

· 病例报告 ·

SNORD116基因缺失致新生儿 Prader-Willi 综合征 1 例

李 杨,郭 虎,郑 帆,金 波*

南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008

[关键词] SNORD116 基因;Prader-Willi 综合征;甲基化 MLPA 检测

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)08-1267-03

doi:10.7655/NYDXBNS20210825

Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)是一种以新生儿期肌张力低下、全面发育迟缓、身材矮小、儿童期发病的肥胖、中枢性性腺功能减退以及特征性畸形等为特征的印记基因缺陷性遗传病^[1],在 1956 年由瑞士学者 Prader 等首次报道。由于大部分患儿均存在肌张力低下、智力低下、性腺发育落后和肥胖,因此又称为肌张力低下-智力低下-性腺发育落后-肥胖综合征。目前国内报道的 PWS 病例大多为儿童期起病患儿,新生儿期 PWS 的病例报道虽逐渐增多^[2-3],但大部分均为由于父源染色体 15q11-q13 微缺失或母源性单亲二倍体所致的经典型 PWS,罕见印记中心缺失所导致的非经典型 PWS 的个案报道。本文对本院诊治的 1 例临床表现为新生儿期肌张力低、哭声低、吸吮无力、双侧隐睾,经 PWS/AS 甲基化 MLPA 确诊为 SNORD116 基因缺失导致新生儿期起病的 Prader-Willi 综合征患儿的临床特征及遗传学特征进行总结与报道。

1 临床资料

患儿男,20 d,因“新生儿期低血糖,黄疸,反应欠佳,活动少,吃奶差,吸吮无力,哭声低,睡眠时间长,有周期样呼吸,间断睡眠期有呼吸暂停”外院治疗 10 d 后出院,于 2019 年 1 月 17 日来本院门诊就诊。患儿系第 1 胎 1 产,胎龄 40⁺₅ 周,单胎,顺产, Apgar 评分:1 min 9 分,5 min 9 分。出生体重 3 110 g。门诊查体:T:37.0 ℃,P:140 次/min,R:40 次/min, BP:65/39 mmHg,血氧饱和度 98%,身长 49 cm,头围 34 cm。反应一般,哭声低,吸吮无力,呼吸尚平稳,

[基金项目] 南京市卫生局一般课题(YKK14121)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13182852157@163.com

全身皮肤轻度黄染,前囟平软,口唇不绀,颈软,颈部肌张力低,未见吸气性三凹征,双肺听诊呼吸音粗,未闻及干湿性罗音。心音有力,未闻及心脏杂音,脐部干燥,腹软,肝脾肋下未触及肿大,肠鸣音存在,四肢肌张力低,阴囊较小空虚,未触及睾丸。完善血常规、血生化、甲功 7 项、肝肾功能均未见异常。心脏 B 超未见明显异常,泌尿系 B 超提示双侧隐睾。视频脑电图提示:中度异常新生儿脑电图:脑电图成熟轻度延迟,睡眠期中线区及双侧 Rolandic 区负相、负-正双相尖波发放,睡眠期中线区(Cz、Pz)α或θ样节律发放,睡眠期多灶性尖波发放。影像科外院头颅 MRI 会诊后示:双侧苍白球及丘脑 T1W1 信号高。母孕期糖尿病史,无家族遗传病史。

总结患儿的临床特征:患儿,男,新生儿起病,临床表现为低血糖、黄疸、哭声低、吸吮无力喂养困难、少动、睡眠呼吸暂停;体格检查示四肢肌张力低,双侧隐睾;实验室检查:头颅 MRI 显示双侧苍白球及丘脑异常信号,脑电图示背景慢波,夹杂尖波。根据 Holm 等提出的 PWS 诊断标准^[4],本例患儿符合 3 项主要指标:①新生儿或婴儿中枢性肌张力减低伴吸吮无力并随年龄改善(1 分);②喂养困难或婴儿期生长发育停滞(1 分);③性腺功能减退:生殖器发育不全;不完全或延迟的青春期发育(1 分)。以及两项次要指标:①胎动减少,婴儿期嗜睡,少动(0.5 分);②睡眠失调或睡眠呼吸暂停(0.5 分)。对于年龄<3 岁的患儿,总评分>5 分,主要标准>4 分,即可确诊。该患儿总分 4 分,暂未达到<3 岁患儿的 PWS 确诊标准。临床诊断:疑似 PWS? 脊髓性肌萎缩? 送检第三方行全外显子及 PWS/AS 甲基化 MLPA 检测。对患儿全外显子检测结果进行 snp_indel 分析,未见与 PWS, SMA 相关的可疑变异位点。对

患儿全外显子检测结果进行基于外显子捕获测序深度的CNV分析,重点关注15q11-q13及SMN1基因7号外显子区域,未见与临床相关的可疑致病性CNV。PWS/AS甲基化MLPA检测结果提示患儿存在SNORD116基因整体缺失(图1),提示患儿为PWS。分析原因,主要由于该患儿为新生儿,部分特

