

BCOR基因突变致新生儿眼-面-心-牙综合征1例

卢园园¹ 张作慧¹ 李雪² 管娜¹

(1.潍坊市人民医院小儿内二科, 山东潍坊 261041; 2.潍坊市人民医院新生儿科, 山东潍坊 261041)

[摘要] 患儿女, 足月儿, 生后5 h, 因胎儿期发现心脏畸形, 生后发绀1次入院。检查发现存在眼、面部、四肢、心脏多发畸形, 全外显子基因检测显示BCOR基因存在致病性杂合突变c.2428C>T(p.Arg810*), 该患儿诊断为眼-面-心-牙综合征。住院期间予以辅助通气改善氧合、营养支持等治疗, 生后1个月于外院行右室双出口矫治术, 眼部病变于眼科随诊择期手术治疗。对于存在眼、面部、心脏多发畸形的新生儿应注意眼-面-心-牙综合征可能, 需尽早完善基因检测明确诊断, 同时积极给予眼及心血管方面的对症治疗, 有助于改善患儿预后。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (2): 202-204]

[关键词] 眼-面-心-牙综合征; BCOR基因; 新生儿

Oculo-facio-cardio-dental syndrome caused by BCOR gene mutations: a case report

LU Yuan-Yuan, ZHANG Zuo-Hui, LI Xue, GUAN Na. Second Department of Pediatrics, Department of Neonatology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China (Email: yuan_yuan26@163.com)

Abstract: A full-term female infant was admitted at 5 hours after birth due to heart malformations found during the fetal period and cyanosis once after birth. Multiple malformations of eyes, face, limbs, and heart were noted. The whole-exome sequencing revealed a pathogenic heterozygous mutation, c.2428C>T(p.Arg810*), in the BCOR gene. The infant was then diagnosed with oculo-facio-cardio-dental syndrome. He received assisted ventilation to improve oxygenation and nutritional support during hospitalization. Right ventricular double outlet correction was performed 1 month after birth. Ocular lesions were followed up and scheduled for elective surgery. The possibility of oculo-facio-cardio-dental syndrome should be considered for neonates with multiple malformations of eyes, face, and heart, and genetic testing should be performed as early as possible to confirm the diagnosis; meanwhile, active ophthalmic and cardiovascular symptomatic treatment should be given to improve the prognosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(2): 202-204]

Key words: Oculo-facio-cardio-dental syndrome; BCOR gene; Neonate

患儿女, 生后5 h, 因胎儿期发现心脏畸形, 生后发绀1次入院。患儿胎儿期心脏彩超显示室间隔缺损, 右室双出口可能(全心增大, 右心为甚, 室间隔上部连续中断约10 mm, 肺动脉发自右心室, 主动脉大部分发自右心室, 并骑跨于室间隔尚, 可见双向分流)。生后约4.5 h于产科发绀1次, 刺激后好转, 为进一步诊治转入新生儿科, 转运箱箱式用氧氧浓度33%, 血氧饱和度维持在88%~94%之间。生后已开奶, 人工喂养, 奶量10 mL/次, 喂养间隔3 h, 胎粪已排。患儿系第2胎

第2产, 胎龄40周, 顺产, 出生体重3 380 g, 生后Apgar评分9分(皮肤-1)-9分(皮肤-1)-10分。羊水清, 脐带绕颈1周, 胎盘正常, 无胎膜早破。患儿母亲第1胎因“室间隔缺损”于妊娠27周引产。患儿父母身体均健康, 非近亲结婚。入院体格检查示头围32 cm, 双眼眼裂小, 耳位偏低, 双耳稍外翻、内折, 前额毛发偏多, 口腔腭不连续, 咽略充血; 颈软, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音; 心率138次/min, 律齐, 心前区可闻及3~4/6级杂音; 腹软, 肝脾肋下未触及; 四肢肌

[收稿日期] 2022-10-11; [接受日期] 2022-12-30

[作者简介] 卢园园, 女, 硕士研究生, 主治医师。Email: yuan_yuan26@163.com。

张力正常，双足第 4、5 脚趾并趾（图 1）；拥抱、觅食、吸吮、握持反射存在。患儿入院后血常规、C 反应蛋白、血气分析、肝肾功能、电解质大致正常，TORCH、尿巨细胞病毒定量检测、巨细胞病毒 DNA、脑脊液检查均未见异常。心电图：（1）窦性心律，（2）新生儿右心占优势，（3）新

