

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.03.007

Joubert 综合征 1 例及其基因突变分析

胡田田 王 瑜[△] 杨 蕾 牛峰海

(济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 **目的** 总结 1 例 Joubert 综合征患儿的临床特征及其致病基因检测, 以提高临床医师对该病的认识, 为早期诊断提供指导。**方法** 收集患儿的临床及影像学资料, 提取患儿及其父母的外周血进行基因检测, 确定基因突变位点, 进行生物信息学分析。**结果** 患儿主要临床表现有呼吸急促、肌张力减低、异常眼球运动、逐渐出现的发育迟缓, 颅脑 MRI 提示磨牙征, 并检测到 TCTN1 的杂合病理性变异: c. 1063dupG (p. Val355fs), 该突变遗传自其母亲。**结论** 具有典型临床表现及特征性的影像学特点, JS 即可临床诊断, 而基因检测提供了该病的分子学基础, 本研究中的 TCTN1 基因 c. 1063dupG (p. Val355fs) 杂合突变是新的突变位点。

关键词 Joubert 综合征; 基因突变; TCTN1; 磨牙征

中图分类号: R729 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)06-181-04

A case of Joubert syndrome and genetic mutation analysis

HU Tiantian, WANG Yu, YANG Lei, NIU Fenghai

(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract; Objective To summarize the clinical features of a child with Joubert syndrome and its associated pathogenic genes which could improve the clinician's understanding of the disease and provide guidance for early diagnosis. **Methods** The clinical and imaging data of the child were collected. The samples of peripheral blood were collected from the child and his parents to detect the genes related to Joubert syndrome. The loci with gene mutations were identified, and a bioinformatic analysis was performed. **Results** The child showed Shortness of breath, hypotonia, abnormal eye movement and progressive developmental retardation. The molar tooth sign was reflected by the magnetic resonance imaging, and the heterozygous variation of TCTN1 was detected as c. 1063dupG (p. Val355fs). The mutations have been proved to be inherited from his mother. **Conclusion** With typical clinical manifestations and characteristic imaging features, JS can be clinically diagnosed, and Gene detection provides the genetic molecular basis for the disease. The c. 1063dupG (p. Val355fs) heterozygous mutation in TCTN1 gene in this study is a new mutant site.

Keywords: Joubert syndrome; Genetic mutation; TCTN1; Molar tooth sign

Joubert 综合征 (Joubert syndrome, JS) 是一种非常罕见的常染色体隐性遗传或 X 连锁遗传的疾病, 由 Joubert 等^[1]在 1969 年首次报道。该病主要临床表现有肌张力减低、异常呼吸运动 (发作性呼吸急促、呼吸暂停)、眼球运动异常 (眼球震颤、斜视等)、共济失调和发育迟缓等, 可伴有视网膜、肾脏、肝脏和骨骼等多脏器损害。主要病理特征是小脑蚓部发育不全或缺如, 在影像学上形成特征性的表现: 磨牙征及蝙蝠翼征、中线裂征、三角征^[2-3]。国外报道的发病率为 1: 100000 ~ 1: 80000, 因本病

为罕见病, 国内目前仅有个案报道, 尚无发病率统计。本文对 1 例 Joubert 综合征患儿的临床资料进行分析, 并对患儿及其父母进行相关基因测序分析, 以提高临床医生对该疾病的临床及基因诊断认识。

1 病例资料

患儿, 男, 汉族, 1 月 12 天, 因“咳嗽 1 天余, 发热 10h”于 2017 年 11 月 10 日入院。

个人史及既往史: 患儿系第 1 胎第 1 产, 母孕期未定期产检, 胎龄 41 周, 经阴娩出, 出生体重

[△][通信作者] 王瑜, Email: wangyujn@sina.com

3. 70kg, Apgar 评分不详, 生后因“生后呻吟、气促伴不哭、反应差、口吐泡沫17min”在当地医院住院治疗。

家族史: 患儿父母均 27 岁, 农民, 非近亲婚配, 身体健康, 否认家族性遗传病史。

体格检查: T 37.2℃, P 150 次/min, R 66 次/min, 体重 4.75kg, 身高 59.5cm, 头围 39.8cm。反应可, 呼吸急促。面色、口周无发绀。前囟平坦, 大小 2cm × 2cm。眼球活动欠灵活, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。三凹征弱阳性。双肺呼吸音粗, 吸气末闻及少许水泡音。心脏听诊及腹部查体无异常。双手、双足均为六指(趾)畸形(图 1a、1b)。四肢肌张力减低。

