

# ANKRD11 基因变异致 Keishi-Bukuryo-Gan 综合征 3 例

蔡泓艺<sup>1</sup>, 艾转转<sup>2</sup>, 吴文涌<sup>2</sup>, 上官华坤<sup>2</sup>, 陈瑞敏<sup>2</sup>

**关键词:** Keishi-Bukuryo-Gan 综合征; ANKRD11; 大上中切牙; 身材矮小; 多指节畸形; 散光

**文献标志码:** B **文章编号:** 1672-4194(2023)04-0305-06

Keishi-Bukuryo-Gan 综合征 (Keishi-Bukuryo-Gan syndrome, KBGS, OMIM 148050, Orpha 2332, ICD Q87.8) 是一种罕见的累及全身多个系统的先天性遗传代谢综合征, 其病因可分为 ANKRD11 (ANKYRN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 11) 基因变异和 16q24.3 染色体微缺失。1975 年, HERRMANN 等<sup>[1]</sup>首次报道了 3 个不同家系的 7 例 KBGS 患儿, 并以 3 个家系姓氏首字母命名该病。KBGS 主要的临床表现为大上中切牙、特殊面容、身材矮小、骨骼异常和神经系统受累等<sup>[2-3]</sup>, 为常染色体显性遗传<sup>[1,4]</sup>。笔者报道 3 例 ANKRD11 基因变异导致的 KBGS, 结合国内外文献对 KBGS 进行复习, 以提高对此病的认识。

## 1 临床资料

收集 2018—2023 年就诊于福建医科大学附属福州儿童医院门诊并经基因确诊的 3 例 KBGS 患儿 (分别编号 P1~P3) 的临床资料, 包括现病史、既往史、个人史、家族史、实验室检查、影像学检查及基因检测等。本研究经福建医科大学附属福州儿童医院伦理委员会批准 (批准文号: 2019 伦审〔第 21 号〕), 所有受试者家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.1 临床表型

1.1.1 P1, 女, 6 岁 10 个月, G1P1, 足月剖宫产, 出生体质量 2.2 kg, 出生身长 43 cm, 父亲身高 159 cm, 母亲身高 159 cm, 否认近亲结婚及家族性矮小病史。既往史: 有“先天性散光”“听力下降”病史。体格检查: 身高 113 cm (−1.93 standard deviation, SD), 体质量 18.2 kg (−1.44 SD)。匀称性矮

小, 特殊面容 (圆脸、弓形上唇、小下颌、耳大且前倾) (图 1A), 大上中切牙。双侧乳房、外阴 Tanner 分期 1 期。双手小指短 (图 2A)。实验室检查: 生长激素 (growth hormone, GH) 激发试验峰值为 11.60 ng/mL, 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 120.00 ng/mL (参考值 51~298 ng/mL)。影像学检查: 骨龄 X 线片 5~6 岁。垂体 MRI 示垂体略偏小, 小脑延髓池稍增宽。染色体: 46, XX。

1.1.2 P2, 女, 7 岁 3 个月, G1P1, 孕期单脐动脉, 足月顺产, 出生体质量 2.5 kg, 出生身长 48 cm, 父亲身高 176 cm, 母亲身高 165 cm, 否认近亲结婚及家族性矮小病史。既往史: “中耳炎”置管术后。体格检查: 身高 113 cm (−2.19 SD), 体质量 18.2 kg (−1.44 SD)。匀称性矮小, 特殊面容表现为三角脸、长人中、宽鼻梁、耳大且前倾 (图 1B), 双眼屈光不正 (散光、弱视), 听力下降, 大上中切牙。双侧乳房、外阴 Tanner 分期 1 期。双手小指短 (图 2B) 及多指节畸形 (图 2C)。实验室检查: IGF-1 219.00 ng/mL。影像学检查: 上腹部彩超可见右肾长, 右肾见“裂窦征”, 可疑右肾双肾盂。心脏彩色超声检查 (彩超): 永存左上腔静脉, 冠状静脉窦扩大。骨龄 X 线片: 4 岁 10 个月。染色体: 46, XX。

