

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.07.014

病例报告

1q43-q44 缺失致 Warburg-Micro 综合征 一例基因型与表型分析

李洪华 单玲 王冰 杜琳 贾飞勇

(吉林大学第一医院发育行为儿科, 吉林 长春 130021)

患儿, 男, 23 个月, 因抽搐 6 个月就诊。患儿于 17 个月时出现抽搐发作, 表现为“双眼向左凝视, 左上肢抖动”, 每次持续 1~2 min, 视频脑电图示右侧 Rolandic 区及前颞区棘波、棘慢波, 诊断为癫痫, 给予左乙拉西坦口服 (目前 30 mg/kg/d), 仍 1~2 个月发作一次。患儿 5 个月能抬头, 8 个月翻身, 15 个月独坐, 目前不能独站, 无明显追视、不能分辨熟人, 无有意义语言, 伴手指刻板行为。患儿系第二胎第一产, 足月顺产出生, 出生体重 3 kg。新生儿期有巨细胞病毒感染史。父母体健, 非近亲结婚, 患儿出生时母亲 27 岁、父亲 29 岁。否认家族遗传病史。

体格检查: 身高 81 cm ($<P_3$), 体重 10 kg ($P_3 \sim P_{15}$), 头围 39.5 cm ($<P_3$)。发稀, 表情淡漠, 特殊面容 (图 1A): 前额中部突出, 眼裂小、眼距宽、鼻梁略低, 口唇薄。四肢肌张力低, 膝腱反射可引出。足趾畸形 (图 1B)。尿道下裂, 阴茎短小。辅助检查: TORCH 抗体中巨细胞病毒抗体 IgG 阳性, 余均阴性; 血串联质谱及尿气相色谱质谱检测 (由金域检验公司完成) 未见异常; 染色体核型分析: 46, XY; 头部 MRI (图 2) 平扫示胼胝体缺如, 双侧额、颞、顶叶脑沟深, 脑回细。Gesell 发育量表评估示各能区重-极重度发育缺陷。



图 1 患儿特殊面容 (A) 和足趾畸形 (B)

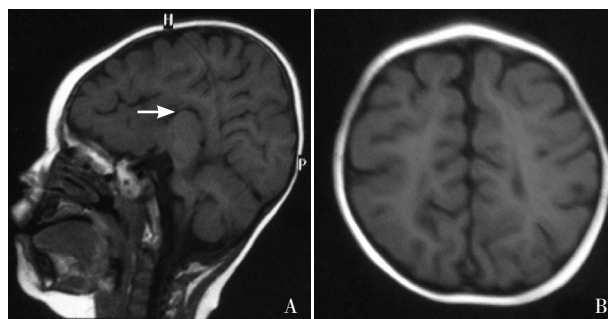


图 2 头部 MRI 平扫 A: 胼胝体缺如 (如箭头所示); B: 双侧额、颞、顶叶脑沟深, 脑回细。

予以患儿行为干预。患儿因“追视差”于眼科就诊,发现眼球及角膜小,晶状体后极部略混浊,眼底检查及视觉诱发电位无异常,诊断为先天性小眼球、小角膜、先天性白内障。

征得监护人知情同意,采集患儿外周静脉血3 mL,采用高通量测序法进行认知与矮小障碍的相关基因(包含RAB3GAP1、RAB3GAP2、RAB18和TBC1D20)检测,由康旭医学检验所完成。利用芯片比较基因组杂交技术(array comparative genomic hybridization, aCGH)检测染色体微小重排(于北京大学第一医院遗传诊断实验室完成)。结果提示,认知与矮小障碍相关基因如RAB3GAP1、RAB3GAP2、RAB18和TBC1D20未发现异常;1号染色体q43-q44有片段缺失,大小9.508 Mb,坐标:chr1:239604192-249212668。诊断为Warburg-Micro综合征(Warburg-Micro syndrome, WARBM)。

讨论:WARBM综合征于1993年首次报道,是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,主要特点为小头畸形,先天性白内障,小眼球,小角膜,严重的精神发育迟滞,胼胝体发育不全和生殖器畸形,其他较少见的症状还包括面部畸形、癫痫、脑皮质发育不良、痉挛性四肢瘫、肌张力低下等^[1-2]。2013年Handley等^[3]对144例文献报道的WARBM综合征患儿进行总结,显示53%是由RAB3GAP1、RAB3GAP2、RAB18基因突变所致。WARBM综合征被分为4型,WARBM 1型是由位于2q21的基因RAB3GAP1发生纯合子突变所致,WARBM 2型因1q41的基因RAB3GAP2发生纯合子突变所致,WARBM 3型是由10p12.1的基因RAB18出现纯合子或复合杂合突变所致^[3]。Liegel等^[4]发现,20p13的TBC1D20基因纯合子突变也可导致WARBM综合征表型出现,被定义为WARBM 4型。

