

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.011

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191113.1327.002.html>(2019-11-13)Helsmoortel-Van der Aa 综合征 1 例并文献复习^{*}孙萌, 娄燕, 王鑫, 程书欢, 程亚颖[△]

(河北省人民医院儿科, 石家庄 050051)

[摘要] **目的** 总结 Helsmoortel-Van der Aa 综合征的临床特征、分子生物学特点, 为该病的早期诊断提供临床依据。**方法** 分析 2017 年 9 月该院儿科收治的 1 例确诊为 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患儿的病例资料, 对该患儿及其父母进行遗传学分析并进行相关文献复习。**结果** 患儿男, 18 个月龄, 存在运动、语言、智力发育障碍, 孤独症谱系障碍, 乳牙萌出早, 有行为问题, 外貌畸形, 身材矮小, 听力障碍, 便秘, 反复呼吸道感染等临床表现, 基因检测发现定位于 20 号染色体上的功能活性依赖神经保护蛋白(ADNP)基因存在移码突变。其父母均未携带该突变。**结论** 该例患儿有 Helsmoortel-Van der Aa 综合征共同的表现: 运动、语言、智力发育障碍和孤独症谱系障碍, 典型的外貌特点, 标志性的特征乳牙萌出早, 同时有以往文献未报道过的胰岛素样生长因子减低。

[关键词] Helsmoortel-Van der Aa 综合征; 功能活性依赖神经保护蛋白基因; 智力障碍; 孤独症谱系障碍

[中图分类号] R725.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0739-04

A case of Helsmoortel-Van der Aa syndrome and literature review^{*}SUN Meng, LOU Yan, WANG Xing, CHENG Shuhuan, CHENG Yaying[△]

(Department of Pediatrics, Hebei Provincial General People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical features and molecular biological characteristics of Helsmoortel Van der Aa syndrome so as to provide clinical evidence for early diagnosis of this disease. **Methods** The clinical data of 1 case of Helsmoortel Van der Aa syndrome in the pediatric department of this hospital in September 2017 was summarized. Then the genetic analysis was performed in the patient and his parents and the related literatures were reviewed. **Results** The patient, a 18 months old boy, had the clinical manifestations such as the development disorder of motor, language and intelligence, autism spectrum disorders, primary tooth premature eruption, behavioral problems, appearance deformity, short stature, hearing impairment, constipation, recurrent respiratory tract infections. The gene detection found that the child had the ADNP gene in No. 20 chromosome had the frameshift mutation. The patient's parents did not carry this mutation. **Conclusion** This child patient has the common manifestations of Helsmoortel Van der Aa syndrome: the development disorder of motor, language and intelligence, autism spectrum disorders, iconic feature of primary tooth premature eruption, meanwhile has the decrease of insulin-like growth factor which is not yet reported in the past literatures, and provides the clinical data for broadening the phenotype spectrum of this syndrome.

[Key words] Helsmoortel-Van der Aa syndrome; ADNP gene; intellectual disability; autism spectrum disorder

Helsmoortel-Van der Aa 综合征(Helsmoortel-Van der Aa Syndrome)首先由 HELSMOORTEL 等^[1]在 2014 年的《Nature Genetics》杂志上报道, 并以该学者的名字命名。本病为常染色体显性遗传, 是由

功能活性依赖神经保护蛋白(activity dependent neuroprotective protein, ADNP)基因突变导致的一种综合性智力障碍。临床主要表现为智力障碍(intellectual disability, ID)、孤独症谱系障碍(autism spec-

