

TUBA1A 基因突变致无脑回畸形 1 例临床分析并文献复习

纪浩楠 徐利琴 顾瑞寅 邢雪 顾健 李斌

【中图分类号】 R748 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0403-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.016

无脑回畸形(Lissencephaly)为神经系统的一种罕见病,是受母亲孕期环境影响的一种遗传异质性疾病。无脑回畸形具有多种临床表现,认知、运动功能障碍及癫痫为其主要临床表现。随着近年国内外对无脑回畸形研究的深入及临床诊断中基因检测的应用,目前国内外共发现 31 种可导致患儿无脑回畸形的基因型。本研究报道 1 例于南通大学附属医院儿科就诊的微管蛋白 α 1a (Tubulin alpha 1a, TUBA1A)基因突变致无脑回畸形的病例,并借此病例复习相关文献。

1 临床资料

患儿,女,年龄 4 岁,因“反复惊厥发作 4 d”于本院门诊就诊,临床表现为四肢抽搐、双眼上翻、伴有意识丧失、口角流涎,持续十余分钟后可自行缓解,每日发作 2~3 次,2019 年 1 月 22 日及 2019 年 7 月 18 日因“生长发育迟缓”于本院就诊,均建议家长予患儿完善头颅核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查,家长拒绝;2019 年 8 月 27 日及 2019 年 9 月 23 日因“惊厥”再次至本院就诊,后口服抗癫痫药物至今,现患儿仍有癫痫发作。

患儿系第一胎,第一产(Gravidity 1, Parity 1, G1P1),足月顺产,其母孕期无不适,无脑皮质畸形家族史;患儿生长发育落后,6 月会抬头,10 月会翻身,现不能独立行走,语言、运动、智力均发育迟缓。查体:神志清楚,精神可,痴呆面容,皮肤无异常,心肺听诊无异常,胸腹视诊无异常,四肢肌力 3 级,肌张力低,病理反射、脑膜刺激征阴性。辅助检查:头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)可见脑实质密度均匀,双侧大脑半球表面光滑,见数个宽大平坦脑回,脑沟缺如,外侧裂增大变浅,脑室扩大,白质变薄,脑中线结构居中(图 1);常规脑电地形图显示在患儿闭眼状态下记录双侧枕区 2~3 Hz 中-高波幅(200 μ v 左右), δ 节律为主;各区见多量不规则 2~5 Hz 中波幅(70 μ v 左右), δ 、 θ 波散发、阵发;双侧半球大致对称;异常波:各区广泛性 2~5 Hz 中波幅(70 μ v 左右), δ 、 θ 波散发、阵发;脑电地形图显示各区 θ 、 δ 频带功率值增高(图 2)。基因检测:为完善进一步检查,获得患儿家长知情同意并经医院医学伦理委员会审核批准后

委托福君基因(上海)生物科技有限公司行外周血 Sanger 基因测序,测得患儿 TUBA1A 基因存在 c.1205 G>A 杂合突变(图 3),即该位点由突变后的腺嘌呤替代了原来的鸟嘌呤,突变导致编码蛋白的第 402 位氨基酸由精氨酸转变为组氨酸。TUBA1A 基因为孤立型无脑回畸形的致病基因,该基因为常染色体显性遗传,主要表现为先天性小头畸形、智力障碍、语言发育迟缓、运动发育迟缓、癫痫发作、无脑回畸形等。患儿临床表现与此基因突变表现相吻合。此突变为新发突变,患儿父母外周血中未检出该位点变异。

