

论 著

DOI:10.19538/j.ek2022110610

# ACAN 基因突变致家族性矮身材 7 例临床特点及基因分析

徐璇<sup>1</sup>, 韩舒<sup>1</sup>, 李妍妍<sup>1</sup>, 彭丹霞<sup>1</sup>, 刘淑萍<sup>1</sup>, 吴琼<sup>1</sup>, 刘沁<sup>1</sup>, 曾婷<sup>2</sup>, 吴小川<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的 研究聚集蛋白聚糖(aggrecan, ACAN)基因突变致家族性矮身材的临床特点及遗传学特征,并进行文献复习,以提高对该病的认识及诊断的准确性。方法 回顾性分析2017年3月至2020年12月湖南省人民医院、中南大学湘雅二医院及柳州市妇幼保健院诊断的ACAN基因突变致家族性矮身材7例患儿的临床资料及基因检测结果。结果 所有患儿均进行了全外显子测序(WES)检测,结果显示他们都具有ACAN基因的杂合突变。7例患儿分别来自4个家系,其中男性5例,女性2例,患儿均因身高增长缓慢就诊且有身材矮小家族史,病史中均无关节疼痛、关节活动受限及肿大等骨关节炎表现。其中2例有特殊面容,表现为眼距宽、鼻梁低、鼻脊塌陷、前额突出及面中部发育不良;3例有特殊体征,表现为短颈、脚趾宽大;2例有明显的骨龄提前;行脊柱全长片检查除1例有骶椎隐裂外均无异常。结论 ACAN基因杂合变异可导致儿童身材矮小,且具显著的家系遗传特征,由于变异的差异部分患儿可能会伴有骨龄提前的情况及特殊的外貌和体征。

**【关键词】** 家族性矮身材;遗传学特征;全外显子测序;ACAN基因;杂合突变

**Clinical features and genetic analysis of 7 cases of familial short stature caused by ACAN gene mutation** XU Xuan<sup>\*</sup>, HAN Shu, LI Yan-yan, et al.<sup>\*</sup>Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China

Corresponding author: WU Xiao-chuan, E-mail: xiaochuanwu@csu.edu.com

**Abstract** **Objective** To improve the understanding of the disease and the accuracy of diagnosis by studying the clinical and genetic characteristics of familial short stature caused by ACAN gene mutation and reviewing relevant literature. **Methods** The clinical data and genetic test results of 7 children with familial short stature diagnosed from March 2017 to December 2020 by ACAN gene mutation were retrospectively analyzed. **Results** All patients were tested by whole exome sequencing (WES), and the results showed that they all had heterozygous mutations in the ACAN gene. Seven patients were from 4 families, including 5 males and 2 females. All the children went to see the doctor due to slow height growth and had a family history of short stature. There were no osteoarthritis manifestations such as joint pain, restricted joint movement or swelling in the medical history. Among them, 2 cases had special facial features, which were characterized by wide eye distance, low nose bridge, collapsed nasal ridge, protruding forehead, and dysplasia in the middle of the face; 3 cases had special physical signs with short neck and wide toes; 2 cases had obvious early bone age. After a full-length spine radiography, it was found that, except for 1 case of sacral cracks, no abnormalities were found in the other patients. **Conclusion** Heterozygous mutations in ACAN gene can cause short stature in children and have significant family genetic characteristics. Due to the differences in mutations, some patients may be accompanied by early bone age and special appearance and physical signs.

**Keywords** familial short stature; genetic characteristics; whole exome sequencing; ACAN gene; heterozygous mutation

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4409);湖南省卫健委基金项目(20200463);湖南省人民医院仁术基金项目(RS201914)

作者单位:1.湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院,湖南长沙 410005;2.柳州市妇幼保健院,广西柳州 545000;3.中南大学湘雅二医院,湖南长沙 410002

通讯作者:吴小川,电子信箱:xiaochuanwu@csu.edu.com

身材矮小是指相似的生活环境中,身高低于同种族、同年龄、同性别人群身高平均值2个标准差(standard deviation, SD)或低于第3百分位以下的一种常见儿科疾病<sup>[1]</sup>,影响着全球大约3%的人口<sup>[2]</sup>。尽管有标准的临床和实验室评估,但50%~90%的病例仍然无法确定病因,被排他性诊断为特

