

皮质发育不良伴其他脑畸形—变异重评估与生育咨询案例实践

黄演林 丁红珂 杜丽*

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 目的 孕妇已产一孩全面发育落后,现再次怀孕需求生育咨询与指导。方法 先证者已行儿童发育评估、颅脑 MRI 平扫和全外显子组家系检测,现依据 ACMG/AMP 变异分类指南以及 ClinGen 补充建议对先证者基因报告进行重新评估。结果 家系全外显子组测序发现 *TUBB3*(NM_006086.4) 基因新发意义不明变异,即 c.86G>A(p.Gly29Asp),经变异致病性重评估后,该变异评级为疑似致病,该变异既往未见文献报道。结合临床表型、变异致病性、致病机制、遗传模式等并经多学科团队会诊,先证者考虑为皮质发育不良伴其他脑畸形 I 型。结论 针对临床意义不明基因报告进行重新评估,可提高诊断效益,对再生育咨询与指导具有重要价值。

【关键词】 皮质发育不良伴其他脑畸形 I 型; *TUBB3* 基因

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Case practice of variant re-evaluation and fertility consultation in cortical dysplasia associated with other brain malformations

Huang Yanlin, Ding Hongke, Du Li*

(Medical Genetic Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China)

【Abstract】 **Objective** To provide reproductive counseling and guidance for a pregnant woman who previously had a child with comprehensive developmental delays. **Methods** The proband has undergone a child development assessment, brain MRI scan, and whole-exome sequencing for the family. Based on the ACMG/AMP variant classification guidelines and supplementary recommendations from ClinGen, the proband's genetic report was re-evaluated. **Results** Whole-exome sequencing of the family identified a novel variant of uncertain significance in the *TUBB3* gene (NM_006086.4), c.86G>A (p.Gly29Asp). After re-evaluating the pathogenicity of the variant, it was classified as likely pathogenic. This variant has not been previously reported in the literature. Considering the clinical phenotype, variant pathogenicity, pathogenic mechanism, inheritance pattern, and after a multidisciplinary team consultation, the proband was considered to have cortical dysplasia with other brain malformations type I. **Conclusion** Re-evaluating genetic reports with unclear clinical significance can improve diagnostic yield and provide valuable guidance for reproductive counseling.

【Key words】 cortical dysplasia; *TUBB3*; brain malformations

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.005

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2024303);广东省妇幼保健院临床研究遴选资助项目(310103-1602)。

* 通信作者:杜丽, E-mail:lier28@163.com

复杂皮质发育不良伴其他脑畸形(OMIM ID: 614039; Cortical dysplasia, complex, with other brain malformations; CDCBM) 是一种异常神经元迁移和轴突引导紊乱的疾病。受影响的个体有轻度

至重度智力迟钝、斜视、轴向张力减退和痉挛。脑成像显示皮质发育的各种畸形,包括多小脑回、脑回解体和基底神经节融合,以及胼胝体薄、脑干发育不良和小脑蚓部发育不良,但不涉及眼外肌^[1]。CDCBM患病率尚未清楚,尚未有流行病学相关报道。目前已知9个基因发生致病变异可引起CDCBM,对应CDCBM的9个亚型。其中7个为常染色体显性遗传(*KIF5C*、*KIF2A*、*TUBB2A*、*TUBB2B*、*TUBB*、*TUBB3*、*TUBG1*),2个为常染色体隐性遗传(*CTNNA2*、*APC2*)。我们重评估意义不明变异并确诊1例*TUBB3*基因新发变异引起的皮质发育不良伴其他脑畸形I型(CDCBM1),旨在提高对本病的认识,及早实现产前精准诊断,减少误诊和漏诊,为后续妊娠提供临床指导,从而降低该类疾病的出生缺陷发生风险。

