

儿童Joubert综合征临床及遗传学分析

张广宇^{1,2} 赵云霞¹ 赵会玲¹ 唐国皓¹ 王鹏亮¹ 朱登纳^{1,2}

(1. 郑州大学第三附属医院儿童康复科, 河南郑州 450052;

2. 河南省小儿脑损伤重点实验室及河南省儿科疾病临床医学研究中心, 河南郑州 450052)

[摘要] **目的** 分析儿童Joubert综合征(Joubert syndrome, JS)的临床特征及遗传学特点。**方法** 回顾性分析2017年1月—2022年7月郑州大学第三附属医院儿童康复科诊断的20例JS患儿的临床资料、遗传学结果及随访资料。**结果** 20例JS患儿中,男11例,女9例。患儿临床表现以发育迟缓(20例,100%)、眼球运动异常(19例,95%)、肌张力低下(16例,80%)多见,5例(25%)出生时呼吸节律异常,3例(15%)面容异常(包括前额突出、耳位低、三角口),所有患儿均无肢体畸形。20例(100%)患儿头部影像学均有典型的“磨牙征”、“中线裂征”,6例(30%)患儿眼部检查异常。完成基因检测7例,发现6个致病基因(*CPLANE1*、*RPGRIP1L*、*MKS1*、*CC2D2A*、*CEP120*、*AHI1*基因)。**结论** 对于发育迟缓患儿,尤其是伴随眼球运动异常、肌张力低下症状,建议完善头部影像学检查明确有无“磨牙征”、“中线裂征”等特征,以排查JS,避免漏诊、误诊。JS有多种致病基因,全外显子组测序可协助诊断。[中国当代儿科杂志, 2023, 25(5): 497-501]

[关键词] Joubert综合征; 临床特征; 基因; 儿童

Clinical and genetic analyses of Joubert syndrome in children

ZHANG Guang-Yu, ZHAO Yun-Xia, ZHAO Hui-Ling, TANG Guo-Hao, WANG Peng-Liang, ZHU Deng-Na. Department of Children's Rehabilitation, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China/Henan Key Laboratory of Child Brain Injury and Henan Pediatric Clinical Research Center, Zhengzhou 450052, China (Zhu D-N, Email: zhudengna@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical and genetic features of Joubert syndrome (JS) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data, genetic data, and follow-up data of 20 children who were diagnosed with JS in the Department of Children's Rehabilitation, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, from January 2017 to July 2022. **Results** Among the 20 children with JS, there were 11 boys and 9 girls. The common clinical manifestations were developmental delay (20 children, 100%), abnormal eye movement (19 children, 95%), and hypotonia (16 children, 80%), followed by abnormal respiratory rhythm in 5 children (25%) and unusual facies (including prominent forehead, low-set ears, and triangular mouth) in 3 children (15%), and no limb deformity was observed. All 20 children (100%) had the typical "molar tooth sign" and "midline cleft syndrome" on head images, and 6 children (30%) had abnormal eye examination results. Genetic testing was performed on 7 children and revealed 6 pathogenic genes, i. e., the *CPLANE1*, *RPGRIP1L*, *MKS1*, *CC2D2A*, *CEP120*, and *AHI1* genes. **Conclusions** For children with developmental delay, especially those with abnormal eye movement and hypotonia, it is recommended to perform a head imaging examination to determine the presence or absence of "molar tooth sign" and "midline cleft syndrome", so as to screen for JS to avoid missed diagnosis and misdiagnosis. There are many pathogenic genes for JS, and whole-exome sequencing can assist in the diagnosis of JS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 497-501]

Key words: Joubert syndrome; Clinical feature; Gene; Child

[收稿日期] 2022-12-16; [接受日期] 2023-03-15

[基金项目] 河南省小儿脑损伤重点实验室及河南省儿科疾病临床医学研究中心联合开放课题项目(KFKT2021102)。

[作者简介] 张广宇,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 朱登纳,男,主任医师。Email: zhudengna@126.com。

