

文章编号 1006-8147(2022)05-0555-05

病例报告

1 例 COMP 基因突变所致假性软骨发育不全病例报告

刘蕊蕊, 马士凤, 刘笑孝, 周娜, 余俐璇, 盛斯涵, 郑荣秀
(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)关键词 假性软骨发育不全; 软骨寡聚物基质蛋白; 短肢矮小
中图分类号 R725.8 文献标志码 B

假性软骨发育不全(Pseudoachondroplasia, PSACH)是由位于19号染色体p13.1-p12的软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)基因突变引起的骨骼发育不良症^[1], 临床表现包括矮小、四肢短小、关节异常和早发性骨关节炎等^[2-3]。该病呈常染色体显性遗传模式, 发病率约为1/30 000^[4]。COMP基因主要在软骨、骨骼及肌肉组织中表达, 其突变导致蛋白质错误折叠, 引发软骨细胞过早死亡和软骨内骨形成障碍^[5]。本文介绍1例假性软骨发育不全病例, 并进行相关文献回顾, 以加强对该病的认知。

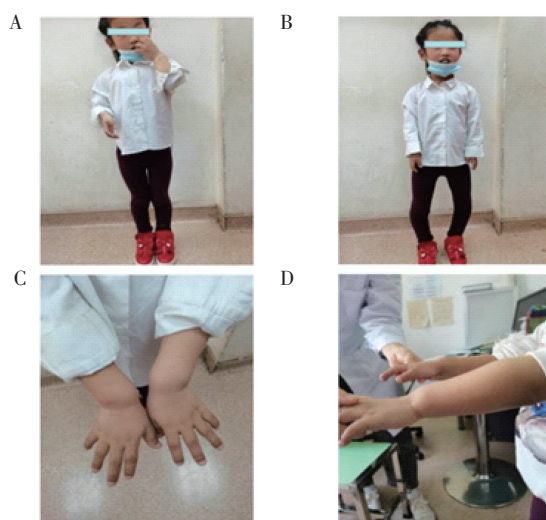
1 病例资料

1.1 临床资料 10岁3个月女童, 因“发现身材偏矮及双下肢弯曲5年余”于2021年4月就诊。患儿为足月剖宫产儿, 出生体重3.1 kg, 出生身长50 cm, 无产伤及出生窒息, 生后喂养史及坐、立、行、走、出牙、语言发育未见异常。家属于患儿5岁时发现其身材较同龄人偏矮, 生长速率减慢, 同时发现患儿膝内翻。当时因“剧烈活动后出现肢体乏力及膝盖、足部疼痛”, 于外院诊断“膝内翻、骨骼发育不良”, 佩戴支具治疗, 但症状逐渐加重, 活动耐力下降。近5年身高增长仅约2.0 cm。

家族史: 祖母双腿轻度膝内翻, 祖父双腿膝内翻; 母亲体健, 身高155 cm; 父亲双腿轻微膝内翻, 身高173 cm; 有一弟弟, 5岁8个月, 身高105 cm(位于同年齡同性別儿童身高第3百分位数以下), 身材匀称, 无畸形表现。

体格检查: 身材矮小, 鼻梁塌陷, 无明显前额突出, 心肺腹查体均未见异常, 脊柱腰椎前凸, 四肢短小, 双侧上肢达腋部, 双腿膝内翻, 双侧腕骨膨大(图1), 扁平足, 女童外阴, Tanner I期[Tanner分

期, 也称为性成熟评分(SMR), 是根据男童睾丸、阴毛外观; 女童乳房、阴毛外观情况, 标记儿童第二性征发育程度的评分系统, 从未发育的幼儿期至成人状态, 各分为I至V期]。神经系统查体未见异常(表1)。



注: 患儿四肢短小, 上肢达腋部, 下肢弯曲畸形, 双侧前臂较短, 腕部膨大

图1 患儿身材及外观

表1 患儿体格检查结果

项目	数值	参考范围
身高(cm)	113.50	同年齡同性別儿童-4.6 SD~-4.2 SD
BMI(kg/m ²)	15.53	同年齡同性別儿童第15~50百分位
上部量(cm)	63.0	
下部量(cm)	49.5	
上部量/下部量	1.27	
指间距(cm)	94.0	
上臂长(cm)	左 18.0 右 18.0	
前臂长(cm)	左 12.0 右 11.0	
大腿长(cm)	左 36.0 右 36.0	
小腿长(cm)	左 20.0 右 21.0	

