

产前诊断 Joubert 综合征一例并文献复习

温弘¹, 陈璐¹, 严恺², 贺晶¹

1. 浙江大学医学院附属妇产科医院产科, 浙江 杭州 310006
2. 浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室, 浙江 杭州 310006

[摘要] 一例25岁孕妇, 产前超声检查发现胎儿小脑蚓部异常, 胎儿MRI检查发现脑干“磨牙征”, 小脑上蚓部仅见少量组织。引产后胎儿MRI检查和尸体解剖发现小脑蚓部发育不良, 第二代基因测序技术发现胎儿染色体 *CC2D2A* 基因存在 c.2728C>T 和 c.4598T>C 的复合杂合突变基因。



[关键词] 产前诊断; 先天畸形; 小脑; 磁共振成像; 染色体畸变; 病例报告
[中图分类号] R714.53 [文献标志码] A

Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: one case report and literature review

WEN Hong¹, CHEN Lu¹, YAN Kai², HE Jing¹ (1. Department of Obstetrics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 2. Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: HE Jing, E-mail: hej@zju.edu.cn, http://orcid.org/0000-0002-9579-9593

[Abstract] A 25-year-old nulliparity underwent prenatal ultrasonography, and the fetal cerebellar abnormality was suspected. The fetal MRI showed 'molar tooth sign' in midbrain and cerebellar vermis hypoplasia. The fetal cerebellar vermis hypoplasia was confirmed by MRI imaging and autopsy after induced abortion. The next-generation sequencing showed that the fetus had a heterozygous mutation of *CC2D2A* gene (c.2728C>T and c.4598T>C), which might be the cause of the disease.

[Key words] Prenatal diagnosis; Congenital abnormalities; Cerebellum; Magnetic resonance imaging; Chromosome aberrations; Case reports

收稿日期:2017-02-15 接受日期:2017-02-28

基金项目:浙江省人口计划生育科研项目(2014KY253)

第一作者:温弘(1976—),男,硕士,副主任医师,主要从事母胎医学和胎儿疾病、复杂性双胎的临床研究;E-mail:elfwhittaker@aliyun.com;http://orcid.org/0000-0003-3962-426X

通讯作者:贺晶(1959—),女,学士,主任医师,硕士生导师,主要从事母胎医学、妊娠期高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症的临床和基础研究;E-mail:hej@zju.edu.cn;http://orcid.org/0000-0002-9579-9593

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017,46(3):274-278.]

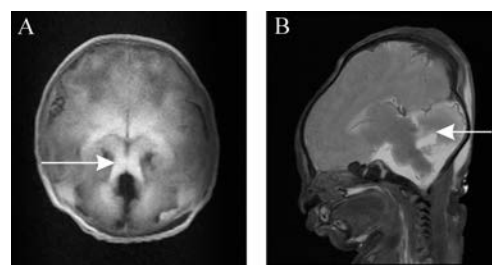
Joubert 综合征是一种罕见的颅脑先天性发育畸形,为常染色体隐性遗传病,患病率为 1:80 000 ~ 1:100 000^[1-3]。浙江大学医学院附属妇产科医院近年发现一例胎儿 Joubert 综合征,终止妊娠后行胎儿影像学及相关致病遗传学检查确诊,现报道如下。

1 病历摘要

患者,女性,25 岁,孕 2 次,产 0 次,一年前孕 20 周时因“胎儿脑积水”于当地医院引产,具体病情不清。本次因“停经 33 周余,检查发现胎儿小脑异常 3 个月”于 2015 年 11 月 5 日入院,孕中期 21 三体、18 三体筛查均为低风险。孕 25 周时浙江大学医学院附属妇产科医院超声检查提示胎儿小脑蚓部显示不清,第四脑室至后颅窝处见 1.3 cm × 1.5 cm × 1.0 cm 囊性暗区。孕 28 周时再次行超声检查提示胎儿后颅窝池约 0.9 cm,小脑横径 2.4 cm,仅见少许上蚓部回声,蚓部分离 0.5 cm,第四脑室大小为 2.0 cm × 1.1 cm × 0.9 cm,突入后颅窝池(图 1),当时考虑胎儿丹迪-沃克(Dandy-Walker)综合征可能。孕 29 周时行胎儿 MRI 检查提示胎儿颅内中线居中,透明隔间腔存在,双侧脑室未见明显增宽,后颅窝池、第四脑室增大,脑干见“磨牙征”,小脑蚓部仅见少量上蚓部组织,实质结构形态、信号未见明显异常。结合患者病史、产前辅助检查结果,首先考虑 Joubert 综合征,不排除丹迪-沃克综合征。经浙江省产前诊断中心会诊建议终止妊娠。

