

## 科卡因综合征

王雪梅<sup>1</sup> 崔蕴璞<sup>1</sup> 刘云峰<sup>1</sup> 魏玲<sup>1</sup> 刘慧<sup>1</sup> 王新利<sup>1</sup> 郑卓肇<sup>2</sup>

(1. 北京大学第三医院儿科, 北京 100191; 2. 北京大学第三医院放射科, 北京 100191)

**【摘要】** 科卡因综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病。本文报告1例临床表现为典型的科卡因综合征并经基因检查证实为CSA基因缺陷。患儿为7岁男孩,因反复脱皮及色素沉着伴生长发育落后6年、反复龋齿并牙齿脱落2年入院。查体发现体重、身高及头围均明显落后,头发黄,面部较多淡棕色色素沉着斑,皮肤干燥、弹性差,皮下脂肪减少,呈深眼窝,尖鼻,尖下颌,大耳廓,严重龋齿并有较多脱落。双下肢肌张力增高,步态不稳,腱反射亢进,踝关节背曲受限,发音不清。血胰岛素样生长因子I水平降低,血、尿氨基酸、酯酰肉碱分析提示营养状况不佳,血生长激素、甲状腺激素、甲状旁腺激素及肝功能、血脂、血糖、电解质、血氨均正常,电反应测听检查提示中度神经性耳聋。眼部B超发现双眼轴小,右眼玻璃体混浊。头颅磁共振检查发现双侧大脑萎缩,双侧基底节区钙化,小脑半球及脑干明显萎缩,胼胝体萎缩。基因检测发现CSA基因缺陷,故明确诊断为科卡因综合征。因无特效治疗而出院。

[中国当代儿科杂志,2011,13(2):141-144]

**【关键词】** 科卡因综合征;生长发育落后;儿童

[中图分类号] R596 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)02-0141-04

### Cockayne syndrome

WANG Xue-Mei, CUI Yun-Pu, LIU Yun-Feng, WEI Ling, LIU Hui, WANG Xin-Li, ZHENG Zhuo-Zhao. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Email: xuemeiw7886@sohu.com)

**Abstract:** Cockayne syndrome is a rare autosomal recessive disease. This paper reports a case of Cockayne syndrome confirmed by gene analysis. The baby (male, 7 years old) was referred to Peking University Third Hospital with recurrent desquamation, pigmentation and growth and development failure for 6 years, and recurrent dental caries and tooth loss for 2 years. Physical examination showed very low body weight, body length and head circumference, yellow hair, a lot of fawn spots on the face, skin dry and less elastic, and subcutaneous lipopenia. He had an unusual appearance with sunken eyes, sharp nose, sharp mandible, big auricle and dental caries and tooth loss. Crura spasticity and ataxia with excessive tendon reflexion, and ankle movement limitation while bending back were observed. He had slurred speech. The level of serum insulin like growth factor I was low, and the results of blood and urinary amino acid analysis suggested malnutrition. The results of blood growth hormone, thyroxin, parathyroxin, liver function, renal function, lipoprotein profile and blood glucose and electrolytes were all within normal limit. An electronic hearing examination showed moderate neural hearing loss. The sonogram of eyes revealed small eye axis and vitreous body opacity of right side. MRI of brain revealed bilateral calcification of basal ganglia and generalized cerebral and cerebellar atrophy, and brainstem and callus were also atrophic. Genetic analysis confirmed with CSA gene mutation. So the boy was definitely diagnosed with Cockayne syndrome. He was discharged because of no effective treatment. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (2):141-144]

**Key words:** Cockayne syndrome; Growth and development failure; Child

科卡因综合征(Cockayne syndrome, CS)是1936年由Cockayne首次报告的罕见的常染色体隐性遗传病<sup>[1-2]</sup>,至今为止全世界报告200多例,国内4例<sup>[3-5]</sup>。遗传形式为散发性,系基因突变的结果。CS的致病机理为DNA损伤后的修复缺陷。病症的表型可能是修复缺陷与转录缺陷共同作用的结果<sup>[6-7]</sup>。CS患者因某些基因缺陷,在转录过程中,

RNA聚合酶II停止于基因损伤部位,导致了转录停止,而转录停止是细胞凋亡的一个强信号。因此,CS也被认为是由凋亡引起的细胞大量死亡,特别是代谢水平高的细胞,如神经细胞。CS时神经系统、视网膜、内耳、血管、骨骼和脂肪组织不同程度受累,其他器官的体积变小但功能和结构正常。基因突变导致个体丧失对紫外线损伤后的修复作用。CS的

