

# 儿童 *C5orf42* 基因 c.650G > A 和 c.956A > T 突变致 Joubert 综合征 17 型一例

杨昌键 蒋达飞 李仁可 束晓梅

【关键词】 遗传变性障碍, 神经系统; 基因; 突变; 儿童; 病例报告

【Key words】 Heredodegenerative disorders, nervous system; Gene; Mutation; Child; Case reports

## Joubert syndrome type 17 caused by c.650G > A and c.956A > T mutations in *C5orf42* gene in children: one case report

YANG Chang-jian, JIANG Da-fei, LI Ren-ke, SHU Xiao-mei

Department of Pediatric Neurogenetics and Endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: SHU Xiao-mei (Email: shuxiaomei1993@sina.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81660219).

Conflicts of interest: none declared

患儿 女性, 8 岁, 主因生长发育落后伴智力低下 5 年余, 于 2018 年 8 月 1 日至我院儿童神经遗传内分泌科门诊就诊。患儿生长发育落后伴智力低下, 3 个月时竖头不稳, 肌张力低下; 6 个月时独坐不能, 不认识父母, 眼球无法随物体移动; 2 岁时独立行走不能, 并出现运动不协调, 表现为扶走姿势不协调和平衡障碍(行走摇晃, 易跌倒); 3 岁时出现阅读时摆头, 头可随书本移动, 但眼球无法随书本移动, 阅读停止、摆头停止, 不伴头部震颤、面部发绀和表情变化, 此后症状未见明显加重, 未予重视; 7 岁入学, 学习能力低于同龄儿童, 仅部分听懂老师讲课内容, 学习成绩差, 与同学交流差, 运动功能差, 行走、跑步不协调, 遂至我院门诊就诊。患儿头胎首产, 足月顺产, 围生期无窒息史或产伤史, 生长发育里程碑迟滞, 2 岁开始学习走路, 3 岁可独立行走; 3 岁开始学习说话, 5 岁可说简单语句。父母身体健康, 否认近亲婚配; 否认家族中有类似表现和遗传性疾病病史。

诊断与治疗经过 体格检查: 体温 36.8 °C, 心

率 86 次/min, 呼吸为 20 次/min, 血压为 98/62 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 身高 125 cm, 体重 30 kg, 心、肺、腹部检查无异常。神经系统检查: 神志清楚, 语言流利, 对答切题; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2.50 mm, 对光反射灵敏, 无眼震, 角膜 K-F 环阴性, 各向眼动不能; 双侧额纹、鼻唇沟对称, 伸舌居中; 行走稳健, 宽基步态; 四肢肌力、肌张力正常; 双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验欠稳准, 双手意向性震颤明显, Romberg 征阴性, 感觉系统正常, 生理反射正常, 病理反射未引出, 脑膜刺激征阴性。韦氏儿童智力量表(WISC)评分 75 分, 其中言语评分 86 分、操作评分 68 分。辅助检查: 实验室检查各项指标均于正常值范围; 腹部超声无异常; 眼底镜检查视网膜无异常; 头部 MRI 显示小脑中脚细长呈“磨牙征”, 第四脑室稍大呈“蝙蝠翼征”(图 1)。综合临床病史、体格检查及辅助检查结果, 考虑为非典型 Joubert 综合征。为进一步明确诊断, 采集患儿及其父母外周静脉血(各 3 ml)行全外显子组测序(WES, 北京康旭医学检验所), 结果显示, 患儿存在第 5 号染色体 *C5orf42* 基因 c.650G > A(p.Trp217Ter)杂合突变(无义突变)和 c.956A > T(p.Asp319Val)杂合突变(错义变异; 图 2a, 2b); Sanger 测序验证, 其母存在第 5 号染色体 *C5orf42* 基因 c.650G > A(p.Trp217Ter)杂合突变(图 2c), 其父存在第 5 号染色体 *C5orf42* 基因

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.015

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81660219)