1.1.3 P3, 女, 1 岁 8 个月, G1P1, 足月剖宫产, 出生体质量: 3.3 kg, 出生身长 50 cm, 父亲身高 175 cm, 母亲身高 160 cm, 否认近亲结婚及家族性矮小病史。既往史: 生后因“眼睑下垂”曾行手术治疗。体格检查: 身长 79.2 cm (−1.88 SD), 体质量 9.0 kg (−1.90 SD), 头围 44.5 cm, 前囟平软, 约 1.5 cm×1.5 cm。匀称性矮小, 特殊面容表现为长人中、宽眼距、宽鼻梁、上唇薄、大上中切牙, 耳大且前倾 (图 1C)。双侧乳房、外阴 Tanner 分期 1 期。实验室检查: IGF-1 76.2 ng/mL。影像学检查: 上腹部彩超未发现异常。染色体: 46, XX。

1.2 基因检测方法 & 结果 在获得知情同意后, 采集患儿及其父母的静脉血 2 mL, 加入 EDTA 抗凝, 4℃ 保存。使用 Blood Genomic DNA Mini Kit 核

收稿日期: 2023-03-27

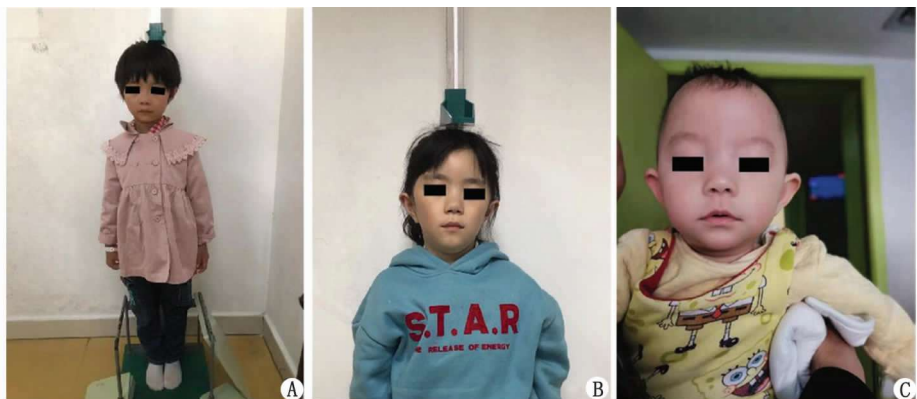
资助项目: 福建省 2022 年省级临床重点专科建设项目 (20220101); 福州市临床重点专科建设项目 (201610191); 福建医科大学附属福州儿童医院重点专科专项课题: 罕见病基础与临床研究 (ZD-2019.01)

作者单位: 1. 福建医科大学 省立临床医学院, 福建省立医院 儿科, 福州 350001;

