

TCTN3 基因变异致 Joubert 综合征 1 例报告及基因分析

宋凡旭, 李晓捷, 庞伟, 李雪梅, 赵宏博, 张丽华

基金项目: 2022 年度黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2022H092); 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-311); 佳木斯大学人才类(自然类)青年创新人才培养计划项目(JMSUQP2020022)

作者单位: 154002 黑龙江 佳木斯, 佳木斯大学康复医学院, 佳木斯大学附属第三医院脑瘫康复科, 黑龙江省儿童神经康复重点实验室

作者简介: 宋凡旭(1986—), 男, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 小儿脑损伤发病机制

通信作者: 宋凡旭, E-mail: songfanxu98@163.com

【摘要】 目的 探讨 Joubert 综合征的临床表现及基因分析。方法 对就诊于佳木斯大学附属第三医院的 1 例 TCTN3 基因变异所致的 Joubert 综合征患儿的临床资料及基因结果进行分析。结果 患儿 5 个月 13 d, 母孕期行彩超产检及腹部胎儿 MRI 提示胎儿小脑蚓部及脑干发育异常。患儿就诊时主要临床表现为可见发作性呼吸急促、肌张力低下、发育迟缓; 头颅磁共振提示“磨牙征”“蝙蝠翼”状第四脑室; 全外显子测序显示 TCTN3 基因存在杂合变异 c. 776dupT, c. 737-2A>T, 分别来自父母, 明确诊断为 Joubert 综合征 18 型。TCTN3 基因变异引起的 Joubert 综合征为国内首次报道, 其中 c. 737-2A>T 位点变异国内外均未见报道。该患儿经 3 个月的康复治疗后, 气促发作频率减少, 追视追听明显改善, 运动能力、社会适应性等显著提高。结论 发现国内未见报道的 Joubert 综合征患者 TCTN3 基因变异。Joubert 综合征患者应积极进行康复治疗, 并定期评估眼、肾、肝等脏器的功能, 以及长期综合康复治疗和追踪观察。

【关键词】 Joubert 综合征; TCTN3; 磨牙征; 小脑和脑干发育缺陷

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.02.009

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)02-0140-05

Joubert syndrome caused by TCTN3 gene mutation: a case report and gene analysis SONG Fanxu, LI Xiaojie, PANG Wei, LI Xuemei, ZHAO Hongbo, ZHANG Lihua. College of Rehabilitation Medicine, Jiamusi University; The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical manifestations and gene analysis of Joubert syndrome. **Methods** The clinical data and gene results of a child with Joubert syndrome caused by TCTN3 gene mutation were analyzed in the Third Affiliated Hospital of Jiamusi University. **Results** The patient was 5 months and 13 days old. The Color Doppler ultrasound and abdominal fetal MRI during pregnancy showed that fetal cerebellar vermis and brain stem were abnormal. The main clinical manifestations of the child on visiting the hospital were paroxysmal tachypnea, hypotonia and delayed development. Magnetic resonance imaging of the skull showed "molar sign" and "bat wing"-shaped fourth ventricle. The whole exon sequencing showed that there was heterozygous variation c. 776dupT, c. 737-2A>T of TCTN3 gene, respectively from parents, and it was definitely diagnosed as Joubert syndrome type 18. Joubert syndrome caused by TCTN3 gene mutation was first reported in China, among which c. 737-2A>T mutation had not been reported at home or abroad. After 3 months of rehabilitation treatment, the frequency of shortness of breath decreased, the follow-up of sight and hearing improved significantly, and the motor ability and social adaptability improved significantly. **Conclusion** TCTN3 gene mutation is found in patients with Joubert syndrome that has not been reported in China. The patients with Joubert syndrome should take active rehabilitation treatment, the functions of the eyes, kidneys, liver and other organs should be evaluated regularly, and the patients should take long-term comprehensive rehabilitation treatment and follow-up observation.