作者单位: 563000 遵义医科大学附属医院儿童神经遗传内分泌科

通讯作者: 束晓梅, Email: shuxiaomei1993@sina.com

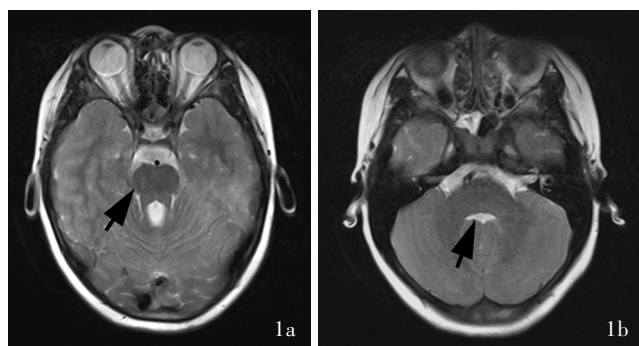


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T<sub>2</sub>WI显示小脑上脚增长、增粗,与中脑呈非典型“磨牙征”(箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>WI显示第四脑室增大,呈“蝙蝠翼征”(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings Axial T<sub>2</sub>WI showed the superior cerebellar peduncle was lengthened and thickened, showing atypical "molar tooth sign" with the midbrain (arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI showed the fourth ventricle enlarged, showing "bat wing sign" (arrow indicates, Panel 1b).

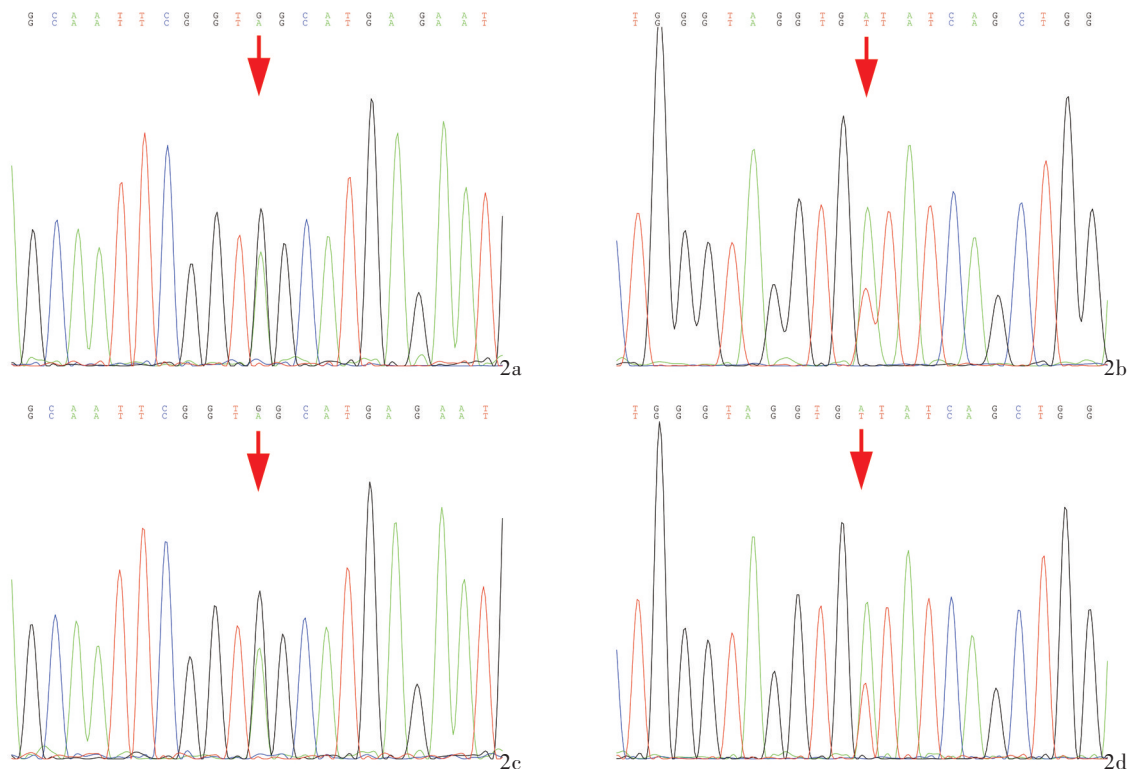


图2 基因检查结果 2a 患儿存在 *C5orf42* 基因 c.650G > A (p.Trp217Ter) 杂合突变(箭头所示) 2b 患儿存在 *C5orf42* 基因 c.956A > T (p.Asp319Val) 杂合突变(箭头所示) 2c 患儿之母存在 *C5orf42* 基因 c.650G > A (p.Trp217Ter) 杂合突变(箭头所示) 2d 患儿之父存在 *C5orf42* 基因 c.956A > T (p.Asp319Val) 杂合突变(箭头所示)

Figure 2 Gene test findings The child had a heterozygous mutation of c.650G > A (p.Trp217Ter) in *C5orf42* gene (arrow indicates, Panel 2a). The child had a heterozygous mutation of c.956A > T (p.Asp319Val) in *C5orf42* gene (arrow indicates, Panel 2b). The child's mother had a heterozygous mutation of c.650G > A (p.Trp217Ter) in *C5orf42* gene (arrow indicates, Panel 2c). The child's father had a heterozygous mutation of c.956A > T (p.Asp319Val) in *C5orf42* gene (arrow indicates, Panel 2d).