应患者及家属要求,于孕 33 + 4 周行经皮脐静脉穿刺抽取脐血 4 mL 送胎儿染色体、微阵列

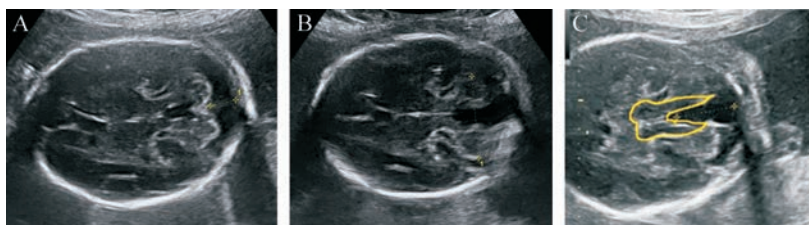
比较基因组杂交及基因检查,随后羊膜腔内注射利凡诺 100 mg 引产。约 26 h 后阴道分娩一死胎,体质量为 2580 g,尸胎、胎盘及脐带外观无明显异常。尸胎行颅脑 MRI 及全身 X 线检查,提示胎儿骨骼未见异常;胎儿小脑蚓部缺失,小脑半球在中线处直接相连,小脑上脚增粗,中脑变形,形成“磨牙征”,第四脑室与后颅池相通(图 2)。尸胎解剖见小脑蚓部发育不良,第四脑室至后颅窝扩张,未见合并其他畸形。胎儿核型检查为 46, XN,染色体核型分析结果未见明显数目和结构异常,脐血染色体微阵列芯片分析提示 9 号染色体 9p23(11 740 001 ~ 12 060 000) * 1.0 区域无基因,缺失片段约 0.32 Mb。由于考虑 Joubert 综合征的可能,采用目标序列捕获—高通量基因测序对所有可能与该病相关的基因进行筛查,发现 *CC2D2A* 基因存在 c.2728C > T 和 c.4598T > C 复合杂合突变。



A: 第四脑室扩大以及增厚、小脑上脚细长,两侧小脑半球间见“中线裂”,中脑及小脑呈“磨牙征”表现(白色箭头);B: 小脑蚓部发育不良(白色箭头),第四脑室显著增大与后颅窝池相通。

图 2 引产胎儿颅脑磁共振表现

Figure 2 MR imaging of the fetus after abortion



A: 胎儿后颅窝 0.9 cm;B: 胎儿小脑横径 2.4 cm,仅见少许上蚓部回声,蚓部分离 0.5 cm;C: 第四脑室大小 2.0 cm × 1.1 cm × 0.9 cm,突入后颅窝池,黄色线条勾画中脑及小脑上脚,呈“臼齿”样改变。

图 1 胎儿产前超声图像

Figure 1 Prenatal sonography imaging of the fetus

2 讨论

Joubert 综合征通常表现为小脑蚓部发育不良或不发育,齿状核、脑桥基底及延髓的神经核团也可发育不良,锥体交叉几乎完全缺如。Joubert 综合征患儿年龄很小即可出现临床症状,表现为肌张力减低、共济失调、运动及智力

发育落后、呼吸异常(以发作性呼吸急促间有呼吸暂停为特征,新生儿时期尤为常见)及眼球运动异常(典型表现为部分或完全性眼球运动不能)^[1,4]。其他多种异常表现主要包括小头畸形、枕部脑膜脑膨出、胼胝体发育不良或不发育、透明隔缺如、海马旋转不良、髓鞘化延迟、巨脑室、视网膜病变(视网膜缺损、视网膜营养不良)、视觉缺损、舌异常(舌突出、舌错构瘤)、骶部皮毛窦、多指(趾)畸形、多囊肾和先天性心脏病等^[4,5]。

典型的 Joubert 综合征诊断应包括以下条件:

①峡部(桥脑中脑结合部)水平可见典型征象的影像学表现,主要包括:小脑蚓部发育不良或不发育;小脑上脚增厚、延长并上抬,几乎垂直于桥脑背侧;第四脑室扩大,其顶部呈尖嘴样改变;中脑峡部径线变小,脚间窝加深;同时可伴有桥脑、小脑半球和延髓灰质核团的异常(如三叉神经核、小脑齿状核、下橄榄核等)、多小脑回和胼胝体发育不良等。②智力低下或发育迟缓。③肌张力减低或共济失调。④下列体征包括其一或两者均有(两者并不是必须存在,但是存在其一则支持诊断):婴幼儿时期发生不规律的呼吸异常和眼部运动异常^[1,2]。有学者认为,患儿临床表现对于 Joubert 综合征的诊断非常重要,不能单纯根据影像学表现小脑蚓部不发育或发育不全来诊断^[6],但对于胎儿 Joubert 综合征的诊断,影像学表现却非常重要。

Joubert 综合征的影像学表现有“中线裂”、“蝙蝠翼”状和“三角形”的第四脑室以及“磨牙征”改变。“中线裂”、“蝙蝠翼”状和“三角形”第四脑室的显示均由于小脑蚓部的发育异常所致。“中线裂”指由于正常蚓部的缺如,使正常的两小脑间缺乏正常蚓部,两侧小脑半球不连接,其间为细线状脑脊液所相隔。颅侧至尾侧第四脑室分别表现为“蝙蝠翼”状和“三角形”状是因为小脑蚓部的完全缺如和几乎完全缺如。“磨牙征”是由于 Joubert 综合征患者的小脑上脚纤维束缺乏正常交叉,导致小脑上脚垂直地行走于中脑和小脑间的脑干中,致小脑上脚增宽,而且显得更为平行;小脑上脚的纤维缺乏交叉使中脑前后径缩短,尤其是中线区域,导致脚间池较正常更深。在 CT 和 MRI 横断面上增宽的中脑、凹陷加深的脚间池和平行状走行的小脑上脚在其周围脑脊液的衬托下,中脑和小脑上脚形态犹如磨牙的侧面观,被称

为“磨牙征”^[7-8]。MRI 为 Joubert 综合征首选的神经影像学检查方法,能清楚显示后颅窝畸形及相关的幕上畸形。特征性表现为小脑蚓部部分或完全缺如,脑干发育异常。本例产前 MRI 提示磨牙征及中线裂征,引产后死胎颅脑 CT 及 MRI 均显示磨牙征及中线裂征,第四脑室形态呈“蝙蝠翼”状和“三角形”改变,但这三种图像改变在单个病例中并非同时存在。“磨牙征”是本病最显著的特征, Maria 等^[9]认为此征可明确本病的诊断,但并非所有病例均出现此征。

小脑蚓部发育不全或不发育亦可作为其他先天畸形的一部分,如丹迪—沃克综合征、菱脑联合畸形、橄榄桥小脑萎缩、多系统萎缩—小脑共济失调型、遗传性脊髓小脑共济失调、斜视麻痹症)、21 三体综合征等。这些病变由于患者临床及 MRI 表现与 Joubert 综合征差异较大,因此较易鉴别^[10]。由于对 Joubert 综合征认识不足,本例产前发现小脑蚓部发育不良以及小脑延髓池增宽时,未进行小脑上脚平面的仔细检查,排除有无“白齿征”,以致误诊为丹迪—沃克综合征^[11]。本例图 1C 可见胎儿中脑及小脑上脚(黄色勾画)呈“白齿”样改变,符合 Joubert 综合征的影像学特征。MRI 能清晰显示 Joubert 综合征的“白齿征”,而超声检查易受某些因素影响(如胎儿体位、胎儿颅骨声影及羊水量不足),无法很好地获取胎儿小脑上脚平面的图像,无法清晰显示“白齿征”。因此, MRI 对于 Joubert 综合征的产前诊断明显优于超声检查。产前诊断 Joubert 综合征的特征性 MRI 表现为:脚间后窝加深,中脑峡部变窄;小脑上脚增粗延长,与脑干垂直;不同程度的小脑蚓部缺失^[12]。其他表现还包括小脑半球间裂、小脑灰质异位、椎体交叉缺失、第四脑室变形呈“蝙蝠翼”样等,测量脑桥中脑连接处及脚间后窝的前后径对诊断也有帮助。因此,当产前超声检查发现小脑蚓部发育不良时应观察是否存在小脑半球向中线靠拢,高度怀疑 Joubert 综合征时应进一步行产前 MRI 及胎儿基因检查。

约 50% 的 Joubert 综合征患者中发现 19 种致病基因,包括: *CEP290*、*NPHP1*、*AH11*、*TMEM67* (*MKS3*)、*TMEM216*、*TMEM237*、*TMEM138*、*TMEM231*、*RPGRIP1L*、*CC2D2A*、*ARL13B*、*INPP5E*、*OFD1*、*KIF7*、*TCN1*、*TCN2*、*CEP41*、*C5orf42* 和 *TCTN3*^[13]。相同的基因改变表型不尽

