

五例Keishi-Bukuryo-Gan综合征患儿临床及遗传学特征分析

王诗琦, 卫海燕, 付东霞, 刘晓景, 沈凌花, 毋盛楠, 陈永兴

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科,
河南 郑州 450018

[摘要] 目的:分析5例Keishi-Bukuryo-Gan综合征(KBG综合征)患儿的临床及遗传学特征,以提高临床医生对该罕见遗传性疾病的诊治能力。方法:回顾性分析郑州大学附属儿童医院2018年11月至2020年9月收治的5例KBG综合征患儿,对其临床特征、基因突变及治疗结果进行归纳总结。结果:5例患儿均为男性,来自4个家系,5例均有三角脸、浓眉、薄上唇、前囟大或闭合延迟、骨骼发育异常;4例有生长发育迟缓、大耳、耳唇厚等表现;3例有中切牙大;2例伴先天性心脏病;2例存在皮肤改变;2例存在生殖器改变;2例出现性格异常。所有患儿肝肾功能、甲状腺功能、血气分析、电解质等均在正常范围;行骨龄检查的3例患儿均显示存在不同程度落后;2例头颅磁共振成像显示为白质髓鞘化落后。全外显子组测序检出5例患儿均存在ANKRD11基因杂合突变,其中c. 6836_6837delTG、c. 5866C>T、c. 6270delT为新发突变位点。所有患儿的父母均未发现携带突变。2例患儿应用重组人生长激素治疗后实现身高追赶及认知能力的提高。结论:KBG综合征表型谱广,前囟大或闭合延迟、耳大耳唇厚可能是该病婴幼儿期的主要表现,ANKRD11基因突变多为自发突变,早期应用生长激素治疗可实现身高追赶及认知能力提高,且无明显不良反应。



[关键词] 遗传性疾病,先天性;Keishi-Bukuryo-Gan综合征;ANKRD11基因;表型;发育迟缓;重组人生长激素

[中图分类号] R596 **[文献标志码]** A

Clinical and genetic characteristics of Keishi-Bukuryo-Gan syndrome: an analysis of 5 cases

WANG Shiqi, WEI Haiyan, FU Dongxia, LIU Xiaojing, SHEN Linghua, WU Shengnan, CHEN Yongxing (Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China)

收稿日期:2021-05-03 接受日期:2021-07-30

第一作者:王诗琦,住院医师,主要从事内分泌遗传代谢病研究;E-mail:wangshiqi618@163.com;https://orcid.org/0000-0002-2213-0944

通信作者:卫海燕,主任医师,主要从事儿童内分泌遗传代谢病研究;E-mail:haiyanwei2009@163.com;https://orcid.org/0000-0001-6240-114X

Corresponding author: WEI Haiyan, E-mail: haiyanwei2009@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-6240-114X>

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the clinical and genetic characteristics of children with Keishi-Bukuryo-Gan (KBG) syndrome. **Methods:** The clinical and genetic data of 5 children with KBG syndrome admitted in Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University from November 2018 to September 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** Five children were all males who came from four different families. All children presented triangular face, bushy eyebrows, thin upper lip, large or delayed closure of anterior fontanel, and abnormal bone development. Four cases had growth retardation, large ears, thick ear lips; 3 cases had large central incisors; 2 cases had congenital heart disease; 2 cases had abnormal skin changes; 2 cases had genital changes; and 2 cases became grumpy. Liver and kidney function, thyroid function, blood gas analysis and electrolyte of the children were all in the normal range. Three children received bone age examination, and all showed bone age lag. Two cases showed backward myelination of white matter in MRI. Whole exome sequencing revealed that all 5 children had heterozygous mutations in the *ANKRD11* gene, among which c.6836_6837delTG, c.5866C>T, and c.6270delT were newly discovered mutation sites. None of the parents of probands were found to carry the mutations in *ANKRD11* gene. Two cases achieved height catch-up and cognitive improvement after treatment with recombinant human growth hormone. **Conclusion:** KBG syndrome is characterized by a wide spectrum of phenotypes, and large or delayed closure of the anterior fontanel, large ears and thick ear lips may be the main manifestations of the disease in infants and young children. *ANKRD11* gene mostly presents spontaneous mutations, and early application of growth hormone therapy can achieve height catch-up and cognitive improvement without obvious adverse reactions.

