

KBG综合一例并文献复习

尚艺懿

青岛大学, 山东 青岛
Email: 845807263@qq.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月20日; 发布日期: 2020年11月27日

摘要

目的: 报告1例KBG综合征患儿的临床表型和ANKRD11基因新的位点, 提高医生对本病的认识及增加应用生长激素治疗经验。方法: 收集1例KBG综合征患儿的临床资料, 完善全外显子基因测序, 应用生长激素治疗1年, 评估疗效。检索已报道的KBG综合征的病例, 总结临床特征、诊断、分子机制及治疗方法。结果: 该患儿具有KBG综合征典型临床表现, ANKRD11 c.6048delC (编码区第6048号核苷酸C缺失) 的杂合突变, 应用生长激素治疗10个月, 身高增长9.8 cm, 未见不良反应。KBG综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 它具有典型的临床表现, 主要表现在典型的颅面特征、中上恒牙巨齿、骨骼畸形、神经系统发育迟缓、听力障碍、隐睾等多个方面。分子机制为ANKRD11基因的突变或16q24.3的缺失, 根据2016年的诊断标准, 患者合并两个主要诊断标准或合并一个主要诊断标准及两个次要诊断标准者即可诊断KBGS。目前治疗尚无特效方法, 生长激素治疗对于改善矮小的患者有效。结论: 扩充了KBG综合征患者ANKRD11基因突变谱, 有利于该病诊断, 为该疾病患儿应用生长激素提供经验。

关键词

KBG综合征, ANKRD11基因突变, 生长激素

KBG Syndrome: A Case Report and Literature Review

Yiyi Shang

Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 845807263@qq.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 20th, 2020; published: Nov. 27th, 2020

Abstract

Objective: To report the clinical phenotype and the new locus of ANKRD11 gene in a child with

KBG syndrome, so as to improve the doctors' understanding of the disease and increase the experience in the treatment of growth hormone. Methods: The clinical data of one case of KBG syndrome were collected, the whole exon gene sequencing was improved, and the growth hormone was used for 1 year to evaluate the curative effect. **Result:** The child had typical clinical manifestations of KBG syndrome, a heterozygous mutation of ANKRD11c.6048delc (nucleotide C deletion of coding region No. 6048). After 10 months of treatment with growth hormone, the height of the child increased by 9.8 cm, and no adverse reactions were observed. KBG syndrome is a rare autosomal dominant hereditary disease. It has typical clinical manifestations, such as typical craniofacial features, megateeth of middle and upper permanent teeth, skeletal deformity, nervous system growth retardation, hearing impairment, cryptorchidism and so on. The molecular mechanism is ANKRD11 gene mutation or 16q24.3 deletion. According to the 2016 diagnostic criteria, KBGS can be diagnosed by patients with two main diagnostic criteria or one primary diagnostic criteria and two secondary diagnostic criteria. At present, there is no specific treatment, and growth hormone therapy is effective for the improvement of short stature patients. **Conclusion:** The mutation spectrum of ANKRD11 gene in patients with KBG syndrome is expanded, which is conducive to the diagnosis of KBG syndrome and provides experience for the application of growth hormone in children with KBG syndrome.

Keywords

KBG Syndrome, ANKRD11 Gene Mutation, Growth Hormone

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

KBG 综合征(KBG syndrome, KBGS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,它具有典型的临床表现,主要表现在典型的颅面特征、中上恒牙巨齿、骨骼畸形、神经系统发育迟缓、听力障碍、隐睾等多个方面。该病例报道了一例 KBG 综合征患儿,并应用生长激素治疗,效果良好。

2. 病例资料

患儿男,3岁7月,因“自幼生长缓慢”就诊于我院门诊。患儿自幼生长较同龄儿童瘦小,门诊测身高97 cm(第10分位数),体重16 kg,年增长7~8 cm左右,饮食、睡眠尚可,大小便无异常。1~2岁时有数次高热惊厥史,2岁左右时出现双上肢肌阵挛,一天约发作10次左右,曾行脑电图未见明显异常,诊断“癫痫”,口服“丙戊酸钠”控制,未再出现发作。患儿运动语言发育迟缓,4个月左右会翻身,6个月会坐,16个月能独走,2岁会说话,2岁8月时行 GESELL 测查报告示发育商:大运动77分,细动作93分,应物能100分,言语能79分,应人能94分。婴儿-初中学生社会生活能力量表总分/标准分为28/9分,评定结果为边缘水平。自幼双耳前有一针尖大小瘰管,右耳前瘰管周围反复红肿、疼痛,并渐加重,局部皮肤破溃、流脓,于3岁5月时行“双耳前瘰管切除术”。系G1P1,足月剖腹产,出生体重3.7 Kg,出生身长50 cm。父亲身高176 cm,母亲身高169 cm,均体健,否认家族类似症状病史。查体:神志清,精神反应可,身材矮小,比例正常,走路内八字脚,头颅无畸形,头围49.2 cm,发际线正常,三角形脸,双眉增宽、浓密,一字眉,眼距稍宽,外耳无畸形,听力粗侧正常,鼻梁宽,左侧鼻翼略塌陷,人中平,中切牙较大,横径约9 mm。心肺腹部查体未见明显异常,脊柱无畸形,小指弯曲(见