^{*} 基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20190296)。 作者简介: 孙萌(1980-), 主治医师, 硕士, 主要从事小儿神经疾病的研究。 [△] 通信作者, E-mail: doctorcy@126.com。

trum disorder, ASD) 和外貌畸形。本病预后不良, 致残率高。本院儿科于 2017 年 9 月确诊了 1 例 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患儿, 现总结其临床特点并进行文献复习如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿男, 18 个月龄时因发育落后 13 个月来就诊。患儿出生后 3 个月抬头, 7 个月独坐, 12 个月会爬, 15 个月能扶站, 18 个月可扶走但不能独走, 与人无眼神交流, 无自主语言, 喜转圈、拍手, 不能执行指令, 不喜人抱, 多动、注意力不集中, 时有攻击行为如咬人、打人、扔东西, 时有长时间独自发笑。患儿出生后 5 个月开始出现生长缓慢, 身材矮小, 身高、体质量、头围均在同年同性别第三百分位值以下。患儿乳牙萌出早, 4 个月出牙, 14 个月乳牙萌出 16 颗, 18 个月萌出 20 颗乳牙。患儿同时有听力障碍、便秘、右侧腹股沟斜疝、隐睾, 呼吸道易反复感染。体格检查: 体形消瘦, 身高 74 cm, 体质量 8.8 kg, 前额突出, 发际线高, 面部狭长, 上唇薄, 双手明显小于同龄儿, 双侧阴囊内未触及睾丸, 四肢肌力、肌张力正常, 双侧膝腱反射、跟腱反射正常引出, 病理征均阴性。患儿系第 2 胎第 2 产, 足月顺产, 出生体质量 3.0 kg, 出生后无窒息。父母非近亲结婚, 父母及姐姐均身体健康, 否认遗传病家族史。

1.2 方法

1.2.1 一般检查

血氨、乳酸、同型半胱氨酸、甲状腺功能、维生素 D 均正常; 血、尿代谢筛查未见异常; 胰岛素样生长因子(IGF) 27.15 ng/mL(参考值 60~300 ng/mL); 听力测试显示左耳能听到的最小分贝数为 90 分贝, 右耳为 40~60 分贝; 头颅 MRI 未见异常; 颞骨 CT 平扫内耳、中耳、外耳道均未见异常; 心脏超声未见异常; 18 个月龄 Gesell 测试结果发育商(DQ)值: 粗动作 67 分、细动作 67 分、应物能 70 分、言语能 73 分、应人能 80 分, 均落后于同龄儿童。由患儿母亲填写孤独症行为评定量表(ABC 量表)进行评测, 得分为 65 分。

1.2.2 基因检测

采用第 2 代 DNA 测序技术(NGS)对患儿血液标本进行全外显子测序, 并用第 1 代 DNA 测序技术(Sanger 法)对患儿及其父母的血液标本进行验证。

2 结果

2.1 测序结果

患儿 20 号染色体上的 ADNP 基因(NM_001282531, 定位于染色体 20q)第 5 个外显子的第 190 号位核苷酸重复出现 1 个碱基 A(c.190dupA), 之后的三联密码子阅读框发生改变, 属于杂合移码突变, 使 64 号位上的氨基酸由苏氨酸变为天冬氨酸(p.

T64Nfs * 35), 蛋白质功能发生改变。其父母未携带该突变, 该患儿为新生突变(图 1), 预测为致病突变, 确诊为该突变导致的 Helsmoortel-van der Aa 综合征。

