

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.10.016

病例报告

INPP5E 基因变异所致 Joubert 综合征一家系报道

陈芳¹ 孙素真¹ 唐洪侠¹ 李荣品² 王薇¹ 刘康¹ 杜雅坤¹

(河北省儿童医院 1. 神经内一科; 2. 影像科, 河北 石家庄 050031)

先证者: 男, 1岁1个月, 因至今1岁1个月独坐不稳首次就诊。患儿系第1胎第1产, 足月顺产出生。出生后无缺氧、窒息、黄疸, 4个月可抬头, 8个月可翻身, 至今1岁1个月独坐不稳。父母非近亲结婚, 身体健康, 家族中无类似病人。

患儿营养不良, 神志清楚, 精神反应可, 自主体位。全身皮肤黏膜未见皮疹、出血点, 全身浅表淋巴结未触及肿大。头颅无畸形, 毛发分布正常。前囟2 cm, 平坦, 张力不高。双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。口唇无发绀。心肺腹体查未见异常。四肢肌力正常, 肌张力降低, 双侧膝腱反射存在, 肛门及外生殖器未见异常。可翻身, 独坐时前倾, 独坐不稳。血常规、肝肾功能、心肌酶学检查均正常。血尿遗传代谢病筛查未见异常。MRI: 小脑下蚓部缺失, 双侧小脑半球在中线直接相连, 四脑室上部呈“蝙蝠翼状”(图1A)。智力测试发育商为42。

先证者之弟: 男, 8个月20天, 因至今8个月20天不能独坐来就诊。患儿系第2胎第2产, 足月顺产出生, 出生后无缺氧、窒息、黄疸, 运

动发育落后。患儿营养不良, 神志清楚, 精神反应可, 自主体位。全身皮肤黏膜未见皮疹、出血点, 全身浅表淋巴结未触及肿大。头颅无畸形, 毛发分布正常。前囟2 cm, 平坦, 张力不高。双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。口唇无发绀。心肺腹体查未见异常。四肢肌力正常, 肌张力降低, 双侧膝腱反射存在, 肛门及外生殖器未见异常。现可翻身, 独坐时前倾, 不能独坐。头颅MRI示小脑下蚓部缺失, 双侧小脑半球在中线直接相连, 四脑室上部呈“蝙蝠翼状”(图1B)。血常规、肝肾功能、心肌酶学检查正常。智力测试发育商为54。

在患儿父母知情同意下, 对先证者、先证者弟弟及其父母进行 Joubert 综合征相关基因检测。外显子测序由迈基诺公司完成。应用外显子捕获测序检测到先证者 INPP5E 基因 3 号外显子的纯合突变, 为错义突变 c.1024T>C (图2)。Sanger 测序验证先证者及其弟弟为纯合突变, 其父母为杂合突变(图2)。结合临床表现及影像学检查等先证者及其弟弟均诊断为 Joubert 综合征。