2. 福建医科大学 附属福州儿童医院内分泌遗传代谢科, 福州 350001

作者简介: 蔡泓艺, 男, 住院医师, 医学学士

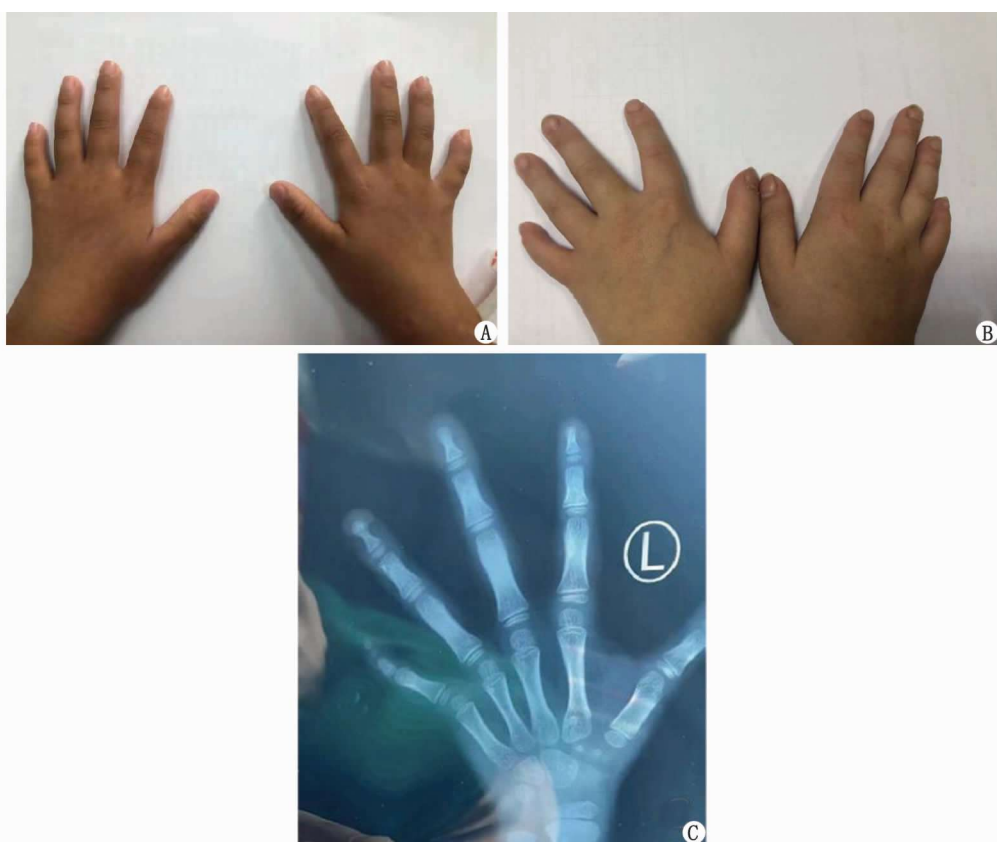
通信作者: 陈瑞敏. Email: chenrm321@sina.com



KBGS; Keishi-Bukuryo-Gan 综合征。A: 圆脸、小下颌、弓形上唇; B: 三角脸、宽眉、长人中、宽鼻梁、耳大且前倾、弓形上唇; C: 长人中、宽眼距、宽鼻梁、薄上唇、耳大且前倾。

图 1 KBGS 患儿颅面部表现

Fig. 1 Craniofacial manifestations of the children with KBGS



KBGS; Keishi-Bukuryo-Gan 综合征。A: P1 双手小指短; B: P2 双手小指短; C: P2 双手小指多指节畸形。

图 2 KBGS 患儿小指畸形表现

Fig. 2 Small finger deformity in children with KBGS

酸抽提试剂盒(CW2087M, 中国康为世纪公司)从外周血抽提所有样本基因组 DNA。采用美国 Aligent 公司 SureSelect Human All Exon V6 试剂盒建库, 美国 Illumina 公司 Novaseq 6000 platform 进行高通量测序, 对阳性结果进行 Sanger 测序验证(基因检测: P1 委托福州福瑞医学检验实验室, P2 委托厦门基源医学检验实验室, P3 委托上海儿童医学中心)。测序数据经 NextGENe@ 软件匹配分析

