

RETT 综合症的基因检测及临床特点

周晓静 杨双双 李晓敏 卢东娥

邯郸市妇幼保健院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5464

[摘要] 目的 探讨分析RETT综合症的基因检测结果以及临床特点。方法: 本次研究选取河北省某医院于2020年1月到2022年1月期间收治的5例RETT综合症患儿为研究对象,全部患儿均符合RETT综合症的9项必须标准以及7项排除标准,或者是符合5项必须标准、4项支持标准、7项排除标准。对其甲基化CpG结合蛋白2基因进行检测,确定其是否存在突变问题。同时,详细分析患儿的临床资料,确认其临床特点。结果: 5例患儿中,4例患儿检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变,1例患儿未检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变。4例患儿中,1例患儿属于p.T158M,其氨基酸158位点苏氨酸被置换为蛋氨酸; 1例患儿属于C397T,其甲基化CpG结合蛋白2基因397位点核苷酸的胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶; 1例患儿属于p.R133C,其氨基酸133位点的精氨酸被置换为半胱氨酸; 1例患儿属于c.C473T,其甲基化CpG结合蛋白2基因473位点核苷酸胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶。全部患儿均出现语言功能下降的情况,并伴有手部单一或者重复动作,智力发育远远低于常人,通过对其进行脑电图检查,可以发现有明显的异常。2例患儿丧失独立站立和行走能力,2例患儿彻底丧失语言能力。结论: RETT综合症具有比较鲜明的特点,该病将会严重损害患儿的语言功能,并对其智力发育带来极大的损害,致使其无法进行正常的肢体动作。通过对患儿进行检测,部分患儿可以检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变,这说明患儿在发病后有可能出现突变,通过检查患儿是否存在突变,将能够作为判断患儿病情的重要参考。但是,有部分患儿未检出突变,所以突变只能作为辅助证据,需要结合更为深入的诊断,才可以更好的为其确诊。

[关键词] RETT综合症; 基因检测; 临床特点; 基因突变; 甲基化CpG结合蛋白

中图分类号: R24 文献标识码: A

Gene Detection and Clinical Characteristics of RETT Syndrome

Xiaojing Zhou Shuangshuang Yang Xiaomin Li Donge Lu

Handan maternal and Child Health Hospital

[Abstract] Objective: To analyze the results of genetic testing for Rett syndrome and the clinical characteristics. Methods: In this study, 5 children with Rett syndrome who were admitted to a hospital in Hebei Province between January 2020 and January 2022 were selected as the study subjects, and all of them met the 9 mandatory criteria for Rett syndrome as well as 7 exclusion criteria, or were eligible with 5 mandatory criteria, 4 support criteria, and 7 exclusion criteria. Of its methylated CpG binding protein 2 gene to determine whether it has a mutation. At the same time, the clinical data of the affected children were analyzed in detail to confirm their clinical characteristics. Results: Among the 5 child patients, 4 cases were detected with methylated CpG binding protein 2 gene mutation, and 1 child patient was not detected with methylated CpG binding protein 2 gene mutation. Among the 4 child patients, 1 child belonged to p.T158M, whose amino acid 158 position threonine was replaced by methionine; 1 child patient belonged to C397T, whose cytosine at nucleotide 397 of the methylated CpG-binding protein 2 gene was replaced by thymine; 1 child patient belonged to p.R133C, whose arginine at amino acid 133 was replaced by cysteine; 1 child patient belonged to c.C473T, whose methylated CpG-binding protein 2 gene nucleotide 473 Cytosine is replaced by thymine. All of the affected child patients showed reduced language function accompanied by single or repetitive movements of the hands, and their intellectual development was much lower than normal, and significant abnormalities were detected by EEG examination of them. 2 child patients lost the ability to stand and walk independently, and 2 child patients

lost language ability completely. Conclusions: RETT syndrome has distinct characteristics, the disease will seriously damage the language function of child patients, and bring great damage to their intellectual development, making them unable to perform normal body movements. By testing the affected children, the methylated CpG binding protein 2 gene mutations can be detected in some of them, which illustrates that the affected children are likely to show mutations after the onset of the disease, and by examining the affected children for the presence of mutations, will be able to be used as an important reference for judging the condition of the affected children. However, some children have no mutation detected, so the mutation can only be used as auxiliary evidence, and it needs to be combined with a more in-depth diagnosis to better diagnose it.