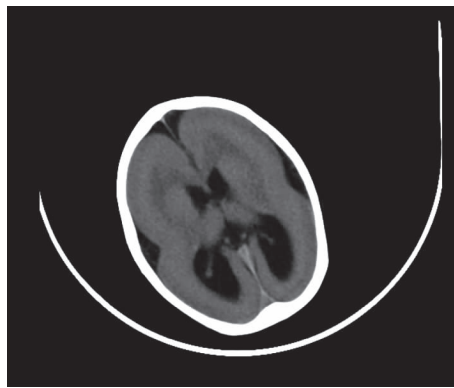


图 1 头颅 CT 可见双侧光滑皮质及数个宽大脑回

2 讨论

无脑回畸形是一种大脑皮质发育畸形,其发病与神经元迁移不足和大脑回或脑回的异常形成有关,无脑回畸形的主要特征是异常厚的皮层,脑回的形成减少或缺失。目前无脑回畸形的分类有多种,但最常用的分类是将其分为两类, I 型即典型无脑回畸形,包括了孤立性无脑回畸形和 Miller-Dieker 综合征; II 型又称鹅卵石样无脑回畸形,包含 3 个综合征: Walker-Warburg 综合征、肌-眼-脑病和福山型先天性肌营养不良。无脑回畸形的发病机制目前尚未明确,但主要与基因突变有关,比如位于 17p13.3 染色体上的血小板活化因子乙酰水解酶 1b 调节亚基 1 (Platelet activating factor acetylhydrolase 1b regulatory subunit 1, PAFAH1B1) 的缺失和突变是典型无脑回畸形最常见的病因, Xq22.3-q23 染色体上的双皮质素 (Doublecortin, DCX) 基因突变也可导致典型无脑回畸形。TUBA1A 基因突变则与无脑回畸形合并小脑发育不全有关, Bamba 等人建立的 TUBA1A 基因缺失患者的诱导性多能干细胞体外培养则证实了这一观点。此外, Aristaless 相关同源框 (Aristaless related homeobox, ARX)、

基金项目:江苏省基础科学研究计划(自然科学基金)(BK20201440);南通市基础科学研究计划项目(JCZ2022009)

作者单位:226000 江苏省南通大学附属医院儿科[纪浩楠 徐利琴 顾瑞寅 邢雪 李斌(通信作者)];南通苏锡通科技产业园区人民医院儿科[顾健(通信作者)]

