

# Cockayne综合征研究进展

余任艺, 江伟

重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

## 摘要

Cockayne综合征(Cockayne Syndrome, CS)是一种有多种临床表现的常染色体隐性遗传病, 主要致病基因为ERCC6、ERCC8, 与转录偶联核苷酸切除修复缺陷有关, 此外转录缺陷、碱基切除DNA修复障碍、线粒体功能障碍等也可能参与发病。主要临床表现有体格生长受限、神经发育延迟/退化、小头畸形、皮肤光敏感、视听觉损害、早老面容等。神经影像学显示脑白质营养不良、脑萎缩、颅内钙化等特征性表现。有Cockayne综合征I型(经典型)、Cockayne综合征II型(重型)、Cockayne综合征III型(轻型)三种临床表型, 以及紫外线敏感综合征(UVSS)及脑眼面骨骼综合征(COFS)两种变异型。该病罕见, 发病率约0.027/万, 我国目前多为个案报道, 为提高对该病的认识, 现就CS的临床表现、分子遗传学、诊断及治疗等方面进行综述。

## 关键词

Cockayne综合征, 小头畸形, 光敏感, ERCC6基因, ERCC8基因

# Research Progress of Cockayne Syndrome

Renyi She, Wei Jiang

Department of Children Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 20<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Cockayne syndrome (CS) is an autosomal recessive genetic disease with various clinical manifestations. The main pathogenic genes are ERCC6, ERCC8. It's associated with defects in transcription-coupled nucleotide excision repair (TC-NER), and may be related to defects in transcription, base excision DNA repair, mitochondrial functions, etc. The main clinical manifestations were growth failure, developmental retardation/regression, microcephaly, cutaneous photosensitivity, hearing and visual impairment, presenile face and so on. Neuroimaging shows characteristic performance including leukodystrophy, brain atrophy and intracranial calcification. Its clinical phe-

notype is divided into CS type I (classical), CS type II (severe) and CS type III (mild). Ultraviolet Susceptibility syndrome (UVSS) and Cerebro-oculo-facio-skeletal Syndrome (COFS) are its variants. It is a rare disease, with a prevalence of approximately 2.7 per million. At present, there are mostly case reports about this disease in China. This article reviews the clinical manifestations, molecular genetics, diagnosis and treatment of the CS in order to improve the knowledge of the disease.

## Keywords

Cockayne Syndrome, Microcephaly, Cutaneous Photosensitivity, ERCC6 Gene, ERCC8 Gene

Copyright © 2022 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. 概述

Cockayne 综合征是一种罕见的遗传病, 系常染色体隐性遗传模式, 可累及全身多个系统, 1936 年由英国儿科医生 Cockayne [1]首次报道, 他描述了两名主要临床表现为耳聋、视网膜萎缩、小头畸形、身材矮小等特征的儿童。后来人们发现 CS 患者皮肤对紫外线异常敏感, 对 CS 患者皮肤成纤维细胞进行 DNA 修复检测[2], 发现紫外线损伤后 RNA 合成恢复不足和转录活性基因的修复缺陷[3]。1992 年 Nance 和 Berry 对 140 例 CS 患者进行回顾性研究[4], 提出将该病分为 CS I 型(经典型)、CS II 型(重型)、CS III 型(轻型), 并提出 CS 诊断标准。位于 10q11.23 的 ERCC6 和 5q12.1 的 ERCC8 是 CS 的主要致病基因[5] [6], 其突变分别导致 Cockayne 综合征互补组 B 型(CSB)和 Cockayne 综合征互补组 A 型(CSA)。该病发病率低, 西欧曾报道发病率 0.027/万[7], 我国偶见个案报道, 尚无流行病学统计。该病确诊可通过皮肤成纤维细胞的 DNA 修复检测及分子遗传学检测, 目前尚无有效的治疗方法, 以对症支持治疗为主。本文就 CS 的临床表现、分子遗传学、诊断及治疗等方面进行综述。

## 2. 临床特征

### 2.1. 临床表型

#### 2.1.1. 神经系统

CS 是一种具有严重神经系统症状的多系统疾病, 其神经系统损害的表现主要有进行性小头畸形、神经发育延迟、行为智力退化、智力低下、共济失调, 少部分患者会出现痉挛、震颤、癫痫发作、肌肉萎缩、反射异常等表现。