主要病理改变为神经病变<sup>[8]</sup>:脑体积及重量小,仅为同龄人的一半,脑回窄小,脑沟宽,额、顶、颞、枕叶锥体细胞神经元随年龄增长而逐渐减少,局灶性组织破坏,星形胶质细胞增生,白质进行性萎缩,脑室扩大,深部灰质核广泛钙化,小脑萎缩伴神经元缺失和胶质增生,基底节钙化,脊髓后角神经胶质增生,侧索及前角轴突球状细胞髓质苍白及空泡形成。外周神经节段性脱髓鞘病变,视神经萎缩,色素性视网膜病变,内耳毛细胞和神经元缺失。血管受累表现为大动脉如主动脉和冠状动脉粥样硬化,小动脉硬化,小血管钙化性病变,脑实质特别是白质毛细血管纤维性闭塞。CS的临床表现<sup>[2]</sup>:出生时多正常,婴儿期或儿童早期发病,逐渐进展,由于严重生长障碍和脂肪丢失,身高体重逐渐落后于同龄人,呈恶液质性消瘦,矮小,特殊面容表现为深眼窝,小眼球,尖鼻,尖下颌,大耳廓,龋齿,易晒伤,面部色素斑。神经系统表现为逐渐加重的共济失调,痉挛,运动、语言和认知发育显著落后。能说少量话但不清,或不能说话。极少数伴惊厥。由于耳蜗受累,最终导致听力丧失,半数的CS患儿会发生感觉神经性耳聋;眼部病变表现多样化,且呈进行性发展;最具有特征性的变化是色素性视网膜萎缩,可继发白内障、视神经萎缩,最终丧失视力。泪腺、唾液腺、汗腺分泌不足,引起角膜炎、角膜溃疡、龋齿、少汗、皮肤干燥。头发稀疏、细软、浅灰、呈早老性秃头;青春期可见阴毛、腋毛。多数男性患儿睾丸小或未降,伴或不伴有小阴茎;女性患者卵巢萎缩,由于缺乏脂肪而使乳房很小但乳头和乳晕正常,女性的初潮年龄尚在正常范围。脑实质特别是白质毛细血管纤维性闭塞,表现为颅内动脉血栓形成,致短暂性脑缺血发作。一些孩子或成人发生中到重度高血压,其中一部分发展为肾硬化、肾衰竭。个别病例发展为胰岛素抵抗型糖尿病。血脂及生长激素及其他内分泌激素正常。骨龄正常。本病无特效治疗。大多数患者于儿童晚期死亡,死于恶液质伴发的疾病或高血压性血管病。平均死亡年龄为12岁3个月<sup>[8]</sup>。本文报告1例7岁小儿临床表现为典型的CS,并经基因检查证实为CSA基因缺陷。

## 1 病例报告

男,7岁1月,因反复脱皮及色素沉着伴生长发育落后6年、反复牙齿脱落2年入院,患儿系第1胎第1产,足月顺产,出生体重4200g。1岁前生长发育正常,1岁后皮肤接触日光后出现红肿,继之脱

皮,之后遗留棕灰色色素沉着,少汗。1岁后身高增长缓慢,3~4cm/年,体重增长缓慢。运动发育落后:13月独坐,2岁独站,4~5岁独走,但仍不稳呈摇摆步态。智力发育落后:2岁会说双字,现仍吐字不清,目前智力相当于3岁。乳牙正常,5岁换牙期出现新换的牙齿渐次龋齿然后脱落。1岁时头颅CT检查正常。5岁时查染色体正常,骨龄正常。7岁时查生长激素运动试验正常。精神可,食欲差,二便正常。家族中无类似病例,父母非近亲婚配,母孕期健康。体格检查:体重12kg(相当于2岁儿童),身高97cm(相当于4岁儿童),头围46cm(相当于1岁儿童),头发黄,面部较多淡棕色色素沉着斑,牙齿仅存5颗且有严重龋齿(图1A),皮肤干燥、弹性差,皮下脂肪0.25cm,眼裂小,眼窝中度下陷,鼻高耸呈尖鼻,下颌尖,耳廓大(图1B),心肺腹查体无异常。通贯掌。双下肢肌张力增高,步态不稳,腱反射亢进,踝关节背曲受限。睾丸容积1mL。实验室检查:血常规、二便常规、肝肾功能、血脂、血糖、电解质及血氨正常,甲状腺及甲状旁腺激素正常。生长激素激发试验正常。胰岛素样生长因子I降低(29.29ng/mL,参考值为64~406ng/mL)。性激素正常。ANA、抗ENA正常。腹部超声、超声心动图正常。



