

EP300 基因突变导致婴儿 Rubinstein-Taybi 综合征 1 例及文献复习

孙雪明¹ 刘华强² 林建明¹ 张宁¹ 丁宝栋^{1*}

1. 山东第二医科大学附属益都中心医院新生儿科 山东潍坊 262500

2. 山东第二医科大学附属益都中心医院神经外科 山东潍坊 262500

摘要：女性患儿，2月19天，因喂养困难20天入院。患儿系第1胎第1产，胎龄34周，出生体重1.45kg；既往肺部感染住院2次；母亲孕期合并先兆子痫。体格检查发现生长发育落后，鼻中隔呈S型偏曲，小下颌，高腭弓，舌后缀，会咽谷狭窄，耳位偏低，伴有间断性喉喘鸣。全外显子组测序结果为EP300基因c.4879C>T位点杂合突变，诊断Rubinstein-Taybi综合征（RSTS）。住院期间予鼻饲管置管、抗感染等治疗1周后出院。对于有面容异常、喂养困难、发育迟缓者应尽早进行基因检测明确诊断。

关键词：Rubinstein-Taybi综合征；EP300基因；婴儿；新发变异

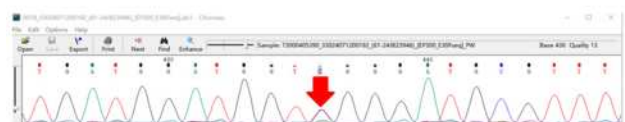
患儿，女，2月19天，因喂养困难20天入院。患儿系第1胎第1产，胎龄34周顺产娩出，出生体重1.45kg（小于胎龄）。20天前开始出现喂养困难，吃奶少，吸吮差，有呛奶，偶有咳嗽，伴间断喉鸣。既往因肺部感染住院2次。母亲合并先兆子痫，非近亲结婚，否认相关家族遗传史。体格检查：体重3.0kg，头围32cm，鼻中隔呈S型偏曲，小下颌，高腭弓，舌后缀，会咽谷狭窄，耳位偏低；颈软，喉中痰响，肺部可闻及湿啰音；心率131次/分，心律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音；腹触软，肝脾肋下未及；脊柱四肢无畸形；肌张力减低，原始反射仍可引出，病理反射未引出。心脏超声提示动脉导管未闭，卵圆孔未闭。入院后给予鼻饲管置管、抗感染等治疗1周后出院。4月龄复诊，体格发育明显落后，Gesell发育量表测试适应性能力中度低下。

1. 基因检测结果及致病性分析

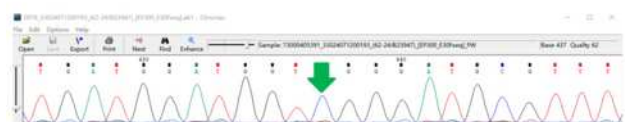
结果显示EP300基因c.4879C>T变异（见图1），导致编码蛋白的第1627位氨基酸由精氨酸（Arg）变成色氨酸（Trp），为错义变异。经过家族遗传学分析显示父母血液中没有检测到该变异，为新发变异，符合强致病性证据（PS2）。此变异为HGMD数据库收录的DM（变异致病性不明确）变异，在ExAC、1000 Genomes和gnomADv2.1.1数据库中未收录，符合支持性致病证据（PM2_Supporting）。

该变异经共识推荐的生物信息学软件REVEL分析，预测值为0.857（ ≥ 0.644 ，PubMed：36413997）提示该变异对EP300基因功能有影响，符合支持性致病证据（PP3）。根据ACMG指南^[1]，该变异为疑似致病性变异（PS2+PS4_Moderate+PM2_Supporting+PP3）。结合基因检测结果及临床表现诊断Rubinstein-Taybi综合征2型（RSTS2）。