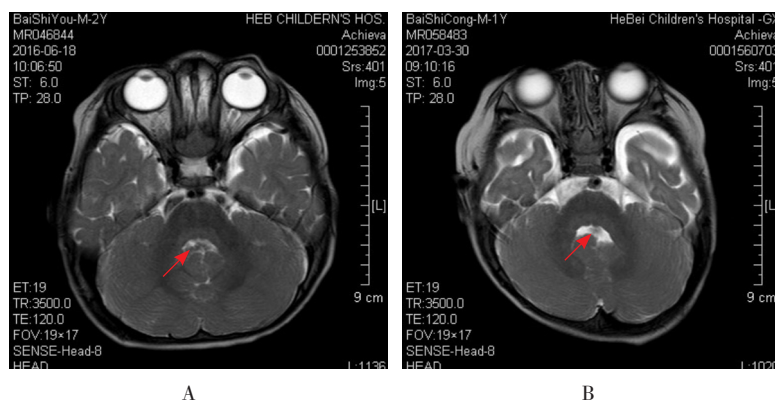


图1 先证者及先证者弟弟头颅MRI表现 A: 先证者; B: 先证者弟弟。箭头所示四脑室上部呈“蝙蝠翼状”。

[收稿日期] 2018-06-21; [接受日期] 2018-08-01

[作者简介] 陈芳, 女, 硕士, 副主任医师。

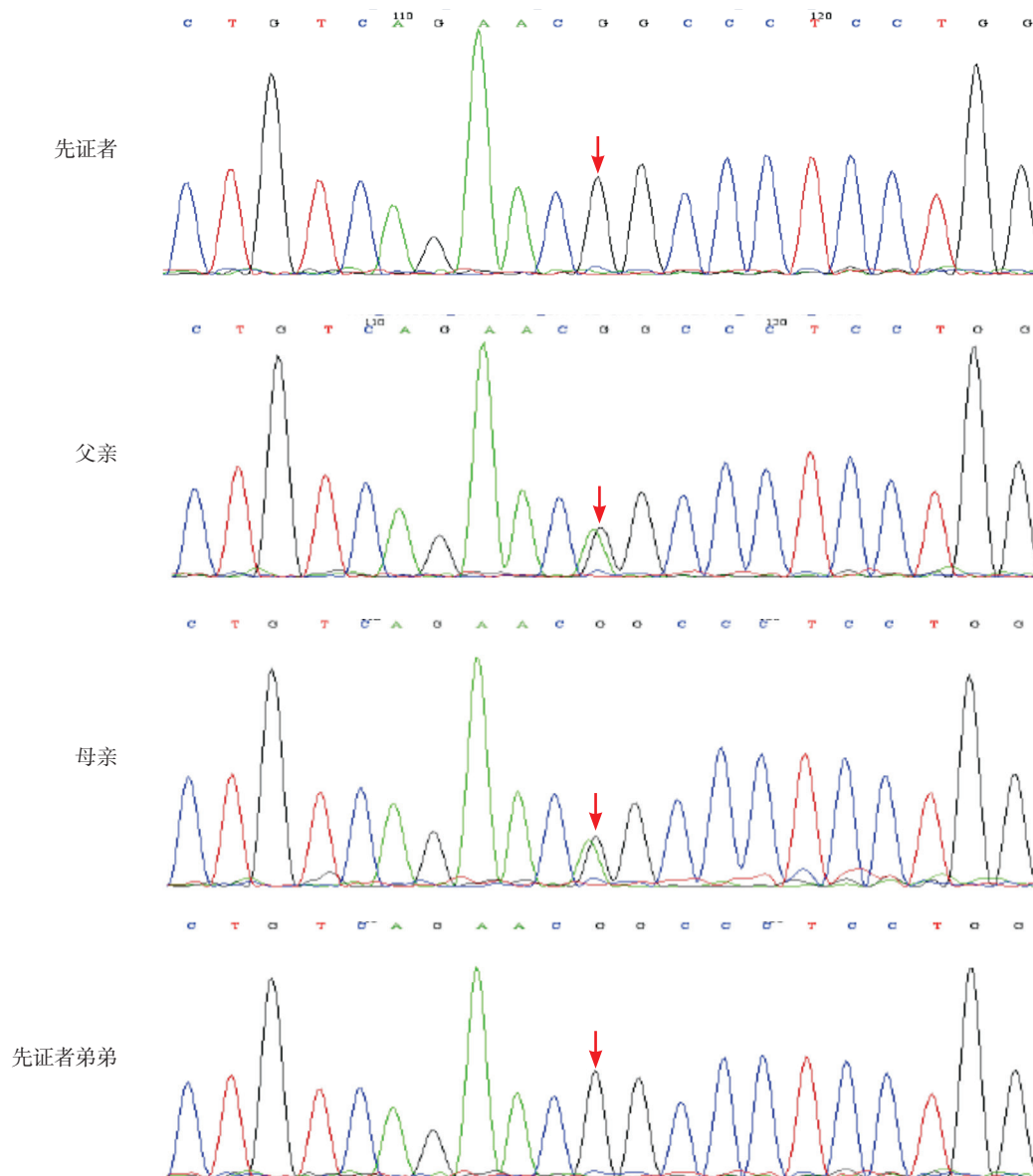


图2 先证者、先证者弟弟及其父母的 Sanger 测序图 先证者系 c.1024T>C 突变纯合子；父亲为 c.1024T>C 突变携带者；母亲为 c.1024T>C 突变携带者；先证者弟弟系 c.1024T>C 突变纯合子。箭头所示为突变位点。

讨论：Joubert 综合征在 1969 年由 Joubert 等^[1]首次报道，是一种罕见的神经系统疾病，以小脑蚓部发育不良或缺如，伴发作性呼吸过度、眼球运动障碍、共济失调和智力低下为主要特征，部分患者可合并视网膜缺损及多囊肾、多指（趾）症。Joubert 综合征患者以 MRI 表现为四脑室上部呈“蝙蝠翼状”或“磨牙征”为典型表现，其遗传异质性也很显著，已确认的相关基因有 28 个^[2]。此外，还有约 50% 的 Joubert 综合征患者未能明确基因位点^[3]。国内已有 OFD1 基因、CC2D2A 基因及 C5orf42 基因为致病基因引起的 Joubert 综合征家系的报道^[4-6]，但是以 INPP5E 基因引起的家系报道

