doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2501013

病例报告

*SMARCB1*基因新发突变致Coffin-Siris综合征3型2例

金颖　李梦秋　杨艳玲

（北京大学第一医院儿童医学中心，北京　102627）

［摘要］患儿1，男，3岁6个月，因喂养困难，运动发育落后就诊，生后反应稍差，哭声低弱，智力和运动发育落后，平素抵抗力差，反复呼吸道感染，四肢肌张力低下，有特殊面容（耳位低、双下颌、高腭弓），右手通贯掌，基因检测提示*SMARCB1*基因存在c.1096C>T杂合变异。患儿2，男，3岁，因发育迟滞伴有特殊面容就诊，基因检测发现与患儿1存在相同的致病基因突变。2例患儿无亲缘关系，经临床表现及基因检测证实2例患儿均为Coffin-Siris综合征3型。Coffin-Siris综合征是一种罕见的遗传病，尽早完善遗传学检测可协助诊断。

［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：870-874］

［关键词］Coffin-Siris综合征3型；*SMARCB1*基因；发育迟缓；特殊面容；儿童

Two cases of Coffin-Siris syndrome type 3 caused by *de novo SMARCB1* gene mutations

JIN Ying, LI Meng-Qiu, YANG Yan-Ling. Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102627, China (Email: jinying00@126.com)

Abstract: Patient 1, a 3-year-6-month-old male, presented with feeding difficulties and delayed motor development. He exhibited poor responsiveness at birth, weak crying, intellectual and motor delays, low immunity, recurrent respiratory infections, hypotonia of the limbs, and distinctive facial features (low-set ears, double chin, and high arched palate), as well as a single transverse palmar crease on the right hand. Genetic testing revealed a c. 1096C>T heterozygous variant in the *SMARCB1* gene. Patient 2, a 3-year-old male, presented with developmental delay and distinctive facial features. Genetic testing identified the same pathogenic mutation as in Patient 1. The two patients are unrelated, and clinical phenotyping and genetic testing confirmed both cases as Coffin-Siris syndrome type 3. Coffin-Siris syndrome is a rare genetic disorder, and early genetic testing can aid in diagnosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 870-874]

Key words: Coffin-Siris syndrome type 3; *SMARCB1* gene; Developmental delay; Distinctive facial feature; Child

患儿1，男，3岁6个月，因喂养困难、运动发育落后就诊。患儿生后反应稍差，哭闹多且哭声低弱，夜间较明显，伴排气多。生后混合喂养，吃奶差，母乳及配方奶均不喜，接产医生考虑为低血糖，并给予口服葡萄糖对症治疗。患儿3个月会抬头，4个月会翻身，11个月会坐，1岁3个月会发出“nainai”的音，并能理解日常交流，但执行力差，不能独站。1岁5个月会叠积木，1岁10个月会独走，2岁6个月会跑，患儿智力及运动发育落后。患儿系第2胎第2产，足月顺产。出生体重3.25 kg。母孕期正常，无窒息史。既往有过敏性鼻炎、腺样体肥大，未明确过敏原，偶有入睡困难，睡眠不安，补钙后略有改善。家族史无特殊。平素食欲差，抵抗力差，体重增长不佳，易反复呼吸道感染，已有3次因肺炎住院。

体格检查：身长99 cm（P_{25}~P_{50}），体重15.2 kg（P_{25}~P_{50}）。长睫毛、拱形眉、眉毛浓密、毛发多、耳位低，右手食指和中指指甲短小（图1）；腭弓高，右手通贯掌，四肢肌张力低，运动和认知水平偏低，注视差。扶走时，双足呈现扁平外翻状态，胸骨凹陷。

［收稿日期］2025-01-06；［接受日期］2025-05-30
［基金项目］国家重点研发计划（2022YFC2703401）。
［作者简介］金颖，女，学士，初级技师。Email：jinying00@126.com。

实验室检查：血常规、肝功能、肾功能、心肌酶、电解质及胰岛素样生长因子基本正常。胸部X线片示剑突向内侧凹陷，骨龄评估为2岁。视力筛查显示双眼存在散光。



图1　患儿1临床表现　右手食指和中指指甲短小，足无明显异常，伴特殊面容：长睫毛、拱形眉、眉毛浓密、毛发多、低耳位。

患儿2，男，3岁，系第2胎第2产，足月剖宫产，无窒息史。出生体重不详，但母亲孕期B超提示胎儿偏小。父母否认近亲结婚史及遗传病史。患儿生后不久即出现喉部痰鸣音。当地医院初步诊断为先天性喉喘鸣。足跟血筛查结果提示红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症可疑。52 d时因肺炎在当地医院接受治疗，医生发现患儿外观存在异常，疑似先天性遗传代谢病。患儿因发育迟缓到我院门诊就诊。体格检查：患儿皮肤发花，头发稀疏，颅缝重叠。运动发育方面，4个月余会抬头，5个月余仍不会翻身，9个月会坐，1岁会扶走，能认识父母，理解家人简单语言，会表示再见。17个月会走，会发“baba、mama”音，3岁会跑、跳，并能听懂简单的指令。