图1 患儿面容 A:面部色斑,牙齿脱落,严重龋齿,发稀; B:深眼窝,尖鼻,窄下颌,大耳廓。

## 2 临床思维

根据本病例的病例特点为学龄期男孩,出生时体重身长正常,1岁后进行性生长迟滞;呈恶液质性侏儒表现;有“早老样”特殊面容:小头,深眼窝,尖鼻,下颌窄;光敏感致面部脱皮后色素沉着,牙齿发育异常,智力、运动、语言发育落后,考虑符合CS的临床特点,遂进行以下进一步检查。

### 2.1 临床检查

口腔科检查发现乳牙双侧上、下第6乳牙萌出,

右上第1乳牙萌出且扭转,口内乳牙均龋坏严重,较多残根,采用曲面断层摄片发现恒牙仅双侧下第7可见牙胚,双侧下第4、5牙胚隐约可见,余牙胚不清晰,提示乳牙恒牙发育异常。听觉脑干反应(ABR)及40 HZ电反应测听检查,发现1 KHZ短纯音时右耳阈值为50 dBnhL,左耳阈值为70 dBnhL(正常值均为 $\leq 30$  dBnhL),2~4 KHZ时左右耳阈值均为60 dBnhL(正常值为 $\leq 30$  dBnhL),提示中度神经性耳聋。B超检查发现右眼玻璃体腔内可探及絮状及

点条状中低度回声,动度后运动(+),眼轴长度为19 mm,左眼轴长度约19.5 mm(正常值均为22~23 mm),提示双眼轴小,右眼玻璃体轻度混浊,无白内障。眼底检查因患儿不配合而未成功。头颅磁共振检查发现双侧半卵圆中心脑白质营养不良(图2A),脑室系统扩张,符合大脑萎缩表现。双侧基底节区条片状低信号影,可能为钙化(图2B),小脑半球及脑干明显萎缩(图2C),胼胝体萎缩(图2D)。

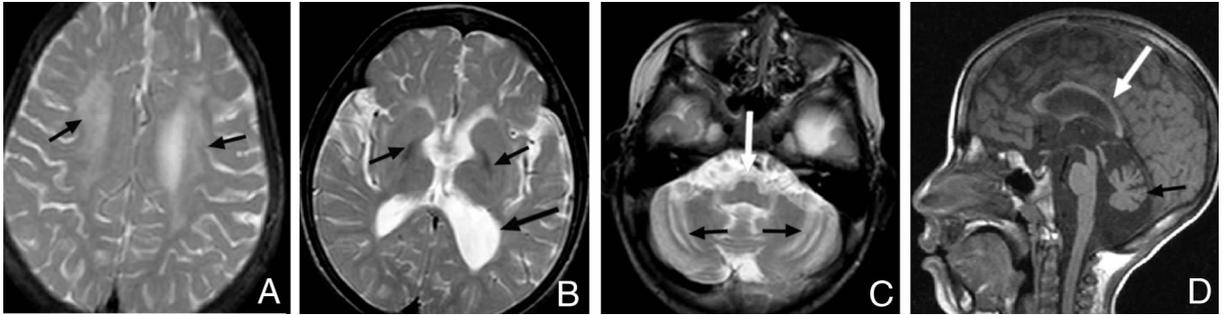


图2 MR检查 A:MR横轴位T2WI显示双侧半卵圆中心脑白质营养不良(箭头);B:MR横轴位T2WI显示脑室系统扩张(长箭头),符合大脑萎缩表现。双侧基底节区条片状低信号影(短箭头),可能为钙化;C:MR横轴位T2WI显示小脑半球(短箭头)及脑干(长箭头)明显萎缩;D:矢状位T1WI显示小脑(短箭头)、脑干明显萎缩,胼胝体(长箭头)萎缩。