受检者：



受检者之父：



受检者之母：

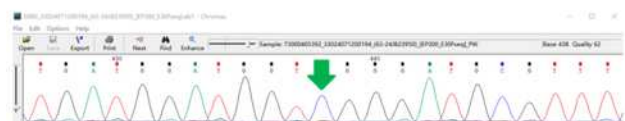


图1 患儿及其父母的EP300基因测序图

2. 讨论

RSTS是一种罕见的遗传性疾病，国外已报道1000多例，

国内相关报道很少^[2-4]。该病临床症状涉及广泛, 主要特征为颅面部的畸形(小头畸形、毛发茂密、发际线低、拱形眉、眼睑下垂、内眦赘皮、腭弓高、小下颌等)、骨骼畸形(大的拇指/趾、小指弯曲、脊柱侧弯等)、生长发育落后、智力低下等, 另外还可能涉及骨骼、消化道、呼吸道、神经、心血管、泌尿生殖、内分泌等多个系统的疾病^[5]。RSTS的发病涉及表观遗传学机制与 CREBBP 和 EP300 这 2 个高度同源基因的致病变异密切相关。CREBBP 和 EP300 基因主要编码组蛋白乙酰转移酶(Histone Acetyltransferase, HAT), 通过开放染色质结构实现对于基因表达的调控^[6], 在组蛋白乙酰化和染色质重塑中起重要的作用^[7], 参与神经细胞发育、神经元重塑。CREBBP 变异为 RSRTS1 型, 相对常见, 多为点突变或小缺失和插入, 也可见易位、倒置和大缺失, EP300 变异比较罕见, 为 RSTS2 型, 占比仅 5%~8%。目前已知的 CREBBP 基因变异谱大约 500 种, 大多数病例为发生在染色体 16p13.3 上的 CREBBP 基因杂合变异^[8]; 截止到 2024 年 3 月, 人类基因突变数据库(HGMD, <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)共收录了 151 个由 EP300 基因变异所致的 RSTS2 型病例, 其中 62.25% 为截短变异、20.53% 为错义变异、11.92% 为重排变异、5.3% 为剪接变异, 我们报道的患儿为错义变异。随着对 EP300 变异研究的深入, 其变异谱系不断得到更新和扩展, 为临床诊断提供了更多的参考依据。López 等^[9]比较这两种基因变异患者后发现, CREBBP 变异的临床症状较比 EP300 变异患者更为显著, 本例患儿并没有明显的大拇指/趾, 畸形, 表现不显著, 符合 EP300 变异患者症状不突出的特点; 而与 CREBBP 基因变异者相比, EP300 基因变异者具有更严重的小头畸形和面部畸形[10-11]、宫内生长迟缓、先兆子痫和妊娠期高血压的发病率增高, 就神经系统而言, EP300 变异患者的认知能力较 CREBBP 变异好, 发生严重智力低下的概率更低, 但发生强迫性行为和焦虑的风险更高^[12], 本研究患儿母亲患有先兆子痫, 患儿出生时小于胎龄儿, 宫内生长发育迟缓, 查体有鼻中隔呈 S 型偏曲, 小下颌, 高腭弓形, 舌后缀, 会咽谷狭窄等特点, 神经系统发育情况需进一步随访。

RSTS 作为一种罕见疾病, 随着基因诊断技术的发展, 其在临床上逐渐得到更多医生的认识 and 关注。该综合征在婴儿期的临床表现除了具有特征性的特殊面容和拇指/趾的改变之外, 其他症状缺乏特异性, 容易被忽视或漏诊。通常,

患者会在出生后数月数岁时, 因为生长发育的迟缓、神经系统发育落后或其他并发症就诊时被诊断[13-14]。我们报告的病例诊断年龄小, 基因检测证实其 EP300 基因 c.4879C>T 位点杂合新突变, 为 RSTS2 型, 根据 Milani 等^[15]最新建议, 我们将对该患儿实施持续的跟踪观察, 定期评估其各个器官系统的发展状况, 包括运动能力、神经系统、心血管系统、内分泌功能、认知、社会适应等方面。同时, 我们将根据患儿的具体情况提供个性化的干预和指导。

目前国内外尚无统一的共识或指南对该疾病的诊断标准进行定义, 明确诊断主要依据患者的临床表现, 并结合基因检测结果确诊, 然而大约 70%~80% 的患者基因检测呈阳性结果, 仍然有 20%~30% 的患者未明确病因需要进一步的研究。对于婴儿期患者, 如果出现特殊面容、喂养困难和发育迟缓等临床表现, 应高度怀疑患有此病。特别是当症状不典型时, 更应考虑到该疾病的可能性。应该尽早进行基因检测以明确诊断, 并及时开展针对性的个体化干预措施, 以改善患儿的预后和长期生活质量。

参考文献:

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
- [2] 唐芳, 李中会, 程昕然, 等. 两例 Rubinstein - Taybi 综合征患儿的临床及遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*. 2019,(9): 886 - 889.
- [3] 唐琴琴, 徐丁, 王凡, 等. 新生儿 Rubinstein - Taybi 综合征一例[J]. *中华新生儿科杂志*. 2019,(2):141-142.
- [4] 李风侠, 叶雯, 张晶, 等. Rubinstein - Taybi 综合征一例[J]. *中华医学遗传学杂志*. 2018,35(3):463-464.
- [5] Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):981-985. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201594.
- [6] Roelfsema JH, Peters DJ. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview[J]. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9(23):1-16.
- [7] Lopez-Atalaya JP, Valor LM, Barco A. Epigenetic factors in intellectual disability: the Rubinstein-Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic

origin[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;128:139–176.

[8] Hutchinson DT, Sullivan R. Rubinstein–Taybi Syndrome[J]. *J Hand Surg Am.* 2015;40(8):1711–1712.

[9] López M, García-Oguiza A, Armstrong J, et al. Rubinstein–Taybi 2 associated to novel EP300 mutations: deepening the clinical and genetic spectrum[J]. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):36.

[10] Bartsch O, Labonté J, Albrecht B, et al. Two patients with EP300 mutations and facial dysmorphism different from the classic Rubinstein–Taybi syndrome[J]. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(1):181–184.

[11] Al-Qattan MM, Jarman A, Rafique A, Al-Hassnan ZN, Al-Qattan HM. Rubinstein–Taybi syndrome in a Saudi boy with distinct features and variants in both the CREBBP and EP300 genes: a case report[J]. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):12.

[12] Fergelot P, Van Belzen M, Van Gils J, et al.

Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300 mutations[J]. *Am J Med Genet A.* 2016;170(12):3069–3082.

[13] Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, Lacombe D. Rubinstein–Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder[J]. *Genes (Basel).* 2021;12(7):968. DOI:10.3390/genes12070968.

[14] Ravella R, George P. Rubinstein–Taybi syndrome[J]. *Indian J Med Res.* 2020;152(Suppl 1):S236–S237.

[15] Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, et al. Rubinstein–Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management[J]. *Ital J Pediatr.* 2015;41:4.

作者简介:

孙雪明, (1985–), 女, 汉族, 山东省青州市人, 硕士研究生, 山东第二医科大学附属益都中心医院, 新生儿科副主任, 新生儿及儿童危重症, 罕见病的诊治。

通信作者*: 丁宝栋, 男, 硕士研究生, 主治医师。