

ARID1B 基因变异所致 Coffin-Siris 综合征合并孤独症谱系障碍 2 例报道并文献复习

李梦月¹, 李慧慧¹, 黄永¹, 王甘雨¹, 韩惠惠¹, 孙爽¹, 史晓依¹, 王阳阳², 王亚哲¹

1. 郑州大学第三附属医院儿童发育行为科, 河南 郑州 450001; 2. 郑州大学第三附属医院影像科

关键词: Coffin-Siris 综合征; 孤独症谱系障碍; ARID1B 基因; 基因突变

中图分类号: R749.94; R725.9 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2025)01-0112-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0443

Coffin-Siris 综合征 (Coffin-Siris syndrome, CSS) 是罕见的遗传性综合征, 为常染色体显性遗传, 其临床表现为不同程度的智力障碍、言语障碍、面部粗糙、生长障碍、发育迟缓伴第五指指甲或指骨缺如、胼胝体发育不全^[1]。其他临床表型特征, 如喂养困难、行为异常、听力障碍、癫痫发作及反复感染等症状。当前, 已报道多个基因和 CSS 疾病相关, 如 SMARCA4、ARID1A、SMARCB1、ARID1B 和 SMARCE1 等^[2]。研究提示, ARID1B 基因变异被认为是 CSS 和智力障碍 (intellectual disability, ID) 的致病原因^[3]。

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病, 临床表现为明显的社交和沟通障碍及刻板行为, 并伴随多种并发症, 如癫痫、注意力缺陷多动症障碍^[4]。美国最新研究报告显示, 8 岁儿童 ASD 患病率高达 1/36^[5], 多见于男性, 起病于婴幼儿期, 大多数患者伴有明显的智力障碍。研究显示, ASD 患者有较高的遗传风险, 基因突变可能会导致 ASD 的发生^[6]。

尽管共同的遗传因素参与了这两种疾病的病因, 文献回顾提示, CSS 与 ASD 共存的病例在国内外报道较少^[7]。本研究通过外显子测序发现 2 例尚未报道的 ARID1B 基因变异导致主要表现为 Coffin-Siris 综合征和孤独症谱系障碍病例。现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取分别于 2023 年 7 月 10 日—2023 年 8 月 8 日因“发育落后”至郑州大学第三附属医院儿童发育行为科就诊的 2 例患儿为研究对象。本研究经郑州大学第三附属医院伦理委员会批准 (2023-224-01), 患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 收集 2 例患儿的现病史、既往史、个人史和家族史, 并进行相应的体格检查, 完善常规生化检查、头颅核磁、Gesell 发育诊断量表、儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS)、孤独症诊断观察量表 (Autism Diagnostic Observation Scale, ADOS) 等。

1.2.2 样本 DNA 提取 分别抽取 2 例患儿和其父母外周静脉血各 2mL, EDTA 抗凝。用提取试剂盒 (康为世纪生物公司) 从外周血中提取 DNA。

1.2.3 全外显子组测序 经过片段化, 文库制备, 用 xGen Exome Research Panel v1.0 探针 (美国 IDT 公司) 捕获基因外显子及邻近区域, 在 NovaSeq 6000 测序仪 (美国 Illumina 公司) 上进行测序。

1.2.4 生物信息学分析 测出来的变异位点用 ANNOVAR 软件进行变异注释, 对候选变异用 1 000 Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>)、dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)、ExAC (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) 等数据库进行人群频率分析, 通过 HGMD (<https://www.hgmb.cf.ac.uk/ac/index.php>) 和 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 数据库对致病性进行评估, 参考美国医学遗传学会与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 提出的《遗传变异分类标准与指南》进行遗传变异解读^[8]。

1.2.5 Sanger 测序验证 针对可疑位点, 利用 Sanger 测序技术进行验证, 患儿 1 正向引物为 5'-TCTGTTGTTATAGGAGCTTCCCATAT-3', 反向引物为 5'-ATTTATCCTCTGATCGGGTAC-CAT-3'; 患儿 2 正向引物为 5'-TGCTTTGAT-CAACATGGCGG-3', 反向引物为 5'-GCCGGGT-

