·个案报道·

HNRNPK 基因突变致 Au-Kline 综合征 1 例并文献复习

徐丹，陈姚瑶，甘玲，曹天思，楚嫚嫚，王俊玲，贾天明，张晓莉

郑州大学第三附属医院小儿神经内科，河南 郑州　450052

关键词： *HNRNPK* 基因；Au-Kline 综合征；全面性发育迟缓

中图分类号：R725.9　**文献标识码：**C　**文章编号：**1008-6579(2024)07-0809-04　doi:10.11852/zgetbjzz2023-0867

Au-Kline 综合征(Au-Kline Syndrome，AKS)，曾经被描述为冈本综合征(Okamoto syndrome，OMIM:604916)[1-2]，是一种罕见的、拥有特殊面容表型的一类综合征。*HNRNPK* 基因突变是致病的主要原因。截止到 2023 年 2 月，全球共报道 61 例患儿，其中仅包括 1 名中国患儿[3]，并缺乏中文文献参考。由于该类患儿病例数较少，部分患儿临床表型不典型，且与歌舞伎综合征(Kabuki syndrome，KS[MIM:147920 和 300867])等其他疾病表型谱存在一定重叠，结合基因变异位点及变异类型多样，AKS 的临床诊断具有一定的挑战难度。本文报道 1 例由 *HNRNPK* 基因新发突变所致 Au-Kline 综合征患儿病例特点，并进行文献复习，旨在为提高该类患儿的临床诊治提供经验参考。

1　病例资料

1.1　一般情况　本例为回顾性病例。先证者男，第 2 胎第 2 产，父母及姐姐均体健，足月自然分娩，出生体重 3.06kg。生后因“1)新生儿湿肺；2)新生儿窒息；3)新生儿高胆红素血症”于新生儿科治疗 7d，1 月龄行新生儿行为神经测定(Neonatal Behavior Neurological Assessment，NBNA)评分提示 30 分，未行特殊处理。1 月龄 17 天查头颅核磁共振(magnetic resonance imaging，MRI)提示：脑白质发育符合 1 月龄儿，2 月龄余行婴幼儿智能发育测验(Children′s Developmental Center of China score，CDCC)评分示：智能发育指数 76，运动发育指数 67。患儿系 2 月龄余因“1)支气管肺炎(重度)；2)巨细胞病毒性肝炎”再次入院。入院后查体可见双眼外眦上翘，眼裂长，眼距稍增宽，鼻梁低平，腭弓高窄，舌大，右侧阴囊空虚，左侧阴囊透光试验阳性。可注视，追视欠佳，偶可逗笑，拉起抬头后垂，不能竖头，俯卧位不能抬头。目前随访至 2 岁 2 月龄，能听懂简单指令，语言可称呼“爸爸”、“妈妈”、“大姐”、“奶奶”，发音清晰，余不会表达，能扶走，不能独走，仍有特殊面容。见图 1。颅脑核磁未见异常，脑电图无异常。



图 1　患儿面部特点

Fig. 1　Facial features of the patient

1.2　本研究及患儿图片展示　已充分获取患儿家属知情同意，并由郑州大学第三附属医院伦理委员会审查通过(2020 医伦审第 57 号)。遗传学检查遵从赫尔辛基宣言，抽取先证者和父母外周静脉血各 3mL 于 EDTA 抗凝管中，行家系全基因外显子检测，应用 IDT xGenExome Research Panel 进行捕获建库，目标测序覆盖度不低于 99%。对与临床表型相关的致病变异位点采用一代 Sanger 测序技术进行验证，使用 SIFT、Polyphen2、LRT、MutationTaster、FATHMM 等多种蛋白功能预测软件进行基因变异导致蛋白功能预测，使用 SWISS-MODEL 进行同源建模。见图 2。根据 ACMG 分类指南以及病人的临床表型进行致病变异的筛选。

在先证者 *HNRNPK* 基因第 16 号外显子新发突变(转录本 NM_001142864.4)：c.1321_1322del

基金项目：2020 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200437)