1 临床资料

1.1 一般资料 该病例来源于广东省妇幼保健院医学遗传中心名医工作室。主述:孕妇,32岁,怀孕18⁺5周,不良孕产史,先证者基因检测报告提示意义不明位点,咨询进一步介入性产前诊断。现病史:孕期顺利,孕早期宫腔积液安胎史,现无不适。孕产史:2019年曾生育一全面发育落后儿。先证者:男,4岁余,轻度全面发育迟缓,语言发育障碍,认知水平低,有语言倒退表现。外院行 Trio-WES 检查,结果提示 *TUBB3* 基因 c.86G>A(p. Gly29Asp) 杂合变异,评级为临床意义不明,未确诊。

1.2 相关检查 2021年3月9日外院行0~6岁儿童发育评估结果提示轻度发育迟缓,各能区检查结果如表1所示。测试过程中反应欠灵敏,可部分合作且坐不住,小动作较多,行为需控制,注意力容易分散。五官指认不全,可理解简单的语言和执行简单的指令,会发一些简单的语音,但没所指,测试时的表现与平时表现基本一致。

表1 0~6岁儿童发育评估各能区检查结果

测试能区	发育年龄(月)	发育商(分)	评价
适应性	18.90	72	轻度发育迟缓
大运动	22.87	88	正常
精细动作	24.73	95	正常
语言	12.37	47	中度发育迟缓
个人-社交	17.27	66	轻度发育迟缓

2021年4月1日外院颅脑MRI平扫报告(图像已丢失)提示:双侧额顶叶、后分水岭区脑白质改变,提示髓鞘化不良或延迟,双侧侧脑室后角旁终末带,双侧上颌窦炎症,腺样体肥大。

2022年3月3日外院再次行0~6岁儿童发育评估结果提示发育正常,各能区检查结果如表2所示。测试过程中反应欠灵敏,注意力一般,能与人交谈,能完成简单的指令。现能说5个字的句子,能说出姓名,能说出4件物品的名称及用途,能分清大小、声音强弱;未能唱完整儿歌,未能认识多少,未能辨认2种以上的颜色,未能理解介词,语音理解能力及认知能力稍差,测试表现与平时基本无异。

表2 0~6岁儿童发育评估各能区检查结果

测试能区	发育年龄(月)	发育商(分)	评价
适应性	33.81	89	正常
大运动	33.99	90	正常
精细动作	34.48	91	正常
语言	30.05	79	边缘状态
个人-社交	34.51	91	正常

2022年4月21日外院行全外显子组检测(父母子):未检测到可以解释受检者表型的致病或疑似致病变异,检测到与受检者主要临床表型相符的临床意义未明的变异(表3),该变异已经 Sanger 测序验证。

表3 全外显子组检测(父母子)结果

编号	与先证者关系	检测结果
F1	父亲	未检测到与临床表型相关的基因明确致病变异
F2	母亲	未检测到与临床表型相关的基因明确致病变异
F3	先证者	未检测到与临床表型相关的基因明确致病变异,检测到与临床表型相关的临床意义不明变异,即 <i>TUBB3</i> 基因(NM_006086.4):c.86G>A(p. Gly29Asp)杂合,新发

2 结果

先证者外院检查及家系全外显子组测序未获得明确诊断,现孕妇再次妊娠前往我中心咨询,鉴于孕妇无法获取 Fastq 原始数据进行重分析,本人依据 ACMG 指南^[2]以及 ClinGen 补充建议对先证者外院报告的变异进行重新评估,评估后初步排除报告中的其他变异如 *SMARCD1*(NM_003076.5):c.203G>A(p. Arg68Gln)等变异,重点关注先证者携