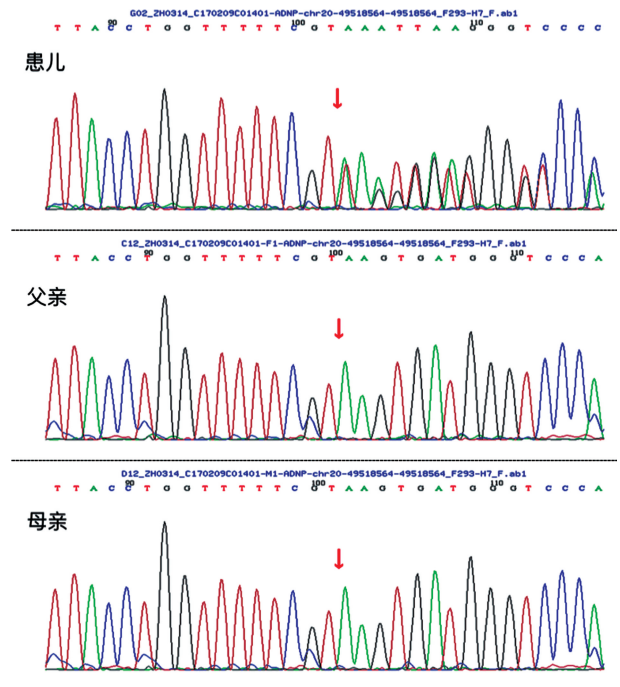


图 1 患儿及其父母 ADNP 基因 c.190 位点(箭头)Sanger 测序图

2.2 文献复习

以 Helsmoortel-Van der Aa 综合征(Helsmoortel-Van der Aa Syndrome)和 ADNP 基因突变(mutation in ADNP gene)作为关键词检索 PubMed 数据库、万方数据库和中国知网数据库, 检索时间 1999 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 31 日, 万方和中国知网数据库未检索到相关文献, PubMed 数据库共检索到相关文献 22 篇, 显示详细报道该病特征的病例有 17 例^[2-7], 均为儿童患者。包括本例病例在内的 18 例病例的临床特征见表 1。

表 1 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患者临床特征

临床特点	比利时 (n=11)	美国 (n=1)	波兰 (n=1)	日本 (n=1)	加拿大 (n=1)	意大利 (n=2)	中国 (n=1)	合计 (%)
运动发育障碍	10/11	1	1	1	1	2/2	1	94
语言发育障碍	9/10	1	1	—	1	2/2	1	94
ID	11/11	1	1	1	1	2/2	1	100
ASD	11/11	1	1	—	0	2/2	1	94
行为问题 ^a	7/9	1	1	—	—	1/2	1	79
情绪障碍	1/11	1	0	—	0	—	0	13
癫痫发作	2/11	0	0	—	0	0/2	0	12
头颅影像异常	8/10	0	0	1	1	1/2	0	65

续表 1 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患者临床特征

临床特点	比利时 (n=11)	美国 (n=1)	波兰 (n=1)	日本 (n=1)	加拿大 (n=1)	意大利 (n=2)	中国 (n=1)	合计 (%)
睡眠问题	5/11	1	1	—	0	1/2	0	47
肌张力低下	8/10	1	1	—	—	1/2	0	73
肥胖	4/7	—	0	0	1	1/2	0	46
喂养困难	5/8	1	1	—	0	—	0	58
胃肠道问题	6/9	1	1	1	1	—	1	79
反复感染	5/8	—	1	—	0	—	1	64
对疼痛不敏感	2/5	—	1	—	0	—	0	38
远视/斜视	6/11	1	1	—	1	1/2	0	59
先天性心脏病	3/11	—	1	—	0	1/2	0	31
突出的前额	7/10	1	1	1	1	2/2	1	82
高发际线	7/8	—	1	1	1	2/2	1	93
宽鼻梁	6/9	—	1	1	1	1/2	0	67
上唇薄	9/10	—	1	1	1	2/2	1	94
短小鼻	2/8	—	1	1	1	2/2	0	50
眼部异常 ^b	3/7	1	1	1	1	2/2	0	64
耳畸形 ^c	6/9	—	1	0	1	1/2	0	60
手畸形 ^d	6/8	—	1	1	0	2/2	1	79

—:文献中未提及该特征。a:常见表现为强迫症、有攻击行为、注意力缺陷、多动障碍;b:常见表现为睑裂狭小、眼睑外翻、眼睑下垂、眼球运动异常、皮质视觉障碍;c:常见表现为小耳畸形、耳位低;d:常见表现为先天性指/趾侧弯、多指/趾、突出的指尖关节、小而细的手指。