## 2.2 血、尿氨基酸、酯酰肉碱分析

采用高压液相质谱仪分析,结果不支持典型氨基酸、有机酸及脂肪酸代谢病,游离肉碱水平显著降低,为14.13  $\mu\text{mol/L}$ (正常值为30~60  $\mu\text{mol/L}$ ),提示继发肉碱缺乏;精氨酸(4.95  $\mu\text{mol/L}$ ,正常值为10~60  $\mu\text{mol/L}$ )及瓜氨酸(5.58  $\mu\text{mol/L}$ ,正常值为10~50  $\mu\text{mol/L}$ )水平降低,鸟氨酸(115.14  $\mu\text{mol/L}$ ,正常值为20~100  $\mu\text{mol/L}$ )、丝氨酸(403.49  $\mu\text{mol/L}$ ,正常值为50~200  $\mu\text{mol/L}$ )及苏氨酸(91.00  $\mu\text{mol/L}$ ,正常值为22~62  $\mu\text{mol/L}$ )水平升高,提示营养状况不佳。

## 2.3 基因检测

取患儿全血标本送北京大学人类疾病基因研究中心进行PCR扩增后基因测序,发现CSA基因缺陷。

## 3 诊断及鉴别诊断

CS的临床诊断要点包括<sup>[1]</sup>:2项主要指标为①生长障碍:身高、体重均落后于同年龄同性别正常儿童的第5百分位;②进行性神经系统功能异常:精神运动发育迟缓,智力落后。7项次要指标为①呈“恶液质性侏儒”;②皮肤对光敏感:接触日光后皮

肤红肿继而脱皮,色素沉着,有或无皮肤干燥或头发细软;③脱髓鞘性外周神经病;④感觉神经性耳聋;⑤色素性视网膜病,有或无白内障;⑥典型放射线特征:颅盖骨增厚,骺板硬化,脊柱或骨盆异常;⑦龋齿,牙齿脱落。具有2条主要指标加上3条次要指标即可临床诊断CS。其他表现可有小头,反射减弱,步态异常或不能行走,共济失调,震颤,眼球震颤,发音异常,喂养困难,性成熟延迟或缺失,肝酶增高,肝脾肿大等<sup>[9]</sup>。该患儿具备2条主要指标及5条次要指标,即生长障碍、神经发育落后、皮肤光敏感、神经性耳聋、龋齿并脱落、“恶液质性侏儒”、脱髓鞘性外周神经病共7条,所以临床可诊断CS。CS临床可分4型<sup>[9]</sup>,第1型为脑眼面躯干综合征(COFS),此型病情最严重,宫内或新生儿期开始起病,关节挛缩,小眼,先天性白内障,很快死亡;CS II型:第1年起病,婴儿期死亡;CS I型(经典型):婴儿期起病,儿童晚期或青春期死亡;CS III型:温和型,症状表现较晚,病情恶化较慢,可存活至成年。本病例起病年龄为1岁以后,临床表现较典型,其临床分型可能为CS I型即经典型。

由于CS突出的病理改变为神经病变<sup>[8]</sup>,所以在所有的实验室检查中,头颅影像学(CT或MRI)最有意义,大约有95%的患儿表现异常。主要表现

为髓鞘化不良,进行性脑萎缩(幕上白质、小脑及脑干),脑室扩大,纹状体和小脑齿状核钙化、有时可见皮层下钙化<sup>[9]</sup>。该患儿1岁时头颅CT无明显异常,7岁时头颅MRI主要表现脑白质营养不良,大脑、小脑、胼胝体及脑干广泛萎缩,脑室系统扩张,双侧基底节区钙化。符合CS的头颅影像学改变,更支持CS诊断。

CS的确诊方法为基因诊断,包括5个不同的基因突变均可导致CS: *CSA*, *CSB*, *XPB*, *XPD* 和 *XPG*, 但90%的CS患儿是由于*CSA*和*CSB*基因缺陷<sup>[7]</sup>。该患儿基因检测结果为*CSA*突变,属于CS的常见突变基因。由于基因型与临床表型之间无明显相关性,因此,不能单用基因突变来解释CS各项临床表现的差异性<sup>[6]</sup>。