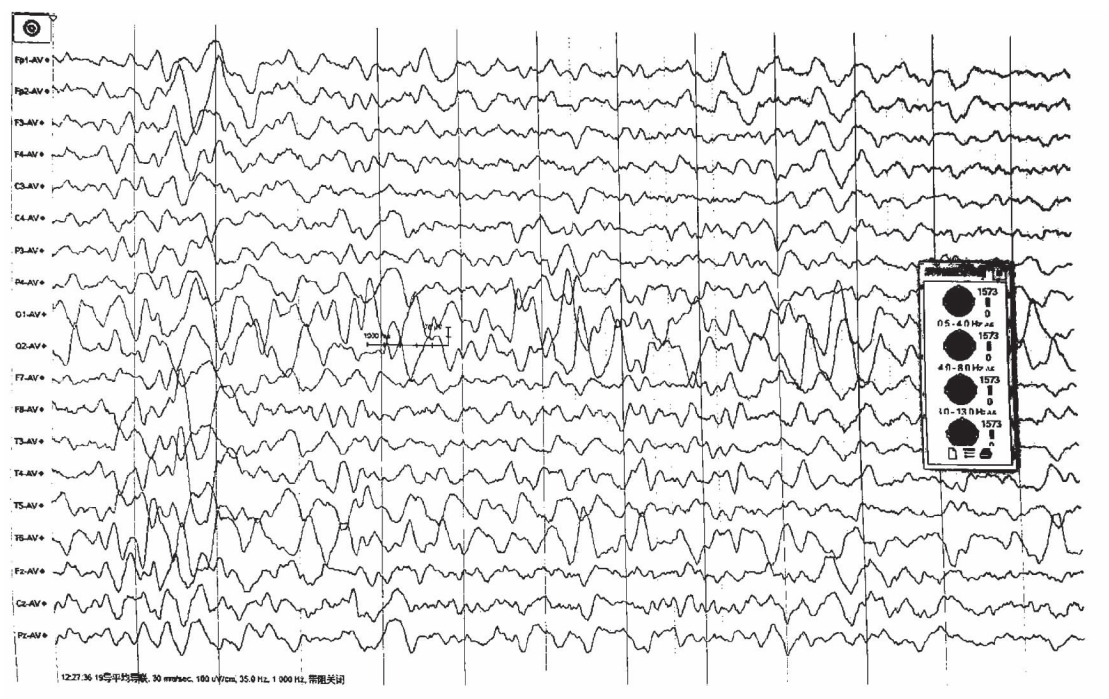


图 2 脑电地形图可见广泛性慢波

TUBA1A:NM_006009.3:c.1205G>A(p.Arg402His)测序结果，红色方框为检测位点

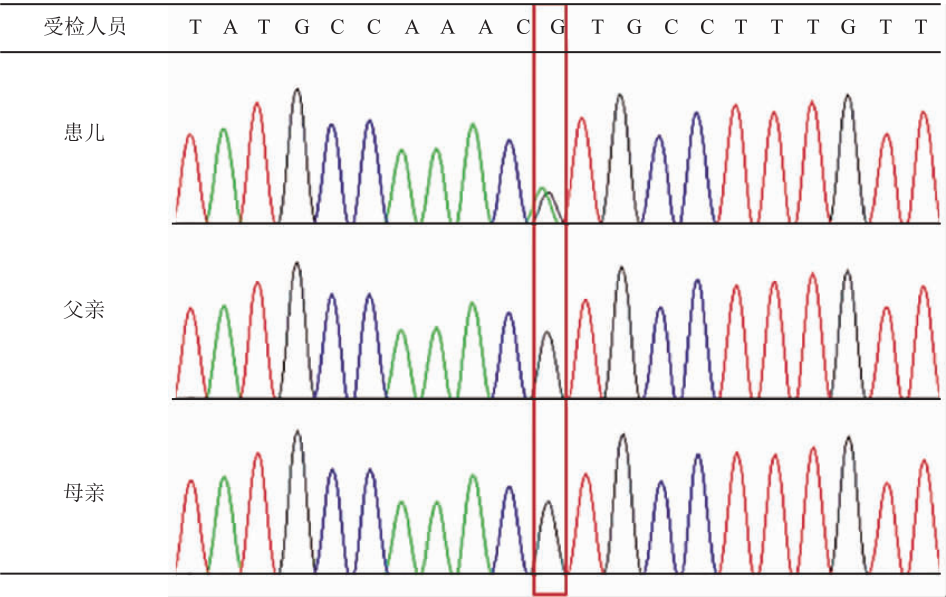


图 3 患儿及其父母基因测序

缢丝(Reelin, RELN)、极低密度脂蛋白受体(Very low density lipoprotein receptor, VLDLR)、动力蛋白细胞质 1 重链 1 (Dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1, DYNC1H1)、含 CASP2 和 RIPK1 域并带有死亡域的适配因子(CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain, CRADD)等基因也与无脑回畸形有关。本研究所报道的患儿 TUBA1A 基因存在c. 1205 G>A 杂合突变,该位点突变为致病突变。TUBA1A 基因是调控合成神经元微管蛋白的主要基因,对大脑神经元的发育至关重要,α-微管蛋白及 β-微管蛋白是微

管的主要成分,TUBA1A 基因为调控 α-微管蛋白的合成的关键基因。微管合成障碍将会导致一系列微管蛋白病,其中就有无脑回畸形。

无脑回畸形作为神经系统发育畸形,其主要临床表现为难治性癫痫及神经系统发育障碍,本研究报道的患儿就是因癫痫发作作为首发症状入院治疗。目前国内对无脑回畸形引起的难治性癫痫尚无统一的治疗标准,常规的抗癫痫药物治疗对无脑回畸形的治疗效果并不明显,Ikemoto 等人的研究指出相比于临床上常规使用的抗癫痫药物,吡仑帕奈对于

无脑回畸形引起的难治性癫痫具有良好的效果,且不良反应在可承受范围之内。有报道指出,在药物治疗效果欠佳的情况下生酮饮食不失为一条可行的方法,有部分患儿在接受生酮饮食后癫痫发作得到改善。由此可见,医学界一直在探求无脑回畸形引起的难治性癫痫的有效治疗方法。

无脑回畸形的确诊主要依赖影像学检查,但有研究表明脑电图检查有助于临床无脑回畸形的诊断,同时脑电图能够更好地指导临床医师进行治疗及预后评价。目前对无脑回畸形的产前诊断主要依靠超声检查,因为超声检查的无创、便捷、无害,超声检查为产前诊断及无脑回畸形筛查的首选检查。对于无脑回畸形有家族遗传风险疾病的胎儿即使超声检查结果为阴性,也应该行 MRI 检查,且胎儿 MRI 具有比产前超声更高的对比度及分辨率,并且可以更好地区分正常组织与异常组织。与超声相比,因为可见度不受混响伪影