对 CS 神经影像的研究表明, CS 主要是一种髓鞘过少的疾病, 中枢及周围神经纤维均受累。目前尚不明确其中枢神经髓鞘病变是由于髓鞘形成障碍、脱髓鞘还是二者皆有[8]。髓鞘异常导致脑白质营养不良而发生进行性退化。脑白质丢失在疾病早期出现, 发生于多个部位, 特别是小脑, 脑萎缩、小头畸形随着疾病的进展进行性加重[9]。颅内钙化是 CS 的另一特征性表现, 于基底节、齿状核和皮层下白质最常见, 一般呈双侧分布[10]。

神经系统严重受累使 CS 患者早期发育延迟, 随后所有个体均表现进行性行为 and 智力退化, 导致无法学会行走, 或获得行走能力后逐渐出现行走不稳、步态异常, 其中也有视觉受损、共济失调、痉挛等因素影响。语言能力异常或缺乏, 有轻到重度智力低下。由于小脑受累严重, 加上视觉损害及周围神经病变, CS 患者可有明显的共济失调表现[11]。

### 2.1.2. 外观特征

CS 患者体格生长发育受限, 最终所有 CS 患者头围、体重及身高均小于 $-3$  SD, 只是不同型别的 CS 患者出现生长发育减缓或停滞的时间不同。中-重型患儿在 2 岁以内出现, 体重比身高受累更明显, 轻型患者在 2 岁以后逐渐出现, 且身高比体重受累更明显[9]。生长衰竭给 CS 患者带来营养不良、脱水、过度喂养等不良影响, 有研究为 CS 患者制定特定的生长曲线, 用于改善 CS 儿童的营养管理[12]。

皮肤光敏感是 CS 的突出临床特征, 75% 的患者存在光敏反应, 短暂日晒后可出现不同程度的晒伤, 部分患者可见皮肤色素沉着, 可伴皮肤或头发稀薄或干燥[13]。大部分 CS 患者伴有龋齿, 还可有牙釉质发育不良、牙齿数量异常、牙齿大小及形态异常。

皮下脂肪尤其是眼周皮下脂肪的减少, 导致眼眶凹陷明显, 皮肤干燥稀薄, 更易出现皱纹, 皮肤色素沉着等因素使得 CS 患者表现出早老面容, 加之消瘦、矮小、驼背等导致 CS 呈现出“恶病质侏儒症”的特征性体格表现。

### 2.1.3. 感觉系统

CS 有感觉系统异常, 以进行性感音神经性听觉损失及色素性视网膜病变为主, 与听觉及视觉通路上多个部位细胞丢失有关, 疾病早期可不明显, 晚期显著。小部分患者可有白内障、视神经萎缩、斜视、远视、畏光、小眼等[14], 3 岁前发生白内障被认为是提示预后不良的重要因素[15]。

### 2.1.4. 其他表现

CS 患者出现肾功能并发症已有报道, 但通常临床症状不显著, 高血压、蛋白尿及高尿酸血症较常见[16]。男性患者可有睾丸未降及生殖器发育不全, 一些轻型患者成功怀孕, 但易出现流产及早产[9]。心血管系统显示出老年动脉粥样硬化表现, 脑、冠状动脉、主动脉等均可受累。

## 2.2. 分型

症状的多样性及严重程度广泛性是 CS 最显著的特征, 所有 CS 亚型均有大多数症状, 但发病时间及进展速度不同, 其中生长衰竭、神经功能损害及衰退、视听觉损害在所有 CS 患者中均出现, 且始终随时间进展[9]。从轻到重 CS 分型如下: CS III 型, 又称轻型或晚发型, 生后有基本正常的生长和认知发育, 发病较晚, 目前定义尚不明确; CS I 型, 又称经典型或中型, 出生时正常, 2 岁内发病, 通常 20 岁以内死亡; CS II 型, 又称重型或早发型, 可有产前异常, 出生后即发病, 通常 7 岁内死亡; 此外, 紫外线敏感综合征(UVSS)及脑眼面骨骼综合征(COFS)为 CS 的变异型。UVSS 仅有皮肤光敏性, 无 CS 其他特征性表现; COFS 为最严重的表型, 以小头畸形、白内障、小眼症、关节挛缩为主要特征, 临床上与 CS II 型重叠, 预期寿命短。

