

引用本文:陈诚,冯婧,柳国胜,等.Pfeiffer综合征1例遗传学与临床特征[J].安徽医药,2021,25(3):572-574.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.034.



◇临床医学◇

Pfeiffer综合征1例遗传学与临床特征

陈诚¹,冯婧¹,柳国胜²,吕晓丹¹,朱春婵¹,罗建军¹,肖政祥¹,魏凤香¹

作者单位:¹深圳市龙岗区妇幼保健院新生儿科,广东 深圳 518000;

²暨南大学附属第一医院新生儿科,广东 广州 510632

通信作者:柳国胜,男,教授,研究方向为新生儿科,Email:tlgs@jnu.edu.cn

摘要: **目的** 探讨Pfeiffer综合征的临床表现与遗传学特征。**方法** 2017年11月深圳市龙岗区妇幼保健院发现1例Pfeiffer综合征患儿,通过其临床表现,影像学检查及基因检测分析其临床特征。**结果** 患儿主诉胎龄35⁺2周,生后发现畸形20 min。出生即有典型的三叶草头颅及突眼、高腭弓、颈短、低耳位、外耳道闭锁等头面部畸形,以及其他骨骼发育异常表现,如肘关节强直、粗大倾斜的大拇指及大脚趾、尾椎骨外翻等畸形表现,通过基因检测分析,发现成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)基因变异,确诊为Pfeiffer综合征Ⅱ型。**结论** Pfeiffer综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病,通过患儿典型的临床特征及FGFR2基因突变最终确诊。

关键词: 尖头并指(趾)畸形; 染色体畸变; 病理状态,体征和症状; 婴儿,新生; Pfeiffer综合征; 基因突变

The genetic and clinic characteristics of 1 case with Pfeiffer syndrome

CHEN Cheng¹,FENG Jing¹,LIU Guosheng²,LYU Xiaodan¹,ZHU Chunchan¹,LUO Jianjun¹,

XIAO Zhengxiang¹,WEI Fengxiang¹

*Author Affiliations:*¹Department of Neonatal,Shen Zhen Longgang District Maternal and Child Health Hospital,Shenzhen, Guangdong 518000, China;²Department of Neonatal,The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632,China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations and genetic characteristics of Pfeiffer syndrome.**Methods** A case of Pfeiffer syndrome was found in Longgang Maternal and Child Health Hospital of Shenzhen in November 2017. The clinical features were analyzed by its clinical manifestations, imaging examinations and genetic testing.**Results** The child complained of gestational age of 35⁺2 weeks, and deformity was found 20 minutes after birth. At birth, there were manifestations of typical clover head and exophthalmos, high palatine arch, short neck, low ear position, external auditory canal atresia and other head and facial deformities, as well as other skeletal development abnormalities, such as elbow joint stiffness, thick and inclined thumb and big toe. Genetic testing and analysis revealed mutations of FGFR2 gene, which was diagnosed as Pfeiffer syndrome type Ⅱ.**Conclusion** Pfeiffer syndrome is a rare autosomal dominant genetic disease, which is finally diagnosed by the typical clinical features of children and fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene mutations.

Key words: Acrocephalosyndactylia; Chromosome aberrations; Pathological conditions, signs and symptoms; Infant, newborn; Pfeiffer syndrome; Gene mutation

Pfeiffer综合征(PS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,是颅骨早闭综合征中的一种,主要临床表现为不同程度的颅缝早闭、面部发育不良、骨骼发育异常及其它异常,如低耳位、外耳道狭窄或闭锁等^[1]。PS的发病与两种成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)FGFR1和FGFR2的基因突变相关。1964年Pfeiffer首次报道了一家系三代人中8人发病而得名。该病在活产儿的发病率约为1/10万,大部分见于欧美人群,亚洲人群罕见,目前我国尚无该病的临床病例报道。本例报告通过基因测序证实该患儿10号染色体NM_000141.4位点的FGFR2基因杂