Joubert综合征(Joubert syndrome, JS)是一种原发性纤毛病,由Marie Joubert^[1]于1969年首次描述,主要特征为肌张力低下、发育迟缓/智力障碍,以及独特的小脑和脑干畸形(“磨牙征”),其他特征包括眼球运动异常和异常呼吸模式(呼吸急促和/或呼吸暂停)。一般来说,呼吸异常随年龄增长而改善,而小脑性共济失调随着时间的推移逐渐明显。认知能力发育程度不一,从严重的智力障碍到正常智力均有。一些JS患者可累及多系统器官,主要累及视网膜、肾脏、骨骼和肝脏^[2]。目前已鉴定出超过40个致病基因,它们都负责编码初级纤毛或纤毛器官的蛋白质^[3]。国内已报道数十例,涉及多个基因,但多为单个病例报道。目前国内还没有相关的共识或标准。现对2017年1月—2022年7月郑州大学第三附属医院儿童康复科收治的JS患儿的临床特征及遗传学特点进行回顾性总结,以提高临床医师对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年1月—2022年7月郑州大学第三附属医院儿童康复科收治的20例JS患儿的临床资料。诊断标准^[4]:(1)头部磁共振成像横断位视图上有“磨牙征”,表现为发育不良的小脑蚓部、加深的脚间窝和增厚且变长的小脑上脚,在周围脑脊液衬托下,轴位上双侧小脑上脚与中脑交接处呈“磨牙”样改变;(2)不同程度的发育迟缓/智力障碍;(3)婴儿期肌张力减退;(4)存在以下一种或两种情况(非必要条件但支持诊断),包括婴儿期不规则呼吸模式(发作性呼吸暂停和/或呼吸急促)和眼球运动异常(动眼失用、眼球震颤、斜视等)。本研究获得郑州大学第三附属医院伦理委员会批准(2022-262-01),并豁免知情同意。

1.2 临床资料收集

通过电子病历系统收集患儿的基本资料,包括一般信息(起病年龄、初次就诊年龄、性别

等)、临床表现、体格检查、实验室检查、发育评估及影像学检查、基因检测结果、治疗过程及随访资料。患儿主要采用发育里程碑、格塞尔发育量表、韦氏儿童智力量表等进行评估。

1.3 基因变异分析

抽取先证者及父母2 mL全血至乙二胺四乙酸抗凝管,使用全血DNA提取纯化试剂盒提取先证者及父母外周血基因组DNA,然后进行全外显子组测序(分别由苏州赛福医学检验有限公司、北京智因东方转化医学研究中心有限公司、深圳雅济科技有限公司、北京信诺佰世医学检验所有限公司、北京贝瑞和康生物技术有限公司完成)。根据美国医学遗传学与基因组学学会分类指南^[5]及患儿的临床表型进行致病变异的筛选。检出的与患儿临床表型相关的致病变异位点采用Sanger测序技术进行验证,如果有双亲样本也会同时进行验证。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征

20例患儿,男11例(55%),女9例(45%),就诊年龄范围为1个月19 d至1岁5个月,所有父母均为非近亲婚配。1例患儿入院前于外院已确诊,余19例均于我科确诊,诊断年龄范围为3个月至2岁1个月,平均诊断年龄为8.6个月。20例(100%)患儿头部计算机断层扫描或磁共振成像均有“磨牙征”及“中线裂征”,“蝙蝠翼征”19例(95%),“三角征”18例(90%)(图1)。全部患儿均存在发育迟缓,眼球运动异常(包括追视障碍、眼球震颤、斜视等)19例(95%),肌张力低下16例(80%),肌张力偏高1例(5%)。出生时呼吸节律异常(呼吸急促或呼吸暂停)5例(25%)。面容异常3例(15%),主要表现为前额突出、耳位低、三角口。所有患儿均无肢体畸形、无癫痫发作,肝肾功能均无异常。眼部检查(视觉诱发电位、眼底检查)异常6例(30%)。11例(55%)完成肝肾彩超检查,结果均无异常。

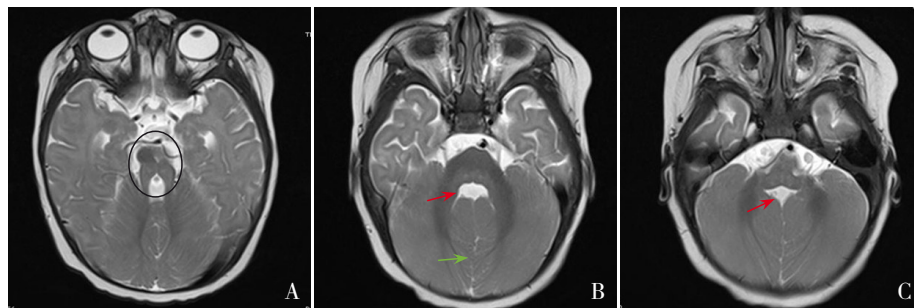


图1 JS 患儿典型头部磁共振成像结果 A、B、C 为同一患儿，图A 中黑圈标记为“磨牙征”。图B 红色箭头所示为“蝙蝠翼征”，绿色箭头所示为“中线裂征”。图C 红色箭头所示为“三角征”。