[Keywords] Rett syndrome; genetic testing; clinical characteristics; gene mutations; Methyl-CpG binding proteins

RETT综合征属于临床上较为少见的儿童精神运动发育疾病, 女性患儿的发病率要明显高于男性, 发病率约为0.0004%到0.001%。患儿在发病后, 会出现孤独症行为, 丧失手部正常功能, 并有明显的进行性智力下降, 部分患儿会伴有共济失调以及刻板动作等症状^[1-2]。目前, 普遍认为该病属于遗传性疾病, 但是对该病的具体遗传方式以及发病原因尚不明确, 这就导致对该病难以进行有效的预防。所以, 这就需要能够深入分析该病的临床特点, 并积极开展相应的检测活动, 从而获取该病更为全面的信息, 从而能够实现有效预防的目的^[3]。因此, 本文旨在探讨分析RETT综合征的基因检测结果以及临床特点。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本次研究选取河北省某医院于2020年1月到2022年1月期间收治的5例RETT综合征患儿为研究对象, 全部患儿均为女性, 年龄为2岁到5岁, 均龄为3.2(s=0.7)岁。患儿的纳入标准为: 第一, 患儿监护人对本次研究知情, 并签署知情同意书; 第二, 全部患儿均符合RETT综合征的9项必须标准以及7项排除标准, 或者是符合5项必须标准、4项支持标准、7项排除标准。9项必须标准的主要内容: ①患儿在出生后6个月到18个月时, 精神运动发育未出现异常; ②患儿在围产期以及出生前未出现任何异常; ③患儿的语言表达以及理解能力显著下降, 并伴有极其明显的精神运动发育迟滞; ④患者在1岁到4岁时, 出现步态以及椎体失用的情况, 并伴有共济失调; ⑤患儿的年龄在2岁到5岁之间才可以对其进行尝试性诊断; ⑥患儿出现手部刻板动作, 包括搓手、洗手、咬手、书写、拍手以及绞手等, 通常会在其有目的的手部运动消失后出现; ⑦患儿在出生后6个月到2岁期间, 彻底丧失有目的的手部技能, 缺乏社会交往能力; ⑧患儿在出生时的头围不存在异常; ⑨患儿在出生5个月到4岁时, 可以发现明显的头部生长缓慢现象; 8项支持标准的主要内容: ①患儿的呼吸与常人存在差异, 主要表现为: 间断的过度换气、凝视、屏气、强迫性对空气吐口水; 在处于清醒状态时, 会出现间断性的呼吸暂停; ②出现惊厥症状; ③患儿的脑电图异常, 主要表现为: 痫样放电, 或者是伴有临床惊厥; 出现阵发性的慢节律或者是慢波背景; ④患儿有明显的发育迟缓; ⑤患儿存在肌张力不全, 并引发

其出现肌肉废用以及挛缩的问题, ⑥患儿有萎缩性小足; ⑦患儿存在周围血管运动异常; ⑧患儿有明显的脊柱侧弯; 7项排除标准的主要内容: ①患儿出生时明显头围低于正常新生儿; ②患儿存在其他进行性神经病变或者是代谢性疾病; ③患儿在围产期遭受获得性脑损伤; ④患儿因遭受头部外伤或者是严重感染而引发神经病变; ⑤患者存在宫内发育迟缓; ⑥患儿出现视神经萎缩或者是视网膜病变; ⑦患儿伴有其他蓄积性疾病体征或者是内脏器官增大。第四, 患儿的临床资料完整, 不存在任何缺失; 第五, 患儿及其家属均能配合完成检查; 第六, 患儿年龄在2岁到5岁之间。患儿的排除标准为: 第一, 患儿家庭不具有随访条件; 第二, 患儿对检查存在严重抵触情绪; 第三, 患儿合并有其他遗传性疾病; 第四, 患儿中途转院或者是脱离研究; 第五, 患儿合并有感染性疾病。

1.2 方法

全部患儿及其父母均接受相同的基因检测, 主要是提取患儿及其父母5毫升外周静脉血, 进行常规基因检测, 通过试剂盒提取基因组脱氧核糖核酸, 通过多聚酶链反应以及测方法对甲基化CpG结合蛋白2进行测序分析。

2 结果

2.1 患儿的基因检测结果

5例患儿中, 4例患儿检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变, 1例患儿未检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变。4例患儿中, 1例患儿属于p. T158M, 其氨基酸158位点苏氨酸被置换为蛋氨酸; 1例患儿属于C397T, 其甲基化CpG结合蛋白2基因397位点核苷酸的胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶; 1例患儿属于p. R133C, 其氨基酸133位点的精氨酸被置换为半胱氨酸; 1例患儿属于c. C473T, 其甲基化CpG结合蛋白2基因473位点核苷酸胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶。

2.2 患儿的临床特征

全部患儿均出现语言功能下降的情况, 并伴有手部单一或者重复动作, 智力发育远远低于常人, 通过对其进行脑电图检查, 可以发现明显的异常。2例患儿丧失独立站立和行走能力, 2例患儿彻底丧失语言能力。