带的 *TUBB3* (NM_006086.4): c. 86G > A (p. Gly29Asp) 变异, 重新评级为疑似致病变异 (LP = PM2_Supporting + PP2 + PP3 + PS2_Supporting + PM1, 6分, 详情见下文)。*TUBB3* 基因突变与两类疾病相关, 分别为皮质发育不良伴其他脑畸形 I 型 (CDCBM1) 和先天性眼外肌纤维化 3A 型 (CFEOM3A) 相关, 均为常染色体显性遗传。前者主要表现为轻至重度精神发育迟滞, 言语和语言迟缓, 轴性张力减退, 痉挛, 皮质发育不全, 脑干发育不全, 胼胝体薄, 小脑蚓部发育不良, 可小头畸形, 癫痫发作等, 眼外肌不受累^[3]; 后者主要表现为眼球固定向下凝视、上睑下垂以及头向后倾斜, 可双眼或单眼发病, 眼运动障碍程度不一, 重者可能完全眼肌麻痹 (眼球固定向下并向外斜视)^[4, 5]。先证者轻度发育迟缓, 语言发育障碍, 认知水平低, 有语言倒退表现, 头颅 MRI 提示脑白质发育不良, 先证者表现与 *TUBB3* 基因相关的 CDCBM1 大致吻合, 先证者无眼外肌受累表现, 结合临床表型、变异致病性、致病机制、遗传模式等综合分析, 初步考虑先证者疑似 CDCBM1。多学科会诊团队针对患者头颅 MRI 和发育落后等表型进一步分析评估, 最终考虑患者为 CDCBM1。

3 讨论

皮质发育不良伴其他脑畸形 I 型 (OMIM ID: 614039) 是一种以常染色体显性方式遗传的疾病。通常从出生时开始发病, 临床表现高度可变。其临床特征为斜视, 眼球震颤, 轻度至重度精神发育迟滞, 语言发育迟缓, 轴性张力减退, 痉挛, 皮质发育不全, 脑干发育不全, 胼胝体薄, 小脑蚓部发育不良, 部分患者表现出小头畸形, 癫痫发作等症状^[3]。本病例系 *TUBB3* 基因新发致病变异导致。

TUBB3 基因位于染色体 16q24.3, 该基因包含 4 个外显子 (NM_006086.4), 编码 450 个氨基酸, 大部分 (358 个氨基酸) 由第 4 外显子编码^[6]。*TUBB3* 编码 β -微管蛋白, 微管蛋白是微管的主要成分, 微管是由 α 和 β -微管蛋白异二聚体组成的横向连接的线性原丝组成的圆柱体^[7], 微管在有丝分裂、细胞内运输、神经元形态以及睫状和鞭毛运动中

起作用^[8], 而 *TUBB3* 在正确的轴突引导和维护中起着关键作用^[6]。*TUBB3* 基因突变可能导致微管蛋白异二聚体形成障碍或者形成的微观稳定性下降^[1], 从而导致人类致病, 如 CDCBM1 和 CFEOM3A, 何种类型变异或哪个区域上的变异引起何种表型, 目前基因型与表型的关系尚不明确。有研究报道^[9], E410K、R262C、G71R、E421D、P357L、G98S 和 D417N 等变异通常与先天性眼外肌纤维化 3A 型 (CFEOM3A) 相关, 其中 R262C、A302T 和 D417N 变异引起的 CFEOM3A 表型通常较为轻微, 呈家族聚集性; 相应的 G82R、T178M、E205K、A302V、M323V、M388V、R46G、P357L 和 E288K 等变异与皮质发育不良伴其他脑畸形 (CDCBM) 相关。目前疾病亚型的鉴别诊断仍以患者表型为主。

本病例变异致病性重评估采用 ACMG 变异分类标准^[2]。先证者携带 *TUBB3* 基因 c. 86G > A (p. Gly29Asp) 杂合变异, 该变异为新变异, 既往未见任何相关文献报道。GnomAD V2.1 数据库中该基因错义变异 Z-score = 4.58, 且 ClinVar 数据库收录该基因的致病或疑似致病变异均为错义变异, HGMD 数据库收录的文献病例也以错义变异为主, 提示错义变异为 *TUBB3* 基因的主要致病变异类型; 该变异在 GnomAD V2.1 人群数据库尚未收录, 提示该变异极为罕见; VarCards 网站^[10] 绝大多数生物信息学软件预测该位点保守有害 (20/23, REVEL = 0.730); 该变异对应氨基酸位于蛋白 Tubulin 结构域, 该区域范围内 ClinVar 未见良性或可疑良性变异, 致病或疑似致病变异共收录 12 个, 且该变异邻近区域 (同一外显子) 文献已报道过一错义致病变异, 即 c. 136C > T (p. Arg46Trp), 引起患者大脑皮质发育不良^[11]; 该变异为新发变异 (采用家系全外检测, 已验证亲缘关系), 先证者表型与 *TUBB3* 基因相关疾病表现大致相符但不十分特异。综述之, 该变异致病性重新评级后为疑似致病 (LP = PM2_Supporting + PP2 + PP3 + PS2_Supporting + PM1, 6分)。