## 2.3. 辅助检查

头部 MRI 及 CT 对 CS 的诊断有重要意义, 脑白质营养不良、脑萎缩、颅内钙化是 CS 神经影像学的主要特征。MRI 主要表现为脑萎缩和幕上白质 T2 高信号, T1 中信号的低髓鞘形成异常白质信号强度, 研究表明脑萎缩及髓鞘减少的程度与 CS 的型别相关, 病情越重脑萎缩及髓鞘减少的程度越重[17]。CT 主要表现为脑钙化、脑萎缩和脑白质低密度, 钙化呈典型的双侧对称, 从点状到重度不等, 最常见于壳核, 研究表明钙化的程度与 CS 型别及疾病进展程度没有严格的相关性[10]。在 CS 的致病基因发现之前, DNA 修复分析是 CS 的主要确诊方式, 通过测量皮肤成纤维细胞暴露于紫外线辐射后 RNA 转录的恢复情况测定, 是基于 CS 的转录偶联核苷酸切除修复(transcription-coupled Nucleotide excision repair, TC-NER)缺陷。此外, 神经传导、眼底检查、听觉诱发电位等检查也有助于 CS 的诊断。

### 3. 分子遗传学

CS 是一种常染色体隐性遗传病, 有两个致病基因: CSA/ERCC8 和 CSB/ERCC6, 约三分之二的 CS 患者与 ERCC6 (CSB) 基因突变有关, 三分之一的 CS 患者与 ERCC8 (CSA) 基因突变有关。目前已报道 162 种 ERCC6 及 78 种 ERCC8 突变与 CS 相关(The Human Gene Mutation Database), 见表 1。早期的报道发现 ERCC8 或 ERCC6 中的突变均无明显的基因型 - 表型相关性。

**Table 1.** Inclusion of ERCC6 and ERCC8 gene mutation sites in HGMD

**表 1.** ERCC6 和 ERCC8 基因突变位点在 HGMD 中收录情况

gene	canonical-splice	frameshift	gross	inframe	initiation	missense	noncoding	nonsense	regulatory	splice	total
ERCC6	18	39	16	4	0	36	1	40	1	7	162
ERCC8	16	16	11	1	1	21	2	7	0	3	78

ERCC6 位于染色体 10q11 上, 编码 168 kDa 的 1493 个氨基酸的蛋白, 是 DNA 依赖性三磷酸腺苷酶(ATPases)中 SWI2/SNF2 家族的成员, 该酶在转录过程中起着染色质重构体的作用[5] [18]。CSB 含有一个 ATPase 结构域, 它包括 7 个类似解旋酶的基序(I, IA 和 II-VI), 一个酸性区域, 一个甘氨酸富集区, 两个可能的核定位信号(NLS)序列, 一个核苷酸结合域和一个泛素结合域[19]。ERCC8 位于染色体 5q12.1 上, 编码 44 kDa 的 396 个氨基酸的蛋白, 包含多个 WD40 基序、蛋白质相互作用靶点, 是包括 ROC1、DDB1 和 CUL4A 在内的蛋白质复合物的一部分, 显示泛素连接酶活性[6] [20]。CSB 参与氧化 DNA 损伤的转录、DNA 碱基切除修复(BER), 以及紫外线诱导的 DNA 损伤的转录偶联核苷酸切除修复(TC-NER), 而 CSA 参与 RNA 聚合酶 II 停止转录后的转录重启[21]。此外, CSA 和 CSB 通过协调染色质上 ATF3 抑制子的降解来允许 RNA 合成重新开始, 从而调节转录停止的时间[20]。研究表明, CSA 及 CSB 突变导致细胞 NAD<sup>+</sup>减少, 从而通过下调 p-AMPK 和 p-ULK1 的活性来破坏线粒体的动态平衡, 导致线粒体功能障碍[21]。CSB 的缺陷与异染色质丢失、SETDB1 (H3K9me3 染色质重构体)下调级高转录区域多聚 ADP 核糖(PAR)增加密切相关[22]。