2 辅助检查

MRI 表现: 双侧大脑半球结构对称, 脑灰白质对比正常, 未见异常信号, 胼胝体变小。小脑上脚增厚、延长, 垂直于脑干, 脑脚池增大, 轴位呈现“磨牙征”(图 1c、图 1e), 小脑蚓部发育不良, 双侧小脑半球间呈“中线裂征”(图 1d), 第四脑室形态不规则, 呈“蝙蝠翼”状(图 1d)。双侧颞部脑外间隙增宽, 中线结构居中。诊断意见: 先天性脑发育

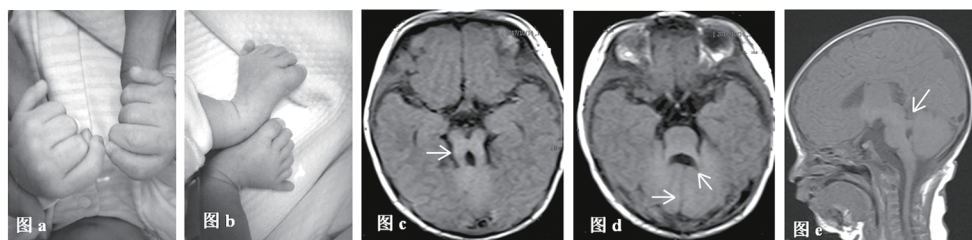
异常, 符合 Joubert 综合征 MRI 表现。

胸片: 双肺纹理增强, 见散在点片状模糊影, 支气管肺炎表现。

心脏彩超: 先天性心脏病, 主动脉缩窄, 卵圆孔未闭。腹部 B 超: 肝胆胰脾双肾未见异常。

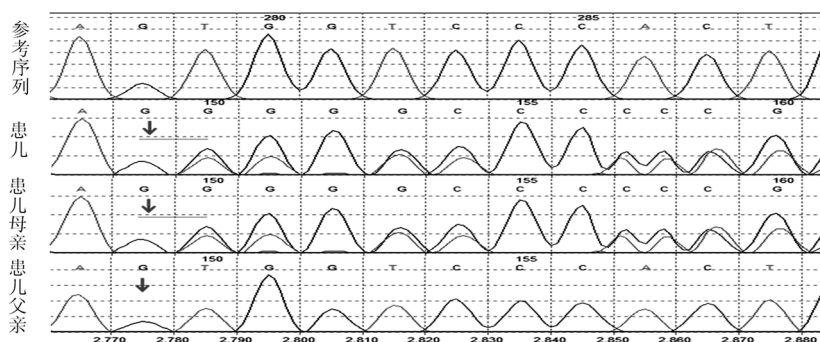
肝肾功、心肌酶、血电解质、优生优育五项、甲状腺功能三项检查均无异常。血串联质谱检测: 所测氨基酸及酰基肉碱无显著异常。尿串联质谱检测: 所测有机酸未见异常。

分子遗传学检测结果显示, 在患儿 TCTN1 基因, 发现一个杂合病理性变异: TCTN1 (12q24 | NM_001082538.2), 外显子号: Exon9, cDNA 水平: c.1063dupG, 蛋白水平: p. (Val355fs), 该变异为移码变异, 预计会使所编码蛋白质自第 355 位氨基酸 Val 开始发生移码, 并使得蛋白质翻译提前终止, 所编码的蛋白质发生截短从而丧失其正常功能。该突变位点为首次报道, ESP6500siv-ALL、dbSNP147 和千人基因组(1000g2015aug-ALL)数据库均未见收录。对患儿父母 TCTN1 (12q24 | NM_001082538.2) 基因的 c.1063 位点进行检测, 患儿母亲检测到该位点的基因变异, 患儿父亲未检测到(见图 2)。