作者简介：徐丹(1987-)，男，主治医师，医学硕士，在读博士，主要研究方向为小儿神经系统疾病的遗传学机制和功能验证。

(p. Gln441Glyfs * 21)，该变异为移码变异，位于倒数第二个外显子，截短序列小于蛋白全长 10%(PVS1)，该变异为新发变异(PS2)，该变异在 ExAC、gnomAD、千人基因组亚洲人群数据库中的发生频率极低或没有收录(PM2)，该变异位点目前尚未查阅到相关数据库收录，该变异位点 ACMG 评级为疑似致病性变异(PVS1＋PS2＋PM2)。

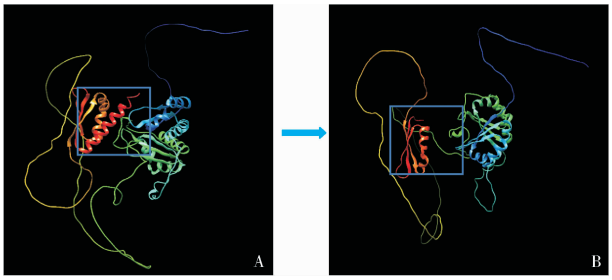
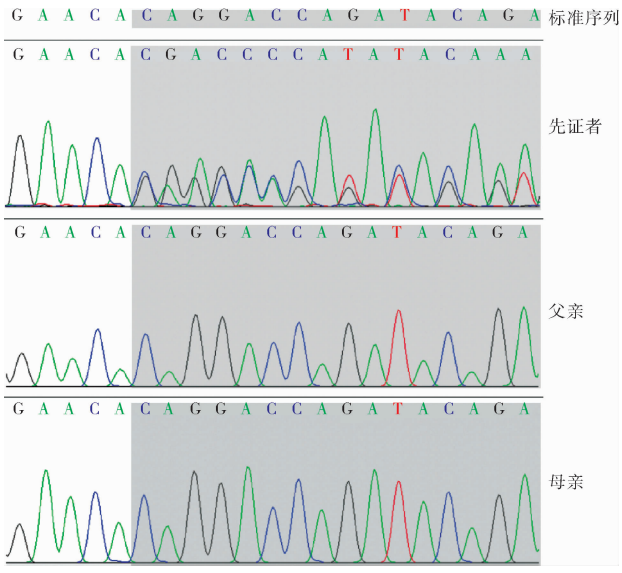


图 2 应用 SWISS-MODEL 预测 *HNRNPK* 基因突变对蛋白质三维结构的影响(A 野生型；B 变异型)

Fig. 2 Effect of *HNRNPK* gene mutation on the three-dimensional structure of proteins (A wild type; B variant type) predicted by SWISS-MODEL

Sanger 测序结果提示该基因父母均为野生型见图 3。基因关联疾病为常染色体显性遗传，先证者该位点为杂合，结合先证者临床特征与已报道病例对比，提示 *HNRNPK* 基因的该位点突变与先证者表型相关。



注：c. 1321_1322del(p. Gln441Glyfs * 21)

图 3 先证者和父母 Sanger 测序结果

Fig. 3 Sanger sequencing results of proband and his parents

2 文献复习

以“Au-Kline，*HNRNPK*”为关键词分别查阅中国知网、万方数据库及 PubMed 数据库(建库至 2023 年 02 月)进行文献检索，中国知网未检索到相关病例报道；万方数据库未检索到相关中文文献，10 条英文文献；PubMed 数据库检索到 8 条英文文献。剔除重复文献及病史资料不详患者，共计 9 篇[1-9]报道 61 例 47 个 *HNRNPK* 基因变异位点，其中包括 1 名 11 岁中国男童，也是国内首例有明确文献报道的 Au-Kline 综合征患儿[3]。对文献已报道的 61 例已知患者临床资料和基因检测结果进行总结。

