

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 03. 018

罕见病病例

ZBTB18 基因突变致常染色体显性遗传智力低下 22 型 1 例并文献复习

李毅, 周正, 郭智丹, 陆相朋

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82104929); 河南省首批中医药青苗人才培养项目(豫中医科教[2018]16号)
作者单位: 450000 郑州, 河南中医药大学(李毅、郭智丹); 河南中医药大学第一附属医院儿科(周正、陆相朋)
通信作者: 周正, E-mail: Czj6799@126.com

【摘要】 报道 1 例常染色体显性遗传智力低下 22 型患者的临床资料, 并进行文献复习。
【关键词】 常染色体显性遗传智力低下 22 型; ZBTB18 基因; 智力障碍; 运动发育迟缓; 语言发育落后
【中图分类号】 R596.2 【文献标识码】 B

Autosomal dominant mental retardation type 22 caused by ZBTB18 gene mutation: a case report and literature review Li Yi*, Zhou Zheng, Guo Zhidan, Lu Xiangpeng. *Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Zhou Zheng, E-mail: Czj6799@126.com

Funding program: National Natural Science Foundation for Young Scientists (82104929); Henan Province's First Batch of Young Talents Training Projects of Traditional Chinese Medicine (Henan Traditional Chinese Medicine Science and Education [2018]16)

【Abstract】 This paper reported a case of autosomal dominant mental retardation type 22 caused by ZBTB18 gene mutation and reviewed literatures

【Key words】 22 type of autosomal dominant mental retardation; ZBTB18 gene; Mental retardation; Motor retardation; Backward language development

患儿,男,10岁6个月,因“发现智力落后10年余”就诊。患儿5个月时发现竖头不稳,不会翻身,1岁9个月开始独走,3岁时仅发简单的叠音词。10岁时瑞文智力测试智商(IQ)69,曾给予针灸配合言语训练治疗1年余,效果不佳。患儿系G1P1,41⁺3周行剖宫产,出生体质量3900g,身长51cm,有难产缺氧病史,无抽搐史。母孕期未见明显异常。父母均体健,非近亲婚配,无家族遗传病史,其妹智商正常。查体:身高139cm(-1SD),体质量42.5kg(1SD),头围51.5cm(-3SD),圆脸、鼻梁扁平、前额不饱满,全身皮肤无咖啡牛奶斑。言语不清,仅会说简单短句,可与人对视,不听指令,对周围事物缺乏兴趣,多动,注意力不集中,运动能力尚可。神经系统病理征阴性。头颅MR、肌电图、诱发电位、血生化、血尿代谢病筛查均未见明显异常。言语能力评价:语言发育迟缓,运动型构音障碍。脑电图示各导联见低中幅10-11C/Sα节律及β节律为背景活动,提示为界限性儿童脑电图;韦克斯勒儿童智力量表(WISC):IQ<40,提示重度智力低下。为进一步明确诊断,对患儿家系行全外显子组检测,Sanger测序结果显示患儿ZBTB18基因c.985_986insT杂合突变(图1),患儿父母未见异常。诊断为常染色体显性遗传智力低下22型。给予奥拉西坦、托莫西汀及中药归脾汤口服,配合综合康复治疗,智力、言语均有所提高,但仍落

后于正常同龄儿。

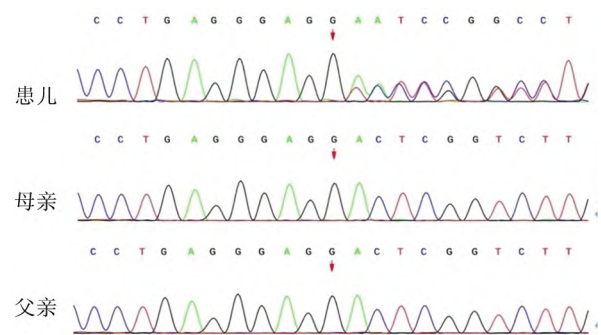


图1 患儿及其父母基因检测结果

讨论 常染色体显性遗传智力低下22型(mental retardation autosomal dominant 22,MRD22),又称1q43q44微缺失综合征,是因ZBTB18缺失所引起的中枢神经系统疾病,可表现为智力障碍伴不同程度的运动、言语发育迟缓,肌张力减退,MR表现为胼胝体发育不全,包括胼胝体整体发育不全或胼胝体部分发育不全,不同类型的癫痫发作形式,脑电图表现为尖波、慢