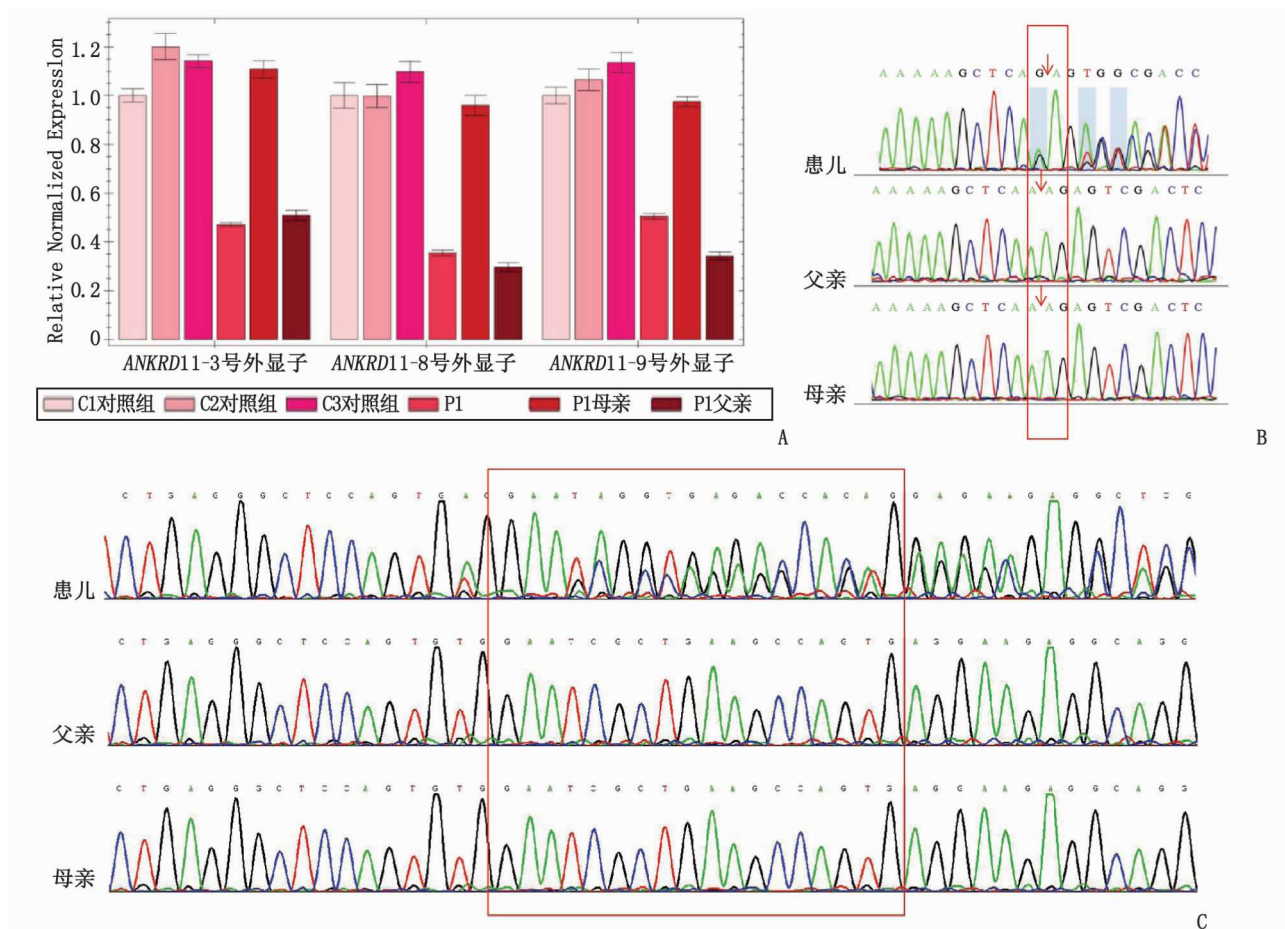
后, 用 Ingenuity 在线软件系统进行变异过筛及解释。根据美国医学遗传学和基因组学协会(American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, ACMG/AMP)指南行基因致病性分析。

通过基因测序发现, P1 *ANKRD11* 基因(NM\_013275.6)3-9 号外显子拷贝数变异 ex. 3\_9del, P2 *ANKRD11* 基因(NM\_013275)9 号外显子移码变

异 c. 4964\_4965del(p. K1655Rfs \* 1), P3 ANKRD11 基因(NM\_013275.5)9 号外显子移码变异 c. 1757\_1776del(p. Val586Glufs \* 41)。其中 P1 拷贝数变异来源于父亲, P2、P3 均为新发变异(*de novo*)。目前 ex. 3\_9del、c. 4964\_4965del 变异尚未在 gnomAD 数据库中收录, 也未见文献报道; 另外 1 个变异(c. 1757\_1776del)笔者课题组前期已报道<sup>[5]</sup>(图 3)。参考 ACMG/AMP 致病性评级, c. 4964\_4965del (PVS1 + PS2\_moderate + PM2\_Supporting)、

c. 1757\_1776del (PVS1 + PS2\_moderate + PM2\_Supporting) 为致病性变异, ex. 3\_9del 为可能致病性变异(PVS1 + PM2\_Supporting)。

1.3 治疗及随访 3 例患儿中, P1 接受重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)2.7 U 每晚皮下注射治疗, 治疗 2 个月后复查身高增长 1.7 cm(增加 0.16 SD), 未发现药物不良反应, 目前仍在随访中。