【Keywords】 Joubert syndrome; TCTN3; Molar sign; Cerebellar and brainstem developmental defect

Joubert 综合征是一种罕见的遗传性纤毛发育和功能障碍类疾病,发病率低且在不同人群和种族中存在一定差异,全球发病率约为 1/80 000 ~ 1/100 000^[1]。Joubert 综合征的头颅影像学可见典型的“磨牙征”;临床表现多样,可有婴儿期的阵发性呼吸急促和(或)呼吸暂停、发育迟缓、肌张力减低、眼球运动障碍及人体各系统的并发症。目前国内对 Joubert 综合征的病例已报道 100 余例^[2],现报告 1 例国内未见报道的 *TCTN3* 基因变异所致的 Joubert 综合征,分析该病例的临床资料、基因变异特征及康复治疗情况,以期提高 Joubert 综合征的临床诊疗水平及康复治疗效果。本研究经佳木斯大学附属第三医院生物与医学伦理委员会审核通过(jmsukf-2021030)。

1 临床资料

1.1 一般资料

男孩,5 个月 13 d,父亲为黑龙江省人,母亲为陕西省人,因“5 个月不会翻身,对外界反应差”就诊于佳木斯大学附属第三医院并收入院治疗。患儿系 G2P1,自然受孕 40⁺5 周,羊水破 24 h 后因第二产程长由顺产转为剖宫产,羊水、胎盘、脐带无异常,出生体质量 2.9 kg,分娩时头部有血肿,生后不会哭,拍打后哭声微弱。生后入新生儿重症监护病房治疗,诊断为“新生儿脑病、新生儿肺炎”。母孕期无明显异常,彩超产检提示胎儿小脑下蚓部部分缺失、小脑

延髓池增宽、第四脑室增大;遂行腹部胎儿 MRI,提示胎儿小脑蚓部及脑干发育异常,Joubert 综合征可能性大(图 1)。患儿 4 个月时就诊于上海儿童医学中心,诊断为 Joubert 综合征。否认惊厥、癫痫病史,否认传染病史、过敏史、外伤史、手术史。父母体健,非近亲结婚,否认家族成员有类似疾病患者,否认有害物理、化学等特殊因素接触史。体格检查:患儿生命体征平稳,神志清醒,营养良好,表情淡漠,查体合作,可见发作性呼吸急促,追视追听差(左侧好于右侧),整体反应差。颅圆,囟门 1.8 cm × 1.8 cm,头围 46 cm,双眼可见水平眼震,面部异常,面色白皙,前额突出,鼻梁扁平,无牙,好吐舌,舌好抵上颚,好摇头。神经及运动姿势检查:生理反射存在,非对称性紧张性颈反射(-),围巾征(+),跟耳试验(+),手足握持反射(+),颈躯干直立反射(+),侧弯反射(+),跨步反射(+),降落伞反射(-),坐位平衡反应(-)。仰卧位:姿势对称,四肢灵活性差,双下肢动作较上肢动作较多,双手拇指内收,腕关节尺侧偏,双侧掌纹深,双手不主动抓物,手入口不能,拉起时头跟随差,不会翻身,俯卧位抬头 45°~90°,抬离床面片刻,肘支撑片刻,肩胛带内收。坐位:全前倾坐位。立位:扶持立位不能支撑体重。肌张力:内收肌角双侧均 40°,胸窝角双侧均 130°,足背屈角双侧均 30°。双上肢静息时呈 W 状。肢体较软,徒手肌力检查 3 级。

