

DYRK1A 基因无义变异致常染色体显性智力障碍7型1例

韩总明¹, 李明磊², 刘福惠¹, 吕祖芳^{2*} (¹山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261000; ²潍坊市人民医院小儿内一科; *通讯作者, E-mail: lzf7900@163.com)

关键词: 常染色体显性智力发育障碍7型; DYRK1A基因; 癫痫; 基因变异; 全外显子组测序; Sanger测序

中图分类号: R749.93 文献标识码: B 文章编号: 1007-6611(2026)03-0353-04 DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.015

常染色体显性智力发育障碍7型(autosomal dominant intellectual disability 7, MRD7), 又称DYRK1A相关智力障碍综合征(OMIM: 614104), 是一种由DYRK1A基因新生变异或结构重排所致的罕见神经发育障碍性疾病^[1]。其主要特征包括智力障碍(语言发育迟缓尤为突出)、自闭症谱系障碍(可伴焦虑和/或刻板行为)、小头畸形及癫痫发作谱系异常(包括婴儿期热性惊厥及后续癫痫发作)。部分患者还可伴有面部特征异常、喂养困难及胃肠道问题等^[1-3], 但其临床表现具有一定的异质性, 早期识别难度增加。

本研究报道1例携带DYRK1A基因变异患儿的临床资料, 结合相关文献分析其临床及遗传学特点, 以提高临床医师对MRD7的认识和重视, 为早期诊断、治疗决策与遗传咨询提供参考。

1 病例资料

1.1 临床资料

患儿, 男, 2岁10月, 因“发作性意识丧失3 d”于2024年12月入院。患儿11月龄起反复发热相关抽搐发作10余次, 体温37.5~39℃时诱发, 表现为意识丧失、双眼凝视、牙关紧闭、四肢抖动, 每次持续时间数分钟到十余分钟不等, 可自行缓解, 缓解后如常, 未系统诊治。入院前3 d患儿无明显诱因出现发作性意识丧失, 表现为愣神、跌倒, 每次持续3~5 s自行缓解, 共3次, 无肢体抽动及活动障碍, 无发热及感染表现。患儿系第2胎第2产, 足月妊娠, 因“羊水不足”行剖宫产娩出, 生后无缺氧窒息史, 母乳喂养。发育史提示全面发育落后: 3月抬头、4月翻身、8月独坐、1岁7月独走; 1岁可呼“爸爸/妈妈”, 目前言语不清、不能成短句。患儿父母体健, 非近亲婚配, 其父外祖母有癫痫病史, 具体发作类型不

详, 余家族成员未见类似病史。

体格检查: 神志清, 精神反应可, 头围46.5 cm (<P3, 即低于同年龄同性别儿童第3百分位), 身高104 cm (>P97), 体质量18 kg (>P97) (均基于WHO儿童生长标准), 营养中等, 未见典型面容特征。心肺腹查体未见异常, 脊柱四肢形态正常, 神经系统查体未见明显阳性体征。精细及大运动发育落后于同龄儿, 智力及语言发育迟缓, 因患儿依从性原因未行系统量表评估。

辅助检查: 血常规、生化、脑脊液等实验室检查未见明显异常。遗传代谢病筛查: 血串联质谱检测氨基酸及酰基肉碱谱未见异常; 尿有机酸综合分析未见异常。3.0T颅脑MRI未见明显结构异常。视频脑电图提示背景节律慢化; 醒睡各期可见广泛性棘慢波、多棘慢波发放, 睡眠期更为明显, 放电以双侧额区优势为著; 醒睡各期双侧枕区棘波、棘慢波发放; 闪光刺激未诱发异常放电; 监测到数次全面性失神发作, 表现为双眼凝视、动作停止或减慢, 部分无明显临床症状; 发作期同步脑电图示广泛性约3 Hz棘慢波节律性发放(6~13 s) (见图1)。

