

CCDC22 基因变异导致 Ritscher-Schinzel 综合征 1 例

梁燕婷¹ 江蕙芸¹ 付华钰²

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院儿童保健科, 广西南宁 530003;
2. 广西壮族自治区妇幼保健院遗传门诊, 广西南宁 530003)

[摘要] 患儿,男,1月龄,因喂养困难、肌张力低下就诊,体检发现前额突出,眼距宽,外眦下斜,上唇薄,耳位低,肌张力低下。新生儿神经行为测定示29分,心脏B超示房间隔缺损,头颅MRI示幕上脑室、脑池、蛛网膜下腔增宽。患儿全外显子组测序检测出CCDC22基因c.315_320delTGAGCG半合子变异,变异来自母亲,父亲未发现该基因变异。该患儿的特殊面容、临床表现及遗传方式与国外报道Ritscher-Schinzel综合征表现相一致。该研究首次报道了1例中国人CCDC22基因c.315_320delTGAGCG半合子变异导致X连锁隐性遗传的Ritscher-Schinzel综合征。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1135-1137]

[关键词] Ritscher-Schinzel综合征; CCDC22基因; 颅面部畸形; 智力障碍; 婴儿

Ritscher-Schinzel syndrome caused by CCDC22 gene mutation: a case report

LIANG Yan-Ting, JIANG Hui-Yun, FU Hua-Yu. Department of Child Healthcare, Maternal & Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530003, China (Email: 516145831@qq.com)

Abstract: A boy, aged 1 month, attended the hospital due to feeding difficulty and hypotonia. He had unusual facial features (prominent forehead, hypertelorism, ptosis of the lateral canthus, thin upper lip, and low-set ears), hypotonia, and a decreased score of neonatal behavioral neurological assessment. Heart ultrasound showed atrial septal defect. Cranial MRI showed widened supratentorial ventricle, cerebral cistern, and subarachnoid space. High-throughput whole-exome sequencing of the boy detected a hemizygous mutation, c.315_320delTGAGCG, in the CCDC22 gene, which came from his mother, while such mutation was not found in his father. The unusual facies, clinical manifestations, and inheritance pattern of this boy were consistent with the manifestations of Ritscher-Schinzel syndrome reported abroad. This is a report for the first time of a case of X-linked recessive Ritscher-Schinzel syndrome caused by the hemizygous mutation c.315_320delTGAGCG in the CCDC22 gene in Chinese population.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1135-1137]

Key words: Ritscher-Schinzel syndrome; CCDC22 gene; Craniofacial malformation; Intellectual disability; Infant

患儿,男,1月龄,因喂养困难、肌张力低下1个月就诊。患儿系第2胎第2产,38周顺产,出生体重2.2 kg,身长49 cm,头围31 cm,生后无窒息、黄疸等。患儿生后混合喂养,易吐奶,奶量20~40 mL/次,7~8次/d,频繁哭闹。体格检查:体重3.3 kg ($<P_3$),身长51 cm (P_3),头围35.5 cm (P_{10}),前囟8.0 cm × 8.0 cm,前额、双眼球突出,眼距宽,双眼睑闭合不全,角膜浑浊,外眦下斜,塌鼻梁,耳位低,舌体大,短人中,上唇薄,

小下颌,弯曲趾,背部血管瘤,皮肤呈大理石花斑样,皮温正常(图1)。心前区可闻及Ⅱ~Ⅲ级收缩期杂音。四肢肌张力低下。新生儿神经行为测定(NBNA)示29分。头颅MRI示幕上脑室、脑池、蛛网膜下腔增宽(图2)。心脏B超示房间隔缺损。脑电图示两侧导联散发尖波,量少。眼底检查示右眼青光眼。经患儿父母签署知情同意后对患儿及其父母进行全外显子组测序分析,结果显示该患儿存在CCDC22基因(NM_014008.4)

[收稿日期] 2020-05-22; **[接受日期]** 2020-07-10

[作者简介] 梁燕婷,女,副主任医师。Email: 516145831@qq.com。

c.315_320delTGAGCG(p.Glu106_Arg107del) 半合子变异, 其母亲携带该杂合变异(图3)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南, 该变异评估为临床意义不明变异(PM2+PM4+PP4)。该患儿诊断为 Ritscher-Schinzel 综合征(RSS)。