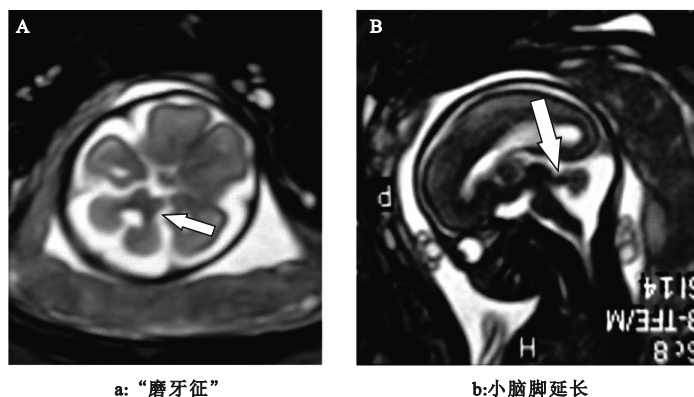


图 1 腹部胎儿 MRI

1.2 辅助检查

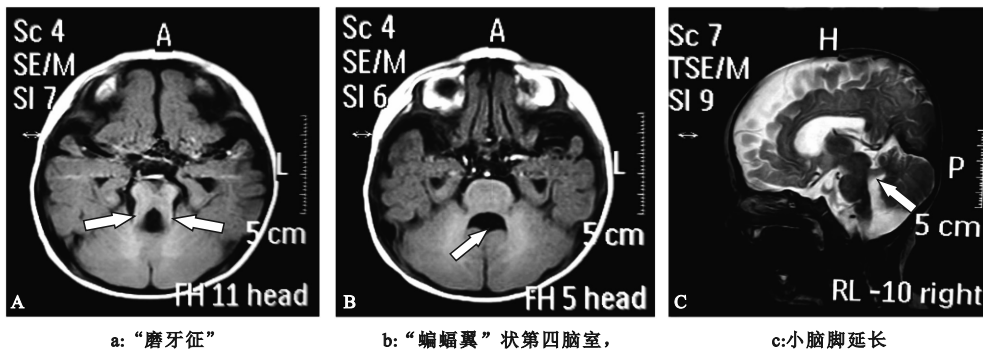
Gesell 发育诊断量表:适应性发育年龄 1.87 个月、发育商 34;大运动发育年龄 2.10 个月、发育商 38;精细运动发育年龄 2.33 个月、发育商 42;语言发育年龄 3.27 个月、发育商 59;个人-社交发育年龄 2.80 个月、发育商 51。婴儿-初中生社会生活能力 9 分。Peabody 粗大运动评定总分 11,百分位 <1。Peabody 精细运动功能评定总分 8 分,百分位 <1。

血常规、生化提示患儿缺铁性贫血,尿便常规未见异常,患儿拒绝眼底检查和肾、肝彩超检查。视频脑电图未见异常。头颅 MRI 结果:各序列扫描见两侧侧脑室稍扩张;小脑分叶异常伴前蚓部缺如,脑干后部呈磨牙征,蝶鞍小。脑沟、脑池略增深,枕大池增大(图 2)。

患儿 4 个月时于上海市儿童医学中心行全外显子组基因测序提示:*TCTN3* 基因的 c.737-2A>T 位

点杂合变异,来自母亲;c.776dupT 位点杂合变异,来自父亲。在 gnomAD、千人数据库均未检索到这 2 个变异,检索提示变异在多个物种中保守,均为人群中极低频率的变异,前者可能影响 mRNA 的编辑

加工或表达,后者可能使氨基酸翻译提前终止或影响 mRNA 的表达。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南变异分类标准^[3],这两个变异均归类为“致病性 pathogenic”变异。



a: “磨牙征”

b: “蝙蝠翼”状第四脑室,小脑蚓部发育不良

c:小脑脚延长

图 2 患儿头颅 MRI

1.3 治疗

该患儿经过 3 个月的综合康复治疗,包括运动疗法、作业疗法、言语训练、认知理解训练、呼吸训练、多感官刺激、经颅重复磁刺激等,临床神经系统检查及各量表评定结果较治疗前有明显进步,患儿气促发作次数减少,追视追听明显改善,仰卧位手可入口,拉起时头与背部 135°,翻身可、呈整体模式,俯卧位抬头 45°~90°持续约 1 min,肘支撑 2~3 min,扶持立位可短暂支撑身体。双侧内收肌角均 40°,双侧腓窝角均 125°,双侧足背屈角均 20°,肌力 MMT 3⁺级。Gesell 发育诊断量表:适应性发育年龄 3.03 个月、发育商 35;大运动发育年龄 2.57 个月、发育商 29;精细运动发育年龄 3.03 个月、发育商 35;语言发育年龄 3.97 个月、发育商 47;个人-社交发育年龄 3.97 个月、发育商 46。婴儿-初中生社会生活能力 9 分。Peabody 粗大运动评定总分 13 分,百分位<1。Peabody 精细运动功能评定总分 9 分,百分位为 1。