c.956A > T (p.Asp319Val) 杂合突变(图 2d)。据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南<sup>[1]</sup>, *C5orf42* 基因 c.650G > A (p.Trp217Ter) 突变证据等级为 PVS1 + PM2, 为可能致病性变异; *C5orf42* 基因 c.956A > T (p.Asp319Val) 突变证据等级为 PM2 + PM1 + PP3, 为意义不明变异。最终明确诊断为 Joubert 综合征 17 型, 予以康复训练, 包括言语训练、知觉训练、平衡训练、手功能训练以及推拿疗法, 每次 3 小时、每周 3 ~ 5 次, 共持续 3 年。3 年后

(2021 年 11 月)电话随访, 患儿步态较前改善, 智力仍低于同龄儿童, 学习成绩差。

## 讨 论

Joubert 综合征由 Joubert 等<sup>[2]</sup>于 1969 年首次提出, 是一组以小脑和脑干发育不良为特征的罕见神经系统疾病, 发病率约为 1/10 万, 存在明显遗传异质性<sup>[3-4]</sup>。绝大多数 Joubert 综合征为常染色体隐性遗传, 仅少部分为 *OFD1* 基因变异致 X 连锁隐性遗传

传<sup>[3]</sup>。临床表现主要为发育迟缓、肌张力降低、共济失调、呼吸节律异常和眼动异常,亦可累及视网膜、肝脏和肾脏等多器官和组织<sup>[3]</sup>。Joubert 综合征的诊断标准包括<sup>[3,5-7]</sup>:(1)头部 MRI 可见“磨牙征”。(2)智力发育迟缓。(3)婴儿期表现为肌张力降低,逐渐进展为共济失调。(4)异常眼动和(或)呼吸节律(非必要但具有重要提示和支持诊断意义)。根据临床症状,Joubert 综合征可分为单纯型 Joubert 综合征、Joubert 综合征伴眼部缺陷、Joubert 综合征伴肾脏缺陷、Joubert 综合征伴眼肾缺陷、Joubert 综合征伴肝脏缺陷、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 Jeune 综合征共计 8 种亚型<sup>[3]</sup>。典型 Joubert 综合征患儿头部 MRI 可见“磨牙征”、“中线裂征”、“蝙蝠翼征”、“高脚酒杯征”<sup>[3,4]</sup>,其中“磨牙征”为特征性征象,具有诊断意义<sup>[7]</sup>。本文患儿表现为运动障碍(步态异常、肌张力降低)、智力发育迟缓,共济失调(运动不协调、平衡障碍)、眼动异常,头部 T<sub>2</sub>WI 提示“磨牙征”,且无眼部、肝脏、肾脏受累表现,无肢体发育异常和胼胝体异常,考虑为单纯型 Joubert 综合征。

初级纤毛作为一种微管细胞器,广泛分布于人体各细胞表面,参与胚胎发育、肿瘤发生、细胞内信号转导等过程<sup>[3,8-9]</sup>。研究发现,C5orf42、CC2D2A、CEP290、AHIII 等 Joubert 综合征相关致病基因变异可导致初级纤毛结构和功能异常,但具体病理生理学机制尚不十分明确<sup>[3,7-9]</sup>。迄今已发现 35 个 Joubert 综合征相关致病基因<sup>[3,7,10]</sup>,其中 C5orf42 基因变异致 Joubert 综合征占 8%~14%<sup>[11]</sup>。C5orf42 基因广泛表达于包括脑组织在内的各种组织中,是第 17 个被发现的 Joubert 综合征致病基因,故 C5orf42 基因变异导致的 Joubert 综合征称为 Joubert 综合征 17 型<sup>[7]</sup>。目前,国内仅报告一家系 2 例 C5orf42 基因 c.-47-3C>A 和 c.8263dupA 复合杂合突变致 Joubert 综合征 17 型患者,均为单纯型 Joubert 综合征<sup>[7]</sup>。Bayram 等<sup>[12]</sup>于 2015 年报告 2 例 C5orf42 基因 c.4034A>G 突变致 Joubert 综合征患者,表现为前额突出和智力障碍。Poretti 等<sup>[13]</sup>对 110 例 Joubert 综合征患者行头部 MRI 检查,发现小脑蚓部发育不良越严重、神经发育预后越差,故神经影像学检查结果一定程度可以预测神经发育预后。Joubert 综合征 17 型临床表型为轻度异常,通常表现为轻度智力障碍及边缘智力,无视网膜、肝脏、肾脏受累表现,且神经影像学征象不典型<sup>[14-15]</sup>。Kroes 等<sup>[11]</sup>采用第二