### 4. 诊断与治疗

CS 的诊断主要根据典型的临床症状和头颅影像学检查, 通过二代测序技术进行基因检测确诊。Laugel 等在 1992 年 Nance 和 Berry 提出的诊断标准基础上进行修改订, 提高了诊断的敏感性和特异性。修订后的诊断标准包括 3 个主要标准: 发育迟缓、进行性生长不足、进行性小头畸形; 以及 5 个次要标准: 皮肤光敏性、色素性视网膜病变和/或白内障、进行性感音神经性听力损失、牙釉质发育不良、眼球凹陷[9]。

对于 CS 目前尚无有治疗措施, 以对症治疗为主。症状改善: 根据个体情况进行适当的康复治疗, 对喂养困难、营养不良患者予以鼻饲管喂养等; 不良因素预防规避: 使用防晒设备保护皮肤及视网膜; 其他并发症: 使用助听器改善听力, 眼科并发症如白内障手术治疗等; 随访: 建议 CS 患者在耳科及眼科随访, 定期复查眼底检查、视觉诱发电位、听力测试、听觉诱发电位等, 随访肝肾功能及心脑血管情况[11]。一级预防产前诊断: 对于有明确家族史的家庭, 应通过羊水细胞或胎盘绒毛细胞基因分析进行产前诊断, 以及植入前遗传诊断[23]。

最新技术探索: 许多研究人员致力于寻找 CS 的治疗方法, 已有研究利用 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑技术获得了基因校正的 CS 成纤维细胞诱导多能干细胞(CS-IPSCs), 显示基因校正可以有效地恢复

DNA 修复能力, 减缓细胞凋亡和早衰, 为进一步研究 CS 自体干细胞治疗及创新药物开发提供了可能[24]。

## 5. 展望

综上所述, CS 的临床表现多样, 虽已制定出适用于 CS 经典型临床诊断的标准, 但因该病罕见, 国内医生对其认识不足, 且因各亚型起病、病情进展及预后不同, 特别是部分重型及轻型患者, 临床表现不典型, 导致临床诊断困难。对于其致病机制研究, 除了传统的 TC-NEC 缺陷, 转录障碍、线粒体功能障碍、p53 泛素化异常、细胞分裂及端粒维持异常等也逐渐被报道。需要更多的临床数据报道扩大 CS 临床表现谱及致病基因谱, 为临床医生识别该病提供线索, 也为分子遗传学研究提供素材。

## 参考文献

- [1] Cockayne, E.A. (1936) Dwarfism with Retinal Atrophy and Deafness. *Archives of Disease in Childhood*, **11**, 1-8. <https://doi.org/10.1136/adc.11.61.1>
- [2] Cleaver, J.E. (1982) Normal Reconstruction of DNA Supercoiling and Chromatin Structure in Cockayne Syndrome Cells during Repair of Damage from Ultraviolet Light. *The American Journal of Human Genetics*, **34**, 566-575.
- [3] Venema, J., Mullenders, L.H., Natarajan, A.T., et al. (1990) The Genetic Defect in Cockayne Syndrome Is Associated with a Defect in Repair of UV-Induced DNA Damage in Transcriptionally Active DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**, 4707-4711. <https://doi.org/10.1136/adc.11.61.1>
- [4] Nance, M.A. and Berry, S.A. (1992) Cockayne Syndrome: Review of 140 Cases. *American Journal of Medical Genetics*, **42**, 68-84. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420115>
- [5] Troelstra, C., van Gool, A., de Wit, J., et al. (1992) ERCC6, a Member of a Subfamily of Putative Helicases, Is Involved in Cockayne's Syndrome and Preferential Repair of Active Genes. *Cell*, **71**, 939-953. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90390-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90390-X)
- [6] Henning, K., et al. (1995) The Cockayne Syndrome Group A Gene Encodes a WD Repeat Protein that Interacts with CSB Protein and a Subunit of RNA Polymerase II TFIIF. *Cell*, **82**, 555-564. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90028-4)
- [7] Kleijer, W.J., Laugel, V., Berneburg, M., et al. (2008) Incidence of DNA Repair Deficiency Disorders in Western Europe: Xeroderma Pigmentosum, Cockayne Syndrome and Trichothiodystrophy. *DNA Repair*, **7**, 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.01.014>
- [8] Weidenheim, KM, W., Dickson, D.W. and Rapin, I. (2009) Neuropathology of Cockayne Syndrome: Evidence for Impaired Development, Premature Aging, and Neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*, **130**, 619-636. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.07.006>
- [9] Laugel, A. (2013) Cockayne Syndrome: The Expanding Clinical and Mutational Spectrum. *Mechanisms of Ageing and Development*, **134**, 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.02.006>
- [10] Koob, M., Laugel, V., Durand, M., et al. (2010) Neuroimaging in Cockayne Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, **31**, 1623-1630. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2135>
- [11] Karikkineth, A.C., Scheibye-Knudsen, M., Fivenson, E., et al. (2017) Cockayne Syndrome: Clinical Features, Model Systems and Pathways. *Ageing Research Reviews*, **33**, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.002>
- [12] Baer, S., Tuzin, N., Kang, P.B., et al. (2021) Growth Charts in Cockayne Syndrome Type 1 and Type 2. *European Journal of Medical Genetics*, **64**, Article ID: 104105. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104105>
- [13] Frouin, E., Laugel, V., Durand, M., et al. (2013) Dermatologic Findings in 16 Patients with Cockayne Syndrome and Cerebro-Oculo-Facial-Skeletal Syndrome. *JAMA Dermatology*, **149**, 1414-1418. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6683>
- [14] Cho, S., Traboulsi, E.I., Chiang, J. and Sierpina, D. (2020) Multimodal Imaging in a Family with Cockayne Syndrome with a Novel Pathogenic Mutation in the ERCC8 Gene, and Significant Phenotypic Variability. *Documenta Ophthalmologica*, **141**, 89-97. <https://doi.org/10.1007/s10633-020-09754-3>
- [15] Wilson, B.T., Stark, Z., Sutton, R.E., et al. (2016) The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) Study: Clinical Findings in 102 Individuals and Recommendations for Care. *Genetics in Medicine*, **18**, 483-493. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.110>
- [16] Stern-Delfils, A., et al. (2020) Renal Disease in Cockayne Syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, **63**, Article ID: 103612. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.002>