发性身材矮小(idiopathic short stature, ISS)<sup>[3]</sup>。近年来,随着遗传学新技术在临床领域的广泛应用,多项研究证实聚集蛋白聚糖(aggrecan, ACAN)基因突变是ISS的主要原因之一<sup>[4-7]</sup>。使用二代测序技术对中国境内1000多名无亲缘关系的儿童矮小症患者进行基因评估,发现ACAN基因突变的患病率为1.2%,在骨龄提前中增加至14.3%,在骨龄提前和矮身材家族史中增加至35.7%<sup>[8]</sup>。ACAN基因编码聚集蛋白聚糖,是生长板软骨中最丰富的蛋白多糖,其突变导致蛋白聚糖缺乏,软骨细胞外基质结构异常,软骨细胞增殖减少,从而影响身高。近年来,ACAN基因突变与矮小症的关系越来越得到研究者的重视,本文报道了7例ACAN基因突变致家族性矮身材患儿的临床资料及遗传学特点,为该病的诊治提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2017年3月至2020年12月就诊于湖南省人民医院、中南大学湘雅二医院及柳州市妇幼保健院诊断的身材矮小症的患儿256例,以患儿身高 $\leq -2$  SD和其父母中至少有一个身高 $\leq -2$  SD为家族性矮小筛选标准,选出76例患儿给予了矮身材的遗传病因学评估,进行了外显子组测序,在76例患儿中,发现了7例ACAN基因可能的致病性变异,占比约9.2%(7/76)。现将7例患儿的临床资料整理汇总,7例患儿中男性5例、女性2例,诊断年龄范围从2.8~11.5岁,中位诊断年龄为7.0岁。所有患儿均因身高增长缓慢就诊,患儿父母均为非近亲婚配。

1.2 文献回顾 分析通过万方、维普、中国知网、PubMed及EMBASE等数据库,以“ACAN基因”“ACAN gene”“Aggrecan”“聚集蛋白聚糖”“矮小”“Short stature”“家系”和“family”为关键词,检索到自建库起至2021年4月的文献进行基因型与表型分析。

1.3 致病基因检测 经医院伦理委员会批准(审批号:2022-169),取得患儿父母知情同意后,采集患儿及其父母外周静脉血,通过美国Integrated DNA Technologies公司的xGen<sup>®</sup> Exome Research Panel v2.0试剂盒对人类全基因外显子组区域进行液相捕获建库。将捕获的DNA文库通过美国Illumina公司的Illumina HiSeqX测序平台对人类全基因外显子组序列进行2×150 bp的双末端测序,获得原始测序数据。生物信息学分析完成后根据美国医

学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG),联合分子病理学会(Association for Molecular Pathology, AMP)和美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)于2015年发表的基因变异解读标准和指南为依据进行分级。直系亲属样本则采用一代Sanger测序法进行家系共分离分析。

## 2 结果

2.1 临床表型 7例患儿的主诉均为“身高增长迟缓”,其中男性5例,女性2例,年龄范围为2.8~11.5岁。在这些患儿中,P2号患儿和P3号患儿来自同一家系,关系为两兄弟;P4号患儿和P5号患儿来自同一家系,关系同为两兄弟;P6号患儿和P7号患儿来自同一家系,关系为两姐妹。所有患儿身高均 $< -2$  SD,且患儿的父母亲中至少有一人身高 $\leq -2$  SD。全部患儿的出生身长范围为48~50cm( $P_{10} \sim P_{50}$ ),出生体重范围为2.60~3.50 kg( $P_{15} \sim P_{50}$ ),均没有关于母孕期、出生、进食及喂养异常的病史,所有患儿在出生后前2年生长速率(growth velocity, GV)较正常儿童低,在幼儿期或学龄期均被诊断为身材矮小,P5号患儿近1年GV $< 4$ cm,P4号患儿近1年GV为5~6cm,P6号患儿近1年GV为6cm,考虑其GV增快与其青春期发育有关,其余4例患儿近1年GV均为4~5cm。在这些患儿中初次就诊的身高范围是: $-3.59$  SD至 $-2.02$  SD,体质指数(body mass index, BMI)的范围为17.2~20.87,P6号患儿性发育分期为Tanner III期,询问其发育开始时间为9.5岁,其余患儿性发育评估均为Tanner I期。7例患儿病史中均无关节疼痛、关节活动受限及肿大等骨关节炎表现,其中2例有特殊面容,表现为眼距宽、鼻梁低、鼻脊塌陷、前额突出及面中部发育不良;3例有特殊体征,表现短颈及脚趾宽大。除P3号和P7号由于年龄过小,未进行生长激素激发试验,其余5例患儿均完成试验,结果中P1和P2号患儿生长激素峰值 $< 10$   $\mu$ g/L(峰值分别为5.91  $\mu$ g/L和7.89  $\mu$ g/L),其余3例生长激素峰值 $> 10$   $\mu$ g/L。7例患儿的类胰岛素生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)按年龄的差值水平分布在 $-1.4$  SD至 $+1.6$  SD范围内,在骨龄方面7例患儿中2例有明显的骨龄提前,其骨龄与年龄差值分别为1.3岁和2.4岁。所有病例均行脊柱全长片检查,除1例有骶椎隐裂外其余病例均无异常。所有患儿的智力和运动发育均为正