3 讨论

RETT综合征最早在上世纪60年代后期由奥地利的雷特医师

首次描述,我国对该病则是在上世纪80年代末进行首次报道。该病主要在儿童早期发病,患儿在早期生长发育无异常,但是在其出生6个月到18个月后,将会引发其出现进行性发育障碍,并会对其手部功能造成影响,患儿的语言功能也会出现彻底丧失或者是部分丧失的情况^[4]。主要患儿为女性,但是也有男性病例的报道,该病在临床上较为少见,将会对患儿的生长发育造成极大的影响,还会给其家庭带来极大的负担。目前,针对该病尚无特异性的治疗方法,主要是对患儿加强护理干预工作,并根据其表现出的临床症状,对其采取针对性的对症治疗,从而控制患儿的病情进展,改善其生活自理能力。例如,如果患儿存在惊厥症状,则需要对其采取抗癫痫药物进行治疗。在患儿发病后,需要对其尽快确诊,从而及时采取有效的干预措施,控制其病情进展。针对该病,最新的诊断标准中,包含9项必须标准、8项支持标准以及7项排除标准。典型的RETT综合征诊断标准为^[5]:第一,患儿符合全部必须标准以及排除标准;第二,患儿会出现明显的发育倒退。虽然患儿在发病后,会出现部分支持标准,但不属于必须标准。变异性或者是非典型RETT综合征诊断标准为:第一,患儿符合9项必须标准中的5项,并符合支持标准中的4项;第二,同样会出现明显的发育倒退。本次研究中,3例患儿符合典型RETT综合征诊断标准,1例患儿符合非典型RETT综合征诊断标准,1例患儿符合变异性RETT综合征诊断标准。

有研究资料显示^[6],大部分的RETT综合征患儿都会出现基因突变问题,我国的研究人员发现,典型RETT综合征患儿检出基因突变的概率约为85%左右,非典型患儿的基因突变检出率为57.1%。所以,在对患儿进行早期诊断时,不仅可以结合其临床表现,还可以结合基因检测技术,进行辅助早期诊断,提高对患儿的诊断准确性,这样就能够及时为患儿确诊,并采取有效的干预措施,强化对其病情的改善效果。随着国内外对RETT综合征研究的越发深入,对基因突变也极为重视。目前,国内外的研究中,已经发现超过200种的甲基化CpG结合蛋白2基因突变,主要包括外显子1、外显子2、外显子3以及外显子4,外显子1和2则较为少见,前者不足1%,后者则远远低于前者,仅为个例。大部分基因突变出现于外显子3以及外显子4。基因突变的主要表现为插入、缺失、突变,常见的突变为9个,其中大部分属于CpG热点突变,超过70%的基因突变属于该类型。同时,通过检查患儿父母的基

因,大部分也可以检出基因突变,少部分则不存在突变。本次研究结果显示:5例患儿中,4例患儿检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变,1例患儿未检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变。4例患儿中,1例患儿属于p. T158M,其氨基酸158位点苏氨酸被置换为蛋氨酸;1例患儿属于C397T,其甲基化CpG结合蛋白2基因397位点核苷酸的胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶;1例患儿属于p. R133C,其氨基酸133位点的精氨酸被置换为半胱氨酸;1例患儿属于c. C473T,其甲基化CpG结合蛋白2基因473位点核苷酸胞嘧啶被置换为胸腺嘧啶。全部患儿均出现语言功能下降的情况,并伴有手部单一或者重复动作,智力发育远远低于常人,通过对其进行脑电图检查,可以发现有明显的异常。2例患儿丧失独立站立和行走能力,2例患儿彻底丧失语言能力。

综上所述,RETT综合征具有比较鲜明的特点,该病将会严重损害患儿的语言功能,并对其智力发育带来极大的损害,致使其无法进行正常的肢体动作。通过对患儿进行检测,部分患儿可以检出甲基化CpG结合蛋白2基因突变,这说明患儿在发病后有可能会出现突变,通过检查患儿是否存在突变,将能够作为判断患儿病情的重要。但是,有部分患儿未检出突变,所以突变只能作为辅助证据,需要结合更为深入的诊断,才可以更好的为其确诊。

[参考文献]

- [1]夏丽娜.综合护理干预在重症监护室脑出血术后患者肺部感染预防护理中的应用效果[J].中国医药指南,2021,19(29):178-179+182.
- [2]侯丹丹.重症监护室患者并发肺部感染的原因及护理对策分析[J].黑龙江中医药,2021,50(4):270-271.
- [3]赵红英,蔡佳萍.综合护理在重症监护室肺部感染患者中的应用效果研究[J].中国全科医学,2021,24(S1):202-204.
- [4]苏丹.系统性护理在重症监护室脑出血患者中的应用效果[J].中国民康医学,2021,33(7):149-150+153.
- [5]王慧娟.整体护理对重症监护室脑梗死患者肺部感染发生率和并发症的影响[J].中西医结合护理(中英文),2021,7(2):53-56.
- [6]李明明,范亚丽,焦朋朋.预见性护理对ICU机械通气患者肺部感染的预防效果研究[J].哈尔滨医药,2020,40(6):599-600.