体格检查：身长 92 cm（P_{10}），体重 11.5 kg（P_3~P_{10}）。发际线低、前额头发稀疏、眉毛浓密、长睫毛、上唇薄、下唇厚、双手皮肤粗糙、背部多毛、左足拇挛生趾甲发育不良（图2）。

实验室检查：血常规、肝功能、肾功能、心肌酶基本正常。葡萄糖 2.52 mmol/L（参考值：3.33~5.55 mmol/L）。凝血检查纤维蛋白原 1.03 g/L（参考值：2.0~4.0 g/L）。胰岛素样生长因子<25 ng/mL（参考值：50~388 ng/mL）。腹部超声示双肾偏小，实质回声增强。头部磁共振成像检查示双侧额颞顶叶脑外间隙增宽，右顶叶片状异常信号，双侧脑室及第三脑室扩大。视力筛查结果显示双眼散光，瞳孔大小不等。

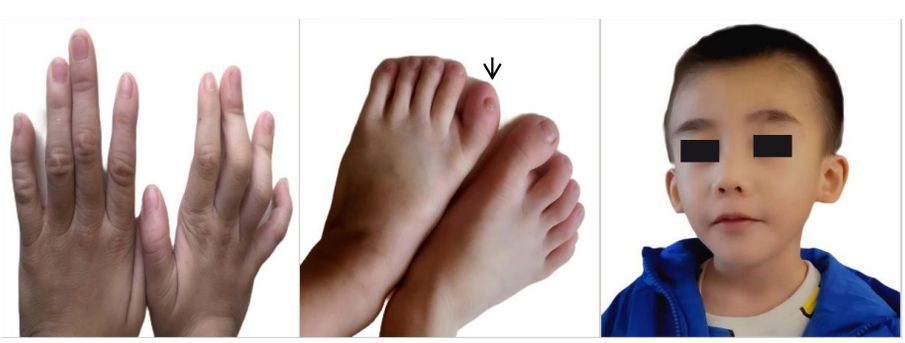


图2　患儿2临床表现　双手皮肤粗糙，左足拇挛生趾甲发育不良，伴特殊面容（发际线低、前额头发稀疏、眉毛浓密、长睫毛、上唇薄、下唇厚）。

获取患儿父母知情同意后，对患儿及父母进行家系全外显子组测序分析，发现2例患儿均存在*SMARCB1*基因c.1096C>T的杂合突变，经Sanger测序验证，父母未见变异，为新发突变（图3~4）。同时，患儿2还携带*G6PD*基因c.1376G>T半合子变异，来源于母亲，该变异为致病突变。根据表型及基因分析，该患儿存在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症和Coffin-Siris综合征（Coffin-Siris syndrome, CSS）3型2种疾病。