常。7例患儿有2例使用人重组生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH),均在使用前排除rhGH使用禁忌证,P1使用rhGH3个月,身高增加了3.3cm,身高标准差评分(HtSDS)较治疗前改善( $\Delta HtSDS$ :0.34),治疗过程中未见明显不良反应;例2予rhGH治疗1年,身高增长约10.5cm,身高标准差值较治疗前改善( $\Delta HtSDS$ :1.18),治疗期间无不良反应,1年期间骨龄增长1.1岁。全部患儿详细的临床资料见表1。

2.2 文献回顾分析 本研究根据上述方法所涉及的关键词,检索到自建库起至2021年4月的文献共19篇,共涉及家系68个,共发现ACAN致病患儿124例,包括20个无义突变,25个移码突变,19个错义突变,2个剪切变异。除矮小外,ACAN变异患儿最多的并发症包括中面部发育不全、骨关节炎、骨软骨剥离以及椎间盘发育异常等。除了常见的常染色体遗传变异外,也有研究指出ACAN新发突变在4个家系中有检出<sup>[9]</sup>,见图1,提示在临床诊疗

表1 不同临床指标在7例患儿间的比较

临床指标	样本编号						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
基本信息							
性别	男	男	男	男	男	女	女
年龄(岁)	10.7	5.6	3.5	9.0	7.0	11.5	2.8
身高(cm)	120.5	99.5	89	115	108	136.4	82.5
身高对照 <sup>1)</sup>	-3.59SD	-3.49SD	-2.97SD	-3.52SD	-3.20SD	-2.02SD	-3.13SD
体重(kg)	29.2	18.7	16.5	24.5	22.6	38.5	11.7
BMI(百分位)	20.1( $P_{35} \sim P_{90}$ )	18.9( $>P_{97}$ )	20.8( $>P_{97}$ )	18.5( $P_{30} \sim P_{85}$ )	19.4( $P_{97}$ )	20.7( $P_{90} \sim P_{95}$ )	17.2( $P_{85} \sim P_{90}$ )
特殊外貌	眼眶宽,鼻梁低,鼻脊塌陷	前额突出,中面部发育不良	—	—	—	—	—
特殊体征	短颈	短颈	脚趾宽大	—	—	—	—
性发育	外生殖器G1期,双睾丸2mL,阴毛PH1期	外生殖器G1期,双睾丸2mL,阴毛PH1期	外生殖器G1期,双睾丸2mL,阴毛PH1期	外生殖器G1期,双睾丸3mL,阴毛PH1期	外生殖器G1期,双睾丸2mL,阴毛PH1期	乳腺B3期、阴毛PH3期,无腋毛	乳腺为B1期、阴毛PH1期
出生和成长史							
出生身长(cm)	49	50	49	48	50	48	48
出生体重(kg)	3.40	3.50	3.00	3.50	3.20	2.95	2.60
近1年生长速度(cm/年)	5	4~5	4~5	5~6	<4	6	4~5
智力	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
家族史	有	有	有	有	有	有	有
实验室及辅助检查							
GH激发试验峰值( $\mu\text{g/L}$ )	5.91	7.89	—	11.85	13.36	20.5	—
IGF-1( $\mu\text{g/L}$ )	180	197	158	308	189	773	48
IGF-1(SD)	-1.4	+0.8	+1.1	+1.2	-0.9	+1.6	-0.5
甲状腺功能	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
脊柱正侧位片	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理性曲度正常	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理	脊柱无侧凸,颈椎胸椎腰椎生理	骶椎隐裂
骨龄(岁)	10.0	6.9	4.0	9.8	7.7	13.9	3.2
骨龄与年龄差值(岁)	-0.7	+1.3	+0.5	+0.8	+0.7	+2.4	+0.4
rhGH治疗							
时间及疗效	治疗3个月,身高增长3.3cm	治疗1年;身高增加10.5cm	未治疗	未治疗	未治疗	未治疗	未治疗