2.2 基因变异特征

7 例患儿完成基因检测，发现 6 个致病基因 14 种变异，其中错义突变 8 种，移码突变 4 种，无义突变 1 种，剪切位点突变 1 种。包括 *CPLANE1* 基因 c.7243dup(p. Thr2415Asnfs*7) 及 c.3733T>C(p. Cys1245Arg) 复合杂合突变；*CPLANE1* 基因 c.8732_8733dup(p. Leu2912Thrfs*2) 及 c.232G>C(p. Gly78Arg) 复合杂合突变；*RPGRIPI1* 基因 c.3354G>A(p. Trp1118X) 及

c.1351-11A>G 复合杂合突变；*MKS1* 基因 c.1411_1412insG(p. Glu471Glyfs*120) 及 c.44A>G(p. Tyr15Cys) 复合杂合突变；*CC2D2A* 基因 c.4238G>A(p. Cys1413Tyr) 及 c.3641A>G(p. Tyr1214Cys) 复合杂合突变；*CEP120* 基因 c.1684delA(p. Thr562Leufs*3) 及 c.214C>T(p. Arg72Cys) 复合杂合突变；*AHI1* 基因 c.2168G>A(p. Arg723Gln) 及 c.1484G>A(p. Arg495His) 复合杂合突变（表 1）。

表 1 7 例完成基因检测 JS 患儿的结果

病例	致病基因	变异位点	氨基酸变异	突变类型	变异来源	致病证据*	变异评级
1	<i>RPGRIPI1</i>	c.3354G>A	p.Trp1118X	无义突变	父	PVS1+PM2+PP4	致病
		c.1351-11A>G	-	剪切位点	母	PM2+PM3+PP3+PP4	可能致病
2	<i>MKS1</i>	c.1411_1412insG	p.Glu471Glyfs*120	移码突变	父	PVS1+PM2+PP4	致病
		c.44A>G	p.Tyr15Cys	错义突变	母	PM2+PM3+PP3+PP4	可能致病
3	<i>CC2D2A</i>	c.4238G>A	p.Cys1413Tyr	错义突变	父	PP3+PP4	临床意义不明
		c.3641A>G	p.Tyr1214Cys	错义突变	母	PM2+PP3+PP4	临床意义不明
4	<i>CEP120</i>	c.1684delA	p.Thr562Leufs*3	移码突变	不详	PVS1+PM2+PP4	致病突变
		c.214C>T	p.Arg72Cys	错义突变	母	PM2+PM3+PP3+PP4	可能致病
5	<i>CPLANE1</i>	c.7243dup	p.Thr2415Asnfs*7	移码突变	父	PVS1+PM2+PP4	致病
		c.3733T>C	p.Cys1245Arg	错义突变	母	PM2+PM3+PP3+PP4	可能致病
6	<i>AHI1</i>	c.2168G>A	p.Arg723Gln	错义突变	父	PS3_supporting+PM2+PM3_Strong+PP4	可能致病
		c.1484G>A	p.Arg495His	错义突变	母	PM2+PM3+PP4	临床意义不明
7	<i>CPLANE1</i>	c.8732_8733dup	p.Leu2912Thrfs*2	移码突变	父	PVS1+PM2+PP4	致病
		c.232G>C	p.Gly78Arg	错义突变	母	PM2+PM3+PP3+PP4	可能致病

注：*根据美国医学遗传学与基因组学学会分类指南^[5]及患儿的临床表型进行致病变异判定。

2.3 治疗及随访

20 例患儿均接受康复治疗（包括医院康复、机构康复、家庭康复），随访时间 2 个月至 5 年，2 例失访（最后 1 次随访时年龄分别为 7 个月、1 岁 10 个月，均无独坐、独走、语言能力）。完成末次随访的 18 例患儿中 16 例（89%）患儿获得独坐能