注: 图 a、b 示双手、双足均为六指(趾)畸形; 图 c 示 MRI 轴位示“磨牙征”(箭头); 图 d 示 MRI 轴位示双侧小脑半球间呈“中线裂征”(水平箭头), 第四脑室变形呈“蝙蝠翼征”(斜箭头); 图 e 示 MRI 矢状位示小脑上脚增粗, 垂直于脑干, 骑跨于第四脑室上部(箭头)。

图 1 患儿多指趾畸形及 MRI 表现



注: 箭头示患儿及其母亲在 TCTN1 基因检测到移码突变 c.1063dupG (p. Val355fs); 患儿父亲未检测到该位点基因变异。

图 2 患儿及其父母基因测序结果

3 治疗经过

入院后给予抗感染、雾化、呼吸道管理等对症支持治疗,患儿于 2017 年 11 月 18 日好转出院,出院时患儿无咳喘,体温稳定,肺部听诊无干湿性啰音,但仍有阵发性呼吸急促,无皮肤发绀表现,肌张力减低。嘱患儿家长出院后长期儿童康复科随诊患儿生长发育等情况。

4 随访情况

患儿 5 月龄时于我院心外科行主动脉缩窄矫正术;7 月龄时仍竖颈不稳、不会翻身、不能扶坐,肌张力明显减低且逐渐加重,期间曾因“支气管肺炎”住院治疗 3 次,后因失去联系方式未再随访。

5 讨论

Joubert 综合征主要病理特征是小脑蚓部发育不全或缺如,小脑和脑干核团发育异常,小脑上脚白质束、中央脑桥束、皮质延髓束交叉缺如。由于小脑蚓部发育不全或缺如、第四脑室变形、小脑上脚增宽,在 MRI 形成特征性的表现:中线裂征、蝙蝠翼征、三角征及磨牙征。绝大多数学者认为影像学上的“磨牙征”是诊断该病必须具备的^[4-5],此外,临床表现有:1) 婴儿期肌张力减低及后发展的共济失调;2) 程度不等的发育迟缓或智力障碍;3) 呼吸异常或眼部运动异常,“Joubert 综合征”即可临床诊断,但呼吸异常往往随着年龄的增长而改善,并有可能完全恢复^[4]。除上述表现外,Joubert 综合征常合并其他脏器损害,这类疾病被称为“Joubert 相关疾病(JSRD)”,根据受累脏器不同,Brancati 等^[4]将 Joubert 综合征分为 6 个临床亚型:单纯型 JS、单纯型 JS 伴眼缺陷、单纯型 JS 伴肾脏缺陷、单纯型 JS 伴视网膜缺陷、单纯型 JS 伴肝脏缺陷、单纯型 JS 伴口面指畸形,此外,少数 JS 患者还合并有先天性心脏病、癫痫、巨结肠、内脏转位、脊柱侧弯、颅骨缺陷等。单纯型 JS 只发生在少数患者身上,多数患者往往合并其他脏器的异常^[6],或部分患者在婴儿或幼儿期诊断为单纯型 JS,但随着时间推移而逐渐出现其他脏器病变。因此,一旦对 JS 作出诊断,应进行全面的检查以评估是否有其他脏器的参与。本研究系 1 月余小婴儿,有肌

张力减低、眼球运动障碍、阵发性呼吸急促及逐渐表现出的发育迟缓等临床表现,MRI 呈典型的“磨牙征”表现,符合 Joubert 综合征的临床诊断标准,考虑为单纯型 JS 伴口面指畸形这一亚型。患儿还伴有先天性心脏病,JS 患者中关于心脏异常的报道很少见。

Joubert 综合征的生化及分子学基础尚不完全清楚,一般认为与原始纤毛的结构、功能缺陷有关,因此,被归类于“纤毛病”,目前有 30 余个致病基因被发现^[7],本研究中检测到的 TCTN1 基因是已证实的 JS 致病基因。此病基因型与临床表型间的联系尚不完全清楚,每一个亚型对应不同的基因型,而一个基因突变可导致不同的亚型。据报道,AHI1 基因突变常导致有视网膜缺损的 JSRD,约占该亚型的 20% 左右^[8-9];在合并肾脏缺陷这一表型中最常见的致病基因是 NPHP1 和 RP-GRIP1L^[10-13];TMEM67 基因常与肝脏受累有关^[14-15];CC2D2A 多与单纯型 JS 相关^[16]。关于基因 TCTN1,目前没有发现与其对应的临床表型,但也有研究显示,TCTN1 突变所致的 JS 患者中,均没有发现视网膜及肾脏病变^[17]。本研究中患儿除有典型 JS 表现外,同时合并有多指畸形、心脏发育畸形,这种临床表型在 TCTN1 基因所致的 JS 患者中鲜有报道。