注:“—”代表未送检;1)与同种族、同性别、同年龄人群平均身高对照

中不仅要注意患儿的家族遗传史,也要注意在满足临床表型但没有家族史的患儿中对该基因进行检测。

2.3 变异位点分析 患儿全部进行了全外显子测序(WES)检测,结果发现他们都具有ACAN基因的杂合突变(表2)。这些突变包括2个缺失突变,1个插入突变和2个错义突变。本研究所有检出的变异在gnomAD普通人数据库东亚人群中频率均为0。其中,变异c.6535delA (p.T2179Qfs\*56), c.6193delC (p.Q2065fs\*27)和c.2541dupC (p.V848fs\*6)均会产生提前终止的密码子,使得编码蛋白的翻译提前终止。我们发现该基因关联疾病符合LoF(Loss of function)致病机制,并且上述突变

均影响了超过10%的编码蛋白序列,因此由于无义介导的mRNA降解(NMD)机制的发生,使得因缺少转录本而导致基因产物的完全缺乏。对于错义突变,我们则使用SIFT和Polyphen2对蛋白功能影响进行了预测。预测结果表明,突变c.905T>C (p.L302P)均被认为有害变异;c.5798C>G (p.T1933S)则分别预测为可容忍的(Tolerated)和很可能有害的(Probably Damaging)变异。此外,对于上述错义突变,我们也进行了氨基酸保守型分析,上述302位置的亮氨酸在物种中极为保守,1933位置的苏氨酸则较为保守(图2)。本研究中除突变c.6193delC被报道外<sup>[10]</sup>,其余突变全部是第一次被报道。

表2 患儿中ACAN基因遗传变异总结

样本编号	家系信息	基因名称	染色体位置	转录本	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	变异类型	合子类型	变异来源(家系共分离分析)	证据来源	ACMG分析
P1	家系1 <sup>1)</sup>	ACAN	chr15:89402351	NM_013227	Exon12	c.6535delA	p.T2179Qfs*56	缺失变异	杂合	父源	PVS1+PM2	可能致病
P2	家系2 <sup>2)</sup>	ACAN	chr15:88843502	NM_013227	Exon6	c.905T>C	p.L302P	错义变异	杂合	母源	PM2+PP3+BP1	意义未明
		ACAN	chr15:88858383	NM_013227	Exon12	c.5798C>G	p.T1933S	错义变异	杂合	母源	PM2	意义未明
P3		ACAN	chr15:88843502	NM_013227	Exon6	c.905T>C	p.L302P	错义变异	杂合	母源	PM2+PP3+BP1	意义未明
		ACAN	chr15:88858383	NM_013227	Exon12	c.5798C>G	p.T1933S	错义变异	杂合	母源	PM2	意义未明
P4	家系3 <sup>1)</sup>	ACAN	chr15:89402009	NM_013227	Exon12	c.6193delC	p.Q2065fs*27	缺失变异	杂合	-	PVS1+PM2	可能致病
P5		ACAN	chr15:89402009	NM_013227	Exon12	c.6193delC	p.Q2065fs*27	缺失变异	杂合	-	PVS1+PM2	可能致病
P6	家系4 <sup>1)</sup>	ACAN	chr15:89398357	NM_013227	Exon11	c.2541dupC	p.V848fs*6	重复变异	杂合	-	PVS1+PM2+PP3	致病
P7		ACAN	chr15:89398357	NM_013227	Exon11	c.2541dupC	p.V848fs*6	重复变异	杂合	-	PVS1+PM2+PP3	致病

注:“-”代表未送检;1)见图1;2)见图2;PVS1:LOF使其致病机制的无效变异;PM2:正常人群数据库中未发现的变异;PM5:在同一个位置有另外一个已知致病的氨基酸变异;PP3:多个预测性工具预测该突变对蛋白有破坏性影响;BP1:已知一个疾病的致病原因是由于某基因的截短变异,在此基因中发现的错义变异