征性症状还未出现,结合相关的分子遗传学检测方法,最后确诊为PWS。

2 讨论

PWS是一种全身多系统受累的遗传性疾病。PWS患儿在不同的年龄阶段存在差异性临床表现,

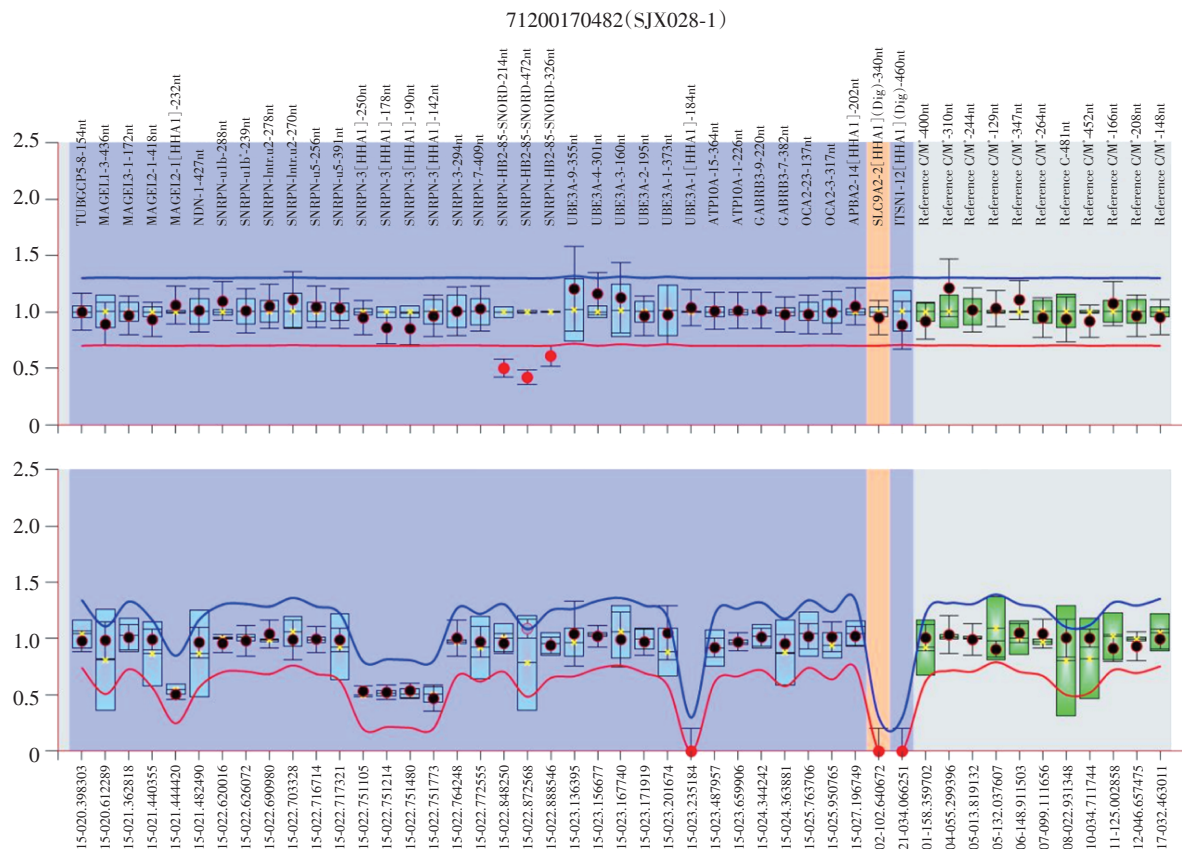


图1 患儿PWS/AS甲基化MLPA检测结果

胎儿期以胎动减少、宫内生长发育迟缓为主要特征;新生儿期以肌张力低、哭声低、吸允力差以及皮肤色素减退为主要特征;婴幼儿期以全面发育迟缓、智力低下以及行为异常为主要特征;儿童期以肥胖、食欲亢进为主要特征;青春期以智力低下、脾气暴躁以及性腺发育不全为主要特征。新生儿期患儿相较于儿童期患儿,临床症状不典型,特异性不强,极易与脊髓性肌萎缩、遗传代谢病以及脑瘫等其他疾病相混淆,加之临床医师缺乏对该病的认识,因此在临床上往往存在漏诊及误诊的可能。因此针对新生儿期表现为肌张力低下,吸允力差、哭声低的患儿需考虑PWS的可能,行PWS相关分子学诊断,有利于该病的早期诊断。

PWS是由于15q11-q13区域印记基因缺陷所导致的遗传性疾病,目前已经明确的分子学病因主要包括父源性染色体15q11-q13区段缺失,母源性染

色体15q11-q13区段单亲二倍体(UPD)以及印记区域缺陷。其中父源性染色体15q11-q13区段缺失最为常见,占65%~75%;其次为母源15q11-q13区域UPD,占20%~30%;印记区域缺陷较为罕见,约占5%;SNORD116基因及邻近印记区域小片段缺失更为罕见,目前全球范围内仅有7例报道^[1,5-10],国内暂无相关报道。

