

<Verheij 症候群 (*PUF60*と *SCRIB*を含む 8q24.3 欠失症候群) > (案)

○概要

1. 概要

Verheij 症候群 (OMIM 615583) は、*PUF60* および *SCRIB* を含む 8q24.3 欠失または *PUF60* の病的バリエーションによって引き起こされる稀な常染色体顕性遺伝性疾患である。この疾患は、発達の遅れ、特徴的顔貌、先天性心疾患、腎異常、行動面の問題を主な特徴とする。

2. 原因

Verheij 症候群の主な原因は、*PUF60* および *SCRIB* を含む 8q24.3 欠失または *PUF60* の病的バリエーションである。*PUF60* はスプライシング因子をコードし、RNA スプライシングや遺伝子発現調節に関与する。一方、*SCRIB* は細胞の極性維持や組織形成に重要な役割を果たす。これらの遺伝子の欠失や機能喪失は、神経発達や形態形成に影響を及ぼし、疾患の多様な表現型をもたらす。

3. 症状

Verheij 症候群では、発達の遅れが主要な症状として挙げられる。知的障害を伴うことが多く、言語発達や運動発達の遅れも顕著である。先天性心疾患として心室中隔欠損 (VSD) や動脈管開存 (PDA)、腎異常として腎無形成や腎形成異常が見られる。関節弛緩や骨格異常、低身長、小頭症を認めることもある。自閉スペクトラム症・注意欠陥多動性障害 (ADHD) などの神経発達症や行動異常がしばしば観察される。コロボーマや顔面の非対称、薄い上唇、副耳や耳瘻孔などの特徴的顔貌を認めることもある。

4. 治療法

現在、Verheij 症候群に対する根治的治療法は存在しない。理学療法、言語療法、行動療法など、患者のニーズに応じた包括的なケアが推奨される。これらの症状は患者ごとに表現型や重症度が異なるため、個別化された診療や支援が必要である。

5. 予後

適切な診断と早期介入により、患者の生活の質を向上させる可能性がある。疾患の多様性により予後は患者ごとに異なる。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での患者数は不明。

2. 発病の機構

PUF60 および *SCRIB* を含む 8q24.3 欠失または *PUF60* の病的バリエーションが原因。

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみ)。

4. 長期の療養

必要 (生涯にわたり、症例に応じたケアが必要である)。

5. 診断基準

あり (研究班が作成した診断基準あり)。

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 薬剤抵抗性てんかんの場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれ

かが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

Verheij 症候群 (*PUF60* と *SCRIB* を含む 8q24.3 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 発達遅滞または知的発達症
- II. 特徴的顔貌 (突出した鼻、薄い上唇、耳介低位など)
- III. 腎異常または先天性心疾患
- IV. 脊椎分節異常

【小症状】

- I. 行動面の問題
 - II. 神経発達症 (自閉症スペクトラム障害、ADHD など)
1. III. 小頭症
 2. IV. 睡眠障害

B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

心臓超音波検査: 先天性心疾患

腹部超音波検査: 腎尿路系異常

C. 鑑別診断

他の染色体微細構造異常症候群や CHARGE 症候群、Cornelia de Lange 症候群。

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により *PUF60* および *SCRIB* を含む 8q24.3 欠失、または *PUF60* 遺伝子の病的バリエントを認める。

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち大症状の 1, 2 を認め、D の遺伝学的検査を満たしたもの。

Possible: Aのうちいくつかの症状を認めたもの。

< 重症度分類 >

以下の 1) ~ 3) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにな い状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、 発症以前から行っていた仕事や活動 に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行える わけではないが、自分の身の回り のことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動 に制限はあるが、日常生活は自立し ている状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩 行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した 外出などには介助を必要とするが、 通常歩行、食事、身だしなみの維 持、トイレなどには介助を必要としな い状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助5必 要である	通常歩行、食事、身だしなみの維 持、トイレなどには介助を必要とする が、持続的な介護は必要としない状 態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と 見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態 である。
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

●参考文献●

1. Wells C, Spaggiari E, Malan V, Stirnemann JJ, Attie-Bitach T, Ville Y, Vekemans M, Bessieres B, Romana S. First fetal case of the 8q24.3 contiguous genes syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Jan;170A(1):239-42. doi:10.1002/ajmg.a.37411. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26437074.
2. Xu Q, Li CY, Wang Y, Li HP, Wu BB, Jiang YH, Xu X. Role of PUF60 gene in Verheij syndrome: a case report of the first Chinese Han patient with a de novo pathogenic variant and review of the literature. *BMC Med Genomics*. 2018 Oct 23;11(1):92. doi: 10.1186/s12920-018-0421-3. PMID: 30352594; PMCID: PMC6199733.
3. Abdin D, Rump A, Tzschach A, Sarnow K, Schröck E, Hackmann K, Di Donato N. PUF60-SCRIB fusion transcript in a patient with 8q24.3 microdeletion and atypical Verheij syndrome. *Eur J Med Genet*. 2019 Dec;62(12):103587. doi:10.1016/j.ejmg.2018.11.021. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30472487.
4. Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K. Protein elongation variant of PUF60: Milder phenotypic end of the Verheij syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020

- Nov;182(11):2709–2714. doi: 10.1002/ajmg.a.61816. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32851780.
5. Kocaaga A, Yimenicioglu S, Atikel YÖ, Yavuz OÖ. First report of tethered cord syndrome in a patient with Verheij syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2023 Aug;44(4):396–400. doi: 10.1080/13816810.2022.2121968. Epub 2022 Sep 22. PMID:36134573.
 6. Hoogenboom A, Falix FA, van der Laan L, Kerkhof J, Alders M, Sadikovic B, van Haelst MM. Novel PUF60 variant suggesting an interaction between Verheij and Cornelia de Lange syndrome: phenotype description and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2024 Apr;32(4):435–439. doi: 10.1038/s41431-023-01527-1. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273166; PMCID: PMC10999433.
 7. Bach MY, Miron SR, Kurolap A, Feldman HB. PUF60 loss-of-function with normal cognition should be considered in the differential diagnosis of Klippel-Feil syndrome. *Am J Med Genet A.* 2024 Jun;194(6):e63550. doi: 10.1002/ajmg.a.63550. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297485.
 8. Ogawa T, Xue J, Guo L, Inoue-Arai MS, Vendramini-Pittoli S, Zechi-Ceide RM, Candido-Souza RM, Tonello C, Brandão MM, Ozawa TO, Peixoto AP, Ruiz DMCF, Nakashima T, Ikegawa S, Moriyama K, Kokitsu-Nakata NM. Identification of a de novo PUF60 variant associated with craniofacial microsomia. *Am J Med Genet A.* 2024 Sep;194(9):e63631. doi: 10.1002/ajmg.a.63631. Epub 2024 Apr 22. PMID:38647383.