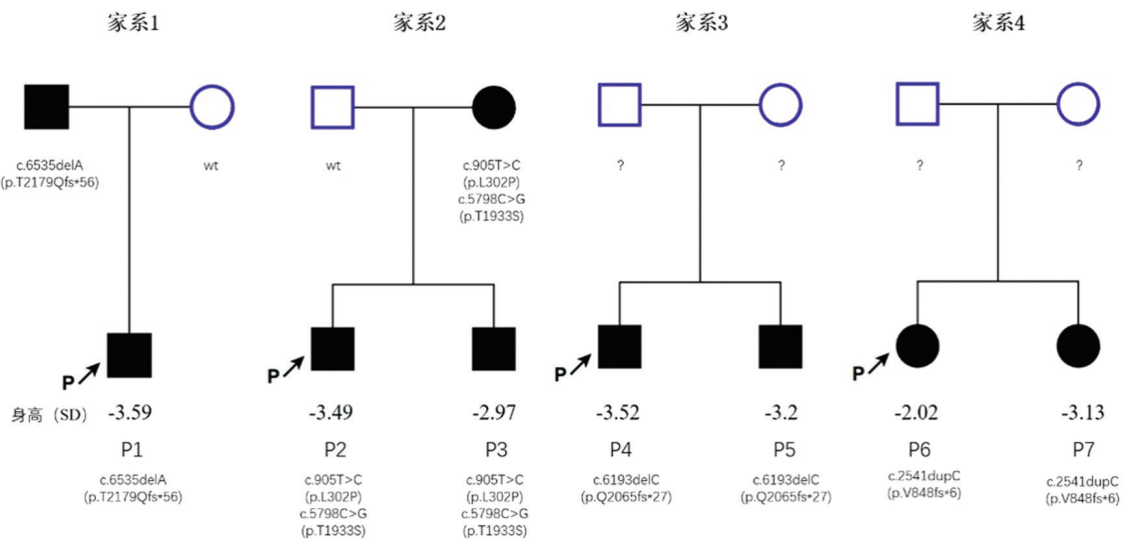
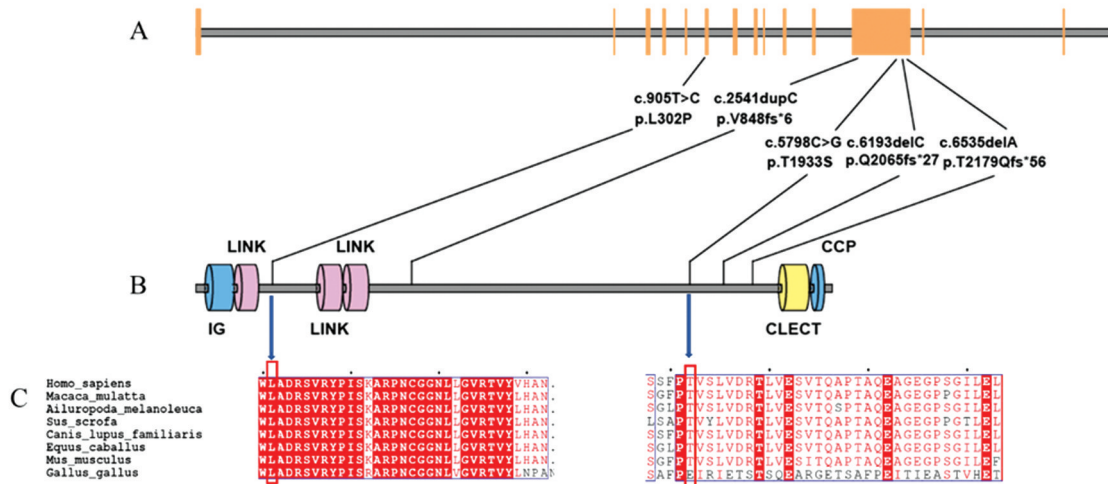


图1 4个ACAN基因突变的家系图





黄色表示基因的外显子区域;黑色线表示突变位点在基因上的位置信息;B部分 ACAN 蛋白质保守结构域预测,不同的功能结构域用不同的颜色显示;黑色线段所指的位置表示碱基突变造成蛋白质突变的位置信息;IG:免疫球蛋白样结构域;CLECKT:C 型凝集素样结构域;CCP:补体控制蛋白模块;C 错义突变位点的保守性分析:通过对人,老鼠,狗等物种的 ACAN 蛋白序列进行比对,发现 302 位置的 L 在物种中极为保守,1933 位置的 T 则较为保守