作者简介: 李梦月 (1993—), 女, 主治医师, 硕士学位, 主要研究方向为儿童发育行为。

通信作者: 王亚哲; E-mail: wangyazhe1609@126.com

GACTCCTTTGTT-3'在 ABI3130xl 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)上进行测序分析。

2 结果

2.1 临床资料 患儿 1:男,3 岁 6 月龄,因“发育落后、身体协调性差”就诊。患儿系 G1P1,足月自然分娩,出生体重 3.3kg,出生时有窒息史、哭声低, Apgar 评分不详。出生时因哭声低,羊水呛咳在新生儿科治疗,期间查心脏彩超示房间隔缺损。患儿自幼发育落后,现全面发育迟缓,主动语言少,会说简单称呼及单字,目光对视短暂,喜欢独自玩耍,对同龄儿缺乏关注,喜欢把积木排成排,害怕吹风机的声音,认知理解、自理能力差,四肢协调性差。父母非近亲结婚,表型正常,智力正常。母孕期无特殊,无遗传病家族史。

体格检查:身高:99cm($P_{25} \sim P_{50}$),体重:15kg($P_{25} \sim P_{50}$),前额发际线低,眉毛浓密,长睫毛,鼻翼宽,鼻梁低,四肢肌张力低,双足扁平、外翻。

辅助检查:血常规、甲状腺功能、维生素 D、维生素 B12、铜蓝蛋白、叶酸检查无异常。血串联质谱遗传代谢检查:甲硫氨酸轻度降低,头颅核磁无异常。Gesell 发育诊断量表:适应性:55,大运动:53,精细动作:38;语言:51;个人-社交:48(提示患儿全面发育迟缓);CARS:36(提示患儿存在 ASD);ADOS:总分 15,达到 ASD 切截点。

患儿 2:男,2 岁 11 月龄,系 G3P1(前两胎均为 40 余天停胎,具体原因不详),足月剖宫产,出生时有窒息缺氧史, Apgar 评分不详,患儿自幼发育落后,现全面发育迟缓。现主动语言少,叫名字无反应,目光对视少,对协调注意力反应欠佳,主动社交意向较弱,固执,无聊时会反复抠手,常有自言自语,喜欢玩球、挖掘机,认知理解差。家族史:父母否认近亲婚配,父母临床表型正常,智力正常,否认家族遗传病史。

体格检查:身高:92cm($P_{10} \sim P_{25}$),体重:13.5kg($P_{25} \sim P_{50}$),前额发际线低,眉毛浓密,唇毛明显,背部多毛,鼻梁扁平,四肢肌张力低,双足外翻,右足第五趾甲发育不全。见图 1。

辅助检查:血常规、甲状腺功能、维生素 D、维生素 B12、铜蓝蛋白、血串联质谱遗传代谢检查无异常,头颅核磁:胼胝体发育不良。见图 2。心脏彩超:房间隔缺损。Gesell 发育诊断量表:适应性:55,大运动:62,精细动作:64;语言:52;个人-社交:52(提示患儿全面发育迟缓);CARS:39(提示患儿存

在 ASD);ADOS:总分 13,达到 ASD 切截点。

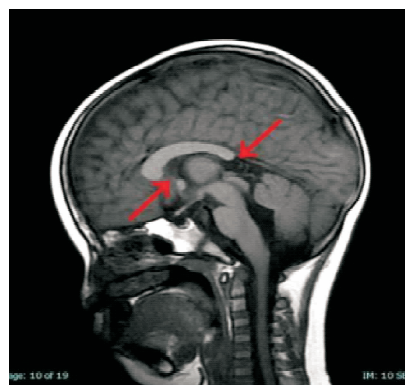
2.2 基因检测结果 全外显子组测序发现 2 例患儿分别携带 *ARID1B* 基因 c.4644G>A 和 c.1032_1056del 杂合变异,分别导致氨基酸 p.Trp1548Ter 和 p.Gly345Profs*99 改变。见表 1。Sanger 测序证实患儿父母均未携带相同变异。见图 3。2 例变异在正常人群数据库中未收录, HGMD 数据库中无两位点的相关报道, ClinVar 数据库中无两位点的致病性分析,提示为新变异。根据 ACMG 相关指南,两例变异判定为致病性变异(PVS1 + PS2 + PM2)。