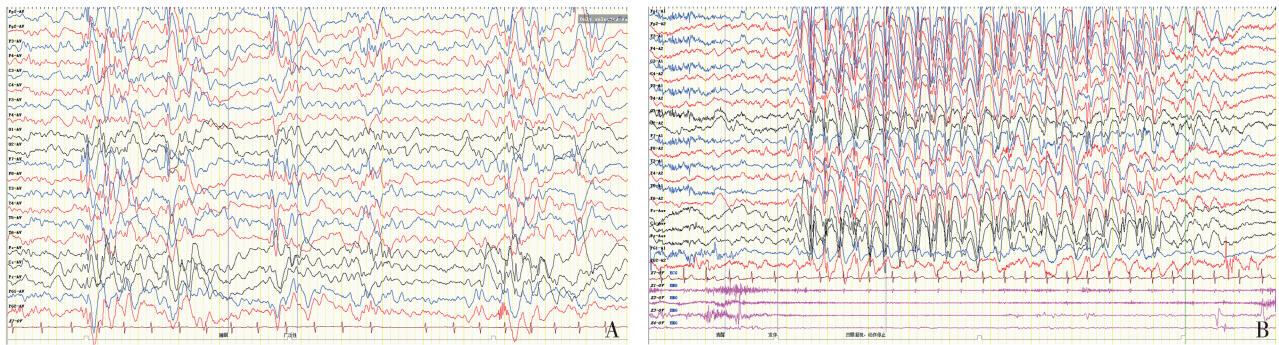
结合患儿临床表现及视频脑电图结果, 明确癫痫诊断后给予丙戊酸钠口服治疗, 按20 mg/(kg·d)起始, 分2次服用, 后根据发作控制情况逐渐加量至22.2 mg/(kg·d)维持治疗。服药后患儿失神发作频次较前明显减少, 随访6月未再出现抽搐发作。随访期间完善血常规、血生化及丙戊酸血药浓度监测, 结果提示相关指标均在正常范围内。患儿依从性良好, 未出现明显不良反应。

本研究已征得患儿家属知情同意, 并通过潍坊市人民医院医学伦理委员会审批(批件号: KYLL20260109-4)。

1.2 遗传学检测

作者简介: 韩总明, 女, 1999-09生, 硕士, E-mail: hanzm0908@163.com

收稿日期: 2026-01-25



注:A.发作间期脑电图,示广泛性棘慢波/多棘慢波发放;B.发作期脑电图,示约3 Hz棘慢波节律性发放(持续6~13 s),同期临床表现为凝视、动作停止或减慢。

图1 患儿视频脑电图结果

取患儿及其父母外周血各2 mL送检至北京全谱医学检验实验室,对受检者基因组DNA进行全外显子组捕获和高通量测序。结果显示患儿 *DYRK1A* (NM_001347721.2) 基因在 chr21: 38852961 处存在 c.322C>T (p.Arg108Ter) 的杂合无义变异,使其编码的蛋白质第108位氨基酸由精氨酸变为终止密码子,可导致蛋白翻译提前终止,基因功能丧失,属于功能缺失型 (loss-of-function, LoF) 变异,符合超强致病证据1 (PVS1)。其父母 Sanger 测序验证均未检出变异 (见图2),提示该变异为新发变异,符合支持性致病证据2 (PS2_Supporting)。该变异已被 dbSNP、Clinvar 数据库收录,但在 gnomAD、千人基因组等人群数据库中未检出,提示其在人群中极为罕见,符合支持性致病证据2 (PM2_Supporting)。结合以上证据,根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 遗传变异分类指南,该变异评定为致病性变异 (PVS1+PS2_Supporting+PM2_Supporting)。

2 讨论

MRD7 为罕见的神经发育障碍性疾病,发病率低于百万分之一,多由 *DYRK1A* 基因功能缺失相关变异有关。*DYRK1A* 基因编码双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A,该蛋白在胎儿和成人组织中普遍表达,且在大脑中高表达^[4-6]。*DYRK1A* 位于21号染色体21q22.13区域,为剂量依赖性基因,其过度表达在唐氏综合征中起着关键作用^[7,8],而其单倍体不足则会导致 *DYRK1A* 综合征^[1]。既往研究表明, *DYRK1A* 在神经发生、神经退行性变、神经元增殖和分化、神经突生成及突触功能维持中发挥关键作用^[9-11]。