患儿随访至9月龄, 体重 5.65 kg ($<P_3$),

身高 63 cm ($<P_3$), 头围 41.5 cm ($<P_3$), 前囟 5.0 cm × 5.0 cm。患儿长期康复治疗, 但康复效果差, 9月龄时仍不会抬头, 不会抓物, 不会翻身, 无追视, 无逗笑, 无主动发声。Gesell 发育量表评估示重度发育迟缓。



图1 患儿的特殊面容 图A~B示前额突出, 眼距宽, 外眦下斜, 塌鼻梁, 耳位低, 舌体大, 短人中, 上唇薄, 小下颌; 图C示小腿皮肤呈大理石花斑样改变; 图D示弯曲趾, 拇趾宽大向外侧偏斜, 第5趾指甲发育不良。

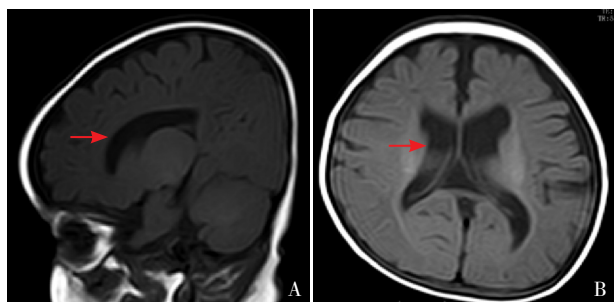


图2 患儿头颅 MRI 结果 幕上脑室、脑池、蛛网膜下腔增宽(红色箭头所示)。

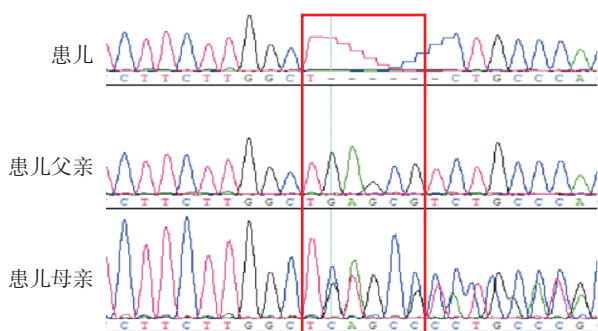


图3 患儿及其父母 CCDC22 基因检测结果 患儿及其母亲 CCDC22 基因(NM_014008.4) c.315_320delTGAGCG(p.Glu106_Arg107del) 发生半合子变异, 患儿父亲该位点未见异常。红色框所示变异位置。

病率相关数据。国内目前尚未见 RSS 的临床病例报道, 本研究患儿具有特殊面容、肌张力低下、房间隔缺损、脑室扩张等表现, 与国外报道的 RSS 病例特征相符, 皮肤大理石花斑样改变在国外病例中未见类似报道^[2]。

RSS 遗传学机制复杂, *WASHC5* 和 *CCDC22* 基因变异都可以导致 RSS, 其中常染色体隐性遗传的 *WASHC5* 基因变异较常见, X 连锁隐性遗传的 *CCDC22* 基因变异病例报道较少, 占比 $<2\%$ ^[3]。有研究表明, *CCDC22* 基因变异会导致部分蛋白丢失, 与智力障碍、小脑异常、心脏缺陷、面部畸形有关, 是引起智力障碍综合征的原因之一, 但 *CCDC22* 在智力障碍病因学中的作用机制有待确认^[4]。另有研究者在 X 连锁智力障碍患者中发现了一系列 *CCDC22* 基因变异, 如 p.Thr30Ala、p.Arg128Gln、p.Glu238Lys、p.Arg321Trp, 它们都定位在蛋白质的 N 端和中部^[5]。*CCDC22* 基因编码氨基酸螺旋结构域, 包含 N 端保守域和 C 端螺旋结构域, 其在脾脏、肝脏、淋巴结等组织中表达, 并在 NF- κ B 信号传导中发挥作用^[6]。*CCDC22* 基因与 COMMD 蛋白存在相互作用^[4]。COMMD 蛋白参与多种过程, 包括 NF- κ B 信号调节、肝脏铜输出、HIV 感染和钠转运^[5]。*CCDC22* 基因的缺陷或半自体变形削弱了与 COMMD 蛋白的相互作用, 从而导致 NF- κ B 的钝化激活^[5]。NF- κ B 信号的改变可导致少部分患者出现外胚层发育不良。*CCDC22*