Joubert 综合征的临床症状从轻到重不等,如精神障碍从轻度到重度不等,视力可从正常到失明,有的可存活至老,有的在新生儿期即死亡,预后不一,但大部分患儿在新生儿期即因呼吸系统并发症而死亡。目前尚无特异性的治疗方法,但也有研究显示康复训练、中医针灸治疗有助于改善患儿临床症状^[18]。遗传咨询是该病管理的重要组成部分,一旦对新生儿做出诊断,应尽可能地明确其致病基因,再次妊娠时,早期即可行胎儿 DNA 检测进行产前诊断,对于未能明确致病基因者,可进行胎儿超声及 MRI 检测^[19],尽可能早的在胎儿期做出诊断,减少 JS 患儿的出生。

参考文献:

- [1] Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis: A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retarda-

- tion[J]. *Neurology*, 1969, 19(9):813-825.
- [2] Karakas E, Cullu N, Karakas O, et al. Joubert syndrome: the clinical and radiological findings[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(1):91-94.
 - [3] 徐志勇, 范程, 张飘尘, 等. Joubert 综合征的 MRI 表现[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(5):837-840. DOI: 10.13437/j.cnki.2015.05.046.
 - [4] Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5:20. DOI:10.1186/1750-1172-5-20.
 - [5] Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009, 151C(4):326-340. DOI:10.1002/ajmg.c.30229.
 - [6] Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(8):514-522. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103087.
 - [7] Vilboux T, Doherty DA, Glass IA, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center[J]. *Genet Med*, 2017, 19(8):875-882. DOI:10.1038/gim.2016.204.
 - [8] Valente EM, Brancati F, Silhavy JL, et al. AHI1 gene mutations cause specific forms of Joubert syndrome-related disorders[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(3):527-534. DOI:10.1002/ana.20749.
 - [9] Parisi MA, Doherty D, Eckert ML, et al. AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(4):334-339. DOI:10.1136/jmg.2005.036608.
 - [10] Delous M, Baala L, Salomon R, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(7):875-881. DOI: 10.1038/ng2039.
 - [11] Arts HH, Doherty D, van Beersum SE, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(7):882-888. DOI: 10.1038/ng2069.
 - [12] Brancati F, Travaglini L, Zablocka D, et al. RPGRIP1L mutations are mainly associated with the cerebello-renal phenotype of Joubert syndrome-related disorders[J]. *Clin Genet*, 2008, 74(2):164-170. DOI:10.1111/j.1399-0004.2008.01047.x.
 - [13] Wolf MT, Saunier S, O'Toole JF, et al. Mutational analysis of the RPGRIP1L gene in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(12):1520-1526. DOI:10.1038/sj.ki.5002630.
 - [14] Iannicelli M, Brancati F, Mougou-Zerelli S, et al. Novel TMEM67 mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(5):E1319-1331. DOI:10.1002/humu.21239.
 - [15] Doherty D, Parisi MA, Finn LS, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis)[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(1):8-21. DOI:10.1136/jmg.2009.067249.
 - [16] 苏艳华, 谢建生, 尉姗姗, 等. CC2D2A 基因变异所致 Joubert 综合征一家系的临床及分子遗传学分析, *中华儿科杂志*, 2015, 53(6):431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.007.
 - [17] Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, et al. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8):776-784. DOI:10.1038/ng.891.
 - [18] 施炳培, 李惠, 卜怀娣, 等. 穴位注射治疗小儿脑性瘫痪精细运动功能障碍 57 例疗效观察[J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 13(2):105-106. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2012.07.030.
 - [19] Saleem SN, Zaki MS. Role of MR imaging in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(3):424-429. DOI:10.3174/ajnr.A1867.

(收稿日期 2019-03-22)

(本文编辑:甘慧敏)