图2 ACAN 突变位点保守性分析

### 3 讨论

下丘脑垂体-生长激素-IGF-1 轴以及生长板对调控生长发挥着极为重要的作用。ISS 多与此信号通路上基因的突变相关。调节生长板的基因有 SHOX、CNP、IHH、ACAN 等,此类基因缺陷大多引起矮小和骨骼发育不良(非匀称性)<sup>[11]</sup>。ACAN 位于 15q26 号染色体上,由 19 个外显子组成,大小从 77bp 到 4224bp 不等<sup>[12]</sup>。ACAN 基因编码聚蛋白聚糖是生长板细胞外基质中主要的蛋白聚糖成分,具有关键的结构和功能作用<sup>[13]</sup>。该基因突变可导致非致死性骨发育异常的广泛表型谱,包括骨脊椎发育异常、家族性剥脱性骨软骨炎和各种特发性矮小表型<sup>[5-6]</sup>。该基因纯合子突变可导致蛋白聚糖型脊柱骨骺干骺端发育不良,其表现为严重的骨骼发育异常,极度矮小的身材,严重面中部发育不良、相对巨头畸形、低位耳、短颈、轻度腰椎前凸、短指等<sup>[14-15]</sup>,杂合子突变的主要临床特征是身材矮小和非特异性骨骼缺陷<sup>[16-17]</sup>,如短趾、短拇指、掌骨短、短四肢、腰椎下垂症和脊柱侧弯。大多数受影响的人表现出轻微的中面部发育不全,包括额弯曲、扁平鼻桥和长腔<sup>[16]</sup>。本研究没有观察到域特异性表型。ACAN 基因的不同突变如何导致一系列表型的确切机制尚不清楚,基因型和表型相关性还需依据更大样本量的研究才能得出结论。

从本研究中患儿临床表现分析,7 例患儿均因身高增长缓慢就诊且有身材矮小家族史,均达到家族性矮小的诊断标准,在检查病史中均无关节疼痛、关节活动受限及肿大等骨关节炎表现。此外,其中 2 例有特殊面容,3 例有特殊体征。所有病例均未见典型的脊柱病变。这些临床症状与近年来报道的 ACAN 基因杂合突变所致家族性矮小患儿临床表现比较符合<sup>[7,16,18]</sup>。在一项对 20 个 ACAN 变异家系的研究中发现,约 70% 患儿都呈现不同程度的骨龄提前<sup>[17]</sup>,因此骨龄提前被认为是 ACAN 杂合基因变异导致矮小的特征性表现之一。根据现有数据,大约 25.0% 的亚洲患儿显示骨龄提前<sup>[9,19-22]</sup>。在我们的研究中,28.6% (2/7) 的患儿出现骨龄提前,该特征与以往的研究相似。目前研究对患儿出现骨龄提前的机制尚不明确,肥厚软骨细胞过早成熟,软骨细胞分化障碍,缺乏骨体表达,早期入侵血管和成骨细胞进入生长板可能可以解释为什么 ACAN 杂合突变可以导致一些个体的骨龄提前<sup>[23]</sup>。

在临床诊断方面,有学者的研究中提出了一种 ACAN 测序的临床评分系统,认为有家族史的矮小患儿同时具备骨龄提前、面部发育不全、关节问题或宽大脚趾等临床表现,对识别 ACAN 基因突变的预测值为 50% 到 100%,因此建议有骨龄提前和至少两种临床特征儿童可以考虑 ACAN 测序<sup>[24]</sup>。

在治疗方面,ACAN 基因杂合突变所致家族性

矮小否需要使用 rhGH 来提高最终的成人身高, 仍然存在争议<sup>[25]</sup>。单纯 GH 治疗的疗效方面, 有报道 5 例应用 rhGH 治疗患儿的成人最终身高(-2.5 SD) 要略好于 65 例未接受 rhGH 治疗者(-3.0 SD)<sup>[17]</sup>, 还有文献报道, 早期使用 rhGH 治疗, 在骨龄明显超前合并有中枢性性早熟或快进展性青春期时, 预测患儿成年终身高仍  $\leq -2SD$  联合应用 (gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRHa), 可使患儿身高获益<sup>[24]</sup>。在一项研究中, 有两个男性患儿接受了芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI) 的治疗, 因为这两个男孩还没有达到他们的成年身高, 所以 AI 治疗的有效性仍不确定<sup>[24]</sup>。然而, 由于 AI 成功地减缓了骨骺的成熟, 在治疗期间骨矿物质密度保持正常, 所以认为 AI 可以在有 ACAN 基因突变的男孩中考虑使用。在本研究中 2 例患儿 (P1, P2) 分别 rhGH 治疗 3 个月和 12 个月, P1 治疗 3 个月身高增长 3.3cm, 例 2 治疗 12 个月身高增长 10.5 cm, 因病例少及治疗时间相对短, 故可认为 rhGH 治疗能短期有效改善 ACAN 基因变异致矮小患儿的身高。本研究其他病例因经济原因, 暂未接受 rhGH 治疗。