注:图片 A 为患儿 2 的特殊面容(多毛、发际线低、鼻梁低平);图片 B 为患儿 2 双足外翻

图 1 患儿 2 外貌表现

Fig. 1 Appearance of child 2



注:提示患儿胼胝体发育不良(红色箭头标示处)

图 2 患儿 2 头颅核磁影像图

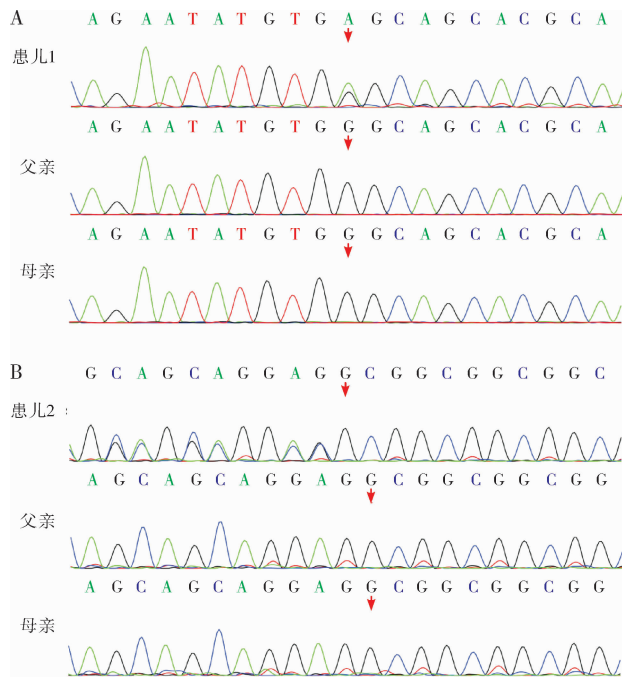
Fig. 2 MRI images of heads of the child 2

2.3 文献复习 以“Coffin-Siris”综合征”或“*ARID1B*”和“孤独症谱系障碍”为检索词,对万方医学网、中国知网数据库、中华医学期刊全文数据库、Pubmed 数据库进行检索,共检索到 5 篇个案报道。回顾分析了已报道的 12 名患者,都具有典型的 CSS 表征,表现出不同程度的发育迟缓和语言障碍,其中部分患者合并 ASD 表征。见图 4、表 2。

表 1 突变位点信息

Tab. 1 Mutation site information

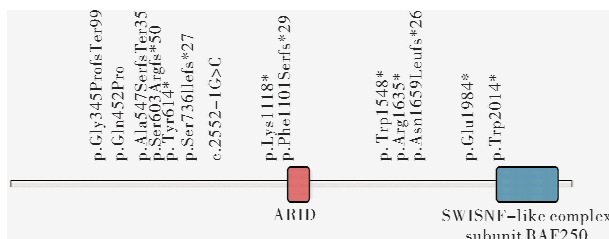
患者	突变位置	突变类型	ACMG 证据	致病性	来源
先证者 1	c. 4644G>A	p. Trp1548Ter	PVS1+PS2+PM2_Supporting	致病	新发
先证者 2	c. 1030_1054del	p. Gly345ProfsTer99	PVS1+PS2+PM2_Supporting	致病	新发



注：图 A 患儿 1 携带 *ARID1B* 基因 c. 4644G>A 杂合变异，其父母该位点均为野生型；图 B 患儿 2 携带 *ARID1B* 基因 c. 1032_1056del 杂合变异，其父母该位点均为野生型。

图 3 患儿及其父母的 Sanger 测序图

Fig. 3 Sanger sequencing images of the child and his or her parents



注：已报道的携带 ASD 和 CSS 表征病例致病性变异分布，红色标记为本例患者基因变异位。

图 4 *ARID1B* 基因变异分布情况Fig. 4 Distribution of *ARID1B* gene variants

3 讨论

CSS 是常染色体显性遗传的多系统发育障碍综合征，具有较高的临床和遗传异质性。其中，携带 *ARID1B* 基因突变导致的 CSS 1 型最为常见^[14-15]，占有 CSS 70% 左右。*ARID1B* 基因通过 SWI/SNF 蛋白复合物负责调节组蛋白的甲基化，在 AR-

