·个案报道·

Smith-Magenis 综合征患儿 2 例遗传学分析

冯暄[1,2]，朱韶华[1,2]，蔺朋武[1,2]，贾春旸[1,2]，张钊[1,2]，何静[1,2]，张庆华[1,2]

1. 甘肃省妇幼保健院医学遗传中心，甘肃 兰州 730050；
2. 甘肃省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心，甘肃 兰州 730050

关键词： Smith-Magenis 综合征；17p11.2 缺失；*RAI* 基因；低深度全基因组测序

中图分类号：R725.9 **文献标识码**：C **文章编号**：1008-6579(2024)05-0576-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0785

Smith-Magenis 综合征（Smith-Magenis syndrome，SMS）（OMIM：182290）是一种复杂的疾病，其特征是智力障碍、睡眠障碍、颅面和骨骼异常、行为异常，以及言语和运动发育迟缓[1]。该疾病的遗传方式为常染色体显性遗传，*RAI*1 基因（OMIM：607642）被认为是致病的关键基因，约 90% 的患者可检测到包含 *RAI*1 基因的缺失，少数患者可检测到该基因的杂合变异[2]。SMS 于 1982 年由 Smith 等[1]首先报道，发病率约为 1∶25 000，大多为散发。到目前为止，国内仅报道不足 10 例。本文对甘肃省妇幼保健院收治的 2 例 SMS 患儿的临床症状和遗传学特点进行分析，以期提高对此病的认识。

1 临床资料

患儿 1，女，3 岁，因发育迟缓和语言能力落后就诊。患儿出生后发育迟缓，至今仅能无意识叫爸爸妈妈。2 岁左右开始出现睡眠紊乱，入睡困难，易惊醒，睡眠周期短，有撞头等自我伤害行为。个人史：患儿系第 1 胎第 1 产，足月剖宫产出生，出生体重 3 000g，否认窒息抢救史。6 个月会俯卧抬头，生后 11 个月能独坐，2 岁独立行走。家族史：父母体健，否认遗传病家族史，非近亲婚配。体格检查：体重 13kg，身高 82cm，头围 49.5cm，身高略矮小。面容特殊：面部平，低鼻梁，嘴角向下，眼睑上斜，一字眉，上唇下翻，高腭弓，耳位低，眼距宽，眼睛斜视，听力正常，四肢张力正常，手指较粗短。见图 1。心脏彩超、脑电图未见异常。头颅核磁共振显示：胼胝体发育不良。见图 2。



图 1 患儿特殊面容

Fig. 1 Special face of the patient child



图 2 头颅核磁显示胼胝体发育不良

Fig. 2 Dysplasia of the corpus callosum revealed by MRI

患儿 2，男，6 月。系第 2 胎第 2 产，于 37^{+1} 周自然分娩，出生体重 2 200g，生后 Apgar 评分不详，无脐带绕颈，无胎膜早破，患儿出生后因体重较小，生存能力低下，故以“低出生体重儿、足月小样儿”收治于甘肃省妇幼保健院 NICU。入院诊断：法洛四联症、新生儿呼吸窘迫症、低出生体重儿、足月小样儿、新生儿高胆红素血症、动脉导管未闭、卵圆孔未闭。出院医嘱择期行心脏根治手术。5 月龄时，该患儿因“间断咳嗽 20 天，加重伴颜面部发绀 1 天”收治于本院 PICU。入院诊断：房间隔缺损、重症肺炎、呼吸衰竭、先天性主动脉弓右位、先天性体肺动脉侧枝循环、永存左上腔静脉、先天性喉软骨软化病、严重营养不良、生长发育迟缓、胃食管反流、鼻炎。当时考虑患儿体重较小，且合并重度喉软骨软化，手术风险

基因项目：甘肃省科技计划资助（21JR7RA680，22YF7FA094，21JR1RA045）；兰州市科技计划项目资助（2017-4-50）

作者简介：冯暄（1983-），女，主管检验师，硕士学位，主要研究方向为儿童罕见病的分子遗传学研究。

通信作者：张庆华，E-mail：17977233@qq.com

极高，术后需长期呼吸机支持，建议出院后定期复查心脏彩超，评估手术时机。6 月龄时，遵循医嘱来本院儿保科行相关检查。查体：体重 4.0kg(＜－3s)，身长 59.0cm(＜－3s)，头围 38.5cm(＜－3s)，体格发育评价：重度营养不良。精神反应可，头颈居中，贫血貌，腭弓高，双耳阔顶部略挛缩，左脚并指，互动反应欠佳，胸廓对称无畸形，心前区闻及吹风样杂音，双肺听诊(－)，上肢肌张力略高，不会翻身。初步诊断：重度营养不良、发育迟滞高危儿、先天性心脏畸形、轻度贫血。见图 3、图 4。