注: BMI: 体重指数; 测量方法: 上臂长: 肩峰-肱骨外上髁; 前臂长: 肱骨外上髁-桡颈突; 大腿长: 髌前上棘-腓骨小头; 小腿长: 腓骨小头-胫骨内踝下缘

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助; 天津市环境营养与人群健康重点实验室开放项目(2020ENKL05)

作者简介 刘蕊蕊(1997-), 女, 硕士在读, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 郑荣秀, E-mail: rzhen@tmu.edu.cn。

1.2 实验室检查 血尿便常规、肝肾功能、游离甲状腺功能(甲功)、肾上腺皮质功能均未见异常;生长激素激发试验示生长激素峰值为 7.28 ng/mL,胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 128.00 ng/mL(-2 SD~-1 SD),胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 3.73 μ g/mL(-1 SD~0 SD);血钙、血磷在正常范围内,碱性磷酸酶亦未见异常;性激素为青春期前水平;25(OH)维生素 D 数值偏低(表 2)。染色体核型分析结果:46,XX。

1.3 影像学检查 左手正位 X 线提示骨龄约 6.0 岁(CHN2 法),明显落后于年龄,可见尺桡骨远端膨大呈喇叭状。腰骶椎正侧位 X 线、骨盆正位 X 线、双侧胫腓骨正侧位 X 线均提示患儿骨骼改变符合“软骨发育不全”影像学表现(图 2)。垂体平扫核磁提示垂体形态正常,两侧对称,高度约 4.4 mm。腹部 B 超未见异常。妇科 B 超可见子宫体长 20 mm×9 mm×14 mm,内膜未显示;右侧卵巢大小约 18 mm×15 mm×10 mm(体积 1.4 mL);左侧卵巢大小约 2 mm×16 mm×12 mm(体积 2.0 mL),子宫及卵巢发育程度与性激素水平均处于青春前水平。

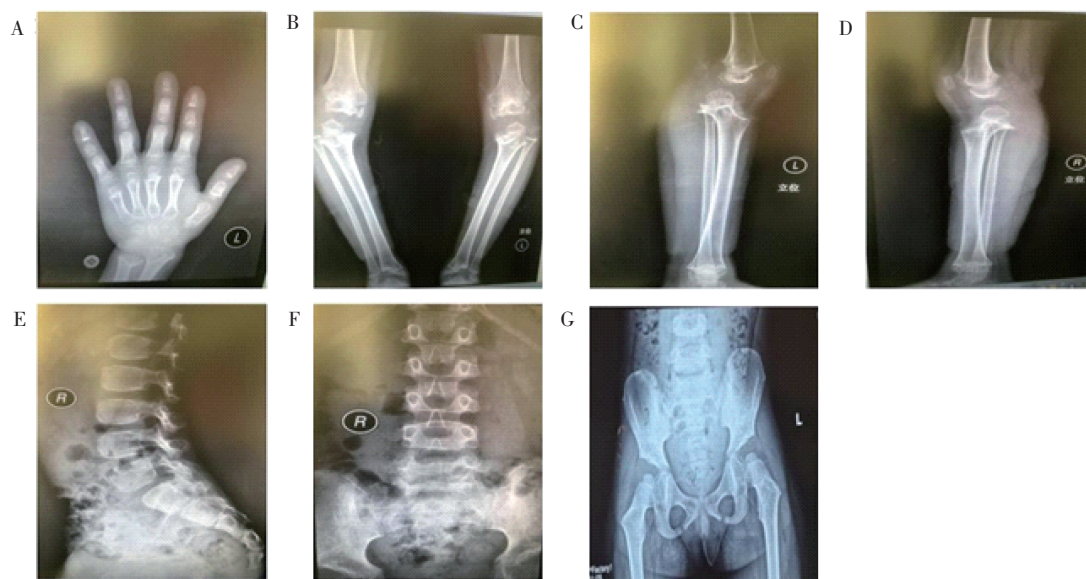
1.4 基因学检查 全外显子基因检测(北京迈基诺医学检验中心)结果显示患儿 COMP 基因存在 1 个杂合突变,为错义突变,导致第 681 号氨基酸由丝氨酸变为苏氨酸[c.2041T>A(p.S681T)]。根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)发布的变异解读指