或胎儿体位的影响,MRI 提供了更加准确的信息。国内陆芳菲等人的研究也证实胎儿 MRI 在产前诊断胎儿大脑皮质发育畸形方面具有显著优势,并且 MRI 能够更早期地诊断无脑回畸形。

综上所述,无脑回畸形是一种与基因突变有关的先天性胎儿大脑皮质发育畸形。作为一种临床罕见的少见病,临床上现无有效的治疗方法,只能采用对症治疗延缓疾病的进展,且病死率较高。目前,只能在胎儿期采用超声、MRI 等诊断方法进行产前诊断或疾病发病初期进行基因诊断来达到早发现、早诊断、早治疗、改善患儿预后的目的,且本研究所报道的 TUBA1A 基因 c. 1205 G>A 位点杂合突变为相关研究提供了一定的参考。

(2024-01-03 收稿)

(上接第 395 页)

风险的重要因素,并且存在着显著的性别差异。

参 考 文 献

[1] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. The Lancet Neurology, 2021, 20(10): 795-820.

[2] Ma QF, Li R, Wang LJ, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019; an analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. LANCET PUBLIC HEALTH, 2021, 6(12): e897-e906.

[3] Zhao Y, Hua X, Ren X, et al. Increasing burden of stroke in China; a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, mortality, and case fatality (published online ahead of print, 2022 Nov 16) [J]. Int J Stroke, 2022.

[4] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组,王陇德. 中国脑卒中防治报告 2021 概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-792.

[5] Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage; JACC focus seminar [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(15): 1804-1818.

[6] 刘毅俊, 夏江. 基于健联体模式下脑卒中一级预防路径的探索 [J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(3): 273-275.

[7] Wang XT, Liang M, Zeng FX, et al. Predictive role of modifiable factors in stroke; an umbrella review [J]. BMJ Open, 2022, 12(6): e056680.

[8] Titova OE, Michaëlsson K, Larsson SC. Sleep duration and stroke; prospective cohort study and mendelian randomization analysis [J]. Stroke, 2020, 51(11): 3279-3285.

[9] Kawachi T, Wada K, Nakamura K, et al. Sleep duration and the risk of mortality from stroke in Japan; the takayama cohort study [J]. J Epidemiol, 2016, 26(3): 123-130.

[10] Kim MY, Lee S, Myong YH, et al. Association between sleep duration and stroke prevalence in Korean adults; a cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2018, 8(6): e021491.

[11] Fang J, Wheaton AG, Ayala C. Sleep duration and history of stroke among adults from the USA [J]. J Sleep Res, 2014, 23(5): 531-537.

[12] Petrov ME, Howard G, Grandner MA, et al. Sleep duration and risk of incident stroke by age, sex, and race; The REGARDS study [J]. Neurology, 2018, 91(18): e1702-e1709.

[13] 武海滨, 王浩, 胡如英, 等. 成年人睡眠时间与脑卒中患病关系的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1210-1215.

[14] 张俊青, 魏亚琳, 谭巧文, 等. 睡眠时间与初发缺血性脑卒中发生风险的关系 [J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(3): 289-292.

[15] 齐士格, 王志会, 李志新, 等. 2013 年中国老年人睡眠时间分布及其与脑卒中的关系 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(6): 109-114.

[16] Zhou L, Yu K, Yang LL, et al. Sleep duration, midday napping, and sleep quality and incident stroke; the dongfeng-tongji cohort [J]. Neurology, 2020, 94(4): e345-e356.

[17] Zhao YH, Hu YS, Smith JP, et al. Cohort profile: the China health and retirement longitudinal study (CHARLS) [J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(1): 61-68.

[18] Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations; methodology and results summary [J]. Sleep Health, 2015, 1(1): 40-43.

[19] 王友发, 孙明晓, 薛宏, 等. 《中国肥胖预防和控制蓝皮书》解读及中国肥胖预防控制措施建议 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(9): 875-884.

[20] Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome; a review of the literature [J]. Pharmacol Res, 2017, 120: 34-42.

(2024-01-16 收稿)