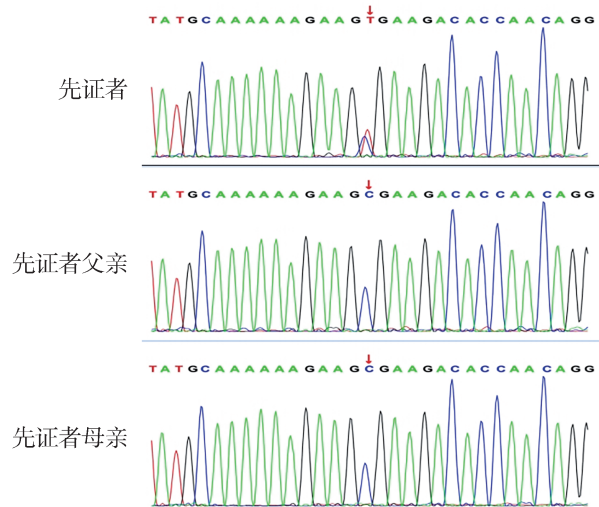


图2 患儿及其父母 *DYRK1A* 基因检测结果

遗传学检测提示本例患儿 *DYRK1A* 基因存在 c.322C>T (p.Arg108Ter) 的杂合无义变异。该变异位于激酶结构域上游,预测可触发无义介导的 mRNA 降解 (NMD),导致 *DYRK1A* 有效蛋白表达减少,从而引起单倍体不足,符合 MRD7 公认的致病机制。*DYRK1A* 的激酶结构域是其核心功能区域,决定其对下游底物的磷酸化调控能力,进而影响神经元增殖、迁移与突触可塑性等关键神经发育过程^[12,13]。基于上述功能重要性,发生于该区域上游并导致功能缺失的无义变异具有明确的生物学致病合理性。依据 ACMG 遗传变异分类指南,该变异被评定为致病性变异,结合患儿临床表型,可作为 MRD7 的分子诊断依据。

MRD7 的总体患病率极低,既往研究提示 MRD7 约占智力障碍和/或自闭症患者的 0.1%~0.5%^[1,14]。2008 年 Møller 等^[15]报道了 2 例互不相关

的患者,其DYRK1A基因截断导致小头畸形、重度智力障碍、发育迟缓、喂养困难和儿童期热性惊厥。2012年Courcet等^[14]进一步系统性证实DYRK1A功能缺失变异可导致综合征型智力障碍并合并癫痫,为MRD7的分子诊断奠定基础。本例患儿临床表现为小头畸形、智力障碍、全面发育迟缓并合并癫痫发作,符合MRD7的核心表型谱^[1,2,14]。除神经系统表现外,MRD7患者还可合并眼部异常、心脏缺陷、肌肉骨骼异常、胃肠道及泌尿生殖系统异常等其他系统受累表现^[1,16,17]。该患儿目前没有表现出相关问题,仍需进一步随访观察。

癫痫是MRD7的重要伴随表型之一,本例以婴儿期热性相关抽搐起病,后演变为短暂意识丧失并经视频脑电图捕捉全面性失神发作,呈现出MRD7癫痫表型谱中较具代表性的年龄相关演变过程。既往研究提示,MRD7相关癫痫发作类型及脑电图表现具有一定异质性,可表现为热性惊厥、全面性或局灶性发作及失神发作等,脑电图亦可呈广泛或多灶性癫痫样放电^[1,2]。近年来的队列研究进一步证实,DYRK1A单倍体不足相关综合征中癫痫并不少见,且发作谱广泛、脑电图异常形式多样,提示其癫痫表型具有动态性并可能随年龄阶段发生改变^[18]。因此,临床管理中应重视长程视频脑电图监测及动态随访评估,结合发作分型与脑电图特征进行抗癫痫药物的个体化选择,以尽可能降低反复发作对神经发育的不利影响。本例患儿口服丙戊酸钠治疗后失神发作频次明显减少,随访期间未再出现抽搐发作,提示广谱抗癫痫药物在本例中疗效较好,但仍需进一步长期随访其发作控制及认知语言发育结局。