图 3　患儿特殊面容及脚趾异常

Fig. 3　Special face and abnormal toes of the child

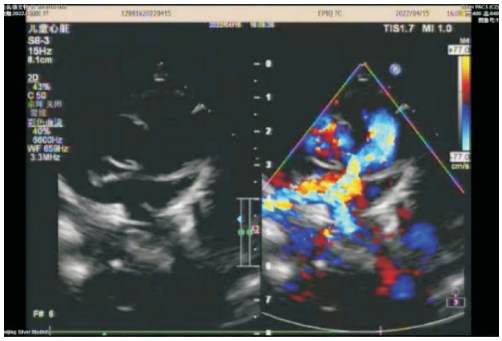


图 4　患儿心脏彩超图

Fig. 4　Heart color ultrasound of the child

为进一步明确诊断，经医学伦理审核[编号(2021)GSFY 伦审[65]号]。通过 2 例患儿家属的知情同意，对 2 例患儿及其父母进行外周血染色体核型分析和低深度全基因组测序技术(low-depth copy number variation sequencing，CNV-seq)。

抽取患儿及其父母的外周血样本，常规进行淋巴细胞培养与染色体制备，根据国际人类细胞遗传命名系统(International System for human Cytogenetic Nomenclature，ISCN)标准描述染色体核型，计数 20 个中期分裂相，分析 5 个核型。经外周血全基因组 DNA 提取、文库构建即打断 DNA，末端修复，加 polyA，加特定接头(Adaptor)，纯化。对纯化、质检后的 DNA 文库进行测序。测序所得的读长与人类参考基因组(NCBI GRCh37，UCSC release hg19)进行比对，得到关于目标染色体的 Z 值以及全部＞100kb 的拷贝数变异。分析得到生物信息学结果，通过检索 ClinGen、Decipher、PubMed、Clinvar、DGV 等数据库查询，对检测到的拷贝数变异的致病性进行评估。

结果显示，2 例患儿及其家系染色体核型分析结果均未见异常。见图 5、图 6。

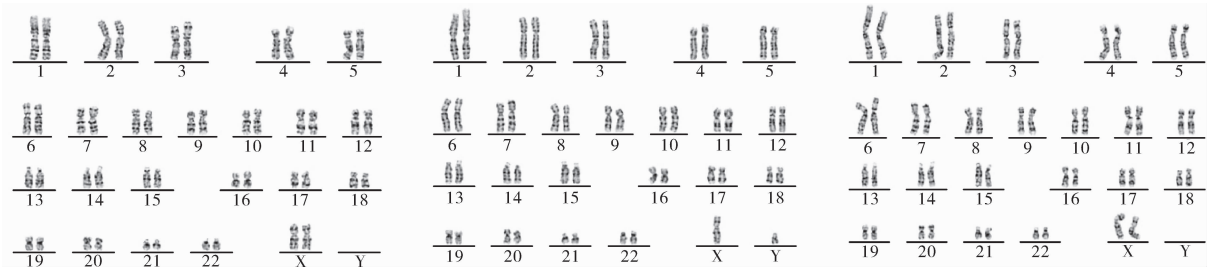


图 5　患儿 1 及父母外周血染色体核型图

Fig. 5　Chromosome karyotype in the peripheral blood of pantient 1 and her parents