[**Key words**] Genetic diseases, inborn; Keishi-Bukuryo-Gan syndrome; *ANKRD11* gene; Phenotype; Growth retardation; Recombinant human growth hormone

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(4): 494-499.]

[**缩略语**] Keishi-Bukuryo-Gan综合征(KBG综合征);重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH);磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

KBG综合征是根据Herrmann等^[1]于1975年首次报道的以生长发育迟滞、上切牙宽大、特殊面容为主要表现的3个家庭姓氏命名。KBG综合征发病率不明,截至目前全球共报道200多例,而国内仅有个例报道^[2-4],属于罕见的遗传性疾病。2011年,Sirmaci等^[5]证实KBG综合征是由于*ANKRD11*基因突变或包含*ANKRD11*基因的16q24.3缺失引起,通常为常染色体显性遗传。但随着病例增多,研究者发现男性病例居多且表型

重,女性病例少见且表型轻,因此有学者提出KBG综合征可能为X连锁遗传^[6],但迄今未发现相应证据。*ANKRD11*基因位于16号染色体长臂,编码区由13个外显子组成。截至2021年4月,ClinVar数据库收录近300个*ANKRD11*突变,大多数突变发生在第9号外显子上。2018年以来,郑州大学附属儿童医院收治了4个家系共5例KBG综合征患儿,检测发现3个新发突变位点,且表型谱与已有报道有差异。现对这5例KBG综合征患儿的临

床表型、基因突变、治疗及随访情况进行分析。

1 对象与方法

1.1 对象

2018年11月至2020年9月郑州大学附属儿童医院共收治5例KBG综合征患儿。所有患儿KBG综合征的诊断均符合Gene Reviews的诊断标准^[7],即存在发育迟缓/认知障碍或重大行为问题,有以下两个主要表现或一个主要表现加两个次要表现,基因检测显示ANKRD11基因致病性突变或包括ANKRD11在内的16q24.3缺失。主要表现:①巨牙症,尤其是大的上中切牙;②特征性面容(三角脸、一字眉、高鼻梁、鼻孔前倾、长人中、上唇薄);③出生矮小;④一级亲属患有KBG综合征。次要表现:①传导性耳聋或反复慢性中耳炎;②头发异常(如低发际线、粗发);③肋骨异常;④骨龄延迟(小于2个标准差);⑤短指(短趾)畸形;⑥前囟闭合延迟;⑦脊柱侧弯;⑧不同程度学习困难;⑨有或无癫痫发作的脑电图异常;⑩喂养困难;⑪隐睾。

5例患儿均为男性,例1~4均以“自幼生长发育迟缓”为主诉就诊,例5为例4同卵双胞胎,因例4确诊后予基因检测确诊。本研究通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会审批(2021-K-058),患儿父母签署知情同意书。本文资料中展示的图片均征得监护人书面同意。

1.2 实验室、影像学检查和智力评估

采集患儿外周血6~10 mL,完善肝肾功能、甲状腺功能、血气分析、电解质、皮质醇、胰岛素、胰岛素样生长因子1检测,头颅MRI、脑电图检查及格塞尔发育量表评估。例1和例3行生长激素激发试验(可乐定试验和胰岛素试验);例1~例3行骨龄检查,例4、例5因年龄小未检测骨龄。

1.3 基因检测及致病性分析

采集父母及患儿外周血3 mL,提取基因组

DNA进行全外显子组测序,检测范围包括基因编码区单核苷酸位点突变、小片段插入或缺失等突变类型,并对父母基因进行桑格-库森法验证。参照美国医学遗传学与基因组学学会联合分子病理协会提出的“序列变异解读标准和指南”评估突变位点的致病性。