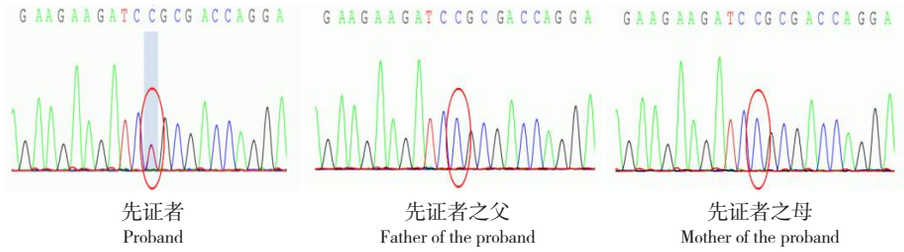


图3　患儿1及其父母*SMARCB1*基因测序图　患儿1存在c.1096C>T的新发杂合变异，父母无变异。圈内为变异位置。

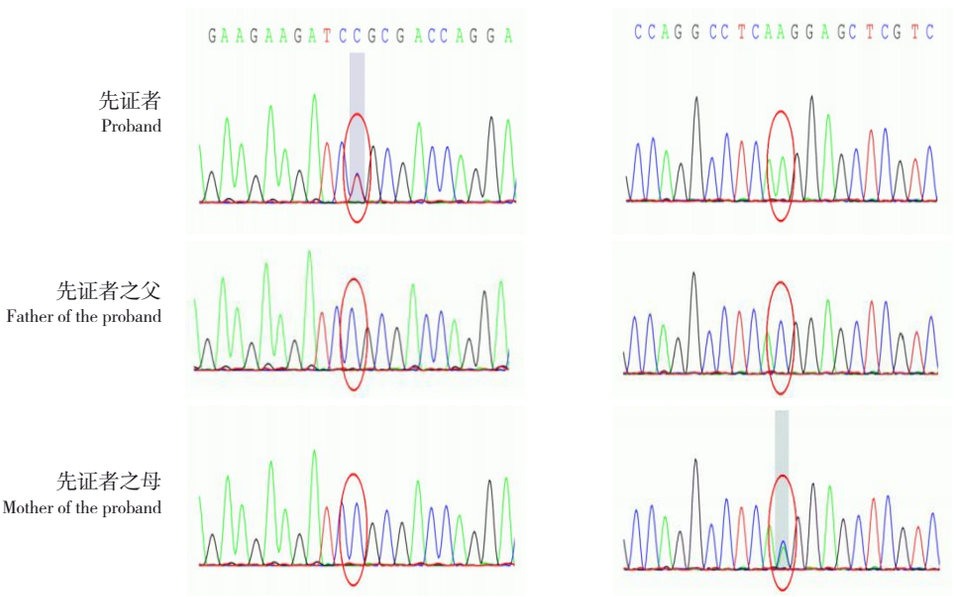


图4　患儿2及其父母*SMARCB1*基因、*G6PD*基因部分测序图　患儿2存在c.1096C>T的杂合变异，其父母未发现该变异，为新发突变（左）；此外，患儿2还存在c.1376G>T的半合子变异，父亲无变异，母亲存在c.1376G>T的杂合变异（右）。圈内为变异位置。

采用SWISS-MODEL网站构建野生型*SMARCB1*蛋白三维结构（图5左），利用PyMOL软件分析变异对蛋白结构的影响，引起CSS3型的致病基因位于基因C末端结构域，这一突变导致位于结构域内的第366位氨基酸由高度保守的精氨酸被半胱氨酸所替代（图5右）。参考美国医学遗传学与基因组学学会指南[1]，该基因变异位点可评级为致病变异（PS2_VeryStrong+PM2_Supporting+PP3）。

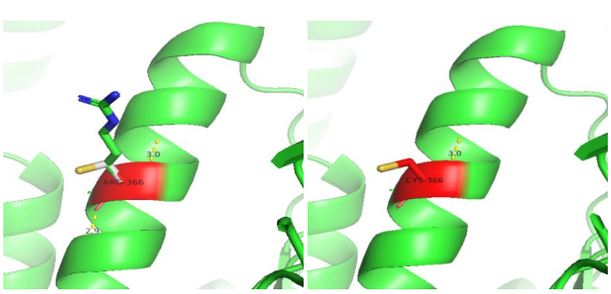


图5　采用SWISS-MODEL网站构建野生型*SMARCB1*蛋白三维结构及PyMOL分析变异后蛋白结构

讨论：CSS也称为“第五指综合征”，得名于1970年Coffin和Siris两位学者，他们通过对3例无血缘关系的CSS患儿的分析，首次详尽描述了该病症的特征[2]。该综合征是由染色质重塑复合体SWI/SNF-ATP亚基编码的基因突变引起的常染色体显性遗传病，涉及*ARID1B*、*ARID1A*、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID2*、*DPF2*、*SMARCC2*、*SOX11*、*SOX4*、*SMARCD1*及*BICRA*多个基因变异，据此分为12种亚型（CSS1~CSS12，MIM 135900）。然而，迄今为止，CSS的发病率尚不明确，全球范围内报道的CSS病例不足300例，在国内，与本文相同基因突变型的CSS3病例仅报道了2例[3-4]。

CSS3型（MIM 614608）是由染色体22q11.2上的*SMARCB1*基因杂合突变引起的罕见的发育障碍性疾病，通常在临床上可观察到某种形式的发育迟缓或智力障碍、特殊面容、喂养困难、肌张力低下、反复感染以及第五指/趾或其他指/趾发育不

良等。此外，部分患者还可能合并癫痫、胼胝体发育不良等中枢神经系统病变，以及心血管、胃肠道及泌尿等多系统受累的情况[3-5]。*SMARCB1*基因作为SWI/SNF染色质重塑复合体的核心亚基，存在于其所有已知变体中，对人体发育至关重要，*SMARCB1*基因第364位赖氨酸缺失（K364del）与CSS相关性最高，该位点附近同时存在多种氨基酸突变，包括R377H、R366C等[6]，本文先证者存在R366C错义突变，位于*SMARCB1*的C端螺旋结构内，C-末端结构域包含一个碱性α-螺旋能够直接与核小体的酸性区域结合，当发生氨基酸突变会破坏这一相互作用，导致染色质重塑功能受损，细胞分化和发育过程中的关键基因调控异常，进而影响多个器官系统的发育。