CDCBM1 无特效药治疗, 目前仅能对症处理, 如针对语言发育迟缓进行语言康复训练, 针对癫痫

发作行抗癫痫药物治疗等。本病例于首次发育评估为轻度发育迟缓后进行系列家庭训练,如模仿发音训练、提高对言语指令理解、改善交流态度等,取得一定的训练效果。该病例经变异致病性重评估后,明确了先证者发育异常分子遗传学病因,并通过多学科会诊将 CDCBM1 的病因、临床表现、疾病诊断、治疗与预后等信息为孕妇及其家属做了详尽的介绍与解读。*TUBB3*(NM_006086.4)基因 c.86G>A 变异尚未见相关病例报道,先证者为新发变异,再次妊娠胎儿患该病风险低,但不排除父母之一存在外周血低比例嵌合或者生殖腺嵌合的可能。孕妇本次妊娠孕19周胎儿未见明显异常,知情告知后孕妇未选择产前诊断。一年后电话随访获知,胎儿足月分娩,现一岁半,生长发育正常。该病例提示我们,针对基因报告结果,尤其是临床意义不明的变异,进行重新评估,可能会使受检者重新获得确诊。可靠准确的基因报告结果可为后续妊娠和产前诊断提供有价值的指导意见,从而降低出生缺陷发生风险。

参 考 文 献

- [1] POIRIER K, SAILLOUR Y, BAHU-BUISSON N, et al. Mutations in the neuronal ss-tubulin subunit *TUBB3* result in malformation of cortical development and neuronal migration defects[J]. *Hum Mol Genet*, 2010,19(22):4462-4473.
- [2] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. 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(5):405-424.
- [3] POIRIER K, SAILLOUR Y, BAHU-BUISSON N, et al. Mutations in the neuronal ss-tubulin subunit *TUBB3* result in malformation of cortical development and neuronal migration defects[J]. *Hum Mol Genet*, 2010,19(22):4462-4473.
- [4] YAMADA K, CHAN W M, ANDREWS C, et al. Identification of KIF21A mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3)[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004,45(7):2218-2223.
- [5] HEIDARY G, ENGLE E C, HUNTER D G. Congenital fibrosis of the extraocular muscles[J]. *Semin Ophthalmol*, 2008,23(1):3-8.
- [6] TISCHFIELD M A, BARIS H N, WU C, et al. Human *TUBB3* mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance[J]. *Cell*, 2010,140(1):74-87.
- [7] LAFRANCE B J, ROOSTALU J, HENKIN G, et al. Structural transitions in the GTP cap visualized by cryo-electron microscopy of catalytically inactive microtubules[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(2):e2114994119.
- [8] LEANDRO-GARCIA L J, LESKELA S, LANDA I, et al. Tumoral and tissue-specific expression of the major human beta-tubulin isoforms[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2010,67(4):214-223.
- [9] DENTICI M L, MAGLIONE V, AGOLINI E, et al. *TUBB3* E410K syndrome: Case report and review of the clinical spectrum of *TUBB3* mutations[J]. *Am J Med Genet A*, 2020,182(8):1977-1984.
- [10] LI J, SHI L, ZHANG K, et al. VarCards: an integrated genetic and clinical database for coding variants in the human genome[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018,46(D1):D1039-D1048.
- [11] WISZNIEWSKI W, GAWLINSKI P, GAMBIN T, et al. Comprehensive genomic analysis of patients with disorders of cerebral cortical development[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018,26(8):1121-1131.

(收稿日期:2024-03-01)

编辑:姚红霞