本文为首次报道。1992 年 Saraiva 等^[7]在总结已确诊病例后提出了该病的诊断标准：（1）小脑蚓部发育不全；（2）肌张力低下；（3）脑发育迟缓；（4）异常呼吸或者眼球运动。1997 年 Maria 等^[8]将头颅磁共振中的“磨牙征”等加入了 Joubert 综合征的诊断标准中。根据症状不同，Maria 等^[8]将该病分为单纯型 Joubert 综合征、单纯型 Joubert 综合征伴眼睛缺陷、单纯型 Joubert 综合征伴肾脏缺陷、单纯型 Joubert 综合征伴眼肾缺陷、单纯型 Joubert 综合征伴肝脏缺陷、单纯型 Joubert 综合征伴口面指畸形 6 个临床亚型。

Travaglini 等^[9]认为 Joubert 综合征是一种纤毛

病。在过去的几年中,越来越多的基因被证实与其相关,其中16个为错义突变^[10-11]。大多数文献报道的基因突变定位于晶体结构的多磷酸肌醇磷酸酶(INPP5E)区域,包括INPP5E基因。该基因突变在Joubert综合征患者中主要集中在5-磷酸酶结构域,从而破坏位于蛋白质表面的保守区域^[12]。de Goede等^[13]对两个Joubert综合征家系进行研究,发现5-磷酸酶结构域p.Y588C INPP5E突变很可能是这两个家系的致病原因。

本研究家系中的先证者及其弟弟均表现为智力、运动发育落后伴有肌张力降低,MRI的表现也极为相似,均可见小脑下蚓部缺失,双侧小脑半球在中线直接相连,四脑室上部呈“蝙蝠翼状”,而先证者及其弟弟均无眼睛、肝脏、肾脏受累的表现,也无肢体发育畸形,临床诊断为单纯型Joubert综合征。本研究Sanger测序验证先证者及其弟弟为纯合突变,其父母为杂合突变。突变的蛋白质结构和功能预测:(1)INPP5E基因c.1024T>C突变导致编码蛋白质的第342位氨基酸由半胱氨酸替换为精氨酸。通过千人基因组中正常人频率为0.0002,人类基因突变数据库(HGMD)中未见报道,为新发突变。(2)INPP5E基因的第3号外显子纯合突变可能编码产生异常的蛋白质。家系验证分析显示,先证者之父母均为该位点的杂合变异,且患儿父母否认近亲结婚,先证者及其弟弟均为纯合突变,推测该基因为此家系的致病基因,为新的INPP5E基因突变位点,也是国内首次报道INPP5E突变引起的Joubert综合征家系。本研究拓宽了Joubert综合征致病基因的突变谱,同时也为利用高通量测序技术进行单基因遗传病的精准诊断提供了范例,为将来可能进行的产前诊断提供了分子学基础。

[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 retardation[J]. *Neurology*, 1969, 19(9): 813-825.
- [2] Romani M, Micalizzi A, Valente EM, et al. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9): 894-905.
- [3] Akizu N, Silbavy JL, Rosti RO, et al. Mutations in CSPP1 lead to classical Joubert syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(1): 80-86.
- [4] 苏艳华, 谢建生, 尉姗姗, 等. CCD2D2A 基因变异所致 Joubert 综合征一家系的临床及分子遗传学分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 431-435.
- [5] 罗敏娜, 曹宗富, 陈军, 等. 全外显子组测序发现中国 Joubert 综合征家系 C5orf42 基因的新突变[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(5): 464-469.
- [6] 孟晨, 张开慧, 马静, 等. OFD1 基因突变引起的 Joubert 综合征 10 型一例临床和基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(2): 131-134.
- [7] Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet*, 1992, 43(4): 726-731.
- [8] Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation[J]. *J Child Neurol*, 1997, 12(7): 423-430.
- [9] Travaglini L, Brancati F, Silhavy J, et al. Phenotypic spectrum and prevalence of INPP5E mutations in Joubert syndrome and related disorders[J]. *Europ J Human Genet*, 2013, 21(10): 1074-1078.
- [10] Shetty M, Ramdas N, Sahni S, et al. A homozygous missense variant in INPP5E associated with Joubert syndrome and related disorders[J]. *Mol Syndromol*, 2017, 8(6): 313-317.
- [11] Gee HY, Otto EA, Hurd TW, et al. Whole-exome resequencing distinguishes cystic kidney diseases from phenocopies in renal ciliopathies[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4): 880-887.
- [12] Kösling SK, Fansa EK, Maffini S, et al. Mechanism and dynamics of INPP5E transport into and inside the ciliary compartment[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(3): 277-292.
- [13] de Goede C, Yue WW, Yan G, et al. Role of reverse phenotyping in interpretation of next generation sequencing data and a review of INPP5E related disorders[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(2): 286-295.

(本文编辑: 邓芳明)