生儿 T 波变化。心脏彩超：右室双出口，室间隔缺损，房间隔缺损，动脉导管未闭，肺动脉高压。心脏、胸部大血管、气道（CT 平扫+增强）：右室双出口，室间隔缺损，动脉导管未闭，房间隔缺损，肺动脉高压。胸部 X 线片：心影大，两肺纹理增多。腹部 X 线片大致正常。



图 1 患儿耳、面及下肢外观 A：左耳耳位偏低，左耳稍外翻、内折；B：口腔可见腭不连续；C：双眼睑裂小；D：双足第 4、5 脚趾并趾。

基因检测结果：征得患儿父母同意后行全外显子测序（送检康圣环球基因技术有限公司），再对可疑致病位点行 Sanger 测序验证。患儿父母未留取相关样本。基因测序结果显示患儿 *BCOR* 基因存在杂合突变 c.2428C>T(p.Arg810^{*}) (NM_017745.6)。按照美国医学遗传学与基因组学学会评级标准^[1]对检测到的变异进行评级，判定为致病性变异 (PS1^[2]+PM2+PM4+PM6)。使用 Pymol 对 *BCOR* 基因突变前后表达的蛋白质结构进行建模如图 2。该患儿诊断为眼-面-心-牙综合征 (oculo-facio-cardio-dental syndrome, OFCD 综合征, OMIM: 300166)。

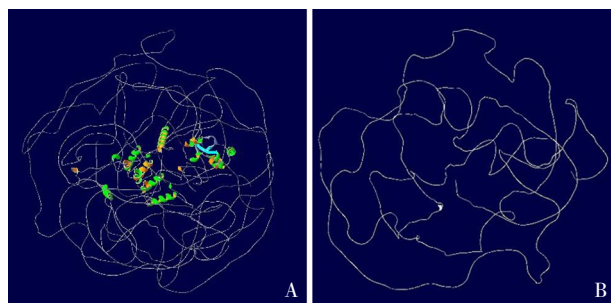


图 2 *BCOR* 基因突变前后蛋白质三维结构 A：基于同源信息，使用 Pymol 对 *BCOR* 基因表达的蛋白质结构进行建模；B：基于同源信息，使用 Pymol 对 *BCOR* 基因突变 c.2428C>T(p.Arg810^{*}) 后表达的蛋白质结构进行建模，该突变使氨基酸翻译提前终止。

患儿入院后给予禁食、常频呼吸机辅助通气、空氧混合头罩吸氧改善氧合、青霉素钠联合头孢噻肟钠抗感染，经脐静脉置管补液支持治疗，排除喂养禁忌，试喂养耐受后按计划循序加奶，并请相关科室会诊。眼科会诊意见：裂隙灯检查示双眼角膜混浊，角膜直径小，左眼稍甚，双眼瞳孔区可见白色反光，双眼晶状体白色全混浊。眼底无法窥入。右眼眼压 34.5 mmHg，左眼眼压 40 mmHg。考虑先天性白内障（双眼），先天性青光眼（双眼），先天性小眼球可能。建议眼科定期复查，必要时手术治疗。心血管内科会诊意见：患儿目前氧合可，心脏彩超示右室双出口、室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉高压，为肺多血型，不会引起缺氧发作，可继续观察；若随着患儿肺循环阻力下降，进一步需呼吸机支持，可请外科会诊，早期手术。心血管外科会诊意见：目前患儿年龄小，无明显发绀，暂无急诊手术指征，建议择期手术治疗。患儿病情稳定并完成喂养训练后，予以携带胃管出院。患儿生后 1 个月于外院行右室双出口矫治术。末次随访至生后 4 个月，生长发育较同龄儿相仿，患儿继续于外院眼科、心血管外科门诊随访，择期行眼科手术及心脏二期手术治疗。