合突变,结合其典型的临床特征及头面部改变,确诊为PS。现分析该患儿的临床及遗传学特征,结合文献复习,对PS进行分析研究,以提高临床儿科医生对该病的认识水平。

1 临床资料

1.1 病史及辅助检查 女,20 min,因“胎龄35⁺2周,生后发现畸形20 min”于2017年11月11日收入深圳市龙岗区妇幼保健院新生儿科。患儿母亲孕4产2,顺产1孩至今体健,曾于孕2⁺月、孕3⁺月连续自然流产2次,平素月经规律,合并外阴阴道假丝酵母菌病,为乙肝病毒携带者,此次孕38 d左右即出现阴

道流血,在门诊保胎治疗效果欠佳后于孕45 d住院治疗,先后予黄体酮、人绒毛膜促性腺激素(HCG)及间苯三酚、地屈孕酮保胎治疗,孕17周时超声提示“宫内孕17周+,单活胎,胎盘低置状态,宫颈管短”,产妇签字出院,孕22周时因“宫颈管缩短24d”再次住院至患儿出生,二次住院期间先后予硫酸镁、利托君保胎,因考虑宫颈机能不全行宫颈环扎术,孕晚期合并妊娠期糖尿病。患儿父亲自诉体健,否认传染病及遗传病史。患儿出生时呼吸稍促,无伴呻吟,查体:神志清,反应可,哭声响亮,早产儿外貌,肤色红润,前囟平软,大小约2.5 cm×2.5 cm,分叶状头颅,前额突出,枕后皮肤松弛,眼距宽,眼球突出,结膜充血,双侧瞳孔等大等圆,对光反射较迟钝,双侧耳廓软,耳位低,双侧外耳道闭锁,高腭弓,口唇无发绀,颈短,呼吸稍促,三凹征(-),双肺呼吸音粗糙,可闻及少量粗中湿啰音,心音有力,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹平软,肝右肋下1 cm,质软缘锐,脾未触及,肠鸣音正常;前臂内侧毛细血管再充盈时间约2 s,四肢向心性肥胖,双侧肘关节屈曲、僵硬,双侧拇指粗大并歪向桡侧,双侧大脚趾粗大,骶尾部皮肤可见一黄豆大小凹陷,皮肤完整,可扪及骨性突起,四肢肌张力偏低,神经反射均未引出。相关辅助检查,四肢脊柱X线检查示骶尾椎反弓,末节尾椎凸向后方;四肢骨质密度较高,双侧肘关节僵硬,位置关系不清,各构成骨趋向融合;双侧胫骨弯曲畸形,局部骨皮质增厚;双侧膝关节关节间隙较宽。头颅超声示双侧侧脑室增宽,后颅窝池消失。心脏超声示房间隔左向右分流信号,宽约0.31 cm,降主动脉与左肺动脉根部见可见明显细管状回声,宽约0.32 cm,三尖瓣轻度返流,左心室收缩功能未见异常;优生优育示单纯疱疹病毒I+II型IgG抗体(HSV I+II IgG)及巨细胞病毒IgG抗体(CMV-IgG)阳性;骶尾部彩超提示骶尾部皮下异常回声,考虑隐性脊柱裂;腹部及泌尿系超声未见明显异常声像。头颅CT+三维重建示幕上脑室系统扩张积液明显,双侧颞部颅缝明显扩大分离改变。染色体核型分析结果为46,XX,女性。

1.2 基因检测 通过对患儿及其母亲基因组DNA进行第一代基因全外显子组捕获和测序,对候选变异位点在样本DNA中进行Sanger测序验证(图1)。患儿母亲基因检测结果未见异常,患儿基因检测结果提示FGFR2基因变异,该基因位于10号染色体, NM_000141.4 位点的870位的碱基G突变为C(c.870G>C),导致290位色氨酸(Trp)突变为半胱氨酸(Cys),为杂合突变,该基因变异可导致PS。另外,该患儿同时检测到另外两处基因突变,分别为10号染色体的NM_000141.4:c.749-7C>A,该变异