表 2 部分实验室检查结果

项目	数值	参考范围
游离甲状腺功能	FT ₃ (pmol/L)	5.55 2.63~5.70
	FT ₄ (pmol/L)	12.27 9.01~19.05
	FSH(μ IU/mL)	2.73 0.35~4.94
肾上腺皮质功能(8:00)	皮质醇(μ g/dL)	21.40 5~25
	ACTH(μ g/dL)	36.40 0~46
血钙(mmol/L)	2.42	2.15~2.55
血磷(mmol/L)	1.53	0.80~1.45
碱性磷酸酶(U/L)	122.00	40~150
生长激素激发实验 GH	基础值	0.24
	峰值	7.28
IGF-1 (ng/mL)	128.00	-2 SD~-1 SD
IGFBP3(μ g/mL)	3.73	-1 SD~0 SD
性激素	FSH (IU/L)	1.43 均处于青春前期
	LH (IU/L)	0.06 水平
	孕酮(ng/mL)	0.30
	泌乳素(ng/mL)	17.01
	雌二醇(pg/mL)	<10.00
	睾酮(ng/dL)	<12.98
染色体	46,XX	

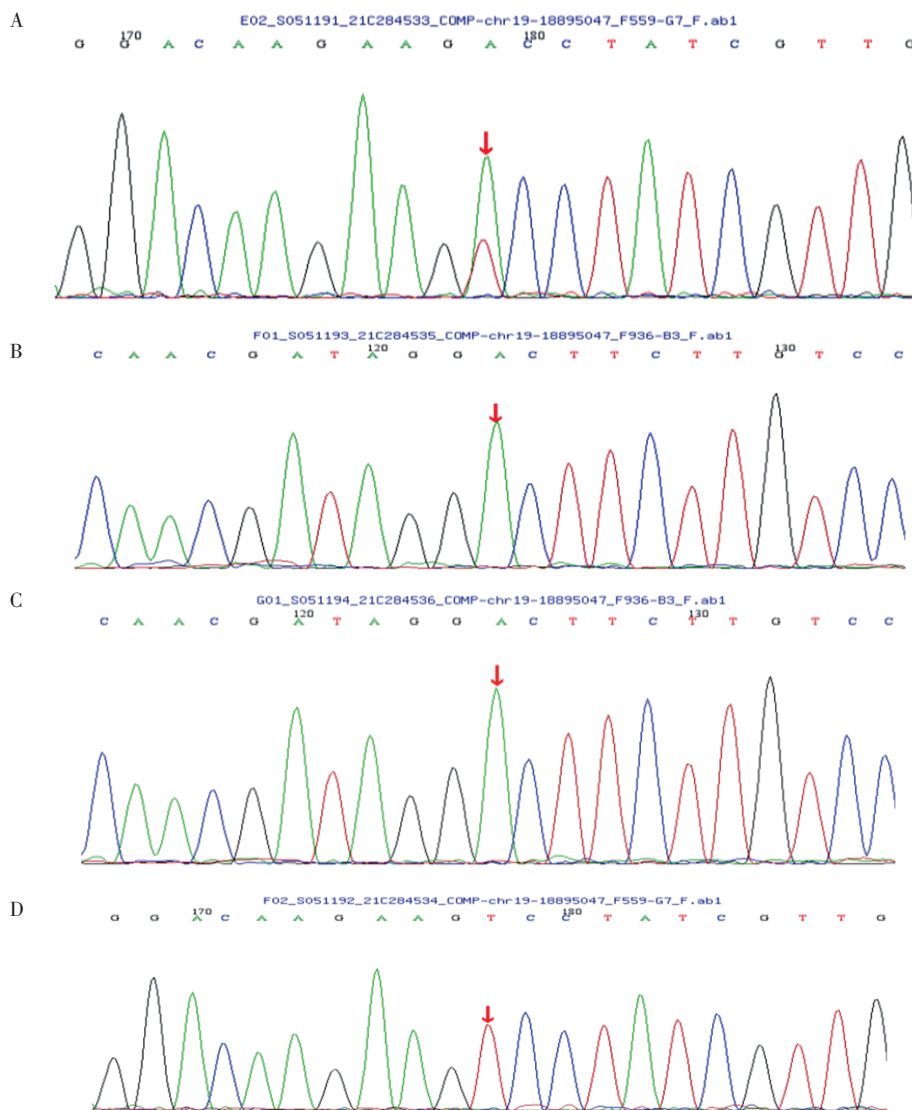
注:FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄:游离甲状腺素;TSH:促甲状腺激素;ACTH:促肾上腺皮质激素;GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;IGFBP3:胰岛素样生长因子结合蛋白 3;FSH:卵泡刺激素;LH:黄体生成素