在临床鉴别诊断方面:根据患儿的临床特点及各项检查,首先可以除外全身器质性疾病,如心肝肺肾功能异常及内分泌疾病如生长激素缺乏、甲状腺功能减低、糖尿病、皮质醇增多症以及先天性氨基酸脂肪酸代谢异常等所致的生长发育落后。结合患儿严重生长发育落后同时伴有特殊面容、皮肤光敏感性损害、牙齿发育异常、眼耳受累及神经系统退行性变表现,考虑存在遗传性临床综合征的可能,这些综合征有Bloom综合征、Hutchinson-Gilford综合征、Werner综合征等<sup>[10]</sup>。Bloom综合征主要表现为侏儒、光敏和面部毛细血管扩张性红斑,皮损一般限于手、足背、面部,表现为红斑,面部可呈蝶形分布,有时呈水肿性,甚至出现水疱、糜烂,愈后留下色素脱失斑而非CS的色素沉着,且无眼、耳受损及神经系统退行性变表现,与本例不符。Hutchinson-Gilford综合征又称早老症<sup>[10-11]</sup>,与全身脂肪代谢或酶代谢异常有关,表现为过早或进行性衰老,多在2岁左右发病,可有生长发育障碍,典型的鸟样面容和体型(矮小瘦削,前额突出,面部狭小,小下颌,鼻突出,牙齿排列不齐,牙龈萎缩,皮薄萎缩,躯干粗短、肢体细长,骨质疏松),坐、立、行均晚于同龄正常儿,血脂增高,可出现冠状动脉和动脉硬化,多在青春期死于心脏供血不足。但无皮肤光敏感性损害,智力大多正常,且无眼、耳受损,与本例不符。Werner综合征多在儿童后期或青年期发生衰老,呈鸟样面容和体型,早老(白内障、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松),皮肤硬化,糖尿病,精神发育迟滞、性腺发育不良。但无皮肤光敏感性损害,智力正常,且无眼、耳受损,可与CS鉴别。毛发低硫营养不良(trichothiodystrophy, TTD)可有生长障碍,光敏感,白内障及认知障

碍,但TTD患儿易早产,有宫内发育迟缓,无早老及进行性神经退行性变表现可与CS鉴别。因此根据患儿的特征性表现如“恶液质性矮小”、皮肤干薄、“早老”面容、钩型鼻、眼窝下陷可完全提示CS,头颅MRI显示脑萎缩、脑室扩大、基底节钙化,更符合此诊断。基因检测结果更进一步明确了CS的诊断。

## 4 治疗

该病无特效治疗方法,治疗措施主要是对症支持,加强营养,必要时鼻胃管输入营养物质可改善患儿营养状况从而促进生长,需要多学科配合,物理治疗可协助康复,痉挛状态时可用解痉药物<sup>[1]</sup>,耳蜗植入可改善听力<sup>[12]</sup>。避免日晒,外出时适当加衣服或防晒霜可以保护细胞免受紫外线损伤及防止白内障形成。预后取决于临床类型。

### [参 考 文 献]

- [1] Mohammed FR, Chowdhury FR, Nur Z, Shams MZ, Alam MB, Ahasan H. A case of 25 year old dwarf with classic Cockayne syndrome[J]. J Med, 2010, 11(2): 186-188.
- [2] Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases[J]. Am J Med Genet, 1992, 42(1): 68-84.
- [3] 张惠文,王慕逊,林汉华. Cockayne综合征一例[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(5): 317.
- [4] 李瑞,刘晓鸣. 孪生兄弟同患Cockayne综合征[J]. 实用儿科临床杂志, 1995, 10(8): 184.
- [5] 虞雄鹰,钟建民,吴华平. Cockayne综合征1例[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(2): 153-154.
- [6] 刘峰,周平坤. Cockayne综合征B基因(CSB)研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 2005, 28(1): 37-40.
- [7] Stevnsner T, Muftuoglu M, Aamann MD, Bohr VA. The role of Cockayne syndrome group B (CSB) protein in base excision repair and aging[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129(7-8): 441-448.
- [8] Weidenheim KM, Dickson DW, Rapin I. Neuropathology of Cockayne syndrome: evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration[J]. Mech Ageing Dev, 2009, 130(9): 619-636.
- [9] Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Dalloz C, Sauvannaud F, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(9): 1623-1630.
- [10] Kamenisch Y, Berneburg M. Progeroid syndromes and UV-induced oxidative DNA damage[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2009, 14(1): 8-14.
- [11] 胡亚美. 早老症[M]//胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2497-2498.
- [12] Morris DP, Alian W, Maessen H, Creaser C, Demmons-O'Brien S, Van Wijhe R, et al. Cochlear implantation in Cockayne syndrome: our experience of two cases with different outcomes[J]. Laryngoscope, 2007, 117(5): 939-943.

(本文编辑:邓芳明)