综上, 本研究选择临床诊断为身材矮小症的患儿约 256 例, 以患儿身高  $\leq -2SD$  和其父母中至少有 1 个身高  $\leq -2SD$  为家族性矮小筛选标准, 选出 76 例患儿进行了矮身材的遗传病因学评估。通过全外显子组测序发现了 5 个 ACAN 杂合突变, 其中 4 个突变为首次报道, 并且经过家系验证的结果显示所有的突变均来自同样矮身材的父亲或者母亲, 进一步证实了 ACAN 的致病性变异是家族性身材矮小的相对常见原因<sup>[7]</sup>。在临床诊断上我们需特别关注骨龄提前、中面部发育不全、关节问题或宽大脚趾等临床表现。当有以上临床表现并且有相关家族史时, 基因检测则非常有必要。针对该类型的患儿, rhGH 治疗能短期有效改善 ACAN 基因变异致矮小患儿的身高, 越早期的治疗身高获益更显著。总之, 当家族中有多例矮小患儿, 临床医生应建议尽早开展相关基因筛查, 一经确诊建议早期药物干预治疗。

## 参考文献

- [1] Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children [J]. *Am Fam Physician*, 2015, 92(1):43-50.
- [2] Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12225.
- [3] Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7):564-574.
- [4] Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):460-469.
- [5] Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):1510-1518.
- [6] Quintos JB, Guo MH, Dauber A. Idiopathic short stature due to novel heterozygous mutation of the aggrecan gene [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(7-8):927-932.
- [7] Stavber L, Hovnik T, Kotnik P, et al. High frequency of pathogenic acan variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(3):243-253.
- [8] Hu X, Gui B, Su J, et al. Novel pathogenic ACAN variants in non-syndromic short stature patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 469:126-129.
- [9] Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature [J]. *Endocr J*, 2017, 64(10):947-954.
- [10] 曾婷, 廖林燕, 李牛, 等. ACAN 基因变异致家族性身材矮小一家系报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(6):463-466.
- [11] Faienza MF, Chiarito M, Brunetti G, et al. Growth plate gene involvement and isolated short stature [J]. *Endocrine*, 2021, 71(1):28-34.
- [12] Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies: an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1):86.
- [13] Lauing KL, Cortes M, Domowicz MS, et al. Aggrecan is required for growth plate cytoarchitecture and differentiation [J]. *Dev Biol*, 2014, 396(2):224-236.
- [14] Tompson SW, Merriman B, Funari VA, et al. A recessive skeletal dysplasia, semd aggrecan type, results from a missense mutation affecting the c-type lectin domain of aggrecan [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1):72-79.
- [15] 杨曦, 刘玉洁, 马慧娟. 蛋白聚糖型脊柱骨骺干骺端发育不良 1 例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(8):589-591.
- [16] Senthordi-Montane L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, et al. Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: description of 16 probands and a review of the literature [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(6):820-829.
- [17] Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):460-469.
- [18] Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic

- diagnosis of short stature[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(4): 541-547.
- [19] Fukami M, Seki A, Ogata T. Shox haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature [J]. *Mol Syndromol*, 2016, 7(1): 3-11.
- [20] Hu X, Gui B, Su J, et al. Novel pathogenic acan variants in non-syndromic short stature patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 469: 126-129.
- [21] Xu D, Sun C, Zhou Z, et al. Novel aggrecan variant, p. Gln2364pro, causes severe familial nonsyndromic adult short stature and poor growth hormone response in Chinese Children[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 79.
- [22] Yang L, Zhang C, Wang W, et al. Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel [J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 212.
- [23] Domowicz MS, Cortes M, Henry JG, et al. Aggrecan modulation of growth plate morphogenesis [J]. *Dev Biol*, 2009, 329(2): 242-257.
- [24] Van Der Steen M, Pfundt R, Maas S, et al. Acan gene mutations in short children born sga and response to growth hormone treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1458-1467.
- [25] Dateki S, Nakatomi A, Watanabe S, et al. Identification of a novel heterozygous mutation of the aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(7): 717-721.