南,判定为疑似致病性变异;高通量测序显示患儿弟弟无相应变异。再通过 Sanger 测序对其父母进行验证,患儿父母均无相应变异,患儿为自发突变(图 3)。且全外显子基因检测未发现患儿及家族成员存在其它与矮小及软骨发育不全相关的可疑变异。



注:A:左手正位 X 线可见 7 块幼稚腕骨,掌、指骨骨骺形态较小,尺桡骨远端膨大呈喇叭状;B、C、D:双侧胫腓骨 X 线可见双膝外翻,双侧腓骨长于胫骨,双侧胫腓骨干骺端倾斜,增宽,局部呈 V 形凹陷,双侧胫骨骨骺、腓骨远端骨骺形态不规则;E、F:腰骶椎正侧位 X 线显示腰骶椎生理弧度存在,椎体前缘形态欠规整,稍变尖;椎体及附件密度未见异常;腰椎间隙未见明显狭窄;椎小关节间隙清晰;G:骨盆正位 X 线提示骨盆小,髌臼形态差,边缘不规则,股骨骨骺小,股骨颈短,干骺端边缘不规则

图 2 X 线表现



注:A:先证者 COMP 基因 c.2041T>A, 杂合突变;B:先证者父亲;C:先证者母亲;D:先证者弟弟均未见相应突变;先证者父母采用 Sanger 验证反向测序,峰图显示的碱基为被检测碱基的反向互补序列

图 3 患儿及主要家族成员 COMP 基因检测结果

1.5 治疗与随访 患儿已行手术治疗矫正下肢畸形,目前仍在恢复中,嘱其监测身高变化,密切随访。

2 讨论

假性软骨发育不全全是由于 COMP 基因突变所致,是除 FGFR3 基因突变外,最常见的导致软骨发育不良的病因。该病以不成比例的矮小、四肢短小、关节异常和早发性骨关节炎为主要特征^[3]。COMP 基因位于 19 号染色体 19p12-13.1,由 19 个外显子组成,表达的 COMP 蛋白为 550 kD 的五聚体基质蛋白,包括 1 个 N-末端卷曲结构域、4 个 II 型(epidermal growth factor, EGF)重复序列、8 个 III 型钙结合重复结构域和 1 个 C-末端结构域(CTD)^[6-7],其主要分布在软骨、骨骼和肌肉组织中^[8-9],参与软骨细胞增殖及附着。基因突变可以干扰蛋白质的结构及向细胞外基质输出过程^[11,10],从而使 COMP 蛋白滞留在

生长板软骨细胞的内质网中,构成一个细胞内基质网络,引起持续的内质网应激,影响正常的细胞清除机制,导致生长板软骨细胞过早死亡,限制长骨的生长^[11-18]。此外,COMP 通过介导软骨纤维与纤维外基质之间的相互作用发挥界面作用^[19-20],突变的 COMP 干扰了细胞外基质的形成,从而导致韧带松弛,引起早期关节损伤^[4,8]。COMP 的突变可导致两种骨骼发育不良,包括假性软骨发育不良(PSACH)和多发性骨骺发育不良(multiple epiphyseal dysplasia, MED/EDM1)^[21]。