尚未在文献及人群数据库中报道;8号染色体的NM_000503.5:c.14A>C突变目前无法完全解释与患儿表型的关联。

1.3 诊断 该患儿出生即有典型的三叶草头颅及突眼、高腭弓、颈短、低耳位、外耳道闭锁等头面部畸形,以及其他骨骼发育异常表现,如肘关节强直、粗大倾斜的大拇指及大脚趾、尾椎骨外翻等畸形表现,通过基因检测分析,发现FGFR2基因变异,最终确诊为PS II型。

2 结果

该患儿入院后以鼻饲奶喂养至2019年8月,随着日龄的增长,该患儿头面部的分叶状头颅、突眼、结膜充血日益加重(图2),神经系统发育明显落后于同龄儿童。

3 讨论

PS是一种罕见的常染色体显性遗传病,目前在国内的研究仅检索到使用国外的样本进行遗传异质性分析的文献报道及综述类文献,本例患儿为国内首例报道的关于PS的临床案例。

该病临床表现复杂多变。1993年,Cohen^[2]根据其临床表现的严重程度,将该综合征分为3种临床亚型,介于这3种亚型之间的临床表现也有可能出现。经典的PS被定义为I型,临床表现为颅缝早闭,面中部发育不良,粗大畸形的拇指及大脚趾,并指及肘关节融合较少发生,通常智力正常或接近正常,且预后良好^[3]。本例患儿具有典型的PS II型的临床特征,表现为分叶状颅骨(三叶草头颅),眼球外突明显,结膜充血,鼻梁塌陷,低耳位,双侧外耳道闭锁,高腭弓,短而粗大的大拇指及大脚趾,桡尺肱骨的骨性融合,且伴有严重的神经系统损伤,尾椎脊柱裂,脑室扩张伴积水,双侧颞部颅缝明显扩大分离等多发畸形。III型与II型相似但无分叶状颅骨,因其无分叶状颅骨的典型表现容易被漏诊。II、III型通常伴有严重的神经系统损害和呼吸道疾病,病死率高,预后差,一般在早期死亡^[4]。本例患儿随着年龄的增长,头面部表现渐加重,分叶状头颅外形明显突出,突眼明显,结膜充血,角膜浑浊、干燥,部分脱落,眼睑闭合不全等,神经系统发育迟缓,生后至今无复发肺炎及呼吸道相关疾病病史。

PS的发病与FGFR1和FGFR2的突变相关。FGFR的基因突变点位具有多样性。本例报道的患儿基因突变位于10号染色体, NM_000141.4 位点的FGFR2基因突变,与导致PS发病的基因突变报道^[1,5]一致。该突变导致色氨酸突变为半胱氨酸,从而影响FGFR2蛋白的合成,FGFR2蛋白是一种跨膜受体,具有细胞外配体结合区(Ig I、Ig II和Ig III),成纤维细胞生长因子与FGFR2的结合在胚胎发生

和血管生成过程中对细胞的生长和分化发挥作用,FGFR2的突变明显地引起骨模生长紊乱,影响骨膜内骨化及软骨内骨化,导致颅缝早闭和软骨发育异常综合征的发生^[1]。目前研究认为该病有家族遗传可能,本例报道中患儿母亲有2次自然流产病史,但基因检测结果显示患儿母亲未发现相关基因突变,患儿父亲由于个人原因尚未同意进行基因检测,患儿姐姐目前已9周岁,至今体健,无相似临床表现,未进行基因检测,故目前尚无证据证明该患儿的发病与家族遗传有关。