相同,而不同的基因也出现相同的表型。纤毛是一种多见于脊椎动物细胞的突起结构,分布于除白细胞以外的所有细胞表面,具有高度保守性,在细胞迁移和胞内外信号转导途径上发挥重要作用。近年来研究发现,某些基因编码的蛋白产物集中于纤毛或基体部^[14],这些基因的突变可导致纤毛的组装及功能异常^[15-16],由此导致的疾病被称为纤毛相关类疾病。Joubert 综合征相关致病基因中, TMEM67 及 TMEM216 为两种研究相对较深入的跨膜蛋白,其突变可导致细胞骨架中肌动蛋白或纤毛发生的缺陷,而 CEP290 基因突变很有可能导致纤毛的功能异常^[17],从而引起症状。本例报告中应用染色体微阵列分析技术对胎儿进行检测后提示其 9 号染色体 9p23 存在 0.32 Mb 的杂合缺失,由于该区域不包含 OMIM 基因,推测为良性基因拷贝数变异可能性大,故基本排除了胎儿的临床表型由此拷贝数变异所导致。CC2D2A 编码的蛋白是一种在纤毛基底层过渡区发挥功能的环状结构的蛋白,是蛋白复合体的组成成分,该复合物严格限制了蛋白质在血浆和睫状膜之间的扩散。受累胎儿检出 CC2D2A 基因 c.2728C>T 及 c.4598T>C 两种杂合突变,前者为无义突变,可能导致编码产生截短蛋白或被降解,可基本定义为致病性突变;后者为错义突变,经 SIFT 和 PolyPhen 预测的结果有矛盾。综合考虑这对夫妇既往也曾有神经系统病变胎儿妊娠史,如能进一步进行家系验证,明确这两个突变来自于父亲还是母亲,则可以明确突变产生的原因,但突变的影响最终需要依靠功能试验确认。

Joubert 综合征有一系列严重的神经精神和运动异常,预后较差,目前无治疗方法,因此出生前阻断尤为重要。对于既往有生育 Joubert 综合征患儿的夫妇,其再次妊娠时 Joubert 综合征的发生率约为 25%^[8,15-16],故对这类孕妇行孕期检查时,遗传咨询、胎儿 MRI 及超声检查极其重要。对有 Joubert 综合征患儿生育史的孕妇应通过先证者及家系检测后明确致病基因及突变情况,孕早期行绒毛组织基因检测。MRI 在 Joubert 综合征的诊断中起重要作用,几乎所有 Joubert 综合征患者 MRI 表现均有特征性改变,但其图像特点并非 Joubert 综合征特有,而且由于发病率较低,临床需与前述的其他疾病鉴别。若影像学及相关基因检查均正常,可继续妊娠。胎儿产前 MRI 检查

显示“磨牙征”提示 Joubert 综合征可能,但这对小于孕 20 周的胎儿特异性不强^[18],其主要原因可能为:①孕 20 周时畸形尚未发展到“臼齿征”;②孕 20 周胎儿颅脑体积尚小,MRI 扫查层厚及层间距可能脑干显示不全。故宜继续追踪观察胎儿颅脑 MRI 和超声等,并追踪家族史等。对于确诊胎儿 Joubert 综合征的孕妇,是否选择终止妊娠也受多因素的影响,取决于基因诊断、胎儿异常的严重程度和类型,是否合并多发畸形或异常,还需考虑社会和种族、宗教等因素。

参考文献

- [1] ROMANI M, MICALIZZI A, VALENTE E M. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth[J]. *Lancet Neurol*,2013,12(9):894-905.
- [2] PARISI M A. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*,2009,151C(4):326-340.
- [3] BRANCATI F, DALLAPICCOLA B, VALENTE E M. Joubert syndrome and related disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2010,5:20.
- [4] PUGASH D, OH T, GODWIN K, et al. Sonographic 'molar tooth' sign in the diagnosis of Joubert syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2011,38(5):598-602.
- [5] BOLTSHAUSER E, ISLER W. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis[J]. *Neuropadiatrie*,1977,8(1):57-66.
- [6] 朱 珍,帕米尔,朱杰明,等. Joubert 综合征的 CT 和 MRI 诊断[J]. *中华放射学杂志*,2005,39(12):1256-1259.
ZHU Zhen, PA Mier, ZHU Jieming, et al. CT and MRI diagnosis of Joubert syndrome [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2005, 39(12): 1256-1259. (in Chinese)
- [7] SALEEM S N, ZAKI M S. Role of MR imaging in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2010,31(3):424-429.
- [8] QUARELLO E, MOLHO M, GAREL C, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2014,43(2):227-232.
- [9] MARIA B L, QUISLING R G, ROSAINZ L C, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical,