图 2)。Tanner I 期，双侧睾丸容积约 1.5 ml，左侧回缩辜，阴茎长约 3 cm。辅助检查：血尿便及生化均正常；25-羟基维生素 D：48.51 ng/ml；甲状腺三项：游离三碘甲状腺原氨酸：7.44 pmol/L，余正常；促肾上腺皮质激素：25.90 pg/ml、皮质醇：100.79 nmol/L (略低)；胰岛素样生长因子 1：65.2 ug/L；乙肝五项均阴性；予 2 种药物行生长激素激发试验，GH 峰值 13.6 ng/ml。骨龄(图 1(C))相当于 2~2.5 岁；全脊柱正侧位(图 1(A)、图 1(B))：胸腰椎骨与关节未见明显异常；垂体 MRI 平扫未见明显异常。枕大池大松果体区小囊肿，大小约为 7×5 mm；肝胆胰脾 B 超未见异常。为进一步明确诊断，经医学伦理审核以及家长知情同意，对患儿进行全外显子基因组检测。结果显示患儿 ANKRD11 c.6048delC (编码区第 6048 号核苷酸 C 缺失)的杂合突变，受检者父母均未发现该位点的异常，该变异为新生变异，参考 HGMD 及 PUBMED 数据库尚未有此变异致病性的报道，为可疑致病突变，遗传方式为常染色体显性遗传。治疗及随访：家长强烈要求应用生长激素治疗，治疗 10 个月，身高增长 9.8 cm，治疗过程中未出现不良反应。

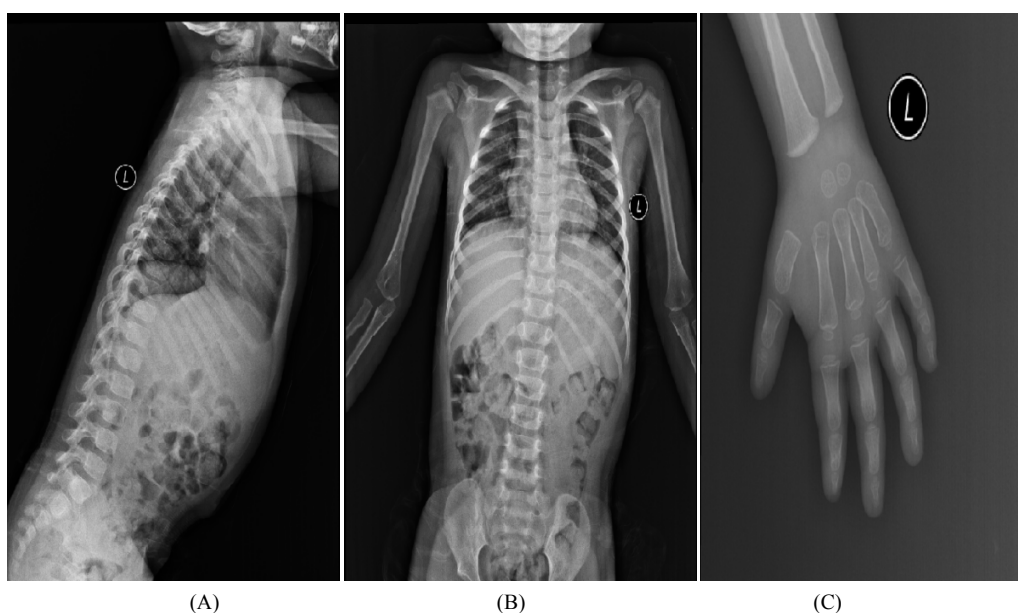


Figure 1. Imaging findings of bone
图 1. 骨骼影像学表现



Figure 2. Children's hands
图 2. 患儿手部

3. 文献复习

KBG 综合征是一种罕见的遗传病，为常染色体显性遗传，1975 年被 Herrmann 等人首次报道，是由三个家庭的第一个字母命名的[1]，通常男性患者患此病的症状较女性重。目前国内外报道 KBG 综合征共有 200 多例[2] [3]，国内报道少见。