61 例病例中，49 例有不同程度的面容表现：20 例表现为长脸、33 例拥有长眼裂、22 例眼眶浅或眼球突出、26 例有不同程度上睑下垂、27 例耳廓异常或耳前凹、31 例鼻基底宽或鼻翼发育不良、29 例表现为宽 M 型唇、18 例存在舌发育异常(舌大、舌分叉、中线皱褶舌)，8 例未追溯到异常面容(部分特征无法统计)，4 例患儿的面部特征全部不能获得或仅能获得 1～2 个阴性体征。

神经系统方面，50 例患有全面性发育迟缓或不同程度智力障碍，5 例未表现出明显的发育迟缓或智力异常；21 例存在头颅影像学异常，1 例出现了癫痫发作，46 例出现肌张力减低。Au 等[5]对 11 名 AKS 患儿语言及运动能力追踪到青春期进行评估，做出了更为具体的描述：6 例患儿可以使用单个单词进行表达，其中 2 例甚至可以使用短语，4 例患儿可使用通讯工具；3 例患儿能实现独立，3 例患儿无行走能力。此外，有部分患者被诊断为自主神经功能障碍，表现多样，如高痛阈(15/61)、异常出汗(2 例)等。

心血管系统异常表现中，29 例存在先天性心脏异常，2 名患儿存在主动脉扩张。在结缔组织及骨骼异常表现中，10 例有脊柱侧弯，病情轻重不等。8 例观察到先天性髋关节发育不良，19 例存在关节过度活动。此外，有相当一部分患儿伴有颅缝早闭、高腭等，14 例存在牙齿异常。泌尿生殖系统相关疾病中，35 例存在肾盂积水或者隐睾。消化系统中，11 例存在消化道畸形或者功能异常。10 例存在听力受损，8 例存在各种异常心理行为问题。内分泌系统及呼吸系统中未统计到关联相对密切的相关疾病。

61 例患儿中，共统计到 47 个基因变异位点，且均为自身新发突变。其中，7 例变异位点为 c. 253G＞Ap. Gly85Lys(转录本 NM_002140. 3)，是目前统计到人数最多的变异位点，为本基因的热点突变，其次是 c. 998dupA p. Tyr333a (转录本 NM_002140. 3)，共计 3 例患儿。31 例为功能缺失性变异，25 例为错义变异，4 例为内含子变异，1 例为缺

失插入性变异。

3 讨　论

HNRNPK 基因属于普遍表达的异质性核糖核蛋白(hnRNPs)亚家族,包含 16 个外显子,编码异质性胞核核糖核蛋白 K 蛋白。该蛋白是一种高度保守且普遍表达的 RNA 结合蛋白,包括 3 个 K 同源(KH)结构域和一个推测的 RNA 结合 RGG 盒[10],通过影响前体 mRNA 加工和 mRNA 代谢、转运等各种途径进而调节基因转录、剪接、蛋白质翻译、翻译后修饰和信号转导等,从而参与到机体细胞周期的调节、骨骼的稳定性、癌症的发生发展等各个层面的发育过程[9-12]。多个研究已经确定 *HNRNPK* 是一种致癌基因,与非肿瘤组织相比,该基因在肿瘤组织中过表达,其表达水平与不同类型宿主恶性肿瘤的预后有关[7,13-14]。然而,也有研究表明 *HNRNPK* 基因对 p53/p21 通路的激活至关重要,故而也被认为是一种潜在的肿瘤抑制因子[15]。其他一些体外研究表明 HNRNPK 蛋白对破骨细胞的形成至关重要[7,16]。

