

论著·临床研究

## Floating-Harbor 综合征 1 例并文献复习

李荣敏<sup>1</sup> 卢亚超<sup>1</sup> 李珍<sup>1</sup> 王杰英<sup>1</sup> 常洁<sup>1</sup> 雷淑琴<sup>1</sup> 曾俏<sup>2</sup> 桑艳梅<sup>2</sup>

(1. 保定市儿童医院 / 保定市儿童呼吸消化疾病临床研究重点实验室, 河北 保定 071000;  
2. 国家儿童医学中心(北京)首都医科大学附属北京儿童医院 /  
儿科学重点学科内分泌遗传代谢中心, 北京 100045)

**[摘要]** Floating-Harbor 综合征(FHS)是由于 SRCAP 基因突变引起的常染色体显性遗传病。该文报道 1 例 FHS 患儿的临床特点。患儿为 11 岁 7 个月的男孩, 因发现身材矮小 8 年余就诊。患儿表现为特殊面部特征(三角脸、嘴唇薄、长睫毛)、骨骼畸形(手指弯曲)、语言表达障碍、骨龄落后。基因检测显示 SRCAP 基因存在新发 c.7330C>T(p.R2444X) 杂合突变。根据患儿特征性的临床表现及基因检测结果, 患儿确诊为 FHS。FHS 临床罕见, 容易漏诊及误诊, 基因检测分析有助于 FHS 患儿的临床诊断。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1208-1211]

**[关键词]** Floating-Harbor 综合征; SRCAP 基因; 儿童

### Floating-Harbor syndrome: a case report and literature review

LI Rong-Min, LU Ya-Chao, LI Zhen, WANG Jie-Ying, CHANG Jie, LEI Shu-Qin, ZENG Qiao, SANG Yan-Mei. Baoding Key Laboratory of Clinical Research on Children's Respiratory and Digestive Diseases/Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei 071000 (Sang Y-M, Email: sangyanmei@yahoo.com)

**Abstract:** Floating-Harbor syndrome (FHS) is an autosomal dominant genetic disease caused by SRCAP mutation. This article reports the clinical features of a boy with FHS. The boy, aged 11 years and 7 months, attended the hospital due to short stature for more than 8 years and had the clinical manifestations of unusual facial features (triangularly shaped face, thin lips and long eyelashes), skeletal dysplasia (curvature finger), expressive language disorder, and retardation of bone age. Genetic detection revealed a novel heterozygous mutation, c.7330 C>T(p.R2444X), in the SRCAP gene. The boy was diagnosed with FHS based on these clinical manifestations and gene detection results. FHS is rare in clinical practice, which may lead to missed diagnosis and misdiagnosis, and gene detection may help with the clinical diagnosis of FHS in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(12): 1208-1211]

**Key words:** Floating-Harbor syndrome; SRCAP gene; Child

Floating-Harbor 综合征(Floating-Harbor syndrome, FHS), 也称 Pelletier-Leisti 综合征, 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 主要由编码 SNF-2 相关 CREBBP 激活蛋白的 SRCAP 基因突变引起, 临床可表现为身材矮小、骨龄延迟、语言发育迟缓、智力障碍及特殊面部特征<sup>[1]</sup>。其发病率极低。近期, 我院收治了 1 例 FHS 患儿, 经基因检测, 发现患儿 SRCAP 基因存在 c.7330C>T(p.R2444X) 杂合突变。本文对该病例进行了总结、分

析, 以期提高临床医师对本病的认识。

## 1 临床资料

### 1.1 一般情况

患儿, 男, 11 岁 7 个月, 因发现身材矮小 8 年余就诊。患儿 3 岁时, 家长发现患儿身高比同年龄、同性别儿童矮, 具体生长速率不详, 平素食欲差, 食量小, 应用“生长激素”治疗 1 年 8 个月,

[收稿日期] 2019-06-24; [接受日期] 2019-09-06

[作者简介] 李荣敏, 女, 大学本科, 副主任医师。

[通信作者] 桑艳梅, 女, 主任医师。Email: sangyanmei@yahoo.com。

因效果欠佳自行停药。随年龄增长,患儿身材矮小呈进行性加重。患儿系第2胎第2产,足月剖宫产出生,出生体重2.8 kg,出生身长48 cm。生后母乳喂养,6月龄添加辅食。智力及体格发育均落后于同龄儿。按计划预防接种。现上小学五年级,学习成绩较差,平时较沉默,与人交流少。父母非近亲婚配,否认家族遗传病史。父亲目前45岁,身高172 cm;母亲47岁,身高150 cm;患儿姐姐,21岁,身高154 cm,精神、智力无异常。