(2022-05-15 收稿 2022-06-02 修回)

## 继续医学教育专栏

## 力欣奇继续医学教育园地——思考病例系列(11)答案

(病例见本期彩页)

本例患儿为幼儿,急性起病,表现为反复高热。既往史、出生史、家族史无特殊,查体颈部浅表淋巴结肿大,肝脾大,辅助检查示炎症指标稍升高,轻度贫血,血小板减少。腹部超声及腹部增强CT均提示脾脏肿大。

初步诊断:发热待查

患儿存在反复高热,血常规提示两系下降,查体提示颈部浅表淋巴结肿大,肝脾肿大,肝炎病毒、孕前优生五项(TORCH)、人类疱疹病毒(EB)、巨细胞病毒(CMV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)等感染均不支持,首先需排除血液系统恶性肿瘤,予完善骨髓穿刺及活检,结果提示正常,不支持血液系统恶性肿瘤。患儿炎症指标逐渐升高,C-反应蛋白(CRP)最高达56mg/L,感染因素不能排除,先后调整抗生素为阿莫西林克拉维酸钾、舒普深、美平、磺胺甲恶唑(SMZ)抗感染,患儿仍有反复高热,复查血常规提示炎症指标仍逐渐升高,贫血加重,血小板进行性降低。

进一步完善检查:肥达试验、GM、疟原虫、钩端螺旋体、立克次体检查未见异常;类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、抗心磷脂抗体、抗“O”、Coomb's试验均正常范围;肿瘤相关指标正常;甲状腺功能无明显异常;头颅磁共振成像(MRI)提示两侧侧脑室旁少许异常信号,考虑髓鞘化异常。腰穿脑脊液基本正常。

鉴别诊断:该患儿反复发热,伴有肝脾肿大,存在红系、血小板两系下降,经过常规系统检查及广谱抗生素使用,症状体征未见好转。对于发热伴两系下降、脾大的患儿需与以下疾病相鉴别:(1)感染性疾病:感染因素不能除外,目前常见病原未能找到病因,该患儿血象提示中性粒细胞降低,需警惕特殊病原感染,继续完善血宏基因组测序,需要考虑寄生虫特别是疟疾,内脏利什曼病和布鲁氏

菌病等的感染;(2)恶性肿瘤:该患儿查肿瘤相关指标正常,入院骨髓穿刺细胞学提示骨髓增生活跃,头颅及胸腹部CT检查均未提示占位性病变,目前依据不足;(3)自身免疫性疾病:患儿病程中无皮疹,无关节肿胀,无蛋白尿,自身抗体、免疫功能、风湿类相关指标正常,心脏超声正常,川崎病、系统性红斑狼疮、全身型幼年特发性关节炎等疾病暂不支持;(4)其他:包括药物热、肉芽肿性疾病、栓塞性静脉炎、溶血发作、隐匿性血肿、周期热、甲状腺功能亢进等,与该患儿病史不符。

血宏基因组检测:婴儿利什曼原虫特异性序列数51667条,追问病史,患儿有利什曼原虫疫区生活接触史。复查骨髓穿刺涂片:髓片中找到杜氏利什曼原虫无鞭毛体。外送寄生虫预防研究所查血清学寄生虫示:利什曼原虫抗体弱阳性,复核骨髓涂片,支持利什曼原虫感染。

明确诊断:内脏利什曼病

利什曼病又称黑热病,是一种人兽共患寄生虫病,在中国主要见于西北地区。主要表现为长期不规则发热伴寒战、畏寒,肝脾肿大,白细胞降低,渐进性贫血,血小板计数减少,淋巴结肿大,面部、四肢及腹部皮肤颜色变深。临床上对于有流行区生活工作史,不明原因长时间发热,且伴有肝脾肿大,及血小板减少,应考虑该病可能。

治疗方案:予葡萄糖酸锑钠(200 mg/kg,分6次)静滴,甲强龙抑制免疫炎症反应,用药期间监测生命体征平稳,肝肾功能、心肌酶在正常范围,且无呕吐、腹泻、无头晕、头痛等不良反应,治疗6d后,患儿体温正常,精神好转,复查骨髓涂片未见利什曼原虫。出院后随访血常规、肝肾功能、心电图均在正常范围。

(感谢上海交通大学医学院附属儿童医院 蒲田、朱丹颖、董晓艳医生提供病例及答案)