运动、语言发育障碍、ID 与 ASD 几乎见于所有的病例(所占比例分别为 94%、94%、100% 和 94%)。其中仅有 2017 年加拿大报道的 1 例 12 岁男孩没有表现出 ASD^[6]。行为问题也是较为常见的临床特点(所占比例为 79%)。18 例患者的生理特点复杂多样,各不相同,其中突出的前额、高发际线和上唇薄是最常见的(所占比例分别为 82%、93% 和 94%)。手部畸形所占比例为 79%,常见表现为先天性指/趾侧弯、多指/趾、突出的指尖关节、小而细的手指。79% 的患者有胃肠道问题,主要表现为胃食管反流、便秘或呕吐。除表 1 所示特点外,身材矮小、小头畸形、腹股沟疝、隐睾、原发性甲状腺功能减低症也见于单个病例。

3 讨 论

Helsmoortel-Van der Aa 综合征是 2014 年由比利时的遗传学家 HELSMOORTEL 等总结了 10 例 ASD 患者同时具有其他共同特征(如:ID、外貌畸形、肌张力低下、视力障碍等)后发现,这些患者有共同的致病基因 ADNP 基因突变,也称之为 ADNP 综合征。之后陆续有国外学者报道此病并总结其临床特征及遗传学分析。本病的共同表现是 ID 和 ASD,外貌畸形则各有特点,其中突出的前额、高发际线、上唇薄最多见,宽鼻梁、眼部异常、手畸形在外貌畸形中亦较多

见。此外还有行为情绪问题、喂养问题、反复感染、胃肠道问题等。2017 年的 1 项研究发现,81% 的 Helsmoortel-van der Aa 综合征患儿乳牙萌出早,大多数孩子 1 周岁时乳牙几乎长齐^[8]。这一特征不发生在任何其他已知的综合征,可以作为本病一种独特标志有助于早期诊断。

本例患儿有此病共同的表现:运动、语言和 ID,疑似 ASD,患儿未满 2 周岁已表现出与人交往能力障碍和重复刻板的行为等典型 ASD 表现。有乳牙萌出早这一特征性的表现。同时患儿也有突出的前额、高发际线、上唇薄、手小的外貌特点。此外,患儿还有注意力缺陷、多动障碍、攻击行为等行为问题;便秘、反复感染、身材矮小这些特点亦为此病常见的临床表现。在已报道的病例中较少见的腹股沟疝、隐睾、听力障碍,本例患儿亦有此类表现。除上述特征外,本例患儿还存在 IGF 水平降低,在已往的病例报道中未提及。IGF 降低可能为患儿身材矮小的原因,但鉴于已报道的病例虽有身材矮小的特征,但未提及是否为 IGF 缺乏所致,还需进一步研究证实。

ADNP 是一种功能活性依赖神经保护蛋白,最早由以色列的 GOZES 等^[9]在 1999 年报道,由神经胶质细胞分泌,可调节血管活性肠肽的活性。研究认为 ADNP 有较强的神经保护作用,在海马、小脑和大脑皮质中有较高表达,能增加大脑皮质星型胶质细胞 VIP 的活性。ADNP 包括:(1)1 个 8-氨基酸的多肽序列(eight amino acid peptide sequence)被称为 NAP(NAPVSIPQ);(2)1 个谷氧还蛋白活性位点;(3)1 个经典的锌指结构(9 锌指结构)。编码 ADNP 的基因定位于染色体 20q12-13.2(chr. 20:49,506,883-49,547,527),基因结构跨越 40 个碱基,包含 5 个外显子和 4 个内含子^[10]。以往病例报道的基因突变集中在第 4 和第 5 个外显子上,本病例突变在第 5 个外显子上。

PINHASOV 等^[11]2003 年研究表明,ADNP 对哺乳动物大脑的形成至关重要,对正常认知功能起重要作用;而被敲除 ADNP 基因的小鼠在胚胎神经管闭合时期即死亡。ADNP 基因完全缺失的病例是没有报道的。2017 年克罗地亚报道^[12]了 1 例 13 周的胎儿因超声发现发育畸形,终止妊娠并进行尸检,染色体微阵列检测发现 ADNP 基因的完全缺失,该研究认为胎儿超声发现侧脑室发育不良可能由于 ADNP 基因表达受到干扰所致,可作为早期发现本病的影像学标志。日本的病例产前超声检查亦发现有脑室扩大^[5]。以上的研究均为产前早期发现 Helsmoortel-van der Aa 综合征提供了思路。