讨论：OFCD 综合征是一种由 *BCOR* 基因突变

导致的罕见病理综合征，截至2022年9月1日PubMed数据库报道的患者尚不足百例，其典型特征包括：(1)眼睛异常（小眼症、先天性白内障或继发性青光眼）；(2)面部异常（高鼻梁、狭长脸、腭裂或黏膜下腭裂）；(3)心脏异常（室间隔缺损、房间隔缺损或二尖瓣松弛）；(4)牙齿异常（尖牙牙髓根发育异常、少牙畸形、出牙延迟、牙根增长或乳牙滞留）^[3-5]。本例患儿是目前已知报道年龄最小的OFCD综合征患者，经全外显子基因测序显示患儿存在*BCOR*基因突变，快速精确地达到了临床诊断。

OFCD综合征患者多数为散发，部分为X连锁显性遗传，目前*BCOR*基因是本病唯一确证的致病基因^[6]。本例患儿经全外显子测序发现存在*BCOR*基因杂合突变，由于患儿父母未行基因检测，故基因突变来源尚不明确。基于患儿母亲第1胎因“室间隔缺损”于妊娠27周引产，分析患儿基因突变来源可能有两种：一是来源于母亲，符合X连锁显性遗传，其母亲无眼、面、心、牙等器官异常表现，表型不明显，已有研究报道1例*BCOR*基因突变引起OFCD综合征表型不明显的女性患者，她仅有孤立的眼部缺陷^[2]，提示OFCD综合征可能会因临床症状轻微而漏诊；二是新生突变，患儿为散发病例。

目前尚未发现本病对患者寿命有明显影响，据文献报道，患者最大年龄在70岁左右^[2]。OFCD综合征的治疗主要包括早期眼科、心血管方面的治疗及后期口腔方面的治疗。本病常合并多发畸形，其中眼部和心脏畸形往往对患儿生活质量及预后产生重要影响。眼科方面，本病患者主要是初期先天性白内障、青光眼相关手术治疗及后期的视力矫正治疗。本例患儿目前于外院眼科门诊随访中，待病情允许后需行上述手术治疗，手术后仍需继续监测视力，必要时需行进一步视力矫正治疗。心血管方面，患儿目前已于外院行右室双出口矫治术，择期行心脏二期手术，及时手术

治疗对改善患儿预后具有重要意义。早期诊断、随访并及时进行干预能够显著改善患儿预后，同时完善基因突变检测及来源的验证，尽可能在产前对父母进行再生育指导。

OFCD综合征新生儿期可存在眼、面部多发畸形甚至先天性心脏病等危及生命的并发症，早期明确诊断并进行眼科及心血管干预可改善预后，此类患儿基因突变的确认有助于遗传咨询并扩展OFCD综合征基因谱。

[参 考 文 献]

- [1] 王秋菊, 沈亦平, 陈少科, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学(生命科学), 2017, 47(6): 668-688. DOI:10.1360/N052017-00099.
- [2] Hilton E, Johnston J, Whalen S, et al. *BCOR* analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(10): 1325-1335. PMID: 19367324. PMCID: PMC2826145. DOI: 10.1038/ejhg.2009.52.
- [3] Hu Q, Mai J, Xiang Q, et al. A novel deletion mutation in the *BCOR* gene is associated with oculo-facio-cardio-dental syndrome: a case report[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 82. PMID: 35130870. PMCID: PMC8819928. DOI: 10.1186/s12887-022-03148-x.
- [4] O'Byrne JJ, Laffan E, Murray DJ, et al. Oculo-facio-cardio-dental syndrome with craniosynostosis, temporal hypertrichosis, and deafness[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(5): 1374-1377. PMID: 28317252. DOI: 10.1002/ajmg.a.38128.
- [5] Min Soe K, Ogawa T, Moriyama K. Molecular mechanism of hyperactive tooth root formation in oculo-facio-cardio-dental syndrome[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 946282. PMID: 35957990. PMCID: PMC9359619. DOI: 10.3389/fphys.2022.946282.
- [6] 贾红艳, 王进达, 张景尚, 等. 一例眼-面-心-牙综合征患者的临床表型特征及分子遗传学研究[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2016, 18(3): 137-141. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.03.003.

(本文编辑: 王颖)