AKS 最早在 2015 年被描述为一种具有临床特殊面容伴多发畸形综合征[6],之后也曾在临床上被描述为冈本综合征[1-2]。Au-Kline 综合征典型面容表现为长脸、长睑裂、眼眶浅或眼球突出、上睑下垂(双侧可不对称)、耳朵发育不全、宽而突出的鼻梁、发育不良的鼻翼、张口、宽 M 型唇(上唇形状犹如丘比特之弓)、中线褶皱舌或舌分叉、大舌、高腭弓等[4,6]。大多数患儿新生儿期体格发育指标正常,随着年龄增长,约一半患儿可表现出身高及体重的发育迟缓,约 1/3 患儿在儿童早期就会出现小头畸形[4]。*HNRNPK* 基因蛋白功能缺失性变异的个体通常表现为中度至重度智力障碍,部分患儿可有头颅核磁异常结果,其中灰质异位及胼胝体变薄最为常见。据此,有文献推测该基因可能在控制神经元迁移中发挥相关作用[17]。75%的 AKS 患者存在先天性心脏病,其中最常见的为室间隔缺损[4]。部分患儿新生儿期喂养困难,表现为胃排空延迟、反复呕吐、假性梗阻等,考虑可能与肠蠕动障碍有关。有报道称 AKS 患者中均有近视或远视的视力异常[4],在一些个体中发现存在视神经异常,如视神经发育不全或视神经缺损等。

鉴于目前总病例数有限,且部分患儿临床表现不典型,表型谱与歌舞伎综合征(KS[MIM:147920 和 300867])等其他疾病存在重叠,基于不同的变异位点及变异类型,AKS 的临床诊断仍具有一定的挑战难度。有相当一部分患儿为 *HNRNPK* 新发错义或内含子变异,评级为 VUSs。有文献通过回顾既往报道病例的临床特征,将全面性发育迟缓(global developmental delay, GDD)或智力障碍(intellectual disability, ID)及肌张力减退作为 AKS 诊断的必要条件,同时确定了 6 个可识别的特征性临床症状:长脸、浅眼眶、长睑裂、宽的鼻脊和/或厚的鼻翼、宽 M 形上唇、舌大和/或舌分叉或舌中线皱褶加深。将每个特征性面部症状设定为 1 分,面部评分为 5 或 6 分且合并有 GDD/ID 和肌张力减退,可临床诊断为“AKS”;面部评分为 4 分且合并有 GDD/ ID 和肌张力减退患者临床怀疑“AKS 可能”;没有 GDD/ID 或面部得分在 3 分或以下的人临床考虑“非 AKS 患者”。虽然肌病面容、上睑下垂和长耳朵、颅缝早闭以及各种各样的先天性畸形等症状也有助于进一步支持诊断,但由于其他神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)中也较为常见,且对于诊断 AKS 不太特异,故不作为临床诊断标准。通过该面部特征评定也能很好地将 AKS 患者与歌舞伎综合征相区分[1]。就本例患儿而言,该患儿存在特征性面容:长脸、长睑裂、浅眼眶、宽鼻梁、耳廓异常、弓状上唇、高腭弓、舌大,且存在全面性发育迟缓及肌张力减低,按其上述诊断标准即可临床诊断 AKS。

Choufani 等[1]通过实验发现,该疾病在整个基因组中拥有一组包含 429 个高度特异性与敏感性 DNA 甲基化标记,该组特异性标记可以将临床具有相似表型谱的歌舞伎综合征与 AKS 患儿明确区别开来,而对于临床考虑为“非 AKS 患者”进行测试后发现同样也不具有该组甲基化标记,故该特异性标记可进一步支持临床排除诊断。同时,该组标记可以辅助鉴别临床考虑“AKS 可能”患者:对该组标记测试评分较高的患儿考虑为临床症状不典型或者表型轻微的 AKS 患儿,而评分较低的更倾向考虑为“非 AKS 患者”或者是不致病的、良性的 *HNRHPK* 基因变异。有趣的是,行该组甲基化测试的 17 名错义变体患儿,有 11 名得分在 34%～52%之间,其对应的临床表型均不典型,其余 6 名患儿甲基化测试结果均为阴性,而对应的临床表型也更为轻微甚至没有。

目前所整理到的 62 例 AKS 患者均为自身 *HNRNPK* 基因新发突变,25 例具有错义变体的个体倾向于表现为不典型或较为细微的面部特征,较少或不伴畸形的发生:其中 13 例眼裂长、5 例眼眶浅或眼球突出、8 例鼻基底宽或鼻翼发育不良、9 例