1.4 干预及随访

例1、例2在监护人书面同意下接受rhGH治疗($0.075\sim 0.100\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),每3~6个月随访一次,监测患儿生长及发育情况、肝肾功能、甲状腺功能及血糖;例3营养差,进行饮食干预及康复治疗;例4接受康复治疗,同时应用rhGH 4个月;例5体格发育基本正常,未进行干预。

2 结果

2.1 5例患儿表型谱分析

5例患儿均有三角脸、浓眉、薄上唇、前凶大或闭合延迟、骨骼发育异常(图1),4例患儿有生长发育迟缓,3例患儿有中切牙大,2例患儿伴先天性心脏病。所有患儿均存在耳部畸形,例1、例3、例4、例5耳廓大、耳唇厚、耳廓向前向外旋转,例2外耳廓发育不良、耳唇薄(图2);2例存在皮肤改变,例1有面部白斑、背部及臀部大量蒙古斑(图3),例2四肢皮肤粗糙、毛囊角化;2例存在生殖器改变,其中例4左侧睾丸鞘膜积液,例1轻度尿道下裂,阴茎及睾丸大小均正常;2例(例2和例3)出现性格异常,脾气暴躁。上述结果提示,KBG综合征患儿临床表现多样,除已报道的常见症状外,耳部畸形在本文资料病例中最为常见,皮肤改变、骨骼改变、生殖器改变和性格异常也较为常见。

2.2 5例患儿病史及实验室、影像学检查结果

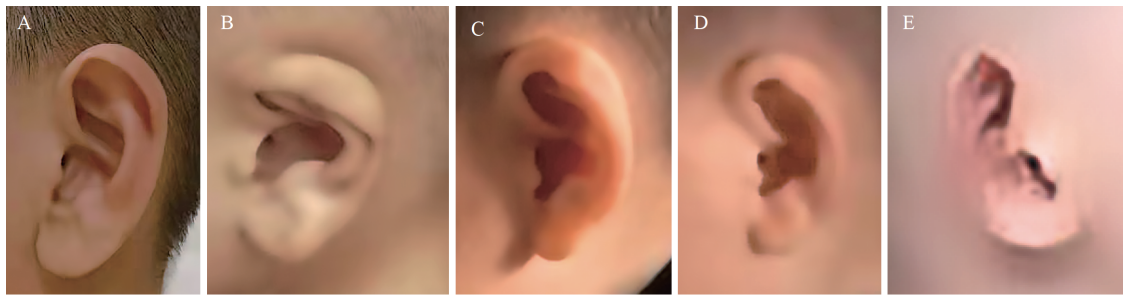
例1、例5既往无特殊疾病史;例2有2次高热惊厥,4月龄时行室间隔缺损修补术;例3于2岁时行左侧腹股沟疝修补术;例4出生后因低体重、隐睾、先天性心脏病(室间隔缺损)住院治疗,2月龄



A、B:足弓塌陷,足外旋内翻;C:小足跟;D、E:小指短小,侧弯。

图1 KBG综合征患儿骨骼发育异常表现

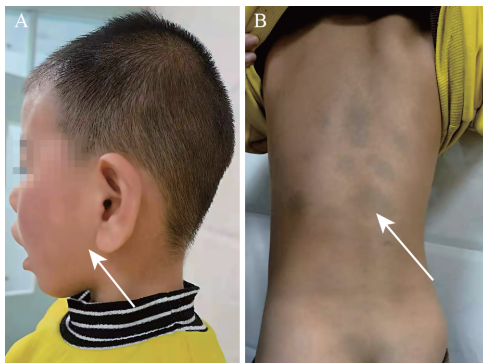
Figure 1 Skeletal manifestations in the children with KBG syndrome