KBG 综合征有典型的临床表现，主要表现在典型的颅面特征、中上恒牙巨齿、骨骼畸形、神经系统发育迟缓、听力障碍、隐睾等多个方面。其中颅面部异常约占 100%，语言的落后占 90%以上，上颌中切牙大约占 75%，智力低下、学习障碍、小指侧弯各占约 70%，矮小占一半以上。骨龄落后明显、听力异常、隐睾和癫痫等也是 KBGS 常见的临床症状，而先天性心脏病、自闭症、ITP 发生的报道较少见[2]。该病典型的颅面特征包括三角脸、短脸、前发际线或后发际线低、一字眉、眼距过宽、鼻梁低平、鼻孔前倾、薄嘴唇、耳朵前倾、颈短等；巨齿也是典型的临床表现，其通常的定义为男性门牙宽度大于 10 mm，女性大于 9.7 mm [4]，也可有其他牙齿改变，包括牙齿裂、铲状门牙、釉质发育不全、牙槽、牙坑和增生马氏体(在切牙的锋刃上有圆形凸起) [5]等；骨骼异常大多表现为：肋椎骨异常、脊柱侧突、脊柱后突、小指畸形、髋关节发育不良等，骨龄延迟、前囟闭合延迟也比较常见，约有一半的患者会出现不同程度的矮小[6]；大多数患儿会出现神经系统发育迟缓，尤其在语言方面[7]，包括语言发育迟缓、智力低下、学习障碍、癫痫(不同程度的脑电图异常及颅脑 MRI 异常) [8]、自闭等。也可出现多动症、攻击性强迫性行为、情绪障碍引起的注意力不足、焦虑等行为问题[7]。KBG 综合征常有听力丧失，可为感音性、混合性或传导性耳聋，反复中耳炎，这也可能引起耳聋，听力丧失可能首先表现出来[9]。

2007 年 Skjei [8]等提出了 KBGS 的 3 个主要诊断标准，即神经系统异常，颅面部异常及骨骼系统异常：具体表现为：① 上颌中切牙巨齿；② 典型的面部特征；③ 手指短或者小指弯曲等手部异常；④ 中枢神经系统受累表现：包括广泛的发育落后、癫痫、智力低下等；⑤ 骨龄明显落后；⑥ 椎体异常；⑦ 矮身材；⑧ 家族史(父母、子女及亲兄弟姐妹患有此疾病)，以上标准满足 4 项或者以上。2016 年 Low [10]提出了新的诊断标准，主要诊断标准包括上颌中切牙过大，身材矮小，反复发作的中耳炎或听力丧失，家族史(父母、子女及亲兄弟姐妹患有此疾病)；次要诊断标准包括手指短或小指弯曲等手部异常，癫痫，隐睾，喂养困难，腭弓异常，自闭症，前囟闭合延迟，体格发育迟缓或学习障碍，语言发育迟缓或行为异常。患者符合两个主要诊断标准即可诊断，或者符合其中一个主要诊断标准及两个次要诊断标准亦可诊断 KBGS。KBGS 的分子机制为 ANKRD11 基因的突变或 16q24.3 的缺失。Low 等人发现，在很多发育迟缓的患者中存在 ANKRD11 基因的突变，但是这些患者并未表现出典型的临床症状[10]，这可能也是 KBGS 发病率低的原因之一。研究发现，ANKRD11 基因突变与 16q24.3 的两种分子机制的临床表现有所不同，Kim [11]等报道 16q24.3 微缺失型更易患自闭症，发生的风险约占 38.5%。李等[2]发现两种类型 KBGS 均表现颅面部的特征，但二者巨齿、先天性心脏病和隐睾的发生率均存在差异。

在治疗方面，KBGS 的治疗是多学科的管理，目前多为对症治疗，对于神经系统发育迟缓可早期康复治疗。大部分患者可有身材矮小，可伴有生长激素缺乏，目前可检索到 6 例患儿应用生长激素治疗，其中最长时间应用 5 年，身高共增加了 2.1 SD，其中治疗第一年身高增加 1 SD [12]，治疗过程中未出现不良反应，国内应用生长激素 1 例[2]，大多应用生长激素后第一年身高增长 1 SD 左右，提示生长激素治疗可取得较好的疗效，但需更多样本进一步证实。