体格检查:身高:119 cm (-4.2 SD),体重18.5 kg。上部量59 cm,下部量60 cm,上部量/下部量之比=0.98。体格发育落后,营养一般,体型匀称。神志清楚,精神反应好。全身皮肤未见皮疹,无牛奶咖啡斑及色素脱失斑。全身浅表淋巴结无肿大。三角脸,深眼窝,睫毛长。鼻梁长,鼻梁高宽。鼻小柱悬垂(鼻小柱延伸至上唇基部以下)。人中短。嘴唇薄(上唇尤甚)。耳位正常,后发际线不低。患儿面部特征见图1。甲状腺无肿大。心肺腹及神经系统体查未见异常。四肢左右基本对称,脊柱无明显侧弯。手指弯曲(中指、无名指和小指),手指短,小指尤甚。未见异常掌纹。男童外生殖器,阴茎长约4 cm,直径约1 cm,双侧睾丸容积约3 mL。



图1 患儿面部特征 A: 正面,三角脸,鼻梁宽,人中短,嘴唇薄。B: 侧面,眼窝深凹,睫毛长。

### 1.2 实验室检查

血常规、尿常规检查正常。血电解质、肝肾功能、甲状腺功能五项检查均正常。行精氨酸生长激素激发试验,生长激素峰值为12.21 ng/mL。皮质醇、促肾上腺皮质激素(8am)正常。胰岛素样生长因子110 ng/mL(11岁男孩正常范围:

38~318 ng/mL)。糖化血红蛋白正常。25-羟基维生素D 29  $\mu\text{g/L}$ ,略低于正常。微量元素测定均正常。

### 1.3 影像学检查

左腕关节X线片:左侧腕骨骨龄相当于5岁左右,左侧第5指末节指骨近端骨骺密度增高,中节指形态不规则。垂体磁共振平扫未见异常改变。腹部彩超:肝胆胰脾肾未见明显异常,腹腔未见增大淋巴结,腹腔未见包块及积液。肾上腺及双肾彩超:双侧肾上腺区未见异常占位性回声及增大的肾上腺。阴囊腹股沟彩超:双侧睾丸较同龄儿偏小。心脏超声提示二叶主动脉瓣、主动脉瓣反流(少量)。

### 1.4 遗传学检查

(1) 测序方法:经患儿家属知情同意后,分别抽取患儿及父母亲EDTA抗凝血3 mL,进行全外显子测序分析。

全外显子基因检测技术路线:从受检者外周血中提取基因DNA,构建基因组文库,经过生物素标记的探针(其中全外显子探针为P039-Exome)与文库DNA在一定条件下进行杂交,用链霉亲和素修饰的磁珠共价结合生物素标记的探针,从而抓取目的基因,最后用磁力架吸附携带目的基因的磁珠,洗脱纯化,进行富集。富集的目的基因通过NextSeq 500高通量测序仪(Illumina)进行测序。测序数据运用BWA软件与人类基因组hg19参考序列进行对比,并将对比文件进行排序、过滤,局部多序列对比等,消除假阳性。对明确或可能与受检者临床表型相关的基因变异采用Sanger测序进行验证。上述检测由北京迈基诺基因科技股份有限公司完成。

(2) 基因测序结果:患儿SRCAP基因第34外显子区发现了1个c.7330C>T杂合突变(编码区第7330号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶),导致氨基酸改变p.R2444X(编码产物第2444号氨基酸精氨酸缺失),该变异为零效变异(无义突变),可能导致基因功能丧失,在正常人群数据库中的频率为零,为低频变异。生物信息学蛋白功能预测软件SIFT、PolyPhen\_2、REVEL分别预测为未知、未知、未知;已报道与FHS相关。经家系验证分析,受检人的父母该位点均无变异,提示该突变为自发突变。对于所有检查及治疗,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书,并经保定市儿童医院