KBGS; Keishi-Bukuryo-Gan 综合征。A: P1 家系的 qPCR 测序验证结果, P1 及其父亲 ANKRD11 的 3、8、9 号外显子均为正常对照组的 0.5 拷贝数, 母亲拷贝数正常; B: P2 家系 ANKRD11 基因的 Sanger 测序图, ANKRD11(NM\_013275) 为 c. 4964\_4965del, 箭头为缺失碱基所在位置; C: P3 家系 ANKRD11 基因的 Sanger 测序图, ANKRD11(NM\_013275) 为 c. 1757\_1776del, 红框为缺失碱基所在位置。

图 3 KBGS 患儿及其父、母测序图谱

Fig. 3 Sequencing profiles of children with KBGS and parents

1.4 文献复习 以“Keishi-Bukuryo-Gan 综合征”“ANKRD11”为关键词在中国知网、万方和维普进行检索, “[Keishi-Bukuryo-Gan syndrome OR KBGS] OR ANKRD11”在 PubMed 数据库检索, 检索时间为 1975 年 11 月—2022 年 12 月。

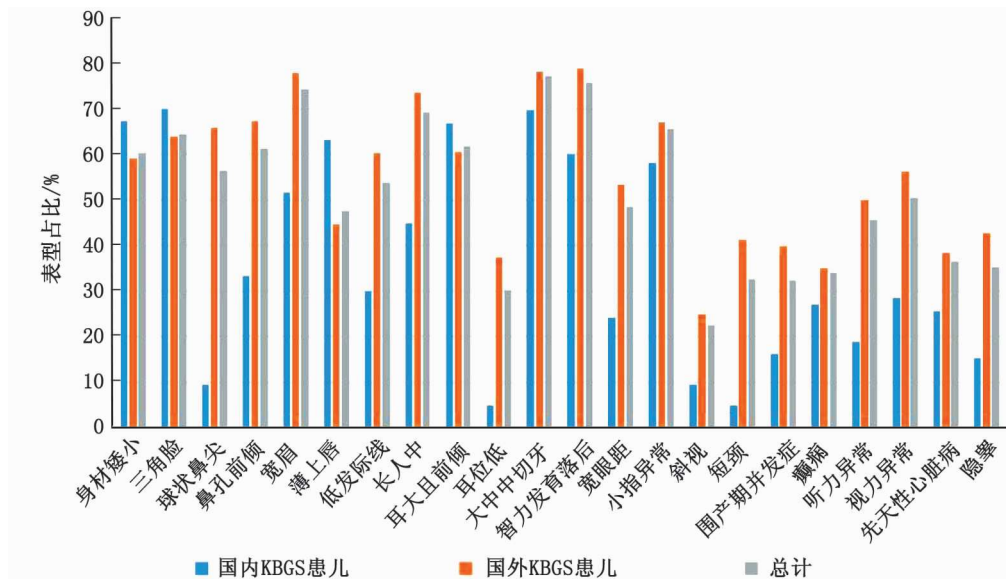
排除对表型未进行充分描述的文献及未进行基因检测的文献, 同时排除综述及重复报道, 共检索到 12 篇中文文献, 68 篇英文文献, 结合本研究 3 例报

道, 共 442 例 KBGS 患儿, 其中国内患儿 55 例, 国外患儿 387 例。国内患儿主要临床表型包括三角脸(70.2%)、大上中切牙(69.8%)、身材矮小(67.4%)和耳大且前倾(66.7%), 国外患儿的主要临床表型有智力发育迟缓(78.9%)、大上中切牙(78.2%)、宽眉(77.8%)、长人中(73.5%)和身材矮小(59.2%)。84.5% 的患儿有相关并发症, 主要包括听力异常或中耳炎、隐睾、视力异常、先天性心脏病和癫痫发作,

本报道中 P1 及 P2 均存在视力异常, P2 有中耳炎病史, 双耳听力异常(图 4)。

442 例患儿均经基因检测确诊, 国外患儿中 *ANKRD11* 基因变异 331 例, 16q24.3 微缺失型 56 例, 其中 *ANKRD11* 基因变异大部分位于 9 号外显子上(81.8%), 变异类型包括移码变异 198 例(59.8%)、无义变异 91 例(27.5%)、错义变异 21 例(6.4%)、拷贝数变异 13 例(3.9%)、剪接位点变异 6 例(1.8%)和整码缺失变异 2 例(0.6%)。国内