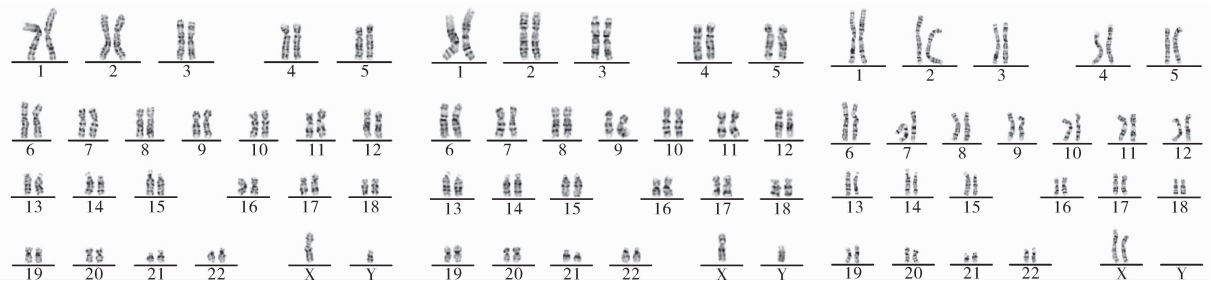


图 6 患儿 2 及父母外周血染色体核型图

Fig. 6 Chromosome karyotype in the peripheral blood of pantient 2 and his parents

CNV-seq 提示患儿 1：17 号染色体 p11.2 处缺失 3.04Mb(17180000_20220000)，涉及 38 个编码蛋白基因；患儿 2：17 号染色体 p11.2 处缺失 3.44Mb(16780000-20220000)涉及 41 个编码蛋白基因，CNV-seq 结果见图 7，具体的缺失片段见图 8。2 例患儿父母 CNV-seq 检测均未见异常。

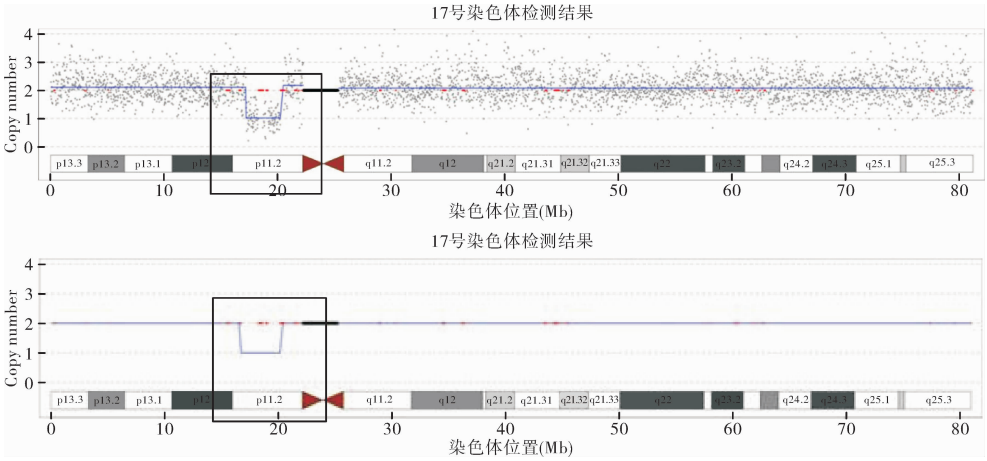
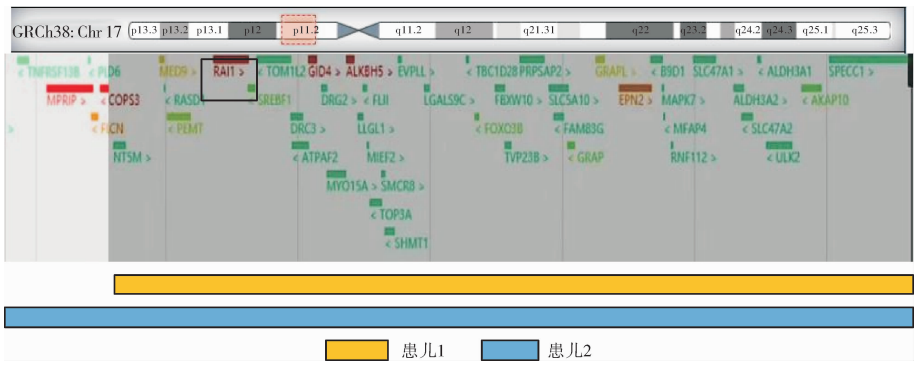


图 7 患儿 CNV-seq 测序图显示 2 例患儿均在 17 号染色体 p11.2 处存在缺失

Fig. 7 CNV-seq map showed that both children had deletions at17p11.2



注：患儿 1 缺失大小 3.04Mb(chr17:17180000_20220000)；患儿 2 缺失大小 3.44Mb(chr17:16780000-20220000)；红框标出的是该区域的关键基因 *RAI1*