医学伦理委员会批准。患儿及其父母基因测序结果见图2。

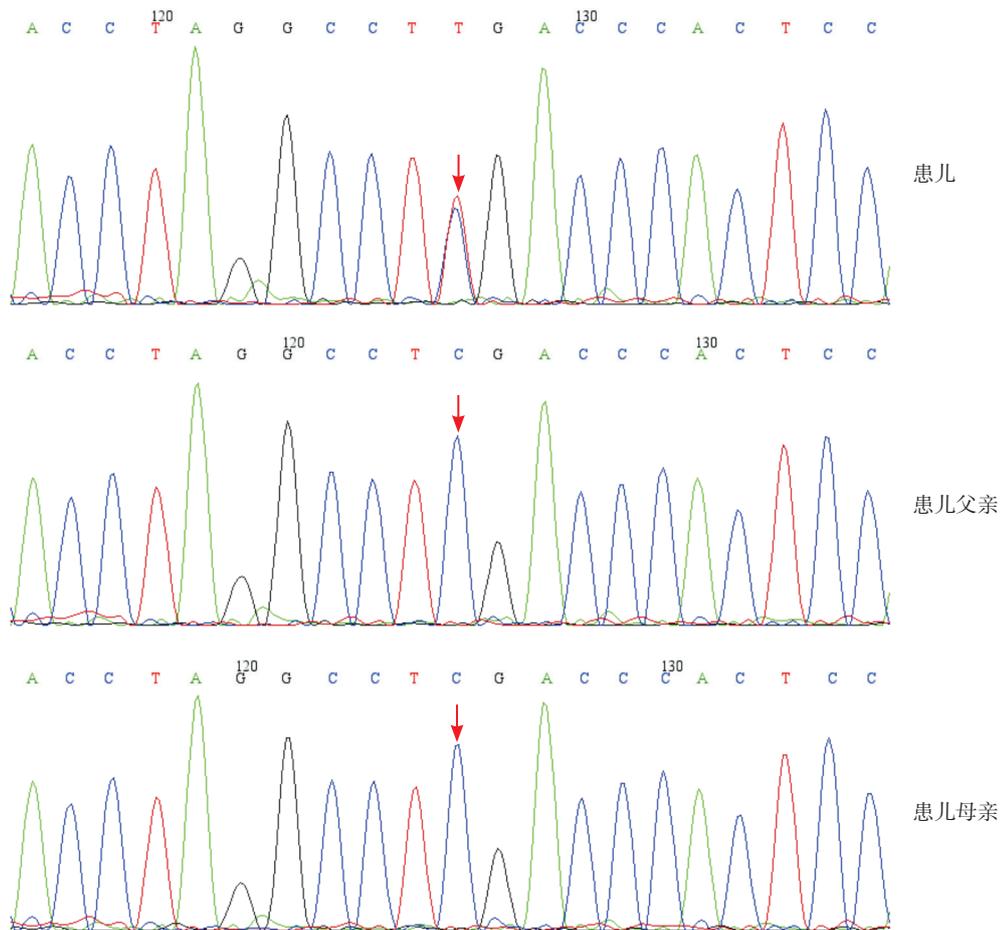


图2 基因测序结果 患儿携带 SRCAP 基因 c.733C>T 突变，箭头所示为突变位点。患儿父母该位点基因型均正常。

## 2 讨论

FHS (OMIM136140) 是一种极为罕见的常染色体显性遗传病，以身材矮小、骨骼发育迟缓、面部形态独特和语言表达障碍为特征<sup>[1]</sup>。本病主要由编码 SNF-2 相关的 CREBBP 激活蛋白基因，即 SRCAP 基因突变引起<sup>[2]</sup>。迄今为止，已报道了大约 50 多例 SRCAP 外显子 34 突变和 2 例 SRCAP 外显子 33 突变<sup>[3-4]</sup>。SRCAP 基因位于染色体 16p11.2，共由 34 个外显子组成，编码一种 SNF-2 相关的染色质重组 ATP 酶，即 SRCAP 蛋白，该蛋白在人类细胞核中含量丰富，可激活参与调解细胞生长和分裂的 CREBBP，而 CREBBP 又在调节细胞生长、细胞分裂、DNA 修复、分化、细胞死亡和肿瘤抑制等方面起着关键作用<sup>[4-6]</sup>。

FHS 主要临床特征包括矮身材、骨龄延迟、

骨骼畸形、语言迟缓、面部异常等。典型的面部特征为三角脸、深眼窝、长睫毛、高鼻梁、宽嘴巴、薄嘴唇<sup>[7]</sup>，部分可有行为异常，如多动、注意力缺陷、强迫症。其他症状包括骨骼异常、先天性心脏病、胃肠道疾患、泌尿生殖系统异常、牙齿异常、耳眼异常、癫痫发作和甲状腺功能减退等<sup>[7]</sup>。本研究中，患儿存在严重矮身材 (-4.2 SD)，骨龄明显延迟 (生活年龄 11 岁 7 个月，骨龄 5 岁左右)，智力缺陷，语言发育迟缓，三角形脸，嘴唇薄，尤上嘴唇明显，深眼窝、长睫毛，同时手指畸形，心脏超声异常，与 Lacombe 等<sup>[7]</sup>报道一致，故临床诊断为 FHS。