值得进一步讨论的是,既往MRD7研究中常描述喂养困难、生长受限及宫内生长迟缓等表现^[1-3];而本例患儿身高及体质量均高于同龄儿第97百分位,提示MRD7在生长指标方面可能存在一定程度的个体差异。该差异可能与年龄阶段、遗传背景差异、营养环境因素及癫痫控制情况等有关,亦不排除部分MRD7患者存在非典型生长表型。既往文献亦提示MRD7患者多具有可识别的面容特征,如耳廓突出、眼窝较深、轻度上斜睑裂、鼻短伴宽鼻尖及下颌后缩等^[1,2],而本例患儿体检未见明显特征性面容,进一步体现了该综合征的表型异质性。此外,既往研究提示部分MRD7患者在MRI检查中可见皮质萎缩、脑发育异常或其他结构改变^[14]。本例

患儿颅脑MRI未见明显结构异常,提示MRD7颅脑影像学表现亦存在个体差异。临床工作中不应因生长指标、面容特征或影像学表现正常而降低警惕造成漏诊、误诊。对存在小头畸形、发育迟缓并合并癫痫发作的患儿,应尽早行遗传学检测以明确病因,并据此制定长期随访与干预方案。

MRD7患者大多为散发病例,多由新生致病变异引起^[19]。父母外周血检测阴性提示同胞再发风险通常较低,但并非为零。即使外周血未检出同位点变异,仍不能完全排除亲代生殖细胞嵌合的可能,预估同胞的复发风险约为1%^[1]。复发风险取决于亲代嵌合突变是否存在于父系或母系生殖细胞系统中,以及突变生殖细胞的携带比例^[20]。近年来高深度测序等策略已被用于提高亲代嵌合检出率,并为后续妊娠的遗传风险评估及植入前遗传学检测提供依据^[21]。因而,在明确本例患儿为DYRK1A新生致病变异的同时,仍需在遗传咨询中告知家系潜在生殖系嵌合可能及后续妊娠的再发风险,若家族有再生育意愿,应建议必要时行产前诊断或胚胎植入前遗传学检测。

迄今为止,MRD7尚无有效的治疗策略,接受康复和抗惊厥治疗只能缓解MRD7患者的症状,而依从性差仍然是一个障碍。本例患儿癫痫经丙戊酸钠治疗后发作明显减少,提示早期识别与规范治疗对改善临床症状具有积极意义。

3 结论

MRD7是一类罕见的神经发育障碍,临床以语言发育迟缓为突出的智力障碍、小头畸形及癫痫发作为主要特征。本研究通过全外显子测序检测出一处DYRK1A基因杂合无义变异c.322C>T(p.Arg108Ter),进一步丰富了DYRK1A相关MRD7的临床及遗传谱系,为发育迟缓合并癫痫患儿的病因诊断及遗传咨询提供了参考依据。对于存在小头畸形、全面发育迟缓并合并癫痫发作的患儿,即便颅脑MRI、生长发育或面容未见明显异常,仍需提高警惕。应尽早进行遗传学检测以明确病因,并实施个体化、长期的多学科管理。对于有再生育意愿的家庭,无论是否为新发变异,都建议其进行专业的遗传咨询及产前检测。

参考文献:

- [1] van Bon BWM, Coe BP, de Vries BBA, et al. DYRK1A syndrome [M]//Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al, eds. Gene-