力，独坐年龄范围为 8 个月至 2 岁（平均 15 个月），2 例（11%）患儿不能独坐（其中 1 例患儿年龄不足 7 个月）。12 例（67%）患儿获得独走能力，独走年龄范围为 1 岁 6 个月至 4 岁（平均 30 个月），6 例（33%）患儿不能独走（其中 3 例患儿年龄不足 1 岁 6 个月）。达到独走能力的患儿均有不同程

度共济失调表现（步态蹒跚、步基宽）。15例（83%）患儿获得语言能力，开始说第一个字的年龄范围为1~4岁（平均26个月），部分患儿发音不清。3例（17%）患儿无语言能力（年龄均小于1岁）。至末次随访时家属未诉有肝肾功能异常临床表现（如黄疸、水肿、多尿等）。智力障碍这个术语通常应用于≥5岁的患儿^[6]，完成末次随访的18例患儿中年龄≥5岁患儿5例，其中4例患儿完成了韦氏儿童智力量表评估及婴儿-初中生社会生活力量表，其中边缘智力1例，智力障碍3例。

3 讨论

JS是一种罕见的先天性神经发育性原发性纤毛病，患病率为1/8万~1/10万，由于对其认识不足，患病率可能被低估了。本研究20例JS患儿均存在不同程度的发育迟缓（包括运动发育迟缓、语言发育迟缓等），19例患儿存在眼球运动异常，其中追视障碍最多见，而眼震、斜视相对少见。20例患儿中并非所有患儿肌张力低下，其中3例肌张力正常，1例肌张力增高，既往也有类似肌张力正常或增高JS病例的报道^[7]，具体机制不明。5例患儿出生时存在呼吸节律异常，就诊时均未再出现呼吸暂停或呼吸急促表现，说明呼吸节律异常随着年龄增长可自行缓解，与文献报道^[8]一致。随访达到独走能力患儿均有不同程度共济失调表现，考虑为小脑蚓部发育异常所致小脑性共济失调；同时也发现并非所有患儿都会发展为智力障碍，部分患儿为边缘智力，但由于患儿存在眼球运动异常、共济失调等症状，可能影响到智力评估结果的准确性。3例患儿存在轻度面容异常（主要表现为前额突出、耳位低、三角口），既往有文献报道三分之二的JS患者存在其他器官（如视网膜、肾脏、肝脏和骨骼）受累表现^[3]，而本研究仅有6例患儿眼部检查异常（提示视网膜可能受累），但无骨骼、肝肾受累表现，原因考虑为一是样本量较小，并不足够代表大规模人群中表型分布的普遍规律；二是患儿年龄较小，肝肾受累症状等尚未出现，有文献报道肾脏表现多于10岁左右出现^[4]。头部影像学检查方面，JS患儿除了“磨牙征”，还存在“中线裂征”、“蝙蝠翼征”和“三角征”。“中线裂征”指小脑蚓部发育不全导致两侧小脑半球不相连，其间有线状脑脊液相隔称为“中线裂”。“蝙蝠翼征”和“三角征”是由于

小脑蚓部发育不良使第四脑室上部呈蝙蝠翼状而中部呈三角形改变。少部分患者头部影像学还存在胼胝体异常、脑积水、脑膨出或多小脑回等异常^[9]。本研究患儿均有“磨牙征”、“中线裂征”，但部分“磨牙征”不十分显著，而“中线裂征”比较容易识别，且目前尚未有其他疾病头部影像学表现同时存在“磨牙征”、“中线裂征”^[10]，因此提醒临床医生，虽然发育迟缓、肌张力异常是很多儿童神经系统疾病的非特异性特征，但如果出现追视障碍等眼球运动异常表现，应考虑JS可能，需尽快完善头部影像学检查，重点关注是否存在“磨牙征”、“中线裂征”等JS影像特征，以免漏诊、误诊。本研究20例患儿中有7例患儿早期头部影像学报告漏诊，考虑可能原因为JS相对罕见，放射科医生对JS影像表现认识不足所致。