迄今报道的 SRCAP 基因突变主要包括无义突变、移码突变等。SRCAP 基因突变可产生一个 C-端截断的 SRCAP 蛋白，该蛋白因失去了其功能域，导致显性负效应<sup>[4]</sup>，从而导致 FHS 的发生。本研

究中,在患儿 SRCAP 基因第 34 号外显子区发现了一个 c.7330C>T 突变,此前已有多次文献报道。在 Hood 等<sup>[5]</sup>报道的 13 例患者中,6 例携带该突变,均为新生突变;在 Nikkel 等<sup>[8]</sup>报道的 52 例患者中,24 例患者携带该突变,亦为新生突变,提示该突变为 FHS 的热点突变。

FHS 患儿需早期进行干预计划、特殊教育和职业培训,以解决生长发育障碍,由行为专家或心理学家进行行为管理,并根据需要考虑药物治疗。如果出现了以下问题进行标准化治疗:屈光不正和斜视、听力丧失、癫痫、肾脏疾病、隐睾症、骨科并发症、眼科疾病、牙科疾病;每年一次进行眼科评估、听力筛查(如果有多次中耳炎发作可以提高筛查频率)、血压监测和肾功能监测。Singh 等<sup>[9]</sup>报道 1 名 14 岁 FHS 男童患有少齿症和强直性舌症,其治疗与其特征有关,主要包括龋齿的修复、窝沟封闭剂的应用舌系带的切除。对于 FHS 患儿身材矮小的治疗,可考虑使用人生长激素(human growth hormone, hGH)疗法。Seifert 等<sup>[10]</sup>报道 5 例 FHS 患者中 3 例对 hGH 治疗反应良好;Galli-Tsinopoulou 等<sup>[11]</sup>报道 1 例生长激素缺乏 FHS 患儿应用 21 个月 hGH 后生长速度和身高明显改善,但也出现骨龄不适当加速。hGH 治疗是否有利于提高 FHS 患儿终身高有待进一步研究。目前 FHS 资料中有关 hGH 治疗的数据有限,所以需谨慎。针对本例患儿生长明显受损,我们使用 hGH 治疗,每日剂量 0.15 IU/kg,每晚一次。应用 3 个月后复诊,患儿身高增长了 3 cm,目前仍在应用中,但尚需进一步观察 hGH 治疗 FHS 的安全性及有效性。

总体而言,FHS 患儿尽管有一些器官、系统受累,但生活质量尚好。FHS 临床极为罕见,容易漏诊及误诊。对于具有特征性临床表现的患者,应考虑 FHS 的诊断,并进一步行致病基因测序分析协助诊断。SRCAP 是目前已知的唯一的一种可

引起 FHS 的致病基因。如经进一步基因测序,发现患者携带 SRCAP 突变,可从遗传学上证实诊断。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hood RL, Schenkel LC, Nikkel SM, et al. The defining DNA methylation signature of Floating-Harbor syndrome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38803.
- [2] Gerundino F, Marseglia G, Pescucci C, et al. 16p11.2 de novo microdeletion encompassing SRCAP gene in a patient with speech impairment, global developmental delay and behavioural problems[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(11-12): 649-653.
- [3] Kehrer M, Beckmann A, Wyduba J, et al. Floating-Harbor syndrome: SRCAP mutations are not restricted to exon 34[J]. *Clin Genet*, 2014, 85(5): 498-499.
- [4] Messina G, Attarrato MT, Dimitri P. When chromatin organisation floats astray: the Srcap gene and Floating-Harbor syndrome[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(12): 793-797.
- [5] Hood RL, Lines MA, Nikkel SM, et al. Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 308-313.
- [6] Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek Y, et al. Genetic heterogeneity in rubinstein-taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(4): 572-580.
- [7] Lacombe D, Patton MA, Elleau C, et al. Floating-Harbor syndrome: description of a further patient, review of the literature, and suggestion of autosomal dominant inheritance[J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(8): 658-661.
- [8] Nikkel SM, Dauber A, de Munnik S, et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome: clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of SRCAP[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 63.
- [9] Singh A, Bhatia HP, Sood S, et al. A novel finding of oligodontia and ankyloglossia in a 14-year-old with Floating-Harbor syndrome[J]. *Spec Care Dentist*, 2017, 37(6): 318-321.
- [10] Seifert W, Meinecke P, Krüger G, et al. Expanded spectrum of exon 33 and 34 mutations in SRCAP and follow-up in patients with Floating-Harbor syndrome[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 127.
- [11] Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Emmanouilidou E, et al. Growth hormone deficiency: an unusual presentation of Floating-Harbor syndrome[J]. *Hormones (Athens)*, 2011, 10(3): 236-240.

(本文编辑: 邓芳明)