- Reviews®. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 2015.
- [2] Ji J, Lee H, Argiropoulos B, *et al.* DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015,23(11):1473-1481.
- [3] Lanvin PL, Goronflot T, Isidor B, *et al.* Growth charts in DYRK1A syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2024, 194 (1) : 9-16.
- [4] Song WJ, Sternberg LR, Kasten-Sportès C, *et al.* Isolation of human and murine homologues of the *Drosophila* minibrain gene: human homologue maps to 21q22.2 in the Down syndrome "critical region"[J]. *Genomics*, 1996,38(3):331-339.
- [5] Galceran J, de Graaf K, Tejedor FJ, *et al.* The MNB/DYRK1A protein kinase: genetic and biochemical properties [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2003, (67):139-148.
- [6] Martínez de Lagran M, Benavides-Piccione R, Ballesteros-Yañez I, *et al.* Dyrk1A influences neuronal morphogenesis through regulation of cytoskeletal dynamics in mammalian cortical neurons[J]. *Cereb Cortex*, 2012,22(12):2867-2877.
- [7] Guimerá J, Casas C, Pucharcòs C, *et al.* A human homologue of *Drosophila* minibrain (MNB) is expressed in the neuronal regions affected in Down syndrome and maps to the critical region [J]. *Hum Mol Genet*, 1996,5(9):1305-1310.
- [8] Duchon A, Hérault Y. DYRK1A, a dosage-sensitive gene involved in neurodevelopmental disorders, is a target for drug development in down syndrome [J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10:104.
- [9] Park J, Chung KC. New Perspectives of Dyrk1A role in neurogenesis and neuropathologic features of Down syndrome [J]. *Exp Neurobiol*, 2013,22(4):244-248.
- [10] Dang T, Duan WY, Yu B, *et al.* Autism-associated Dyrk1a truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with postnatal cortical development [J]. *Mol Psychiatry*, 2018,23(3):747-758.
- [11] Kay LJ, Smulders-Srinivasan TK, Soundararajan M. Understanding the multifaceted role of human down syndrome kinase DYRK1A [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2016, 105: 127-171.
- [12] Fotaki V, Dierssen M, Alcántara S, *et al.* Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes developmental delay and abnormal brain morphology in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (18):6636-6647.
- [13] Soundararajan M, Roos AK, Savitsky P, *et al.* Structures of Down syndrome kinases, DYRKs, reveal mechanisms of kinase activation and substrate recognition[J]. *Structure*, 2013,21(6): 986-996.
- [14] Courcet JB, Faivre L, Malzac P, *et al.* The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy[J]. *J Med Genet*, 2012,49(12):731-736.
- [15] Møller RS, Kübart S, Hoeltzenbein M, *et al.* Truncation of the Down syndrome candidate gene DYRK1A in two unrelated patients with microcephaly [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82 (5) : 1165-1170.
- [16] Blackburn ATM, Bekheirnia N, Uma VC, *et al.* DYRK1A-related intellectual disability: a syndrome associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract [J]. *Genet Med*, 2019,21(12):2755-2764.
- [17] Lin S, Hay E, Thompson DA, *et al.* DYRK1A syndrome presenting with a familial exudative vitreoretinopathy (FEVR)-like retinovascular phenotype [J]. *Ophthalmic Genet*, 2025,46(4): 389-393.
- [18] Fenster R, Ziegler A, Kentros C, *et al.* Characterization of phenotypic range in DYRK1A haploinsufficiency syndrome using standardized behavioral measures [J]. *Am J Med Genet A*, 2022,188(7):1954-1963.
- [19] Hamdan FF, Srour M, Capo-Chichi JM, *et al.* De novo mutations in moderate or severe intellectual disability [J]. *PLoS Genet*, 2014,10(10):e1004772.
- [20] Campbell IM, Stewart JR, James RA, *et al.* Parent of origin, mosaicism, and recurrence risk: probabilistic modeling explains the broken symmetry of transmission genetics [J]. *Am J Hum Genet*, 2014,95(4):345-359.
- [21] Xu N, Shi W, Cao X, *et al.* Parental mosaicism detection and preimplantation genetic testing in families with multiple transmissions of de novo mutations [J]. *J Med Genet*, 2023,60(9): 910-917.

(责任编辑:阮爱萍)