本例患儿表现为小头畸形,先天性白内障、小眼球、小角膜、严重的精神发育迟滞,胼胝体发育不全和生殖器畸形,并伴有面部畸形、癫痫、肌张力低下,符合WARBM综合征的临床特征。但未发现RAB3GAP1、RAB3GAP2、RAB18和TBC1D20基因突变,aCGH结果显示1q43-q44缺失,运用UCSC基因组浏览器(University of California

Santa Cruz Genome Browser),将本例与文献^[5-8]报道的19例1q43-q44缺失患儿的临床表型进行比较(表1),本例及Zaki^[5]、Arroyo-Carrera^[6]、van Bon^[7]报道的患者缺失片段均大于7.5 Mb,缺失片段起始点更靠近染色体着丝粒,导致包含致病基因CHRM3、FMN2、GREM2、RGS7、OPN3、CHML在内的上百种基因缺失。本例与其中2例患儿除存在胼胝体异常、精神发育迟滞和特殊面容外,均存在小角膜等眼部发育异常。CHRM3、RGS7、CHML和OPN3基因与G蛋白偶联受体相关,G蛋白偶联受体在脑、视网膜、心脏和肾脏广泛表达。CHRM3编码毒蕈碱型胆碱能受体,属于G蛋白偶联受体家族。Pomper等^[9]发现CHRM3可以调节人瞳孔括约肌的自主神经传递。RGS7是G蛋白信号7的调节器,在神经元内高度表达,并在突触囊泡中快速调节神经元兴奋性^[10]。CHML基因的表达产物为RAB护送蛋白2(RAB escort protein 2, REP2),REP2蛋白71%的氨基酸残基与CHM基因的编码产物REP-1相同,REP-1、REP-2缺陷均可导致黄斑区视网膜脉络膜萎缩^[11-12]。

此外,REP-2可辅助多种RAB蛋白有效的香叶酰化。RAB蛋白存在于质膜和细胞器膜,是一类小分子GTP结合蛋白(小G蛋白),是RAS超家族中最大的亚家族,在真核细胞囊泡运输和膜运输中起重要调节作用,这种细胞内膜的交通可使多个基因的效应器信号相互联系^[13]。RAB3参与了神经递质和激素的胞外调节,其中RAB3A在大脑突触和神经递质囊泡中表达丰富,可以调节钙离子触发的突触小泡的融合。Ruediger等^[14]研究表明,RAB3A缺陷的小鼠海马苔藓纤维表达降低,从而前馈抑制增长被解除,导致记忆精确性降低;RAB3B在垂体前叶中有高水平表达,可以调节垂体激素的分泌,特别是与促肾上腺皮质激素和促性腺激素分泌有关^[15]。OPN3编码蛋白是G蛋白的超家族成员,通过激活G蛋白和效应酶发挥作用,广泛分布于脑、视网膜、心脏和肾脏。因此,CHRM3、RGS7、CHML和OPN3基因缺失可能导致G蛋白偶联受体功能的异常及垂体分泌激素调节异常,从而导致WARBM综合征患儿眼部及脑发育的异常及身材矮小等症状。

表1 本例与既往文献报道的19例1q43-q44缺失患儿缺失基因和临床表型比较

病例	例数	缺失片段 (Mb)	小头畸形	生殖器畸形	胼胝体异常	小眼球	小角膜	先天性白内障	视神经萎缩	失明	精神发育迟滞	特殊面容	张力低下	癫痫
本例	1	9.5	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Zaki 等 ^[5]	1	10.4	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Arroyo-Carrera 等 ^[6]	1	9.6	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
van Bon 等 ^[7]	1	7.7	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-
van Bon 等 ^[7]	10	1.5~6.6	9/10	1/10	6/10	-	-	-	-	-	10/10	10/10	10/10	9/10
Nagamani 等 ^[8]	6	0.1~4.4	5/6	-	4/6	-	-	-	-	-	6/6	-	2/6	2/6