代测序技术(NGS)对 51 例 Joubert 综合征患者行基因检测,发现 6 例(11.76%)为 C5orf42 基因变异致 Joubert 综合征 17 型,其中 5 例仅表现为神经系统症状,且智力障碍轻于其他类型 Joubert 综合征,1 例表现为轻度智力障碍合并多指畸形。本文患儿存在 C5orf42 基因复合杂合突变,临床表型相对较轻,无视网膜及肝脏、肾脏损害,且头部 MRI 征象不典型,与既往文献报道相一致。研究发现,C5orf42 基因变异与多指畸形具有一定相关性<sup>[8]</sup>,但本文患儿并未出现多指畸形,考虑为遗传修饰因子所致<sup>[6]</sup>。Joubert 综合征 17 型和唐氏综合征均可表现为智力障碍、运动发育落后,但前者为第 5 号染色体基因变异所致,无染色体核型异常;后者为第 21 号染色体核型异常所致,因此染色体核型分析可资鉴别。此外,Dandy-Walker 综合征、Dandy-Walker 变异型、菱脑融合(RES)等脑发育畸形的 MRI 表现均无“磨牙征”,可资与 Joubert 综合征 17 型鉴别<sup>[16]</sup>。

基因检测是 Joubert 综合征 17 型的诊断“金标准”。迄今已发现 60 余个 C5orf42 基因变异位点,且 C5orf42 基因致病至少需要 1 个截短突变<sup>[7,12,17-18]</sup>。本文患儿 C5orf42 基因存在 c.650G>A 杂合突变,导致编码第 217 号氨基酸的密码子变为终止密码子(p.Trp217Ter),使肽链合成提前终止;c.956A>T 杂合突变导致第 319 号氨基酸由天冬氨酸变为缬氨酸(p. Asp319Val),通过 SIFT、Polyphen2 和 MutationTaster 软件对蛋白质序列和结构保守性与其功能的关系进行分析,均提示 c.956A>T 为致病性变异。本文患儿符合常染色体隐性遗传共分离规律,上述变异尚未见诸报道,不属于多态性变化,人群中发生率极低。

Joubert 综合征尚无特效治疗方法,临床主要采取物理治疗、言语训练、教育干预等康复训练及呼吸暂停监测、鼻饲管等对症治疗<sup>[7]</sup>。Joubert 综合征患者由于存在脑干发育缺陷,易出现中枢性低通气综合征、吞咽困难等症状,从而导致呼吸暂停,且对镇静药、麻醉药敏感,临床应慎用中枢性呼吸抑制镇静药<sup>[7-8,19]</sup>。

本研究首次报道 1 例 C5orf42 基因 c.650G>A (p.Trp217Ter)和 c.956A>T(p.Asp319Val)复合杂合突变致 Joubert 综合征 17 型患儿,拓展了 C5orf42 基因变异谱,提示临床医师对于早期发病的智力、运动发育轻度落后,头部 MRI“磨牙征”患儿,应考虑 Joubert 综合征的可能,并早期完善基因检测以明确