2 讨论

Joubert 综合征于 1969 年由 Joubert 等^[4]首次报道,1997 年由 Maria 等^[5]首次提出。Joubert 综合征是纤毛类疾病的典型代表^[6],特征是小脑和脑干发育缺陷,典型影像学改变为头颅“磨牙征”。该病可伴有其他系统的症状,如视网膜疾病,囊性肾病(包括肾病),先天性肝纤维化和骨骼系统特征(如多指和小胸廓)等^[7-8]。鉴于 Joubert 综合征的广泛临床异质性,目前根据患者并发的临床症状,可将其分为单纯 Joubert 综合征、Joubert 综合征伴视网膜病变、Joubert 综合征伴肾脏病变、Joubert 综合征伴眼肾病、Joubert 综合征伴肝脏病变、Joubert 综合征

伴口-面-指畸形、Joubert 综合征伴胼胝体异常、Joubert 综合征伴琼恩室息性胸营养不良 8 种临床亚型^[1]。本文病例可见发作性呼吸急促及水平眼震,根据临床症状为单纯 Joubert 综合征。

Joubert 综合征是纤毛类疾病的代表之一,主要为常染色体隐性遗传,目前仅发现 OFD1 所致 Joubert 综合征中表现为 X-连锁隐性遗传^[9]。其现行的诊断标准为:小脑蚓部发育不良、肌张力减退伴共济失调、发育迟缓或智力残疾^[10]。作为较为罕见的遗传疾病,其诊断也需要遗传学证实^[11]。根据 Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)数据库搜索,目前已发现 37 个确定的 Joubert 综合征致病基因,本文报道的病例经全外显子组基因测序的致病基因为 TCTN3,国外仅有 1 例文献报道该基因变异可引起 Joubert 综合征 18 型^[12]。本文病例的变异位点 c.737-2A>T 与 c.776dupT(p. Lys260Glnfs * 5)均为杂合变异,且变异位点 c.737-2A>T 致 Joubert 综合征的文献目前在国内外均未见相关报道。

TCTN 为构造家族蛋白,是存在于纤毛过渡带中的一组蛋白质^[13-14],相关研究表明 TCTN 蛋白的作用是纤毛的发育和纤毛发生的必需条件^[15-16]。TCTN 家族包括 TCTN1、TCTN2 和 TCTN3,其中 TCTN3 是位于初生纤毛过渡区的单通道膜蛋白,是纤毛类疾病相关蛋白复合物的的重要组成部分^[17]。虽然 TCTN 家族的 3 种蛋白质具有很高的同源性^[12],但 TCTN3 在 Shh 信号路径和发展中的作用不同于 TCTN1 和 TCTN2。研究表明,TCTN3 的变异可导致神经元细胞核明显减少、抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 明显减少、细胞凋亡标记物 Bax 的过度表达、PARP-1 剪切增加、P-Akt 显著减少等变化而影响

Shh 信号通路,以至细胞凋亡,进一步导致胚胎发育异常和产前死亡。因此,TCTN3 在胚胎的正常发育中具有独特的作用,包括大脑、眼睛和骨骼,而 TCTN1 和 TCTN2 蛋白质无法弥补这些作用^[17]。