图 8 2 例患儿染色体缺失片段

Fig. 8 Deletion size of the two patients

2 例患者均为 17 号染色体 p11.2 处缺失，缺失范围略有不同。查询 Decipher 数据库，2 例患儿缺失的区域均涉及 35 个以上的编码蛋白基因(3C：0.9 分)；查询 ClinGen 数据库，提示 2 例患儿缺失片段均包含 17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region(includes *RAI1*)[ISCA ID：ISCA-37418]全部，有充分证据(Haploinsufficiency score：3)表明该区域单倍剂量不足的患者表现出 SMS 的临床表型(2A，1 分)，

根据根据 ACMG 遗传变异分类指南评级规则[3]，2 例患儿区域均＞0.99 分，均评估为致病性变异。

2 讨　论

2.1　SMS 的临床特征　SMS 是一种多系统受累的遗传疾病，主要的临床特征包括发育迟缓、智力残疾、行为功能障碍、典型的面部特征，以及睡眠障碍等[4]。该综合征患者出现的典型面部特征会随着年龄的增长而变化。婴幼儿时期会出现短头畸形，宽前额，眼睑上斜，短翘鼻，耳位异常、上唇下翻，呈特征性“帐篷”形；儿童期最典型的面部特征是宽前额，斜视，近视，虹膜异常，眼窝深陷，面中部后缩；到了青春期外观逐渐成方形，伴有持续面中后缩，相对下颌前突，前额凸出，一字眉，浓眉（拳击状），短人中，面容粗糙[5]。SMS 患儿在神经系统方面出现的异常也随年龄不同有着不同的特点：婴儿期主要表现为喂养困难和生长缓慢；儿童期的大多数患儿有轻度至中度的智力障碍，语言功能障碍最为明显；青春期及成人期最显著的特点是严重的失眠障碍，白天过度睡眠，夜间入睡困难、睡眠周期短[6-7]。SMS 主要特征还包括行为异常，主要表现为自我伤害行为和痛阈低下，90％以上的该综合征患儿有咬手或手腕的行为，其他常见的自我伤害行为还包括拍掌、撞头、拉头发、抓皮肤、剔指甲、将外物插入身体有孔部位等，该综合征患者由于褪黑激素分泌异常导致生物钟昼夜节律紊乱，而长期的昼夜生物钟节律紊乱、缺乏深睡眠最终可导致患者出现易怒、激动及其他异常行为（多动、注意力不集中）等[8]。SMS 综合征的其他症状还包括骨骼异常［身材矮小、脊柱侧凸、四肢短、短指（趾）、并指、多指畸形、扁平足等］，头颅影像异常、心脏异常、耳鼻喉问题、腭裂、肥胖等[9]。一般来说，＞75％的 SMS 患儿主要都会表现为颅面/骨骼发育异常、以睡眠障碍为特异性表现的神经系统方面的问题；50％～75％的常见症状有身材矮小、眼部异常、听力异常、支气管异常等呼吸道症状；少数患者（25％～50％）表现为心脏异常、癫痫及免疫系统缺陷；另外极少数患者（＜25％）存在泌尿系统或唇腭裂等方面的偶发表型。本研究的 2 例患儿均符合 SMS 综合征典型的面部特征，但由于年龄的差异，在面容特征表现略有不同。2 例患儿在神经系统方面也符合婴儿期和儿童期的主要表现。本报道中的患儿 1 有胼胝体发育不良的表现，这与 Maya 等[10]研究相符；患儿 2 并未进行头颅核磁的检查，并不排除影像学异常，故该患儿还需完善影像学的检查。患儿 2 心脏系统存在异常，有研究表明 37％的 SMS 患者有心脏病变[11]，与本报道一致。