ID1B 基因中发生的突变影响 SWI/SNF 蛋白复合物，从而导致 CSS^[16]。神经发育障碍的致病机制之一是染色质修饰和调节染色质的基因突变。到目前为止，*ARID1B* 基因突变在 ASD 患者中确切的发病率尚未见报道，但可知的是极罕见的^[17]。*ARID1B* 基因位于细胞核内，定位于染色体 6q25.3 区，为富含 AT 结构域蛋白 1B，作为染色质修饰剂，携带 *ARID1B* 基因变异的患者，临床表现为 ASD 和神经退行性疾病^[18]。Paulsen 等^[19]使用干细胞术构建了三维含有大脑皮层细胞的类脑器官模型，并对类脑器官中的 3 个基因（*ARID1B*，*CHD8* 和 *SUV420H1*）构建基因突变模型。结果发现，这 3 个 ASD 相关的基因都改变了相同类型神经元细胞的发育时间，其中 *ARID1B* 基因变异都促使 GABA 神经元提前表达，对深层兴奋性投射神经元延迟表达，从而造成了带有 *ARID1B* 基因变异个体的 ASD。有研究发现，转基因小鼠体内的人类 *ARID1B* 基因突变会损害 GABA 神经元，导致大脑的沟通失衡，*ARID1B* 基因突变可引起小鼠中引起的认知和社交缺陷，且这些异常行为或许可以用 GABA 受体调节药物改善^[20]。最新研究发现与 ASD 相关的致病基因有 102 个，这些风险基因与大脑发育和功能紧密相关，其中 *ARID1B* 基因单倍量不足会导致整体发育迟缓，伴有认知，社交和运动技能受损^[21]。

本研究报道携带 c. 4644G>A (p. Trp1548Ter) 和 c. 1032_1056del (p. (Gly345ProfsTer99) 的两例患者均符合 DSM-5 中的 ASD 标准^[22]。CSS 是一种临床和遗传异质性疾病，临床表现形式多样，本研究患者存在特殊面容、心脏异常（房间隔缺损）、多毛症、智力运动发育落后、肌张力低下等临床表现，其中患儿 1 有高热惊厥史、骨骼异常表型，患儿 2 有喂养困难、反复呼吸道感染表型，同时结合基因检测结果，这两个病例均符合 CSS 诊断。故本文报道的 2 例均为 CSS 合并 ASD 的男性患儿，目前全球对 CSS 合并 ASD 患者报道较少，对疾病的认识不足会导致误诊或漏诊。本研究对两个不相关家庭中表型相似的 2 名患儿进行临床表型和遗传学病因的详细分析，通过全外显子组测序分析发现 2 名患儿均携带 *ARID1B* 基因新发截短变异，结合文献回顾，考虑为 CSS 1 型，临床表现为 CSS 合并 ASD 表型，从遗传

表 2 ARID1B 患者队列表征统计
Tab. 2 Statistics of signs in ARID1B patient team list

作者	ARID1B 突变	性别	年龄(岁)	Coffin-Siris 综合征	发育迟缓	语言障碍	癫痫	孤独症谱系障碍
Demily 等 ^[9]	c. 4902dup p. Arg1635 *	女	14	+	+	+	—	—
	c. 5950G>T p. Glu1984 *	女	18	+	++	+	—	+
	c. 1808dup p. Ser603Argfs * 50	男	23	+	+	+	—	—
	c. 6042G>A p. Trp2014 *	女	10	+	++	+	+	+
	c. 2195dup p. Ser736Ilefs * 27	男	12	+	++	+	—	+
	c. 1841dup p. Tyr614 *	女	3	+	+	+	—	—
	c. 3300del p. Phe1101Serfs * 29	女	5	+	++	+	+	—
	c. 4970_4971insGA p. Asn1659Leufs * 26	男	3	+	+	+	—	NA
	c. 1355A>C p. Gln452Pro	男	7	+	+	+	—	+
	c. 2552-1G>C	女	4	+	+	+	—	+
	c. 1638_1647del	男	8	+	++	+	+	+
	c. 3351dupT p. Lys1118 *	男	3	+	+	+	—	+
Lohiya 等 ^[10]	c. 4644G>A p. Trp1548Ter	男	3	+	+	+	—	+
	c. 1030_1054del p. Gly345ProfsTer99	男	2	+	+	+	—	+

