum Genet.* 2014; 94:784-9.

**收稿日期:** 2022 年 4 月 6 日

**出刊日期:** 2022 年 5 月 27 日

**引用本文:** 黄世兴, 吴萍, Xia-Gibbs 综合征 1 例报道 [J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(3) : 1-3.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220088

**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**