Kosho等[7]曾总结过13例已报道的CSS3型患儿，他们普遍存在喂养困难、眉毛浓密且长睫毛的特点。大部分患儿还容易频繁感染，伴有脊柱侧弯以及第五指/趾甲的发育不全。值得关注的是，该型患儿可能出现更为严重的神经发育缺陷，如肌张力减退、癫痫发作、严重智力障碍、中枢神经系统结构异常，以及语言发育落后等。在国内，已有5例关于CSS合并癫痫或脑电图异常的病例报道，其中4例涉及*ARID1B*基因突变，1例涉及*SOX11*基因突变。有学者指出，CSS癫痫发作的原因及类型可能与*ARID1B*基因突变有关[8-12]。然而，本研究中的患儿2在肺炎后也曾出现癫痫发作，这表明癫痫的原因并非直接与*ARID1B*基因突变相关，从而进一步说明了CSS病因及临床表型的复杂性。

结合本研究病例特征进行回顾与分析，我们以“Coffin-Siris综合征”为关键词，在中国知网、万方数据知识服务平台自建库至2024年10月的期刊数据库中进行了广泛检索，共获取了26篇相关文献。通过对这些文献的梳理，我们统计了国内32例CSS患儿的临床表型及基因型特征。在这32例患儿中，我们发现了一些特殊病例：1例合并糖尿病，1例反复低血糖，1例表现出轻度感音神经性耳聋，2例因重症肺炎夭折（其中1例即为CSS3型，于新生儿期死亡）。在临床表现上，所有32例患儿均存在智力、体格或语言发育落后的问题，且男女比例无明显差异，患儿普遍存在第五指/趾或其他指/趾发育不良（49%），肌张力低下（53%），喂养困难（38%），反复感染或肺炎（31%），喉软骨发育不全或出现喉鸣（22%）等症状。此外，还有部分患儿表现出小头畸形（12%），胼胝体发育不全（6%），孤独症样行为（16%），以及癫痫（16%）等问题。值得注意的是，漏斗胸在患儿中较为常见，占比达到了44%，在特殊容貌方面，患儿普遍具有眉毛浓密（53%），头发稀疏/浓密或毛发浓密/多毛、发际线低（75%），嘴大或嘴唇厚（44%）等特征。此外，还有部分患儿表现出鼻尖宽（28%），长睫毛（22%），眼距宽（25%），以及高腭弓（16%）等特点。本文患儿1智力、运动发育落后，自幼喂养困难，常反复呼吸道感染，胸骨凹陷，四肢肌张力低下，伴有表观异常，如毛发浓密、拱形眉，高腭弓、嘴大等。患儿2智力、体格发育落后，喉软骨发育不良，癫痫，伴有表观异常，如前额头发稀疏，眉毛浓密、上唇薄、下唇厚等。与国外报道的CSS3型患儿表型[13]基本相符。通过文献检索结合病例分析，CSS患儿均有不同程度的发育障碍和容貌异常。

CSS3型目前缺乏特效的治疗手段，主要依靠对症处理，本研究中的患儿均存在体格发育落后的情况，故给予生长激素皮下注射并结合康复训练进行综合治疗。2024年2例患儿门诊复诊，患儿1复诊时4岁9个月，身高110 cm（P_{50}~P_{75}），体重17 kg（P_{25}），骨龄约4岁水平。患儿2复诊时4岁1个月，身高100 cm（P_{10}~P_{25}），体重14.9 kg（P_{10}~P_{25}），骨龄约3岁水平。患儿1治疗前运动和认知水平偏低，注视差，反复呼吸道感染，目前患儿大运动进步显著，可上下楼梯、双脚跳，近一年来没有出现呼吸道感染，理解能力进步，可以完成指令。患儿2治疗前喉软骨及体格发育不良，目前患儿喉软骨发育恢复正常，言语、感统等进步显著（可走路、蹲起等），体格发育逐步改善。经过康复、语言训练及对症治疗，两患儿体格发育逐渐改善。对于该病的预后，有文献报道，患者可能会因呼吸道感染死亡[14]，而在我国，也有因肺炎感染致死的散发病例报道[4, 15]。颈项透明层（nuchal translucency, NT）测量等超声检查是妊娠期的重要筛查手段，通常CSS胎儿会出现NT值增厚/偏高或B超异常等。在国内，已有因胎儿期B超发现侧脑室增宽或扩张而进行产前诊断，最终筛查出CSS2型和CSS4型，并据此进行引产的案例[16-17]。截至目前，所有报道的CSS病例均为新发突变，母亲再次妊娠时胎儿患病的风险相对较小。在先证者基因明确诊断的基础上，母亲再次妊娠时，可以选择绒毛膜取样或羊膜腔穿刺术，对胎