诊断,提高临床预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17:405-424.
- [2] Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation[J]. Neurology, 1969, 19:813-825.
- [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, 190:72-88.
- [4] Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth [J]. Lancet Neurol, 2013, 12:894-905.
- [5] Li SY, Qian XG, Zhao Y, Zhao YL, Xin J, Liu ZH. Clinical analysis of 15 cases with childhood chronic cerebellar ataxia [J]. Zhonghua Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi, 2014, 29: 781-785.[李素云, 钱旭光, 赵勇, 赵伊黎, 辛晶, 刘振寰. 儿童慢性小脑共济失调 15 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29:781-785.]
- [6] Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: the challenges of genetic and phenotypic heterogeneity[J]. Transl Sci Rare Dis, 2019, 4:25-49.
- [7] Huang QR, Luo MN, Chen YX, Cao ZF, Liu L, Jiang W, Feng Y, Hou XQ, Ma X, Xiao N. Genotype-phenotype analysis of two cases with Joubert syndrome 17 in a family[J]. Lin Chuang Er Ke Za Zhi, 2020, 38:566-570.[黄琴蓉, 罗敏娜, 陈玉霞, 曹宗富, 刘玲, 江伟, 冯英, 侯雪勤, 马旭, 肖农. 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, 38:566-570.]
- [8] Bachmann -Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O'Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, Ishak GE, Isabella CR, Gorden N, Adkins J, Boyle EA, de Lacy N, O'Day D, Alswaid A, Ramadevi AR, Lingappa L, Lourenço C, Martorell L, Garcia-Cazorla À, Ozyürek H, Haliloğlu G, Tuysuz B, Topçu M, Chance P, Parisi MA, Glass IA, Shendure J, Doherty D; University of Washington Center for Mendelian Genomics. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity[J]. J Med Genet, 2015, 52: 514-522.
- [9] Latour BL, Van De Weghe JC, Rusterholz TD, Letteboer SJ, Gomez A, Shaheen R, Gesemann M, Karamzade A, Asadollahi M, Barroso -Gil M, Chitre M, Grout ME, van Reeuwijk J, van Beersum SE, Miller CV, Dempsey JC, Morsy H, Bamshad MJ, Nickerson DA, Neuhauss SC, Boldt K, Ueffing M, Keramatipour M, Sayer JA, Alkuraya FS, Bachmann-Gagescu R, Roepman R, Doherty D; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Genomics England Research Consortium. Dysfunction of the ciliary ARMC9/TOGARAM1 protein module causes Joubert syndrome [J]. J Clin Invest, 2020, 130:4423-4439.
- [10] Fei H, Wu Y, Wang Y, Zhang J. Exome sequencing and RNA analysis identify two novel *CPLANE1* variants causing Joubert syndrome[J]. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10:e1877.
- [11] Kroes HY, Monroe GR, van der Zwaag B, Duran KJ, de Kovel CG, van Roosmalen MJ, Harakalova M, Nijman IJ, Kloosterman WP, Giles RH, Knoers NV, van Haften G. Joubert syndrome: genotyping a Northern European patient cohort [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24:214-220.
- [12] Bayram Y, Aydin H, Gambin T, Akdemir ZC, Atik MM, Karaca E, Karaman A, Pehlivan D, Jhangiani SN, Gibbs RA, Lupski JR. Exome sequencing identifies a homozygous *C5orf42* variant in a Turkish kindred with oral-facial-digital syndrome type VI [J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A:2132-2137.
- [13] Poretti A, Snow J, Summers AC, Tekes A, Huisman TAGM, Aygun N, Carson KA, Doherty D, Parisi MA, Toro C, Yildirimli D, Vemulapalli M, Mullikin JC, Cullinane AR, Vilboux T, Gahl WA, Gunay-Aygun M; NISC Comparative Sequencing Program. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause [J]. J Med Genet, 2017, 54:521-529.
- [14] Enokizono M, Aida N, Niwa T, Osaka H, Naruto T, Kurosawa K, Ohba C, Suzuki T, Saitou H, Goto T, Matsumoto N. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with *C5orf42* gene mutations: a milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia [J]. J Neurol Sci, 2017, 376:7-12.
- [15] Mardani R, Taghizadeh E, Taheri F, Raeisi M, Karimzadeh MR, Rostami D, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. A novel variant in *C5orf42* gene is associated with Joubert syndrome [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47:4099-4103.
- [16] Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert syndrome and related disorders [J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5:20.
- [17] Liu Q, Wang H, Zhao J, Liu Z, Sun D, Yuan A, Luo G, Wei W, Hou M. Four novel compound heterozygous mutations in *C5orf42* gene in patients with pure and mild Joubert syndrome [J]. Int J Dev Neurosci, 2020, 80:455-463.
- [18] Bonnard C, Shboul M, Tonekaboni SH, Ng AYJ, Tohari S, Ghosh K, Lai A, Lim JY, Tan EC, Devisme L, Stichelbout M, Alkindi A, Banu N, Yüksel Z, Ghoumid J, Elkhartoufi N, Boutaud L, Micalizzi A, Brett MS, Venkatesh B, Valente EM, Attié -Bitach T, Reversade B, Karimnejad A. Novel mutations in the ciliopathy - associated gene *CPLANE1* (*C5orf42*) cause OFD syndrome type VI rather than Joubert syndrome [J]. Eur J Med Genet, 2018, 61:585-595.
- [19] Al-Smair A, Younes S, Saadeh O, Saadeh A, Al-Ali A. Adult presentation of Joubert syndrome presenting with dysphagia: a case report [J]. Cureus, 2022, 14:e24226.

(收稿日期:2023-08-19)

(本文编辑:柏钰)