- 
- [17] Koob, M., Rousseau, F., Laugel, V., *et al.* (2016) Cockayne Syndrome: A Diffusion Tensor Imaging and Volumetric Study. *The British Journal of Radiology*, **89**, Article ID: 20151033. <https://doi.org/10.1259/bjr.20151033>
- [18] Citterio, E., Van Den Boom, V., Schnitzler, G., *et al.* (2000) ATP-Dependent Chromatin Remodeling by the Cockayne Syndrome B DNA Repair-Transcription-Coupling Factor. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 7643-7653. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.20.7643-7653.2000>
- [19] Troelstra, C., Hesen, W., Bootsma, D. and Hoeijmakers, J.H.J. (1993) Structure and Expression of the Excision Repair Gene ERCC6, Involved in the Human Disorder Cockayne's Syndrome Group B. *Nucleic Acids Research*, **21**, 419-426. <https://doi.org/10.1093/nar/21.3.419>
- [20] Epanchintsev, A., Costanzo, F., Rauschendorf, M.A., *et al.* (2017) Cockayne's Syndrome A and B Proteins Regulate Transcription Arrest after Genotoxic Stress by Promoting ATF3 Degradation. *Molecular Cell*, **68**, 1054-1066.E6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.11.009>
- [21] Okur, M.N., Fang, E.F., Fivenson, E.M., *et al.* (2020) Cockayne Syndrome Proteins CSA and CSB Maintain Mitochondrial Homeostasis through NAD<sup>+</sup> Signaling. *Aging Cell*, **19**, e13268.
- [22] Lee, J.H., Demarest, T.G., Babbar, M., *et al.* (2019) Cockayne Syndrome Group B Deficiency Reduces H3K9me3 Chromatin Remodeler SETDB1 and Exacerbates Cellular Aging. *Nucleic Acids Research*, **47**, 8548-8562. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz568>
- [23] 刘文晶, 等. 1 例 Cockayne 综合征临床特点及基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 9(9): 1299-1302.
- [24] Wang, S., Min, Z., Ji, Q., *et al.* (2020) Rescue of Premature Aging Defects in Cockayne Syndrome Stem Cells by CRISPR/Cas9-Mediated Gene Correction. *Protein & Cell*, **11**, 1-22. <https://doi.org/10.1007/s13238-019-0623-2>