4. 讨论

本例患儿系 ANKRD11 c.6048delC 杂合突变，导致了编码区第 6048 号核苷酸 C 缺失，该变异导致蛋白质的功能受到影响，该变异不属于多态性变化，在人群中的频率极低，参考 Pubmed 及 HGMD Pro 数据库，此位点之前尚未有报道，为新发突变。该患儿具有身材矮小、典型颅面特征、巨齿、运动及语言

发育迟缓、癫痫、手部小指弯曲、骨龄落后等典型临床特征,根据2016年提出的诊断标准,可将其诊断为KGB综合征,该患儿听力粗测正常,未行听力测试,无法判断听力是否有损害,该患儿自幼双耳前有一瘻管,可能与此疾病有关,之前尚未有耳前瘻管的报道,尚需更多的病例资料的报道。治疗上,目前口服“丙戊酸钠”控制良好,目前应用生长激素治疗中,治疗效果较好,未出现不良反应,我们还在进一步的随访。KGB综合征虽然罕见,但其具有典型临床表现,对于有上颌中切牙过大、听力异常、面部特征异常、手部异常、发育迟缓、癫痫、智力低下、骨龄明显落后、椎体异常、身材矮小等症状的患者需要考虑此疾病可能,从而提高对此疾病的认识,增加治疗经验。

参考文献

- [1] Herrmann, J., Pallister, P.D., Tiddy, W. and Opitz, J.M. (1975) The Syndrome—A Syndrome of Short Stature, Characteristic Facies, Mental Retardation, Macrodonia and Skeletal Anomalies. *Birth Defects Original Article Series*, **11**, 7-18.
- [2] 李秋月, 杨琳, 吴静, 等. ANKRD11 基因突变所致 KGB 综合征 1 例并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(6): 57-63.
- [3] 曹玉红, 张立毅, 曹开方, 张光运. KGB 综合征 1 例报告及文献回顾[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(5): 335-338.
- [4] Sirmaci, A., Spiliopoulos, M., Brancati, F., Powell, E., Duman, D., et al. (2011) Mutations in ANKRD11 Cause KGB Syndrome, Characterized by Intellectual Disability, Skeletal Malformations, and Macrodonia. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.007>
- [5] Kumar, H., Prabhu, N. and Cameron, A. (2009) KGB Syndrome: Review of the Literature and Findings of 5 Affected Patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **108**, e72-e79. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.04.035>
- [6] Goldenberg, A., Riccardi, F., Tessier, A., Pfundt, R., Busa, T., Cacciagli, P., et al. (2016) Clinical and Molecular Findings in 39 Patients with KGB Syndrome Caused by Deletion of ANKRD11. *American Journal of Medical Genetics*, **170A**, 2847-2859. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37878>
- [7] Lo-Castro, A., Brancati, F., Digilio, M.C., Garaci, F.G., Bollero, P., Alfieri, P., et al. (2013) Neurobehavioral Phenotype Observed in KGB Syndrome Caused by ANKRD11 Mutations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **162B**, 17-23. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32113>
- [8] Skjei, K.L., Martin, M.M. and Slavotinek, A.M. (2007) KGB Syndrome: Report of Twins, Neurological Characteristics, and Delineation of Diagnostic Criteria. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 292-300. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31597>
- [9] Marco, B.P., Alessandra, B., Cristina, D.M., et al. (2017) Audiological Findings in a *de Novo* Mutation of ANKRD11 Gene in KGB Syndrome: Report of a Case and Review of the Literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **103**, 109-112. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.017>
- [10] Low, K., Ashraf, T., Canham, N., et al. (2016) Clinical and Genetic Aspects of KGB Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **170**, 2835-2846. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37842>
- [11] Kim, H.J., Cho, E., Park, J.B., et al. (2015) A Korean Family with KGB Syndrome Identified by ANKRD11 Mutation, and Phenotypic Comparison of ANKRD11 Mutation and 16q24.3 Microdeletion. *European Journal of Medical Genetics*, **58**, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.11.003>
- [12] Reynaert, N., Ockeloen, C.W., Sävendahl, L., et al. (2015) Short Stature in KGB Syndrome: First Responses to Growth Hormone Treatment. *Hormone Research in Paediatrics*, **83**, 361-364. <https://doi.org/10.1159/000380908>