讨论: RSS 是一种罕见的以颅面部畸形、心血管畸形、小脑缺陷为主要表现的智力障碍综合征, 由 Ritscher 等^[1]于 1987 年首次报道, 尚无发

基因编码的与过氧化物酶相关的蛋白属于一个被称为“WASHopathies”的蛋白质家族,该蛋白质家族由4个核心蛋白组成:SWIP、Strumpelin、CCDC53、WASH1。这些蛋白都参与了肌动蛋白聚合和多核内体转运过程^[7]。SWIP的部分变异已被证明与智力障碍有因果关系;Strumpelin基因失活与一系列的肌肉骨骼疾病有关,已被证实其变异会导致RSS/3C综合征;WASH的变异可以导致多种形式的智力障碍表现^[8]。

Kolanczyk等^[8]报道奥地利一家族中两例男性患者的CCDC22错义变异c.1670A>G(p.Tyr557Cys),该变异导致了该家族男性患者类似于RSS的X连锁表现。本研究患儿全外显子组测序检测出CCDC22基因半合子缺失变异(NM_014008.4)c.315_320delTGAGCG(p.Glu106_Arg107del)。患儿母亲同样检测到该杂合变异,追问其家族史,患儿父母健康,非近亲结婚,双方家族均无类似疾病史(患儿母亲有4姐妹1兄弟,均智力正常),患儿姐姐现2岁,发育同同龄儿。本研究患儿的遗传方式与国外文献报道一致。由于RSS的临床表现多样,Leonardi等^[9]指出颅面部畸形特征是诊断该综合征的重要依据。该患儿的颅面部特征,并伴有房间隔缺损、脑室扩张等临床表现与国外报道的RSS病例特征相符。患儿9月龄Gesell发育量表评估提示重度发育迟缓,综合分析临床上考虑CCDC22基因变异引起的RSS可能性较大(因家庭经济困难,家长暂不同意其姐姐进行基因检测)。

综上,CCDC22基因变异可引起RSS,本研究患儿检测出的CCDC22基因c.315_320delTGAGCG(p.Glu106_Arg107del)半合子变异,在国内外尚未见报道,但医院科研条件有限,暂不能开展功能

研究,无法对变异的致病性行进一步的分析。该变异的发现丰富了CCDC22的基因变异谱,为进一步研究RSS提供了依据。

[参考文献]

- [1] Ritscher D, Schinzel A, Boltshauser E, et al. Dandy-Walker(like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in 2 sisters: a new syndrome?[J]. Am J Med Genet, 1987, 26(2): 481-491.
- [2] Pira-Paredes SM, Montoya-Villada JH, Franco-Restrepo JL, et al. A phenotypic description of 26 patients with Ritscher-Schinzel syndrome (cranio-cerebello-cardiac dysplasia or 3C syndrome)[J]. Rev Neurol, 2017, 64(11): 481-488.
- [3] D'Amico F, Skarmoutsou E, Lo LJ, et al. Association between rs2294020 in X-linked CCDC22 and susceptibility to autoimmune diseases with focus on systemic lupus erythematosus[J]. Immunol Lett, 2017, 181: 58-62.
- [4] Voineagu I, Huang L, Winden K, et al. CCDC22: a novel candidate gene for syndromic X-linked intellectual disability[J]. Mol Psychiatry, 2012, 17(1): 4-7.
- [5] Burkhead JL, Morgan CT, Shinde U, et al. COMMD1 forms oligomeric complexes targeted to the endocytic membranes via specific interactions with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate[J]. J Biol Chem, 2009, 284(1): 696-707.
- [6] Phillips-Krawczak CA, Singla A, Starokadomskyy P, et al. COMMD1 is linked to the WASH complex and regulates endosomal trafficking of the copper transporter ATP7A[J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(1): 91-103.
- [7] Derivery E, Sousa C, Gautier JJ, et al. The Arp2/3 activator WASH controls the fission of endosomes through a large multiprotein complex[J]. Dev Cell, 2009, 17(5): 712-723.
- [8] Kolanczyk M, Krawitz P, Hecht J, et al. Missense variant in CCDC22 causes X-linked recessive intellectual disability with features of Ritscher-Schinzel/3C syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(5): 720.
- [9] Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, et al. Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review[J]. Am J Med Genet, 2001, 102(3): 237-242.

(本文编辑:王颖)