2.2　SMS 的常见遗传学病因　SMS 最常见的遗传原因是 17 号染色体 p11.2 发生间质缺失导致的一种罕见病，缺失大小范围为 1.5～9Mb，约占患者的 90％，其中约 70％～80％缺失的 17p11.2 个体中携带大小为 3.5Mb 左右的缺失[12]。这是由于 17p11.2 存在低拷贝数重复序列（low-copy repeats，LCR）而易于发生非等位同源重组[13]，该区域变异除导致 SMS 以外，拷贝数重复变异还可导致 Charcot-Marie-Tooth 综合征，TYPE 1A（CMT1A）［OMIM：118220］，Potocki-Lupski 综合征（PTLS）［OMIM：610883］。17p11.2 包含 7 个 LCR 区域，该区域的基因组不稳定性也来自于重复元素的存在，如 Alu 元素和 AT-rich 重复序列，通过 NAHR 和非同源末端连接（NHEJ）机制导致其余 20％～25％的 SMS 患者显示可变大小的非典型缺失[14]。17pll.2 缺失分为典型缺失、小范围缺失、大范围缺失等。70％～80％的缺失为典型缺失，缺失区间大小为 3.7Mb 左右；目前已证实的最小缺失片段约 650kb。10％的 SMS 患者是由 RAI1 基因突变所致[15]。其中，RAI1 突变较缺失病例的症状轻，缺失范围越大，异常越多，临床表现也更复杂。推测可能是其他基因参与的结果，可能是其他基因或遗传背景在改变 RAI1 的功能可用性中发挥了作用。这需要对 17p11.2 区域的其他基因进行进一步研究，以确定它们在 SMS 缺失病例中可能发挥的作用。本文中的 2 个病例在 17p11.2 区域分别缺失 3.04Mb 和 3.44Mb，均属于 SMS 中最常见的缺失类型。

该区域的 *RAI*1 基因被证实是 SMS 的关键致病基因[16]。*RAI*1 单倍剂量不足被认为是大多数 SMS 特征的原因，*RAI*1 单倍体剂量不足可导致调节生物钟的褪黑激素分泌紊乱，出现睡眠-觉醒周期紊乱等一系列睡眠障碍，*RAI*1 还可影响神经嵴迁移和软骨的发育，可能与 SMS 患者颅面异常有关[17]。尽管缺失患者和 *RAI*1 突变患者之间存在一些表型差异，这可能反映了该区域中包含的其它基因的相互作用[18]。一项基因型-表型相关研究中比较了缺失大小不同的 SMS 患者，发现 *SREBF*1 和 *SHMT*1 之间的区域可能与身材矮小有关，而听力损失可能受到 *LLGL*1、*FLCN* 和 *MYO*15*A* 的单倍剂量不足的影响[19]。

本文中的 2 例患儿均为 17 号染色体 p11.2 处缺失，缺失范围略有不同（见图 8），这使得 2 例患儿具有 SMS 综合征患者的典型特征，但也有所不同。本文中的病例 2 出生时的总蛋白含量 45.8g/L（正

常范围 66～87g/L),6 月龄总蛋白含量 45.6g/L(正常范围 55～75g/L),检测值均偏低,并且该患儿具有重度肺炎和鼻炎的临床表现,以上均提示因免疫缺陷导致的感染风险。有研究表明 SMS 患者存在反复感染的特征,包括中耳炎、肺炎、鼻窦炎等,多数患者血清免疫球蛋白同种型至少存在一种亚型低于正常范围[20],这些反复感染的特征与病例 2 表现一致,但病例 2 出现的反复感染的特点在病例 1 中并无体现。这可能是由于病例 2 缺失的 *TNFRSF13B* 基因功能所致,而病例 1 并未缺失该基因。Perkins 等[20]提出 *TNFRSF13B* 基因 17p11.2 杂合缺失与单纯 *TNFRSF13B* 基因错义突变的患者均会导致上呼吸道感染的风险增加。因此 SMS 与免疫相关的临床表现可能与 *TNFRSF13B* 基因缺陷相关,这表明对疑似 SMS 患者需完善免疫学指标的检查,并警惕因免疫缺陷而出现严重感染的症状。

SMS 的 17p11.2 缺失或者 *RAI1* 基因变异往往是新发的,患儿父母再次生育相同疾病患儿的概率很低。但是由于嵌合体或染色体重排存在的可能性,一旦先证者基因诊断明确,仍然推荐对患儿父母进行相应的检查,如果父母染色体核型/基因分析正常,再发风险小于 1%。对生育过 SMS 患儿的父母,再次妊娠时仍需要进行产前诊断,已确定有致病性缺失或基因突变的家庭,可进行 PGT-M,预防 SMS 患儿的出生;对未生育过 SMS 患儿的家庭,可选择扩展性无创产前基因筛查技术筛查是否有患病风险。SMS 综合征临床表现复杂,发病率较低,当临床上遇到发育迟缓、特殊面容、特异性的行为异常及睡眠障碍的患儿时,建议将 CNV-seq 技术作为首选的分子诊断方法明确病因。

参考文献

[1] Smith AC, McGavran L, Robinson J, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients[J]. Am J Med Genet, 1986,24:393-414.