儿进行致病基因检测。因此，通过孕期测量NT、B超监测或产前诊断技术，可以确定胎儿是否患有CSS。

迄今为止，CSS的确诊仍需依赖于临床表现，患儿常以发育迟滞为主要症状。CSS3作为一种罕见的发育障碍性疾病，临床少见，部分患者易被漏诊。本研究中2例患儿均存在*SMARCB1*基因c.1096C>T变异，该致病基因位点在国外已有文献报道[13]，而在我国则属首次发现。综上所述，早筛查、早诊断、早治疗是防治CSS的有效手段，鉴于患者间的个体差异显著，临床表型复杂多样，应尽早采用基因检测技术进行诊断，以便为后续的治疗及遗传咨询提供有力支持。

作者贡献声明：金颖负责文章构思、查阅文献及论文撰写；李梦秋负责病历资料收集；杨艳玲负责审核。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Coffin GS, Siris E. Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx[J]. Am J Dis Child, 1970, 119(5): 433-439. PMID: 5442442. PMID: 5442442. DOI: 10.1001/archpedi.1970.02100050435009.

[3] 吴臣臣, 张惠文. Coffin-Siris综合征3例患儿的临床表型分析和基因诊断研究[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(5): 355-360. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1660.

[4] 马冬菊, 林颖仪, 王越, 等. 新生儿*SMARCB1*突变型Coffin-Siris综合征伴先天性膈膨升1例[J]. 广东医学, 2020, 41(9): 971-973. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20192278.

[5] Curcio MR, Ferranti S, Lotti F, et al. Coffin-Siris syndrome and epilepsy[J]. Neurol Sci, 2021, 42(2): 727-729. PMID: 33006724. DOI: 10.1007/s10072-020-04782-y.

[6] Valencia AM, Collings CK, Dao HT, et al. Recurrent *SMARCB1* mutations reveal a nucleosome acidic patch interaction site that potentiates mSWI/SNF complex chromatin remodeling[J]. Cell, 2019, 179(6): 1342-1356. e23. PMID: 31759698. PMCID: PMC7175411. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.044.

[7] Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. 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. PMID: 25168959. DOI: 10.1002/ajmg.c.31407.

[8] 梅道启, 梅世月, 成怡冰, 等. 6q25.3缺失致Coffin-Siris综合征1型1例[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210727-00525.

[9] 王金玲, 郝晓强, 张黎, 等. *ARID1B*基因变异致Coffin-Siris综合征1型伴低血糖合并癫(癎)1例病例报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2024, 19(1): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.01.017.

[10] 韩清梅, 陶德双, 周静宜, 等. *ARID1B*基因导致Coffin-Siris综合征伴癫痫一例并文献复习[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(1): 90-93. DOI: 10.7507/2096-0247.20220021.

[11] 茹丽珂, 郑宏, 张璠, 等. *SOX11*基因变异致Coffin-Siris综合征9型1例报道[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(3): 592-597. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2023.03.020.

[12] 项延包, 万茹, 李焕铮, 等. 两个Coffin-Siris综合征家系的*ARID1B*基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(3): 282-285. PMID: 35315036. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20201204-00845.

[13] Wieczorek D, Bögershausen N, Beleggia F, et al. A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(25): 5121-5135. PMID: 23906836. DOI: 10.1093/hmg/ddt366.

[14] Schrier SA, Bodurtha JN, Burton B, et al. The Coffin-Siris syndrome: a proposed diagnostic approach and assessment of 15 overlapping cases[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(8): 1865-1876. PMID: 22711679. PMCID: PMC3402612. DOI: 10.1002/ajmg.a.35415.

[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. PMID: 35929934. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20210615-00501.

[16] 柴玉琼, 王洁琼, 王亚新, 等. *ARID1A*基因变异所致Coffin-Siris综合征2型1例胎儿的遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2024, 41(10): 1255-1258. PMID: 39344623. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20231214-00322.

[17] 鲍幼维, 潘小莉, 潘澍青, 等. 产前全外显子组测序诊断*SMARCA4*变异所致Coffin-Siris综合征一例 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(12): 1375-1378. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20210330-00283.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）