JS具有极强的遗传异质性，已经确定了40多个致病基因，所有这些致病基因编码的蛋白负责初级纤毛的形成或功能，纤毛的功能异常将会造成一系列表型复杂且严重的人类疾病，称为“纤毛病”。而JS是纤毛病的典型代表，绝大多数致病基因以常染色体隐性方式遗传^[3]，但尚无明确的基因型-表型相关性。本研究仅7例患儿完成基因检测，余13例患儿因为经济原因或者父母无再生育需求拒绝基因检测。共发现6个致病基因，均为常染色体隐性方式遗传，其中CC2D2A基因（c.4238G>A、c.3641A>G），AHII基因（c.1484G>A）变异评级为临床意义不明，但AHII基因突变c.1484G>A曾在JS患者中检出^[11]，且2例患儿临床符合JS诊断标准，因此认为CC2D2A基因、AHII基因为这2例患儿致病基因。文献报道携带RPGRIPL1基因患者多有肾脏受累^[4]，本研究中携带此突变患儿随访至3岁3个月，仍无肾脏受累表现，考虑可能因为年龄小，建议定期肾脏相关检查。AHII基因与视网膜病变有关，本研究中携带AHII基因患儿视觉诱发电位显示P₁₀₀波幅降低，提示视网膜可能受累。存在MKS1、CC2D2A、CPLANE1、CEP120基因突变患儿也可能存在视网膜、肾脏、肝脏等受累症状，但这5例患儿暂时无相关症状，建议定期检查。

目前尚无针对JS的特效治疗方法，针对运动、语言等发育迟缓可给予相应康复治疗。同时也建议定期进行血生化检查、眼科检查、肝肾等重要脏器彩超检查以尽早发现并发病并给予治疗^[12]。本研究患儿独坐、独走年龄较既往报道^[4, 13]早，

考虑一方面可能因为患儿的基因差异,另外也可能与早期诊断后给予早期康复介入有关。

综上所述,针对发育迟缓患儿,尤其是伴随眼球运动异常、肌张力低下等症状,要考虑JS可能,头部影像学检查将有助于协助诊断,放射科医生及临床医生要加强对JS的认识,尤其是识别“磨牙征”、“中线裂征”等影像学特征,避免漏诊、误诊。基因检测有助于JS精准诊断,为已育有JS患儿的家庭再生育的产前诊断提供依据。JS患儿早期多无肝肾等受累症状,建议定期行相关检查以尽早发现并发症,同时早期康复介入可能有助于改善发育迟缓症状。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[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. PMID: 5816874. DOI: 10.1212/wnl.19.9.813.
- [2] Suriseti BK, Holla VV, Prasad S, et al. Clinical and imaging profile of patients with Joubert syndrome[J]. *J Mov Disord*, 2021, 14(3): 231-235. PMID: 34592808. PMCID: PMC8490194. DOI: 10.14802/jmd.21066.
- [3] Gana S, Serpieri V, Valente EM. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2022, 190(1): 72-88. PMID: 35238134. PMCID: PMC9314610. DOI: 10.1002/ajmg.c.31963.
- [4] 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. PMID: 19876931. PMCID: PMC2797758. DOI: 10.1002/ajmg.c.30229.
- [5] 王秋菊,沈亦平,陈少科,等.遗传变异分类标准与指南[J].*中国科学(生命科学)*, 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- [6] 中华医学会儿科学分会康复学组.儿童康复相关发育性疾病的命名现状与建议[J].*中国全科医学*, 2022, 25(8): 899-904. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.01.301.
- [7] 马斯禹.28个Joubert综合征家系的基因突变分析[D].北京:北京协和医学院,2019. DOI: 10.27648/d.cnki.gzxhu.2019.000659.
- [8] Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert syndrome and related disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 20. PMID: 20615230. PMCID: PMC2913941. DOI: 10.1186/1750-1172-5-20.
- [9] Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9): 894-905. PMID: 23870701. PMCID: PMC3809058. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70136-4.
- [10] 向永华,金科. Joubert综合征的MRI征象及其诊断价值[J].*医学临床研究*, 2015, 32(9): 1856-1858. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2015.09.072.
- [11] Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 57-63. PMID: 21937992. DOI: 10.1038/nature10423.
- [12] Ying L, Hui W, FuQian, et al. Attention to renal involvement: report of 17 Joubert syndrome cases in children of a single center in China[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 433. PMID: 35858853. PMCID: PMC9297557. DOI: 10.1186/s12887-022-03496-8.
- [13] Summers AC, Snow J, Wiggs E, et al. Neuropsychological phenotypes of 76 individuals with Joubert syndrome evaluated at a single center[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(7): 1796-1812. PMID: 28497568. PMCID: PMC5682233. DOI: 10.1002/ajmg.a.38272.

(本文编辑:王颖)