[2] Yeetong,P, Thierry V, Ciccone C, et al. Delayed diagnosis in a house of correction:Smith-magenis syndrome due to a de novo nonsense RAI1 variant[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(9):2392-2388.

[3] Riggs E, Andersen E, Cherry M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting ofconstitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the Americancollege of medical genetics and genomics (ACMG) and the clinical genome resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020,22(2):245-257.

[4] Berardo R, Roberta V, Alessandra S, et al. Smith-magenis syndrome-clinical review, biological background and related disorders[J]. Genes(Basel),2022,13(2):335.

[5] Sarah H, Santhosh G. Smith-magenis syndrome[J]. Eur J Hum Genet,2008,16(4):412-421.

[6] 潘苗苗,陈莉. Smith-magenis 综合征相关的睡眠障碍[J]. 中华医学遗传志,2019,12(38):1262-1265.
Pan MM, Chen L, Sleep disturbance associated with Smith-magenis syndrome[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2021,38(12):1262-1265. (in Chinese)

[7] Brian J, Sarah H. Behavior and sleep disturbance in smith-magenis syndrome[J]. Curr Opin Psychiatry, 2019, 32(2): 73-78.

[8] Alaimo J, Barton L, Mullegama S, et al. Individuals with smith-magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food- related behaviors equivalent to prader-willi syndrome[J]. Res Dev Disabil, 2015, 47: 27-38.

[9] Smith A, Boyd K, Brennan C, et al. Smith-magenis syndrome[M/OL]. // Gene Reviews? Seattle (WA): University of Washington, Seattle,1993-2024.

[10] Maya I, Vinkler C, Konen O, et al. Abnormal brain magnetic resonance imaging in two patients with smith-magenis syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(8): 1940-1946.

[11] Chaudhry A, Schwartz C, Singh A. Stroke after cardiac surgery in a patient with smith-magenis syndrome[J]. Tex Heart Inst J, 2007, 34(2):247-249.

[12] Edelman E, Girirajan, S, Finucane B, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in smith-magenis syndrome: A meta-analysis of 105 cases[J]. Clin Genet,2007, 71:540-550.

[13] Alan E, Potocki L, Poznanski A, et al. The hand in smith-magenis syndrome (deletion 17p11.2):Evaluation by metacarpophalangeal pattern profile analysis[J]. Pediatr Radiol,2003,33:173-176.

[14] Alice P, Alain N, Idriss B, et al. Smith-magenis syndrome: Molecular basis of a genetic-driven melatonin circadian secretion disorder[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):3533.

[15] 沈理笑,张劲松,季星邢,等. Smith-Magenis 综合征一例临床及遗传学研究[J]. 中华儿科杂志,2012,50(3):227-230.
Shen LX, Zhang JS, Ji XX, et al. Clinical and genetic study of a case with smith-magenis syndrome[J]. Chin J Pediatr, 2012,50(3):227-230. (in Chinese)

[16] Slager R, Newton L, Vlangos C, et al. Mutations in RAI1 associated with smith-magenis syndrome[J]. Nat Genet, 2003, 33:466-468.

[17] Williams S, Zies D, Mullegama S, et al. Smith-magenis syndrome results in disruption of CLOCK gene transcription and reveals an integral role for RAI1 in the maintenance of circadian rhythmicity[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(6):941-949.

[18] Falco M, Amabile S, Acquaviva F, et al. RAI1 gene mutations: Mechanisms of smith-magenis syndrome[J]. Appl Clin Genet,2017,3(10):85-94.

[19] Girirajan S, Vlangos C, Szomju B, et al. Genotype-phenotype correlation in smith-magenis syndrome:Evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum[J]. Genet Med,2006,8(7):417-427.

[20] Perkins T, Rosenberg J, Le Coz C, et al. Smith-magenis syndrome patients often display antibody deficiency but not other immune pathologies[J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2017,5(5):1344-1350.

收稿日期:2023-08-03 **修回日期**:2023-10-16 **本文编辑**:杨媛媛