A~D:耳廓大,耳唇厚,耳廓向前向外旋转;E:外耳廓发育不良、耳唇薄。

图2 KBG综合征患儿耳廓发育异常表现

Figure 2 External ear manifestations in the children with KBG syndrome



A:面部白斑;B:背部蒙古斑。

图3 KBG综合征患儿皮肤改变

Figure 3 Skin manifestations in the children with KBG syndrome

后有发作性抽搐,于8月龄时诊断为癫痫,持续口服丙戊酸钠。例3、例4有宫内发育迟缓,例1、例2、例5出生时为适于胎龄儿。

所有患儿肝肾功能、甲状腺功能、血气分析、电解质、皮质醇、胰岛素水平均在正常范围,初诊时胰岛素样生长因子1均在同年龄平均值以上。例1、例3的生长激素峰值分别为4.070 ng/mL和19.090 ng/mL。例1、例2骨龄检查均落后1岁,例3骨龄检查落后半岁。例4、例5头颅MRI显示为白质髓鞘化落后,脑电图检查例4睡眠期双侧额、中央、顶、枕及中后颞区尖波、尖慢波发放,监测到1次全面性发作,例5背景活动慢,例1、例2、例3头颅MRI无特异性表现,脑电图检查结果正常。

2.3 5例患儿基因检测结果

例1、例2、例3 *ANKRD11* 基因突变位点分别为 c. 6836_6837delTG、c. 5866C>T、c. 3770_3771delAA, 例4和例5 *ANKRD11* 基因突变位点均为 c. 6270delT,上述4个位点突变依次导致的氨基酸改变分别为 p. V2279Gfs*16、p. Q1956X、708、

p. K1257fs、p. Q2091Rfs*84。以上基因突变均为自发突变,例1、例3、例4、例5均为移码突变,发生在第9号外显子;例2为无义突变,发生在第10号外显子。检出的4种 *ANKRD11* 突变均为致病性突变,其中3个突变 c. 6836_6837delTG、c. 5866C>T、c. 6270delT 为HGMD pro数据库和ClinVar数据库未收录的位点,提示为新发突变。

2.4 5例患儿治疗及随访结果

例1应用rhGH治疗1年10个月,身高从小于第3百分位追赶到第25百分位;例2初诊时身高在第10百分位,经过1年rhGH治疗,身高达到第45百分位;例3仍在进行康复治疗,身高持续落后,发育商略有提高;例4接受康复治疗,同时应用rhGH 4个月,因经济原因自行停用,在神经内科随访中。5例患儿生长发育随访结果见表1、图4。接受随访的患儿随访期间肝肾功能、甲状腺功能、血糖均正常。结果提示,KBG综合征患儿应用rhGH可改善身高及认知水平,目前随访结果显示rhGH治疗安全有效。

3 讨论

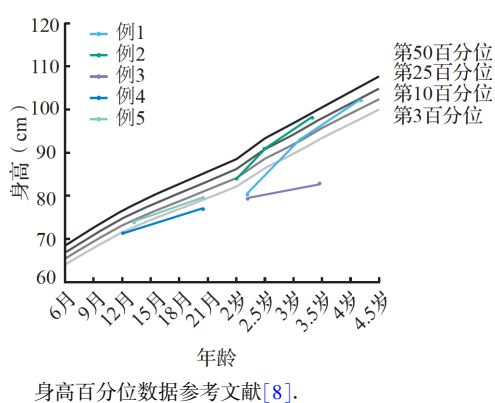
KBG综合征的诊断标准目前尚无国际共识,但多项研究对KBG综合征患儿特殊的临床表现进行了汇总分析:50%以上的患儿有认知障碍、永久性大上中切牙、特殊面容(三角脸、浓眉、长人中、薄上唇、眼距宽)、骨骼异常、脑电图异常或脑部发育异常、身材矮小或生长减速等表现;少见表现包括进食问题(20%)、听力问题(25%~31%)、隐睾(25%~35%)、先天性心脏病(10%~26%)、行为或性格异常等^[6-7,9-11]。本文资料中的5例患儿大多数符合上述体征。除此之外,所有患儿前囟大或前囟闭合延迟表现突出,其中例2在半岁时曾因为