有弓状上唇、4 例有舌异常、5 例伴发心脏畸形、2 例存在头颅影像学异常。而 31 例具有功能缺失性变异(loss of function,LOF)患儿则倾向于有着更为典型的面部表现及多系统异常,上述特征的比例分别对应为 17/31、13/31、18/31、16/31、11/31、19/31、18/31。遗憾的是,本例患儿并未行是否为 LOF 变体分析。受病例数局限,且早期部分患儿的表型统计并不足够详细,尚不能确定不同的变异类型与发育结果之间是否的确存在一定的相关性。

参考文献

[1] Choufani S, McNiven V, Cytrynbaum C, et al. An HNRNPK-specific DNA methylation signature makes sense of missense variants and expands the phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(10): 1867-1884.

[2] Okamoto N. Okamoto syndrome has features overlapping with Au-Kline syndrome and is caused by HNRNPK mutation[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(5): 822-826.

[3] Pan X, Liu S, Liu L, et al. Case Report: Exome and RNA sequencing identify a novel de novo missense variant in *HNRNPK* in a Chinese patient with au-kline syndrome[J]. Front Genet, 2022, 13: 853028-853028.

[4] Au PYB, Innes AM, Kline AD. Au-Kline syndrome[J]. Gene Reviews, 2019.

[5] Au PYB, Goedhart C, Ferguson M, et al. Phenotypic spectrum of Au-Kline syndrome: A report of six new cases and review of the literature[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26(9): 1272-1281.

[6] Au PYB, You J, Caluseriu O, et al. Gene matcher aids in the identification of a new malformation syndrome with intellectual disability, unique facial dysmorphisms, and skeletal and connective tissue abnormalities caused by de novo variants in HNRNPK[J]. Hum Mutat, 2015, 36(10): 1009-1014.

[7] Wang Z, Qiu H, He J, et al. The emerging roles of hnRNPK[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 1995-2008.

[8] Yamada M, Shiraishi Y, Uehara T, et al. Diagnostic utility of integrated analysis of exome and transcriptome: Successful diagnosis of Au-Kline syndrome in a patient with submucous cleft palate, scaphocephaly, and intellectual disabilities[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(9): e1364.

[9] Zhu S, Wang Z, Xu J. Connecting versatile incRNAs with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein k and pathogenic disorders[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(9): 733-736.

[10] Dreyfuss G, Matunis MJ, Pinol-Roma S, et al. hnRNP proteins and the biogenesis of mRNA[J]. Annu Rev Biochem, 1993, 62: 289-321.

[11] Lubelsky Y, Ulitsky I. Sequences enriched in Alu repeats drive nuclear localization of long RNAs in human cells[J]. Nature, 2018, 555(7694): 107-111.

[12] Ali MM, Akhade VS, Kosalai ST, et al. PAN-cancer analysis of S-phase enriched lncRNAs identifies oncogenic drivers and biomarkers[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 883.

[13] Yang R, Zeng Y, Xu H, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K is overexpressed and associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 929-935.

[14] Wen F, Shen A, Shanas R, et al. Higher expression of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in Melanoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10): 2619-2627.

[15] Moumen A, Masterson P, O'Connor MJ, et al. hnRNP K: An HDM2 target and transcriptional coactivator of p53 in response to DNA damage[J]. Cell, 2005, 123(6): 1065-1078.

[16] Barboro P, Ferrari N, Balbi C. Emerging roles of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) in cancer progression[J]. Cancer Lett, 2014, 352(2): 152-159.

[17] Dentici ML, Barresi S, Niceta M, et al. Clinical spectrum of Kabuki-like syndrome caused by HNRNPK haploinsufficiency[J]. Clin Genet, 2018, 93(2): 401-407.

收稿日期:2023-08-23 **修回日期**:2023-11-10 **本文编辑**:杨媛媛

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被 CNKI 中国期刊全文数据库收录,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(已经抵扣稿件处理费),不再另付。如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将做适当处理。

《中国儿童保健杂志》编辑部