

·病例报告·

伴有肌张力障碍表现的 Costello 综合征一例

李晓侨 苏畅 吴迪 巩纯秀

首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科 国家儿童医学中心, 北京 100045

通信作者: 巩纯秀, Email: chunxiugong@sina.com

【摘要】 10月龄男婴,因生长发育迟缓伴肌张力障碍收入院,伴有特殊面容。经过二代测序及家系一代验证,在HRAS基因发现一个已知杂合突变c.34G>T(p.G12C),确诊为Costello综合征(CS),未在父母外周血中检测到该突变。

【关键词】 肌张力障碍; Costello综合征; HRAS基因变异

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200210-00229

患儿为10月龄男婴,因“生长发育迟缓7个月”于2019年2月收入北京儿童医院。患儿为第3胎第1产,出生体重3.5 kg,出生身长50 cm,生后因胎粪吸入于当地住院治疗29 d(Apgar评分不详),给予鼻饲配方奶喂养,具体治疗不详,出院诊断为“胎粪吸入综合征,新生儿缺氧缺血性脑病,遗传代谢性疾病? 心肌损伤,新生儿颅内出血(Ⅱ度),新生儿头皮水肿,双侧隐睾”。出院后给予母乳喂养1个月余时,家长自觉患儿纳奶慢,体重无明显增长,不会抬头,头竖不稳,不会追光追物。随年龄增长,纳奶量有增多,但纳奶慢。患儿10月龄时,无明显诱因出现头持续后仰,上肢及躯干规律性抖动,持续时间不定,数分钟至数小时,可自行停止,无意识丧失,无呼吸困难,不伴发热,睡眠时好转。智力及体力发育较正常同龄儿落后。为明确诊断收入院。母亲妊娠8个月开始产检,有羊水偏多,产程共18 h。

查体:体温36.5℃,心率118次/min,呼吸35次/min,血压76/39 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重4 kg,身长55.3 cm,头围40 cm,神清,精神可,追光追物可,体型消瘦,营养不良,角弓反张位。皮肤干燥,弹性差,皮下脂肪菲薄,头颅相对大,前额饱满突出,头发稀疏,未见卷曲,面容粗陋,内眦赘皮,眼裂稍宽,耳位低,耳叶厚,唇厚(图1A)。双肺呼吸音粗,可闻及痰鸣音,心腹未见异常。四肢活动少,躯干及肢体偶有规律不自主上抬抖动,肌张力增高。颈抵抗(±),角膜反射、腹壁反射正常引出。双侧巴氏征阳性,踝阵挛阴性。克氏征(±),布氏征(±)。

辅助检查:血尿串联质谱、同型半胱氨酸、乳酸未见异常;0~6岁儿童发育检查报告:极重度智力发育迟缓。血尿便常规、血生化、血气、甲功五项、促肾上腺皮质激素、皮质醇、生长因子、腹部B超、心脏彩超均未见异常,心电图示:窦性心律,肢导电压正常低值,房性早搏,PR间期正常低值;睾丸超声示双侧隐睾,位于腹腔;脑CT、头颅MRI检查未成功。经签署知情同意后,抽取患儿及其父母静脉血各2 ml,全外显子组测序,对患儿变异区域进行Sanger测序。

验证。经过二代测序以及家系验证该患儿检测到HRAS基因c.34G>T(p.G12C)杂合变异,为人类基因突变数据库(HGMD)报道的已知致病性变异^[1]。传递分析未在先证者父母外周血中检出上述突变,因此推测可能为新生突变。

治疗经过:入院后给予高卡葛儿舒100 ml/次,8次/d规律喂养,监测血糖。入院后可见患儿上肢及躯干部规律性间断上抬抖动,左侧为著,双拳紧握,轻度角弓反张,每次可持续20~30 min,形式单一,可自行缓解,每天数次至数十次不等。入院第2天,患儿出现发热,体温最高39.2℃,伴咳嗽,肌张力异常表现较前加重且持续时间延长,发热及刺激后加重,且无法完全缓解。神经内科会诊诊断肌张力障碍合并持续状态。转入神经内科治疗,血肌酸激酶同工酶升高至76 U/L,天冬氨酸转氨酶升至67.4 U/L,丙氨酸转氨酶升至45.9 U/L。给予磷酸肌酸静脉滴注保护心肌,还原型谷胱甘肽静脉滴注保肝治疗。同时给予人免疫丙种球蛋白静脉滴注调节免疫,头孢曲松静脉滴注抗感染治疗,患儿体温控制不佳,予鼻饲奶泵入减轻胃肠道负担。后患儿出现呼吸费力,喉肌痉挛,上呼吸道梗阻,予以经鼻持续气道正压通气(NCPAP)辅助通气[条件:呼气末压(PEEP)5 mmHg,流量2 L/min,氧浓度35%],完善床旁胸腹联合位X线片:两肺内带片絮影,肠淤张,多发肠管连续充气,部分肠间隙增厚。完善血气大致正常。后患儿NCPAP辅助通气下经皮血氧饱和度下降至80%~85%,呼吸费力,喉鸣,吸气性三凹征明显,肌张力明显升高。家长放弃治疗,自动出院。