目前本病尚无有效的治疗方法。2007 年有研究发现,NAP 作为 ADNP 的活性片段,经过预处理可减少 ADNP 基因杂合突变的小鼠 tau 蛋白过度磷酸化,起到了神经保护作用^[13]。Davunetide 是 NAP 的药

物名称,可用于治疗多种选择性神经疾病^[14]。该药已进入第 2 阶段甚至第 3 阶段临床试验,似乎耐受性良好,没有明显的不良反应^[15]。

ADNP 基因具有高度保守性,但是由于 Helsmoortel-Van der Aa 综合征的临床异质性,即使同一基因相同位点的突变临床表型也不完全相同。本例患儿为国内报道的第 1 例 Helsmoortel-Van der Aa 综合征,具有本病特征性的表现,也发现了与以往所有报道病例不同的特征,为拓宽 Helsmoortel-Van der Aa 综合征表型谱提供了临床资料,对研究基因型-表型相关性有着重要意义。

参考文献

- [1] HELSMOORTELE C, VULTO-VAN S T, COE B P, et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(43): 380-384.
- [2] VANDEWEYER G, HELSMOORTELE C, VAN DIJCK A, et al. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2014, 166(3): 315-326.
- [3] PESCOSOLIDO M F, SCHWEDE M, JOHNSON H A, et al. Expansion of the clinical phenotype associated with mutations in activity-dependent neuroprotective protein [J]. *J Med Genet*, 2014, 51(9): 587-589.
- [4] KRAJEWSKA-WALASEK M, JURKIEWICZ D A, KUCHARCZYK M, et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in ADNP gene [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(6): 1647-1650.
- [5] TAKENOUCHE T, MIWA T, SAKAMOTO Y, et al. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the ADNP gene [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(6): 1631-1634.
- [6] LI C M, WANG Y D, SZYBOWSKA M. Novel features of Helsmoortel-Van der Aa/ADNP syndrome in a boy with a known pathogenic mutation in the ADNP gene detected by exome sequencing [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(7): 1994-1995.
- [7] PASCOLINI G, AGOLINI E, MAJORE S, et al. Helsmoortel-Van der Aa syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement [J]. *Euro J Paed Neurol*, 2018, 22(3): 552-557.
- [8] GOZES I, VAN DIJCK A, HACOHEEN-KLEIMAN G, et al. Premature primary tooth eruption in cognitive/motor-delayed ADNP-mutated children [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(2): e1043.
- [9] GOZES I, BASSAN M, ZAMOSTIANO R, et al. A Novel signaling molecule for neuropeptide action: activity-dependent neuroprotective protein [J]. *Anna New York Acad Sci*, 1999(897): 125-135.
- [10] ZAMOSTIANO R, PINHASOV A, GELBER E, et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 276(1): 708-714.
- [11] PINHASOV A, MANDEL S, TORCHINSKY A, et al. Activity-dependent neuroprotective protein: a novel gene essential for brain formation [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003, 144(1): 83-90.
- [12] STIPOLJEV F, MIRIC-TESANIC D, HAFNER T A, et al. Prenatal diagnosis of complex phenotype in a 13-week-old fetus with an interstitial multi-gene deletion 20q13.13-q13.2 by chromosomal microarray [J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(11): 589-594.
- [13] VULIH-SHULTZMAN I, PINHASOV A, MANDEL S A, et al. Activity-dependent neuroprotective protein snippet NAP reduces tau hyperphosphorylation and enhances learning in a novel Transgenic mouse model [J]. *J Pharmacol Expe Thera*, 2007, 323(2): 438-449.
- [14] GOZES I. Microtubules, schizophrenia and cognitive behavior: Preclinical development of davunetide (NAP) as a peptide-drug candidate [J]. *Peptides*, 2011, 32(2): 428-431.
- [15] MAGEN I, GOZES I. Davunetide: peptide therapeutic in neurological disorders [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(23): 2591-2598.