- radiologic, and pathologic significance [J]. **J Child Neurol**, 1999, 14(6):368-376.
- [10] PORETTI A, BOLTSHAUSER E, LOENNEKER T, et al. Diffusion tensor imaging in Joubert syndrome [J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2007, 28(10):1929-1933.
- [11] 赵胜, 陈欣林, 杨小红, 等. 产前超声、MRI 诊断 Joubert 综合征及相关小脑异常的临床研究 [J]. **中华超声影像学杂志**, 2015, 24(10):907-909.
ZHAO Sheng, CHEN Xinlin, YANG Xiaohong, et al. Prenatal ultrasound and MRI diagnosis of Joubert syndrome and cerebellum disorders [J]. **Chinese Journal of Ultrasonography**, 2015, 24(10):907-909. (in Chinese)
- [12] MARIA B L, HOANG K B, TUSA R J, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation [J]. **J Child Neurol**, 1997, 12(7):423-430.
- [13] VALENTE E M, BRANCATI F, BOLTSHAUSER E, et al. Clinical utility gene card for: Joubert syndrome-update 2013 [J]. **Eur J Hum Genet**, 2013, 21(10):1035-1041.
- [14] YING S H, CHOI S I, PERLMAN S L, et al. Pontine and cerebellar atrophy correlate with clinical disability in SCA2 [J]. **Neurology**, 2006, 66(3):424-426.
- [15] ZAKI M S, ABDEL-ALEEM A, ABDEL-SALAM G, et al. The molar tooth sign: a new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families [J]. **Neurology**, 2008, 70(7):556-565.
- [16] VALENTE E M, MARSH S E, CASTORI M, et al. Distinguishing the four genetic causes of Jouberts syndrome-related disorders [J]. **Ann Neurol**, 2005, 57(4):513-519.
- [17] SUZUKI T, MIYAKE N, TSURUSAKI Y, et al. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome [J]. **Clin Genet**, 2016, 90(6):526-535.
- [18] SALEEM S N, ZAKI M S, SOLIMAN N A, et al. Prenatal magnetic resonance imaging diagnosis of molar tooth sign at 17 to 18 weeks of gestation in two fetuses at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders [J]. **Neuropediatrics**, 2011, 42(1):35-38.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

酸碱度会影响磷酸化泛素的结构和功能

近日,浙江大学医学院张纬萍副教授团队与中国科学院武汉物理与数学研究所唐淳研究员团队合作研究成果 (Ubiquitin S65 phosphorylation engenders a pH-sensitive conformational switch) 在《美国科学院院刊》(*Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS*)上发表 (<http://www.pnas.org/content/early/2017/06/12/1705718114.abstract>)。该研究发现泛素单体的 S65 被磷酸化后,呈现四种能够相互变化的构象,这四种构象的组成比例受酸碱度调节,变化最灵敏的酸碱度值范围为 6.0~8.0;而且泛素单体的构象变化还影响到泛素链的四级结构,导致泛素能够与不同的靶蛋白结合,执行不同的功能。

泛素在细胞内广泛存在,它通过与靶蛋白特异性地相互作用发挥功能。目前已知能与泛素结合的靶蛋白已达上千种,这些靶蛋白的结构和功能各异。泛素如何特异性识别如此众多的靶标,这一问题尚未完全阐明。2014年《自然》(*Nature*)杂志的一篇报道首次指出泛素 S65 能够被磷酸化,进而影响泛素的功能,磷酸化的泛素功能趋向“多元化”。张纬萍副教授等的新成果为阐释泛素功能“多元化”现象提供了有力的证据,并提出了新的泛素功能调节因素。在细胞中,不同亚细胞部位有不同的酸碱度,且细胞在不同的生理和病理状态下,这些酸碱度会发生变化。因此,此次发现酸碱度影响磷酸化泛素的结构和功能可提示了解泛素信号系统、揭示细胞功能变化的新思路和新方向。

该研究工作得到国家重大科学研究计划项目和国家自然科学基金资助。