PS的诊断往往通过病人的临床表现即可获得初步临床诊断,但即使是同一个家系中的病人也会有多种多样的临床表现,因此基因学检测是确诊的关键。影像学的诊断和测量对于确诊亦有十分重要的意义,X线可以显示颅骨的异常形态,如可能存在颅顶骨嵴、颅缝痕迹消失。头颅CT可以清楚的显示颅缝早闭、增大的侧脑室和脑积水,同时可通过测量眼球突出度、前颅底前后径、颅骨厚度了解畸形程度和状态。PS通常是出生后才被发现,到目前为止,产前诊断十分困难,主要是通过发现了三叶草样头颅。三维超声有助于发现面部畸形^[6],目前最早诊断PS的报道在孕20周。PS主要需与FGFR相关颅缝早闭鉴别,包括Apert综合征、Jackson-Weiss综合征、Beare-Stevenson综合征、Crouzon综合征、Crouzon综合征伴黑棘皮病、Muenke综合征和FGFR2相关的孤立的冠状缝早闭^[1,7-9]。PS的治疗需要根据病人的具体情况进行相应的对症治疗。主要针对病人颅面部结构进行重建,通常需要进行一系列分期手术治疗^[8,10-11]。对于有脑积水的病人,应在3岁之前进行治疗,可行脑室腹腔分流术,也可行第三脑室切开术。听力缺失的病人,应在早期放置骨传导助听器。突眼的病人可行眼睑缝合术暂时保护外露的眼球^[3]。

虽然PS病人极为罕见,临床医师易出现漏诊和误诊,但随着基因检测技术的发展,该病可能得到明确的诊断^[12-13]。但由于PS尤其是Ⅱ型、Ⅲ型的严重病例,病死率及致残率高,尚有待产前诊断技术

的进一步发展,以期早期发现并及早终止妊娠。

(本文图1,2见插图3-5)

参考文献

- [1] JÚNIOR HM, DE AQUINO SN, MACHADO RA, et al. Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20 (1): e52-e58. DOI: 10.4317/medoral.20032.
- [2] COHEN MM JR. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis [J]. *Am J Med Genet*, 1993, 45(3):300-307.
- [3] 阮姝婕,唐晓军. Pfeiffer综合征[J]. *中华整形外科杂志*, 2014, 30(3):233-236.
- [4] RAI R, IWANAGA J, DUPONT G, et al. Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology [J]. *Childs Nerv Syst*. 2019, 35(9):1451-1455.
- [5] HIBBERD CE, BOWDIN S, ARUDCHELVAN Y, et al. FGFR-associated craniosynostosis syndromes and gastrointestinal defects [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(12):3215-3221.
- [6] GIANCOTTI A, D'AMBROSIO V, MARCHIONNI E, et al. Pfeiffer syndrome: literature review of prenatal sonographic findings and genetic diagnosis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(18):2225-2231.
- [7] STAAL FC, PONNIAH AJ, ANGULLIA F, et al. Describing crouzon and Pfeiffer syndrome based on principal component analysis [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(4):528-536.
- [8] BRITTO JA, GREIG A, ABELA C, et al. Frontofacial surgery in children and adolescents: techniques, indications, outcomes [J]. *Semin Plast Surg*, 2014, 28(3):121-129.
- [9] 陈长春,曹丽,孙中武. 1个肯尼迪病家系临床与分子遗传学特征[J]. *安徽医药*, 2015, 19(2):311-313.
- [10] MACHADO RA, FERREIRA SB, MARTINS L, et al. A novel heterozygous mutation in FGFR2 gene causing Pfeiffer syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(10):2838-2843.
- [11] HASSONA Y, AL-HADIDI A, GHLASSI TA, et al. Pfeiffer syndrome: oral healthcare management and description of new dental findings in a craniosynostosis [J]. *Spec Care Dentist*, 2017, 37(5):258-262.
- [12] 黄有焯,胡红琳,王长江,等. 经典型巴特综合征1例家系的临床及基因检测分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(6):1176-1179.
- [13] SALIBA S, MOREL B, GONZALES M, et al. Variable prenatal presentation of Pfeiffer syndrome: Suggested aids to prenatal sonographic diagnosis [J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(5):349-356.

(收稿日期:2019-08-14,修回日期:2019-10-03)