PSACH 呈常染色体显性遗传,目前已经发现 200 多个 PSACH 致病突变^[22],大多数集中在第 8 至 14 外显子内,这些外显子参与编码 III 型钙结合重复结构域。外显子 16 和 18 也是突变常见位置之一,这两个外显子参与编码 C-末端球状结构域的特定

片段^[6-7,23-24]。但本例患儿的突变发生在 COMP 基因第 17 外显子,编码 C-末端球状结构域,表现为错义突变 c.2041T>A,导致第 681 号氨基酸由丝氨酸变为苏氨酸(p.S681T),该突变在 HGMD 专业版数据库、ClinVar 数据库、ESP6500、千人基因组数据库均未收录,考虑为新发突变。UCSC 数据库示 c.2041T>A (p.S681T)在各物种中均高度保守(<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>,图 4)。通过生物信息学分析软件 SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、REVEL 对突变位点进行功能预测结果分别为有害(评分 0.003)、有害(评分 0.972)、有害(评分 1.00)、有害

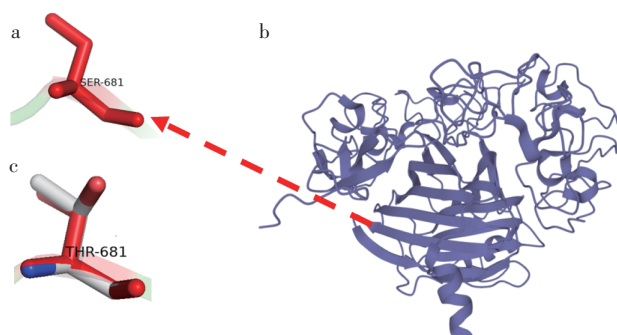
(评分 0.865)。利用在线同源建模程序 Swiss-Mode (<https://www.swissmodel.expasy.org/>)及 PyMol 软件构建合适的蛋白模型模拟突变蛋白结构(PDB 代码 3fby,图 5),并将笔者发现的变异绘制到三维结构上,显示了野生和突变模型的重叠(图 5),虽然氨基酸的亲水性及极性未发生变化,但突变后其侧链多了一个碳原子,且该突变位点处于 11 β 折叠,导致局部冲突得分由 39.03 变为 50.81(<http://missense3d.bc.ic.ac.uk/~missense3d/>)。结合患儿临床特征及家族史,判定此变异为致病性变异。

假性软骨发育不全的患儿出生时身长、体重及

N	R	Y	S	K	K	D
N	R	Y	S	K	K	D
N	R	Y	S	K	K	D
N	R	Y	S	T	K	D
N	R	Y	S	T	K	D
N	R	Y	S	T	K	D
N	R	Y	S	T	K	D
N	R	Y	S	T	K	D

注:从上至下依次为人类、猕猴、绿猴、老鼠、猪、狗、短嘴鳄、鱼的 C.2041T>A(P.S681T)保守性分析

图 4 突变位点保守性分析



注:在 COMP CTD 三维模型上绘制 COMP 突变图谱;a:野生型第 681 位丝氨酸局部放大图;b:COMP CTD 模型色带图;c:突变后第 681 位苏氨酸局部放大图

图 5 三维蛋白图谱

面容均与健康儿童无异^[5]。通常在学习行走时出现步态蹒跚,同时生长速率下降,约 2 岁左右身高低于正常水平,并且表现为不成比例的身材矮小^[25-26]。患儿往往表现为四肢短小,手腕尺骨偏斜,肘外翻,手指较短,外观粗短,指骨、掌骨均较短,双侧下肢外翻、内翻或风吹畸形。同时存在韧带松弛和关节过度伸展,特别是在手、膝关节和踝关节通常可以观察到活动范围缩小,部分可存在脊柱侧弯及腰椎前突^[3,5,27]。最常见的并发症是早期发作的关节疼痛,通常归因于关节侵蚀和骨关节炎^[28],在儿童时期就常有关节疼痛,特别是下肢大关节。成年后的平均身高,女性为 116 cm,男性为 120 cm。既往已报道与本例同一位置但不同氨基酸突变(2042C>G, Ser681Cys)^[29],患儿 9 岁发病,身高位于 P3~P25,以关节过度活动和关节疼痛逐渐加重为主要表现,确诊为 MDE,以髌关节、膝关节和踝关节受累为主。与