55 例 KBGS 患儿中 *ANKRD11* 基因变异 53 例, 16q24.3 微缺失型 2 例, *ANKRD11* 基因变异共有 46 个变异位点, 其中 36 例发生在 9 号外显子上(78.3%), 7 例发生在 10 号外显子上, 1 例发生在 6 号外显子上, 1 例发生在 11 号外显子上, 1 例发生在 3~9 号外显子; 包括 30 个移码变异(65.2%)、8 个错义变异(17.4%)、6 个无义变异(13.0%)、1 个拷贝数变异(2.2%)和 1 个整码缺失变异(2.2%)。



KBGS: Keishi-Bukuryo-Gan 综合征。

图 4 国内、外 KBGS 患儿的临床表现

Fig. 4 Clinical presentation of patients with KBGS at home and abroad

## 2 讨论

KBGS 是一组以颅面部异常、身材矮小、大上中切牙、骨骼异常以及神经系统异常为主要特征的常染色体显性遗传综合征。致病基因 *ANKRD11* 位于染色体 16q24.3, 为含有 ankyrin 重复序列的辅因子家族成员, 其编码锚蛋白重复结构域 11, 通过募集组蛋白脱乙酰酶与 P160 辅激活因子和核受体复合物相互作用, 从而介导基因转录<sup>[6-7]</sup>。致病性变异通常造成密码子转录提前终止并激活无义介导的 mRNA 降解, 导致 *ANKRD11* 单倍体不足及蛋白质产物功能缺失, 从而导致 KBGS<sup>[7]</sup>。通过文献复习发现, 已报道 *ANKRD11* 基因变异导致的 KBGS 中, 9 号外显子发生变异最常见, 分别为 89.5% 和 81.8%, 提示该外显子可能为 KBGS 患儿 *ANKRD11* 基因变异热点, 与国外报道相符<sup>[8]</sup>。国内存在 40 个新发变异, 其余 7 个变异来源于母亲, 分别来自 7 个家系; 1 个变异来自父亲<sup>[9-12]</sup>。其中一

家系两兄妹和其母亲均表现出特殊面容、智力发育迟缓<sup>[11]</sup>。

KBGS 的主要临床特征是身材矮小、大上中切牙、特殊面容、手部畸形、听力异常、癫痫发作和骨骼异常。本研究的 3 例 KBGS 患儿的主要临床特征为身材矮小及特殊面容, 以大上中切牙为突出表现, 临床表现典型, 符合相关临床诊断标准<sup>[3,13-14]</sup>。通过分析文献发现, 半数以上国内、外 KBGS 患儿均出现大上中切牙、身材矮小, 其中国内患儿三角脸发病率较高, 国外患儿智力障碍发病率较高, 提示临床上对身材矮小合并特殊面容及智力障碍的患儿, 需考虑 KBGS 可能。

本研究 3 例病例需与矮身材相关综合征进行鉴别: (1) Cornelia de Lange 综合征。临床表现为身材发育矮小、颅面异常、智力发育迟缓和癫痫等, 由 *NIPBL* 基因变异所致。(2) Floating Harbor 综合征。临床表现为身材矮小、特殊面容(三角脸、薄上唇、低发际线、眼睛深凹、长睫毛)、智力低下和高额

头, SRCAP 基因变异所致。(3) Wiedemann-Steiner 综合征。临床表现为身材矮小、特殊面容(圆扁脸、窄睑裂、短耳、扁平鼻)、智力低下、多毛和四肢粗短,为 KMT2A 基因变异所致。虽然本研究的 3 例患儿表型均典型且容易鉴别,但当单一表型与其他综合征发生重叠时,需要通过基因检测明确诊断。KBGS 的特殊面容主要包括三角脸、薄上唇、长人中、宽眼距、短颈、宽眉、圆鼻尖和高鼻梁,通过统计国内、外文献报道的病例,发现国外最常见的 4 个特殊面容为大上中切牙(78.2%)、宽眉(77.8%)、长人中(73.5%)和鼻孔前倾(67.4%),而国内最常见的特殊面容为三角脸(70.2%)、大上中切牙(69.8%)、耳大且前倾(66.7%)和薄上唇(66.3%),且国内文献报道的特殊面容发现率较低,这可能与 KBGS 患儿的面部特征存在年龄差异有关<sup>[3,15]</sup>,也可能是对其认识不足。84.5% 的 KBGS 患儿有并发症,其中半数患儿合并视力异常(50.6%)。本研究中,2 例患儿存在散光,1 例患儿小指存在多指节畸形。在 NOVARA 等<sup>[16]</sup>的研究中,散光只存在于 16q24.3 微缺失综合征的患儿中,其共有的基因变异为 ZFPM1 缺失或移码变异, ZFPM1 作为 ANKRD11 的侧翼基因单倍体不足可能导致严重的散光<sup>[17]</sup>。其中,多指节畸形和散光在国内首次报道。