Vilboux 等^[8]的一项调查研究表明 94% 的 Joubert 综合征可确定致病基因,而几乎所有的致病基因都与其他纤毛疾病有关,这些基因的基因-表型相关性很难确定,增加了 Joubert 综合征临床诊断、鉴别诊断的难度,因此了解 Joubert 综合征的等位基因疾病有利于临床诊断、鉴别诊断及治疗。Joubert 综合征主要应与以下疾病鉴别:肢端-胼胝体综合征是一种隐性疾病,包括大头畸形、胼胝体发育不全、智力残疾和多指畸形等^[18];Bardet-Biedl 综合征一般为常染色体隐性遗传,也存在多基因遗传病例,其特征是视锥-视杆、视网膜营养不良,肥胖,多指畸形,智力残疾、变异性肾病等^[19-20];COACH 综合征为视神经缺损、智力发育障碍、共济失调和肝纤维化的综合征等^[21];琼恩窒息性胸廓营养不良是一组常染色体隐性骨骼发育不良疾病,也称为短肋骨胸廓营养不良,其特征是身材矮小、胸廓狭长、肋骨短、四肢短、多指畸形、囊性肾病等^[22];Meckel 综合征也称为 Meckel-Gruber 综合征,是一种常染色体隐性遗传疾病,其特点为三联症:囊性肾发育不良、后颅窝脑畸形、先天性肝纤维化和胆管增生等^[23];口面指综合征为一系列面部改变特征的疾病,如舌分叶、牙齿缺失、口外系带等口腔异常,也有报道存在多指畸形等症状。本文病例在临床表现、头颅影像学特征、疾病进程等方面与上述疾病不相符,故临床表型不支持上述诊断。

3 结论

Joubert 综合征目前缺乏有效治疗手段,根据患儿运动、语言、认知发育落后,对外界反应淡漠、社会适应性差等功能障碍,神经系统检查异常及其他伴随症状,综合康复治疗应是该病的最佳治疗策略。如有多脏器受累,则应长期规律地监测受累脏器。本例患儿经过综合康复治疗,气促发作频率减少,追视追听明显改善,运动能力、社会适应性等显著提高,如坚持长期综合康复治疗,该患儿预后良好。本例患儿结合全外显子基因测序、影像学及临床表现确诊为 Joubert 综合征,同时根据已报道的致病基因与表型关系及等位基因疾病的重叠性,应对其定期评估眼、肾、肝等脏器的功能,以及长期综合康复治疗 and 追踪观察。

参考文献

[1] Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and

related ciliopathies; The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity[J]. *Transl Sci Rare Dis*, 2019, 4(1-2): 25-49.

- [2] 张会婷,刘春艳,曾琦,等. KIAA0586 基因突变所致 Joubert 综合征 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(15): 1184-1186.
- [3] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)[J]. *Genet Med*, 2020, 22(2): 245-257.
- [4] Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation[J]. *J Child Neurol*, 1999, 14(9): 554-564.
- [5] Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome[J]. *J Child Neurol*, 1999, 14(9): 583-590.
- [6] 黄琴蓉,罗敏娜,陈玉霞,等. 一家系 Joubert 综合征 17 型 2 例基因-表型分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(8): 566-570.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Coene KL, Roepman R, Doherty D, et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(4): 465-481.
- [10] Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(1): 229-249.
- [11] 张耀东,罗淑颖,陈永兴,等. 2015~2019 年河南省儿童医院罕见病的分布特征分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2021, 13(2): 180-184.
- [12] Thomas S, Legendre M, Saunier S, et al. TCTN3 mutations cause Mohr-Majewski syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(2): 372-378.
- [13] Reiter JF, Skarnes WC. Tectonic, a novel regulator of the Hedgehog pathway required for both activation and inhibition[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(1): 22-27.
- [14] Wang C, Li J, Meng Q, et al. Three Tctn proteins are functionally conserved in the regulation of neural tube patterning and Gli3 processing but not ciliogenesis and Hedgehog signaling in the mouse[J]. *Dev Biol*, 2017, 430(1): 156-165.
- [15] 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.
- [16] Garcia-Gonzalo FR, Reiter JF. Open Sesame: How Transition Zone Fibers and the Transition Zone Control Ciliary Composition[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2): a028134.
- [17] Wang B, Zhang Y, Dong H, et al. Loss of Tctn3 causes neuronal apoptosis and neural tube defects in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 520.
- [18] Putoux A, Baas D, Paschaki M, et al. Altered GLI3 and FGF8 signaling underlies acrocallosal syndrome phenotypes in Kif7 depleted mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 877-887.
- [19] Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(1): 8-13.