此外, Sanders 等^[16]发现 GREM2 在胚胎发育和组织分化过程中可以调节成骨蛋白基因 BMPs。因此,本例的足趾畸形可能与 BMPs 功能改变有关。Petersen 等^[17]报道 1 例缺失片段仅包含 CHRM3 一个致病基因,临床表现为孤独症的 1q43 微缺失患儿。本例的表情淡漠、手指刻板行为等孤独症样表现是否与 CHRM3 基因缺失有关,有待进一步研究。本例患儿缺失片段与 Zaki^[5]及 Arroyo-Carrera 等^[6]报道的类似,但临床表现有差异,提示对于染色体微缺失伴多种畸形的患儿,应考虑到基因功能水平分子通路的相互联系。

综上,本文报道 1 例 1q43-q44 缺失所致 WARBM 综合征患儿,并分析了可能的分子病理学机制,为进一步认识该综合征提供了有益的补充。

[参 考 文 献]

- [1] Warburg M, Sjö O, Fledelius HC, et al. Autosomal recessive microcephaly, microcornea, congenital cataract, mental retardation, optic atrophy, and hypogenitalism. Micro syndrome[J]. Am J Dis Child, 1993, 147(12): 1309-1312.
- [2] Kabzińska D, Mierzeńska H, Senderek J, et al. Warburg micro syndrome type 1 associated with peripheral neuropathy and cardiomyopathy[J]. Folia Neuropathol, 2016, 54(3): 273-281.
- [3] Handley MT, Morris-Rosendahl DJ, Brown S, et al. Mutation spectrum in RAB3GAP1, RAB3GAP2, and RAB18 and genotype-phenotype correlations in warburg micro syndrome and Martsolf syndrome[J]. Hum Mutat, 2013, 34(5): 686-696.
- [4] Liegel RP, Handley MT, Ronchetti A, et al. Loss-of-function mutations in TBC1D20 cause cataracts and male infertility in blind sterile mice and Warburg-Micro syndrome in humans[J]. Am J Hum Genet, 2013, 93(6): 1001-1014.
- [5] Zaki MS, Gillessen-Kaesbach G, Vater I, et al. Bladder exstrophy and extreme genital anomaly in a patient with pure terminal 1q deletion: expansion of phenotypic spectrum[J]. Eur J Med Genet, 2012, 55(1): 43-48.

- [6] Arroyo-Carrera I, de Zaldívar Tristanch MS, Bermejo-Sánchez E, et al. Deletion 1q43-44 in a patient with clinical diagnosis of Warburg-Micro syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167(6): 1243-1251.
- [7] van Bon BW, Koolen DA, Borgatti R, et al. Clinical and molecular characteristics of 1qter microdeletion syndrome: delineating a critical region for corpus callosum agenesis/hypogenesis[J]. J Med Genet, 2008, 45(6): 346-354.
- [8] Nagamani SC, Erez A, Bay C, et al. Delineation of a deletion region critical for corpus callosal abnormalities in chromosome 1q43-q44[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(2): 176-179.
- [9] Pomper JK, Wilhelm H, Tayebati SK, et al. A novel clinical syndrome revealing a deficiency of the muscarinic M3 receptor[J]. Neurology, 2011, 76(5): 451-455.
- [10] Tayou J, Wang Q, Jang GF, et al. Regulator of G protein signaling 7 (RGS7) can exist in a Homo-oligomeric form that is regulated by Gao and R7-binding protein[J]. J Biol Chem, 2016, 291(17): 9133-9147.
- [11] Cai XB, Huang XF, Tong Y, et al. Novel CHM mutations identified in Chinese families with choroideremia[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35360.
- [12] Cremers FP, Armstrong SA, Seabra MC, et al. REP-2, a Rab escort protein encoded by the choroideremia-like gene[J]. J Biol Chem, 1994, 269(3): 2111-2117.
- [13] Uno T, Furutani M, Watanabe C, et al. Rab proteins in the brain and corpus allatum of Bombyx mori[J]. Histochem Cell Biol, 2016, 146(1): 59-69.
- [14] Ruediger S, Vittori C, Bednarek E, et al. Learning-related feedforward inhibitory connectivity growth required for memory precision[J]. Nature, 2011, 473(7348): 514-518.
- [15] Rotondo F, Scheithauer BW, Kovacs K, et al. Rab3B immunoexpression in human pituitary adenomas[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(3): 185-188.
- [16] Sanders LN, Schoenhard JA, Saleh MA, et al. BMP antagonist gremlin 2 limits inflammation after myocardial infarction[J]. Circ Res, 2016, 119(3): 434-449.
- [17] Petersen AK, Ahmad A, Shafiq M, et al. Deletion 1q43 encompassing only CHRM3 in a patient with autistic disorder[J]. Eur J Med Genet, 2013, 56(2): 118-122.

(本文编辑: 俞燕)