KBGS 表型与基因型之间的相关性是研究的热点,但大多数数据分析均无统计学意义,目前文献主要集中在讨论不同变异类型之间表型的差异<sup>[18-20]</sup>, MARTÍNEZ-CAYUELAS 等<sup>[18]</sup>通过分析文献指出,序列变异患儿的表型较拷贝数变异更严重或表型的发生数量更多。本研究中, P1 为 ANKRD11 基因拷贝数变异导致的 KBGS,临床症状相对较轻,与国外研究<sup>[18]</sup>结果相符。目前没有确切报道表型与基因型间存在显著的相关性,二者之间的联系还需进一步研究。

KBGS 的处理以对症治疗为主<sup>[21]</sup>。2015 年, REYNAERT 等<sup>[22]</sup>首次应用 rhGH 治疗 KBGS, 2 例患儿均表现出良好的青春期前生长反应,未发现药物不良反应。现有国内报道的 KBGS 患儿中,仅 6 例接受 rhGH 治疗。本研究 1 例患儿在 rhGH 治疗 2 个月后身高增长 1.7 cm,未发现不良反应。

综上所述,本研究报道 3 例基因确诊的 KBGS,其中 2 例为新变异,扩展了该基因的变异谱。KBGS 临床表现为多系统受累,首次报道了 ANKRD11 基因变异所致 KBGS 患儿可出现散光及多指节畸形,拓宽了 KBGS 的临床表型谱。

## 参考文献:

- [1] HERRMANN J, PALLISTER P D, TIDDY W, et al. The KBG syndrome: A syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1975, 11(5): 7-18.
- [2] SKJEI K L, MARTIN M M, SLAVOTINEK A M. KBG syndrome: Report of twins, neurological characteristics, and delineation of diagnostic criteria[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(3): 292-300.
- [3] LOW K, ASHRAF T, CANHAM N, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(11): 2835-2846.
- [4] TEKIN M, KAVAZ A, BERBEROGLU M, et al. The KBG syndrome: Confirmation of autosomal dominant inheritance and further delineation of the phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2004, 130A(3): 284-287.
- [5] SHANGGUAN H K, CHEN R M. Phenotypes of Cornelia de Lange syndrome caused by non-cohesion genes: Novel variants and literature review[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 940294.
- [6] ZHANG A H, YEUNG P L, LI C W, et al. Identification of a novel family of ankyrin repeats containing cofactors for p160 nuclear receptor coactivators[J]. J Biol Chem, 2004, 279(32): 33799-33805.
- [7] WALZ K, COHEN D, NEILSEN P M, et al. Characterization of ANKRD11 mutations in humans and mice related to KBG syndrome[J]. Hum Genet, 2015, 134(2): 181-190.
- [8] SIRMACI A, SPILIOPOULOS M, BRANCATI F, et al. Mutations in ANKRD11 cause KBG Syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia[J]. Am J Med Genet A, 2011, 89(2): 289-294.
- [9] KANG Y B, HE D Y, LI Y Y, et al. A heterozygous point mutation of the ANKRD11 (c. 2579C>T) in a Chinese patient with idiopathic short stature[J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019, 7(12): e988.
- [10] LI Q Y, SUN C J, YANG L, et al. Comprehensive analysis of clinical spectrum and genotype associations in Chinese and literature reported KBG syndrome[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(4): 834-842.
- [11] 王大燕, 赖盼建, 李小兵. 一个 KBG 综合征家系的 ANKRD11 基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 3.
- [12] ZHANG T T, YANG Y, YIN X L, et al. Two loss-of-function ANKRD11 variants in Chinese patients with short stature and a possible molecular pathway[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(3): 710-718.
- [13] MURRAY N, BURGESS B, HAY R, et al. KBG syndrome: An Australian experience[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(7): 1866-1877.
- [14] SCARANO E, TASSONE M, GRAZIANO C, et al. Novel mutations and unreported clinical features in KBG syndrome[J]. Mol Syndromol, 2019, 10(3): 130-138.
- [15] GUO L, PARK J, YI E, et al. KBG syndrome: Videoconferencing and use of artificial intelligence driven facial phenotyping in 25 new patients[J]. Eur J Hum Genet, 2022, 30(11): 1244-1254.