学角度明确了患儿的发病原因,为其临床诊断和家系优生优育提供分子依据。

目前,尚未发现 CSS 的有效疗法,一般采用对症治疗手段,定期评估发育情况以及采取教育干预措施^[9]。除此之外,还需警惕先天性异常(心脏、泌尿生殖系统、胃肠道、视力和听力异常)等并发症的发生。2 例患儿皆存在智力及运动落后,且存在孤独症样行为,需继续给予康复训练,其存在的房间隔缺损也需定期心胸外科随诊。患儿 2 存在严重挑食,但当前已达正常发育指标,考虑目前年龄较小,仍需长期随访生长发育状况。

综上所述,识别与 ASD 相关的遗传综合征将有助于更好地理解 ASD 的病因学机制。对于孤独症样表现且合并特殊面容、智力发育落后、肌张力低下、骨骼异常等,及时进行基因芯片检测,可明确患儿致病基因,辅助 ASD 临床表型诊断,有助于孤独症后续的精准诊疗。临床上确诊为 CCS 的患儿也需警惕是否合并有 ASD。这两例 CSS 患儿 *ARID1B* 基因存在 c. 4644G >A 杂合变异及 c. 1030_1054del 杂合变异,发现个 2 个新的突变点,丰富了基因变异谱,并为 CSS 及 ASD 患者的分子遗传学诊断开辟了新的道路。

参考文献

[1] Purpura G, Fulceri F, Puglisi V, et al. Motor coordination impairment in children with autism spectrum disorder: A pilot study using Movement Assessment Battery for Children-2 Checklist[J]. *Minerva Pediatr*, 2020, 72(1):22-29.

[2] Kosho T, Okamoto N, et al. Genotype-phenotype correlation of coffin-siris syndrome caused by mutations in *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, and *ARID1A*[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2014, 166C(3):262-275.

[3] Celen C, Chuang JC, Luo X, et al. *Arid1b* haploinsufficient mice reveal neurop-sychiatric phenotypes and reversible causes of growth impairment[J]. *Elife*, 2017, 6:e25730.

[4] Moffat JJ, Smith AL, Jung EM, et al. Neurobiology of *ARID1B* haploinsufficiency related to neurodevelopmental and psychiatric disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1):476-489.

[5] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72(2):1-14.

[6] Griesi-Oliveira K, Sertié A L. Autism spectrum disorders: An updated guide for genetic counseling[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2017, 15(2):233-238.

[7] Hersh JH, Bloom AS, Weisskopf B. Childhood autism in a female with Coffin Siris Syndrome[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 1982, 3(4):249-252.