表 1 5例KBG患儿生长发育情况

Table 1 Growth and development of 5 children with KBG syndrome

例序	出生		初诊			末次随访				
	身高(cm)	体重(kg)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	发育商	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	发育商
1	50	2.80	2.2	80.5	10.0	60	4.3	102.5	15.7	71
2	50	3.20	2.0	83.0	9.1	45	3.3	97.7	10.5	60
3	43	2.40	2.2	79.5	9.5	72	3.5	83.6	11.5	75
4	—	1.35	1.0	71.0	8.5	52	1.7	76.8	9.6	56
5	41	2.10	1.1	73.5	9.6	55	1.7	79.3	10.0	61

“—” :无相关资料。



身高百分位数据参考文献[8].

图 4 5例KBG患儿身高增长曲线图

Figure 4 Height growth curve of 5 children with KBG syndrome

前凶大就诊。Low等^[6]认为前凶大是婴儿期早期诊断KBG综合征的线索之一。此外,本文资料中的病例还出现一些特殊的表型,主要为外耳及皮肤、足弓异常。既往文献报道KBG综合征患儿可出现耳廓发育不良,而本文资料中的患儿仅例2耳廓发育不良,其余4例患儿为大耳、耳唇厚、耳廓向前外旋^[9]。另外,2例不同家系的患儿均出现足部发育异常(足跟小、足弓塌陷、行走时双足内翻),也为文献罕见报道的体征。皮肤白斑、蒙古斑、毛囊角化等表现在以往报道的病例中也较为少见。值得注意的是,KBG综合征患儿的面容特征可以随年龄出现变化,不同发育期面部特征、毛发有差异,6岁前面容特征可能不典型,易导致漏诊^[6]。

KBG综合征大多由ANKRD11基因杂合突变导致。本文资料中的5例患儿检出4个不同的ANKRD11突变位点,均为致病性突变,除例3的c. 3770_3771delAA突变为已报道的突变,其余3个突变c. 6836_6837delTG、c. 5866C>T、c. 6270delT均为新发突变,进一步扩充了KBG综合征的基因

谱。除例2检出的突变位于第10号外显子,其余患儿检出的突变均位于第9个外显子区域,与国内外文献报道KBG综合征患者的ANKRD11突变大多聚类到第9个外显子一致^[2-4,9]。

目前认为,KBG综合征基因型与表型谱无显著相关性^[5]。例3为已报道的c. 3770_3771delAA突变,并无上中切牙宽大及听力问题,与文献报道有差异,可能与患儿年龄小有关^[11],有待进一步随访。例4和例5为同卵双胞胎,携带相同的ANKRD11突变位点,但例4合并先天性心脏病,且宫内发育迟缓、神经系统损伤较例5严重,两例患儿表型不同考虑与ANKRD11突变位点外显率有关,或存在体细胞嵌合^[12]。鉴于此,先证者的亲本和同胞应进行突变位点的检测,应注重产前咨询。需要注意的是,KBG综合征少部分由包含ANKRD11基因的16q24.3缺失导致,当临床高度怀疑KBG综合征时,可以先进行ANKRD11基因桑格-库森法检测突变位点^[5],阴性者再进行全外显子组测序;因KBG综合征的临床表现与德朗热综合征、歌舞伎综合征等类似,鉴别诊断困难,对普通疑似KBG综合征病例,建议直接行全外显子组测序,有利于发现共存的其他基因缺陷^[6,11]。如全外显子组测序仍为阴性,建议行基因芯片检测确定是否存在16q24.3缺失。

目前,KBG综合征是否出现宫内发育迟缓仍有争议,但患儿出生后生长发育落后,逐渐偏离遗传曲线为其主要表现之一^[5]。本文资料中的4例患儿均以生长发育落后就诊于我院内分泌遗传代谢科,甲状腺功能、皮质醇、胰岛素样生长因子1、胰岛素等内分泌评估指标均正常,与文献报道相符^[2]。目前,rhGH越来越多地应用于遗传性综合征的治疗,对改善患儿的认知功能,促进身高正常