- [16] NOVARA F, RINALDI B, SISODIYA S M, et al. Haploinsufficiency for *ANKRD11*-flanking genes makes the difference between KBG and 16q24.3 microdeletion syndromes; 12 new cases[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(6): 694-701.
- [17] WILLEMSSEN M H, FERNANDEZ B A, BACINO C A, et al. Identification of *ANKRD11* and *ZNF778* as candidate genes for autism and variable cognitive impairment in the novel 16q24.3 microdeletion syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(4): 429-435.
- [18] MARTÍNEZ-CAYUELAS E, BLANCO-KELLY F, LOPEZ-GRONDONA F, et al. Clinical description, molecular delineation and genotype-phenotype correlation in 340 patients with KBG syndrome: Addition of 67 new patients[J]. *Med Genet*, 2023, 60(7): 644-654.
- [19] KHALIFA M, STEIN J, GRAU L, et al. Partial deletion of *ANKRD11* results in the KBG phenotype distinct from the 16q24.3 microdeletion syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(4): 835-840.
- [20] BESTETTI I, CRIPPA M, SIRONI A, et al. Expanding the molecular spectrum of *ANKRD11* gene defects in 33 patients with a clinical presentation of KBG syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5912.
- [21] GAO F Q, ZHAO X, CAO B Y, et al. Genetic and phenotypic spectrum of KBG syndrome: A report of 13 new Chinese cases and a review of the literature[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 407.
- [22] REYNAERT N, OCKELOEN C W, S VENDAHL L, et al. Short stature in KBG syndrome: First responses to growth hormone treatment[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5): 361-364.

(编辑:张慧茹)

## 《福建医科大学学报》第七届编委会

一、编委会主任:陈晓春

二、编委会副主任:林旭 周瑞祥 余菲菲 叶为民

三、常务编委(按姓氏笔画排列):

王柠 王世鄂 王诗忠 许建华 杨立勇 肖惠敏 张文昌 陈伟  
陈江 陈万金 陈良万 陈良龙 陈婉南 林默君 欧启水 胡建达  
俞昌喜 黄昌明 黄爱民 康德智 曾奕明

四、编委(按姓氏笔画排列):

万建新 王川 王柠 王彪 王小众 王世鄂 王诗忠 卢友光  
叶为民 叶祖承 叶建新 吕国荣 朱龙坤 刘文革 刘礼斌 刘合焜  
刘景丰 池畔 许建华 许艳芳 孙蓬明 李煌元 杨立勇 肖惠敏  
余菲菲 沈建箴 张榕 张文昌 张文明 张良成 陈伟 陈江  
陈椿 陈小松 陈万金 陈良万 陈良龙 陈君敏 陈春美 陈晓春  
陈婉南 陈敬华 陈燕凌 陈燕惠 林旭 林玲 林心建 林东红  
林东昕 林其昌 林新华 林默君 欧启水 周瑞祥 郑志竑 赵文新  
胡荣 胡建民 胡建达 胡蓉芳 俞昌喜 洪华山 徐本华 徐国兴  
翁山耕 黄昌明 黄爱民 黄鹤光 曹代荣 曹颖平 康明强 康德智  
程波 程辉 曾凯 曾奕明 谢良地 颜建英 薛学义 薛蕴菁

五、主编:林东昕

六、执行主编:陈晓春

七、副主编:林旭 余菲菲 谢良地

八、顾问:吴孟超 陈可冀 陈元仲 陈列平 卢坤平 黄国英

福建医科大学