出院后继续奶瓶喂养,口服头孢克肟,患儿体温逐渐下降至正常,奶量逐渐加至150 ml/次,5~6次/d,逐渐减少少许蛋羹和鱼肉,患儿吞咽功能仍较差,进食时间长。现1岁10个月,体重增至9 kg(<P3),身长72 cm(<P3),四肢仍有不规律抖动,伴头后仰,2~3次/d,每次持续5~30 min,四肢紧张较住院期间有好转,手指可打开,可自己抓拿物体,可扶站,扶走十余步,但仍不会叫爸爸、妈妈,不能独坐(图1B)。

讨论 Costello综合征(Costello syndrome, CS)为一种罕



图1 患儿特殊面容及姿势 A: 患儿出生后6个月,手指可完全打开;B: 患儿1岁6个月,不能独坐,上肢屈曲样,手指可部分打开;A、B图均有特殊面容:前额突出、眼距宽、鼻尖发育不良,人中深,头发稀疏

见遗传病,于1971年由 Costello 首次报道,后来陆续有文献报道。本病目前尚无统一诊断标准,但已有综述对已报道的病例进行总结^[2]。CS为一组多器官系统受累疾病,不同个体表型差异大,但均有出生后喂养困难,身材矮小,粗陋面容,前额饱满突出,唇厚,大嘴,头发卷曲或稀少的表现。上述临床表现可以为该病诊断提供线索。本例患儿除具有上述特征性表现外,还存在智力发育落后,母亲孕早期羊水偏多,结合患儿二代测序及 Sanger 测序验证,可确诊为 CS。但该患儿还存在肌张力障碍表现,表现为不自主、持续性肌肉收缩引起的扭曲、重复运动及姿势异常。这在既往文献中提及较少,目前仅有 1 篇文献对 6 例基因型为 c.34G>A, p.G12S 的 CS 患儿进行了肌张力障碍评定量表修订评分和全球肌张力障碍量表评估是否存在肌张力障碍的相关症状^[3]。评分结果显示 6 例患儿均有典型的姿势异常,均表现出肢体或躯干轻微的肌张力障碍和一定程度手和足的肌张力障碍,如足内旋转、拇趾伸展、强直性拇指伸展的肌张力异常表现。一些异常姿势可以被动缓解,但可能在数秒钟内自发再次出现,有时还会伴有抽搐和轻微的舞蹈样动作。常见拇指和拇趾自发伸展,伴随着由张力异常导致的皱眉和蹙额,全身性肌张力障碍在 6 例患者中均存在。该文章提出肌张力障碍应是 CS 临床表现之一。本文报道的患儿表现出明显的肌张力障碍,且在感染下诱发肌张力障碍持续状态,即表现为肌肉持续性收缩所导致的运动功能、呼吸功能及吞咽功能异常,且伴有高热、心肌损害及肝肾功能损害^[4-5]。在减少刺激后患儿症状逐渐缓解。

CS 是一种罕见遗传病,目前文献报道 HRAS 基因为该综合征的唯一致病基因,其遗传方式为常染色体显性遗传。HRAS 基因位于 11p15.5,由 6 个外显子组成,主要编码为 189 种氨基酸,分子量为 21 kD 的蛋白质。HRAS、KRAS 和 NRAS 基因都属于 Ras 癌基因家族,因为均编码 21 kD 蛋白质,故统称为 p21Ras。Ras 基因在成年中枢神经系统中大量表达,Ras 信号在突触可塑性和大脑皮层网络的功能和结

构组织中起着关键作用。神经回路的微结构和功能改变被认为在原发性肌张力障碍中有重要作用^[6],尽管对肌张力障碍的病理生理学了解甚少,但最近的研究表明,肌张力障碍是一种伴有基底神经节-小脑-丘脑-皮质回路异常的网络障碍^[4],是由于涉及基底节和小脑的运动网络的中断导致运动皮层兴奋性增强^[7]。此外,CS 患者的临床有巨头和小脑增大表现,提示神经元和胶质细胞存在异常生成^[8]。

大多数患有 CS 先证者中父母均没有症状,表明大部分是因为新生变异而致病,因此兄弟姐妹患该病的风险很低。然而,有文献报道由于父母生殖细胞嵌合而导致再次生育相同疾病患儿^[2]。因此,对于已生育 CS 患儿的父母再生育时仍建议进行产前基因诊断。

综上所述,本文报道一例伴有肌张力障碍的患儿,经基因确诊为 CS。其临床表现多样,可表现为多系统多器官受累,可能会因为不同临床表现就诊于不同科室,如消化科、神经科、皮科及内分泌科等,且以肌张力障碍起病的患者更加少见。希望通过本例的报道,增加临床工作者的识别和诊断能力,进一步加强对该病的认识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(5):401-405. DOI: 10.1136/jmg.2005.040352.
- [2] Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(9):1725-1744. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270.
- [3] Dileone M, Zampino G, Profice P, et al. Dystonia in Costello syndrome[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(6): 798-800. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.015.
- [4] Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 25. DOI: 10.1038/s41572-018-0023-6.
- [5] 张峰,陈福建,罗琼. 儿童肌张力障碍持续状态 2 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(12):947-948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.12.019.
- [6] Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, et al. Cerebellothalamic connectivity regulates penetrance in dystonia[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(31): 9740-9747. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009.
- [7] Neychev VK, Fan X, Mitev VI, et al. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 9): 2499-2509. DOI: 10.1093/brain/awn168.
- [8] Gripp KW, Hopkins E, Doyle D, et al. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(5): 1161-1168. DOI: 10.1002/ajmg.a.33391.

(收稿日期:2020-02-10)

(本文编辑:郭瑞)