本例患儿相比,其发病年龄较晚,身高受损、下肢畸形较轻,以“关节过度活动及疼痛为主要临床表现”,骨骼特点为小的、不规则形状的骨骼。这表明同一基因相同位置的不同氨基酸变异,会导致不同表型。

X 线对假性软骨发育不全诊断具有重要意义。患儿往往存在骨骼骨化延迟,椎体发育不良,椎体呈鸟喙样改变。骨盆较小,髌臼外形不整齐,边缘可能硬化,股骨头骨骼较小,股骨颈较短,干骺端边缘不规则;可有膝关节内翻或外翻成角畸形,股骨远端、胫骨近端干骺端发育不良。掌骨和指骨通常明显较短,骨骼通常较小或呈锥形,干骺端发育不良,腕骨形状不规则^[3,5]。

假性软骨发育不全严重影响患者的生活质量,但目前尚无有效治疗方法。治疗方案的选择主要依据患者的年龄、肢体畸形的严重程度以及关节破坏的程度,以对症处理为主,如关节置换或截骨矫形术^[1,5],生长激素治疗对假性软骨发育不全患儿身高增长无明显作用^[30]。针对 COMP 蛋白在细胞内沉积所致的强烈的持续内质网应激、炎症和氧化应激这一特征,通过抗氧化疗法和非甾体抗炎药疗法(如白藜芦醇、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、阿司匹林或酮洛芬)减少 COMP 蛋白在生长板软骨细胞内的滞留及降低炎症,从而达到减少内质网应激的目的,可能具有一定的效果^[4,15]。

COMP 基因突变导致的假性软骨发育不全是较为常见的骨软骨发育不良性疾病。软骨发育异常,骨骼畸形,严重影响患儿生活质量,早期根据临床

表现进行诊断,适时干预治疗,并进行规律随访,可及早减轻对患儿生理及心理影响,改善患儿生活质量。本例患儿处于生长发育阶段,下肢畸形明显,活动后有肢体乏力及膝盖、足部疼痛明显,手术矫正畸形,减轻下肢畸形,保持适度活动能力将是尽量保证生长发育的良好举措。

参考文献:

- [1] CARON M M J, JANSSEN M P F, PEETERS L, et al. Aggrecan and COMP improve periosteal chondrogenesis by delaying chondrocyte hypertrophic maturation[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 1036.
- [2] BURGER A, ROOSENBOOM J, HOSSAIN M, et al. Mutant COMP shapes growth and development of skull and facial structures in mice and humans[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7): e1251.
- [3] WEINER D S, GUIRGUIS J, MAKOWSKI M, et al. Orthopaedic manifestations of pseudoachondroplasia[J]. *J Child Orthop*, 2019, 13(4): 409–416.
- [4] POSEY K L, ALCORN J L, HECHT J T. Pseudoachondroplasia/COMP—translating from the bench to the bedside[J]. *Matrix Biol*, 2014, 37: 167–173.
- [5] HECHT J T, HAYES E, HAYNES R, et al. COMP mutations, chondrocyte function and cartilage matrix[J]. *Matrix Biol*, 2005, 23(8): 525–533.
- [6] BRIGGS M D, CHAPMAN K L. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations[J]. *Hum Mutat*, 2002, 19(5): 465–478.
- [7] WANG C H, LIN W D, TSAI A, et al. Novel human pathological mutations. Gene symbol: COMP. Disease: pseudoachondroplasia[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(3): 350.
- [8] DINSER R, ZAUCKE F, KREPEL F, et al. Pseudoachondroplasia is caused through both intra- and extracellular pathogenic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(4): 505–513.
- [9] NEWTON G, WEREMOWICZ S, MORTON C C, et al. Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein[J]. *Genomics*, 1994, 24(3): 435–439.
- [10] POSEY K L, HECHT J T. Novel therapeutic interventions for pseudoachondroplasia[J]. *Bone*, 2017, 102: 60–68.
- [11] POSEY K L, COUSTRY F, VEERISSETTY A C, et al. Antioxidant and anti-inflammatory agents mitigate pathology in a mouse model of pseudoachondroplasia[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(14): 3918–3928.
- [12] PIRÓG K A, JAKA O, KATAKURA Y, et al. A mouse model offers novel insights into the myopathy and tendinopathy often associated with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(1): 52–64.
- [13] POSEY K L, COUSTRY F, VEERISSETTY A C, et al. Chop (Ddit3) is essential for D469del-COMP retention and cell death in chondrocytes in an inducible transgenic mouse model of pseudoachondroplasia[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 727–737.
- [14] MERRITT T M, BICK R, POINDEXTER B J, et al. Unique matrix structure in the rough endoplasmic reticulum cisternae of pseudoachondroplasia chondrocytes[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1): 293–300.
- [15] HECHT J T, MAKITIE O, HAYES E, et al. Chondrocyte cell death and intracellular distribution of COMP and type IX collagen in the pseudoachondroplasia growth plate[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(4): 759–767.
- [16] SCHMITZ M, BECKER A, SCHMITZ A, et al. Disruption of extracellular matrix structure may cause pseudoachondroplasia phenotypes in the absence of impaired cartilage oligomeric matrix protein secretion[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(43): 32587–32595.
- [17] PIRÓG-GARCIA K A, MEADOWS R S, KNOWLES L, et al. Reduced cell proliferation and increased apoptosis are significant pathological mechanisms in a murine model of mild pseudoachondroplasia resulting from a mutation in the C-terminal domain of COMP[J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(17): 2072–2088.
- [18] POSEY K L, COUSTRY F, VEERISSETTY A C, et al. Antisense reduction of mutant COMP reduces growth plate chondrocyte pathology[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(3): 705–714.
- [19] BUDDE B, BLUMBACH K, YLSTALO J, et al. Altered integration of matrilin-3 into cartilage extracellular matrix in the absence of collagen IX[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(23): 10465–10478.
- [20] ROSENBERG K, OLSSON H, MÖRCELIN M, et al. Cartilage oligomeric matrix protein shows high affinity zinc-dependent interaction with triple helical collagen[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(32): 20397–20403.
- [21] ICHIHASHI Y, TAKAGI M, ISHII T, et al. Two novel mutations of COMP in Japanese boys with pseudoachondroplasia[J]. *Hum Genome Var*, 2018, 5: 12.
- [22] BRIGGS M D, BROCK J, RAMSDEN S C, et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(11): 1278–1282.
- [23] KVANSAKUL M, ADAMS J C, HOHENESTER E. Structure of a thrombospondin C-terminal fragment reveals a novel calcium core in the type 3 repeats[J]. *EMBO J*, 2004, 23(6): 1223–1233.
- [24] ANILKUMAR N, ANNIS D S, MOSHER D F, et al. Trimeric assembly of the C-terminal region of thrombospondin-1 or thrombospondin-2 is necessary for cell spreading and fascin spike organization[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 11): 2357–2366.
- [25] UNGER S, HECHT J T. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: New etiologic developments[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106(4): 244–250.
- [26] MCKEAND J, ROTTA J, HECHT J T. Natural history study of pseudoachondroplasia[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 63(2): 406–410.
- [27] EL-LABABIDI N, ZIKÁNOVÁ M, BAXOVÁ A, et al. Age dependent progression of multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia due to heterozygous mutations in COMP gene[J]. *Prague Med Rep*, 2020, 121(3): 153–162.
- [28] POSEY K L, HECHT J T. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(10): 869–877.
- [29] KENNEDY J, JACKSON G C, BARKER F S, et al. Novel and recurrent mutations in the C-terminal domain of COMP cluster in two distinct regions and result in a spectrum of phenotypes within the pseudoachondroplasia—multiple epiphyseal dysplasia disease group[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(6): 593–594.
- [30] KANAZAWA H, TANAKA H, INOUE M, et al. Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia[J]. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(5): 307–310.