SNORD116位于15q11-q13上,在人和小鼠的基因组中高度保守,隶属于具有C/D box的小核仁RNA(snoRNA家族),其具有2个短的保守序列,C盒和D盒。目前关于SNORD116的研究较少,仅有部分研究表明SNORD116主要在下丘脑中高表达,通过生物信息预测,其可能通过选择性剪切的方式对其他编码蛋白的基因表达进行调节,从而发挥功能。然而对于SNORD116在细胞内本身的确切功能尚不清楚。SNORD116敲除小鼠表现为食欲亢进和

高生长激素血症,这表明其很可能对于典型的PWS患者的下丘脑功能障碍关键作用^[11-14]。同样近期研究表明SNORD116敲除小鼠与PWS患者一致,同样也会出现睡眠障碍以及认知障碍,进一步证实了SNORD116基因是导致PWS的关键基因^[15-16]。

目前报道的7例SNORD116基因及邻近区域小片段缺失的患者均存在肌张力低下,食欲亢进、性腺功能减退、肥胖、面容异常等典型的PWS特征,符合PWS的诊断标准。然而部分患者未见身材矮小及智力低下,且部分患者的食欲亢进在几年内有所缓解,这些都与典型的PWS患者有所差异,表明SNORD116基因及邻近区域小片段缺失所导致的PWS与常见的15q11-q13大片段缺失导致的PWS相比,表型相对较温和。与之前报道的一致,本例患儿在新生儿期亦表现为肌张力低下、吸吮力差、哭声低及双侧隐睾,但未见特殊面容。之前的报道表明SNORD116基因及邻近区域小片段缺失所导致的PWS患者不同于经典型PWS患者,可能存在特异性的大头畸形,而本例患儿却未见大头畸形,而表现为MRI及脑电图异常。其可能与患儿缺失区域有关,亦或可能是由于目前SNORD116基因及邻近区域小片段缺失所导致的PWS患者较少,具体机制尚不清楚,有待于进一步研究。

本例患儿为国内首例通过PWS/AS相关甲基化MLPA检测进行遗传分子学确诊的因SNORD116基因缺失导致新生儿起病的Prader-Willi综合征。本研究通过对该例患儿的表型特点及基因型检测结果进行探讨与分析,进一步丰富了PWS疾病的突变谱及表型谱,为PWS关键致病基因SNORD116基因的功能研究奠定了基础。

[参考文献]

- [1] GRIGGS J L, MATHAI M L, SINNAYAH P. Prader-Willi syndrome: from genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 59:155-172
- [2] 刘 舒,欧阳海梅,陈 暖,等. 新生儿Prader-Willi综合征14例临床表型与基因型分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(5):374-376
- [3] 李洋洋,姜 毅,侯新琳,等. Prader-Willi综合征3例报道暨文献复习[J]. *中国新生儿科杂志*, 2015, 30(5):352-354
- [4] 李 川,谢波波,沈亦平,等. Prader-Willi综合征的临床实践指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):318-323
- [5] SAHOO T, DEL GAUDIO D, GERMAN J R, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster[J]. *Nat Genet*, 2008, 40:719-721
- [6] DE SMITH A J, PURMANN C, WALTERS R G, et al. A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(17):3257-3265
- [7] DUKER A L, BALLIF B C, BAWLE E V, et al. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(11):1196-1201
- [8] BIETH E, EDDIRY S, GASTON V, et al. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(2):252-255
- [9] ANDERLID B M, LUNDIN J, MALMGREN H, et al. Small mosaic deletion encompassing the snoRNAs and SNURF-SNRPN results in an atypical Prader-Willi syndrome phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(2):425-431
- [10] FONTANA P, GRASSO M, ACQUAVIVA F, et al. SNORD116 deletions cause Prader-Willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(4):440-443
- [11] DING F, LI H H, ZHANG S W, et al. SnoRNA Snord116 (Pwcr1/MBII-85) deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3):e1709
- [12] POLEX-WOLF J, LAM B Y, LARDER R, et al. Hypothalamic loss of Snord116 recapitulates the hyperphagia of Prader-Willi syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3):960-969
- [13] QI Y, PURTELL L, FU M, et al. Snord116 is critical in the regulation of food intake and body weight[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18614
- [14] RODRIGUEZ J A, ZIGMAN J M. Hypothalamic loss of Snord116 and Prader-Willi syndrome hyperphagia: the buck stops here?[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3):900-902
- [15] LASSI G, PRIANO L, MAGGI S, et al. Deletion of the Snord116/SNORD116 alters sleep in mice and patients with Prader-Willi syndrome[J]. *Sleep*, 2016, 39(3):637-644
- [16] ADHIKARI A, COPPING N A, ONAGA B, et al. Cognitive deficits in the Snord116 deletion mouse model for Prader-Willi syndrome[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 165:106874

[收稿日期] 2021-03-19