化有较好疗效^[13]。2015年,Reynaert等^[13]首次报道了KBG综合征患者应用rhGH治疗后的反应,并提出KBG综合征患儿无论是否存在生长激素缺乏,外源性生长激素都有希望成为治疗KBG综合征患儿身材矮小的有效方法。研究初步证明,rhGH治疗可有效改善身材矮小KBG综合征患儿的身高^[2,9,14]。本文资料中,2例患儿应用rhGH均取得较好效果,生长速率及发育商均较未用rhGH的例3有显著提高,随访至今未见应用rhGH相关的不良反应。但rhGH长期治疗的安全性及有效性仍有待于进一步观察。

综上所述,本文资料中的5例KBG综合征患儿具有常见表型谱,同时又有其独特特征;前囟大且闭合延迟、大耳、耳唇厚多见,是婴幼儿期KBG综合征的主要表现。5例患儿的4个突变位点均为自发突变,且有3个属于新发突变。幼儿期应用rhGH短期干预治疗安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HERRMANN J, PALLISTER P D, TIDDY W, et al. The KBG syndrome—a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies[J]. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1975, 11(5): 7-18.
- [2] 李秋月, 杨琳, 吴静, 等. *ANKRD11*基因突变所致KBG综合征1例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(6): 452-457.
LI Qiuyue, YANG Lin, WU Jing, et al. A case of KBG syndrome caused by mutation of *ANKRD11* gene and literature review[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics*, 2018, 13(6): 452-457. (in Chinese)
- [3] 曹玉红, 张立毅, 曹开方, 等. KBG综合征1例报告及文献回顾[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 26(5): 335-338.
CAO Yuhong, ZHANG Liyi, CAO Kaifang, et al. KBG syndrome: a case report and literature review[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2020, 26(5): 335-338. (in Chinese)
- [4] 王大燕, 赖盼建, 李小兵. 一个KBG综合征家系的*ANKRD11*基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(9): 1029-1031.
WANG Dayan, LAI Panjian, LI Xiaobing. Analysis of *ANKRD11* gene variant in a family affected with KBG syndrome[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2020, 37(9): 1029-1031. (in Chinese)
- [5] SIRMACEI A, SPILIOPOULOS M, BRANCATI F, et al. Mutations in *ANKRD11* cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(2): 289-294.
- [6] LOW K, ASHRAF T, CANHAM N, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 2016, 170(11): 2835-2846.
- [7] SWOLS D M, TEKIN M. KBG Syndrome. *GeneReviews®* [M/OL]. (2018-03-22)[2021-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487886/>.
- [8] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 493-498.
LI Hui, JI Chengye, ZONG Xinnan, et al. Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2009, 47(7): 493-498. (in Chinese)
- [9] SWOLS D M, FOSTER II J, TEKIN M. KBG syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 183.
- [10] KIM S J, YANG A, PARK J S, et al. Two novel mutations of *ANKRD11* gene and wide clinical spectrum in KBG syndrome: case reports and literature review[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 579805.
- [11] GNAZZO M, LEPRI F R, DENTICI M L, et al. KBG syndrome: common and uncommon clinical features based on 31 new patients[J]. *Am J Med Genet*, 2020, 182(5): 1073-1083.
- [12] CRIPPA M, RUSCONI D, CASTRONOVO C, et al. Familial intragenic duplication of *ANKRD11* underlying three patients of KBG syndrome[J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8(1): 20.
- [13] REYNAERT N, OCKELOEN C W, SÄVENDAHL L, et al. Short stature in KBG syndrome: first responses to growth hormone treatment[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5): 361-364.
- [14] GE X Y, GE L, HU W W, et al. Growth hormone therapy for children with KBG syndrome: a case report and review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(6): 1172-1179.

[本文编辑 余方 刘丽娜]