- [8] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424.
- [9] Demily C, Duwime C, Lopez C, et al. Corpus callosum metrics predict severity of visuospatial and neuromotor dysfunctions in *ARID1B* mutations with Coffin-Siris syndrome [J]. *Psychiatr Genet*, 2019, 29(6):237-242.
- [10] Lohiya N, Chalipat S, Lohiya N, et al. Neurocognitive, behavioral and socio-adaptive functioning assessment in a case of Coffin-Siris syndrome: A holistic approach/perspective beyond the identification of the disorder [J]. *J Pediatr Rehabil Med*, 2022, 15(3):529-532.
- [11] 陈梦莹, 夏冬晴. 表现为孤独症, 语言障碍的 Coffin-Siris 综合征 1 例 [J]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): e02163-e02163.
- Chen MY, Xia DQ. A case report: Coffin-Siris syndrome manifested by autism and language disorder [J]. *Chinese Medical Care Repository*, 2022, 4(1): e02163-e02163. (in Chinese)
- [12] Milutinovic L, Grujicic R, Mandic Maravic V, et al. Autism spectrum disorder and Coffin-Siris syndrome-Case report [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14:199710.
- [13] 郭毅, 曾婷, 刘需需, 等. 一例 Coffin-Siris 综合征浅析及相关文献复习 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 830-832.
- Guo Y, Zeng T, Liu XX, et al. The analysis of a case of Coffin-Siris syndrome and the review of related literature [J]. *Chin J Birth Health & Heredity*, 2020, 28(7):830-832. (in Chinese)
- [14] Tan Y, Chen J, Li Y, et al. Three novel *ARID1B* variations in Coffin-Siris Syndrome patients [J]. *Neurol India*, 2022, 70(5):2174-2179.
- [15] 车凤玉, 杨颖, 张李钰, 等. 两例 Coffin-Siris 综合征 1 型患者的临床特征及遗传学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(8):848-853.
- Che FY, Yang Y, Zhang LY, et al. Clinical features and genetic analysis of two Chinese patients with Coffin Siris syndrome-1 [J]. *Chin J Med Genet*, 2022, 39(8):848-853. (in Chinese)
- [16] Bramswig NC, Caluseriu O, Lüdecke HJ, et al. Heterozygosity for *ARID2* loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype [J]. *Hum Genet*, 2017, 136(3):297-305.
- [17] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism [J]. *Lancet*, 2014, 383(9920):896-910.
- [18] Ellegood J, Petkova SP, Kinman A, et al. Neuroanatomy and behavior in mice with a haploinsufficiency of AT-rich interactive domain 1B (*ARID1B*) throughout development [J]. *Mol Autism*, 2021, 12(1):25.
- [19] Paulsen B, Velasco S, Kedaigle A J, et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes [J]. *Nature*, 2022, 602(7896):268-273.
- [20] Jung EM, Moffat JJ, Liu J, et al. *Arid1b* haploinsufficiency disrupts cortical interneuron development and mouse behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12):1694-1707.
- [21] Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism [J]. *Cell*, 2020, 180(3):568-584. e523.
- [22] Zulauf Logoz M. The revision and 5th edition of the diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5): Consequences for the diagnostic work with children and adolescents [J]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*, 2014, 63(7):562-576.

收稿日期:2024-04-21 修回日期:2024-06-19 本文编辑:杨媛媛

(上接第 91 页)

- mental health and adjustment of caregivers of children recently diagnosed with autism spectrum disorder [J]. *Trials*, 2022, 23(1):585.
- [26] Andrews ML, Garcia YA, Catagnus RM, et al. Effects of acceptance and commitment training plus behavior parent training on parental implementation of autism treatment [J]. *Psychol Rec*, 2022, 72(4):601-617.
- [27] Zhang M, Murphy B, Cabanilla A, et al. Physical relaxation for occupational stress in healthcare workers: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Occup Health*, 2021, 63(1):e12243.
- [28] Tanksale R, Sofronoff K, Sheffield J, et al. Evaluating the effects of a yoga-based program integrated with third-wave cognitive behavioral therapy components on self-regulation in children on the autism spectrum: A pilot randomized controlled trial [J]. *Autism*, 2021, 25(4):995-1008.
- [29] Khanpour Ardestani S, Karkhaneh M, Stein E, et al. Systematic review of mind-body interventions to treat myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome [J]. *Medicina*, 2021, 57(7):652.
- [30] Radhakrishna S. Application of integrated yoga therapy to increase imitation skills in children with autism spectrum disorder [J]. *Int J Yoga*, 2010, 3(1):26-30.
- [31] Semple RJ. Review: Yoga and mindfulness for youth with autism spectrum disorder: Review of the current evidence [J]. *Child Adol Ment H-UK*, 2019, 24(1):12-18.
- [32] Khalsa SBS, Hickey-Schultz L, Cohen D, et al. Evaluation of the mental health benefits of yoga in a secondary school: A preliminary randomized controlled trial [J]. *J Behav Health Ser Res*, 2012, 39(1):80-90.

收稿日期:2023-11-06 修回日期:2024-02-29 本文编辑:杨媛媛