波或尖、慢波,并存在外观异常,如小头畸形、矮身材、斜视和特殊面容包括圆脸、前额突出、鼻梁扁平、赘肉、内褶皱褶和低耳,少数可见高热惊厥、刻板动作、共济失调、步态异常、足弓塌陷、脚趾并指、行为异常、发声异常、注意力不集中、多动不安、两乳头间距宽、隐睾等^[1-4]。本例患儿表现智力低下,运动、言语均发育迟缓,伴有身材偏矮、小头畸形、特殊面容、注意力分散、多动不安。ZBTB18 基因检测分析显示本例患儿为 c. 985_986insT 杂合突变,为 ZBTB18 新生移码突变,父、母亲均无变异。ZBTB18 编码 DNA 结合转录因子蛋白,为小脑结构正常发育所必需,转录调控改变是 ZBTB18 错义变异引起脑发育疾病的重要发病机制^[4-5]。ZBTB18 对变异高度不耐受,ZBTB18 的无义和移码变异的致病机制为单倍体不足,导致功能丧失,出现可识别的临床表型与神经发育障碍^[1,6]。p. N461S 与 p. R495G 错义变异均破坏 ZBTB18 的生物分子、生化和神经生物学功能,可部分解释 ZBTB18 对人类大脑发育的直接影响^[7]。1qter 微缺失综合征的主要变异基因包括 ZBTB18、AKT3 与 HNRNPU,三者均可在大脑中高度表达,是胼胝体发育异常、小头畸形、癫痫发作的主要候选基因^[2,8-9]。该患儿 ZBTB18 基因新生突变,主要表现为智力低下,脑电图异常,易出现癫痫发作。

目前,在对 43 例 MRD22 病例的回顾中^[1-2,5,10-13],男女比 4:3,53.33% 在学龄前期确诊,平均诊断年龄(9.97 ± 7.58)岁,患者多以智力落后、言语发育迟缓就诊。言语发育落后、运动发育迟缓在 ZBTB18 基因无义/移码变异、错义变异 2 组患者中差异有统计学意义($P < 0.05$),无义/移码变异患者更易出现言语发育落后、运动发育迟缓;性别与智力障碍患者差异无统计学意义($P > 0.05$),证实了基因缺失的表达是可变的,关于基因点突变的类型没有明确的基因型-表型相关性。

ZBTB18 基因突变导致的 MRD22 临床表现高度可变,尚无特效治疗方法,综合康复治疗可提高患儿生活质量,应对本例患儿进行长期管理和定期随访。ZBTB18 基因突变患儿个体差异大,临床表现复杂多样,常误诊漏诊,基因检测是一种可靠方法,通过基因技术可发现更多的患者,有助于临床诊断,对于改善疾病预后及指导再生育有很大的价值。

参考文献

[1] Vander Schoot V, de Munnik S, Venselaar H, et al. Toward clinical and molecular understanding of pathogenic variants in the ZBTB18 gene[J]. *Mol Genet Genomic Med* 2018, 6: 393-400. DOI: 10.1002/mgg3.387.

[2] Munnik SD, García-Minaúr S, Hoischen A, et al. A de novo non-sense mutation in ZBTB18 in a patient with features of the 1q43q44 microdeletion syndrome[J]. *Eur J Hum Genet* 2014, 22(6): 844-846. DOI: 10.1038/ejhg.2013.249.

[3] Xiang C, Baubet V, Pal S, et al. RP58/ZNF238 directly modulates

proneurogenic gene levels and is required for neuronal differentiation and brain expansion[J]. *Cell Death Differ* 2012, 19: 692-702. DOI: 10.1038/cdd.2011.144.

[4] Ohtaka-Maruyama C, Hirai S, Miwa A, et al. RP58 regulates the multipolar bipolar transition of newborn neurons in the developing cerebral cortex[J]. *Cell Reports* 2013, 3(2): 458-471. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.01.012.

[5] Hemming Isabel A, Clément O, Gladwyn-Ng Ivan E, et al. Disease-associated missense variants in ZBTB18 disrupt DNA binding and impair the development of neurons within the embryonic cerebral cortex[J]. *Human Mutation* 2019, 40(10): 1841-1855. DOI: 10.1002/humu.23803.

[6] Cohen JS, Srivastava S, Farwell Hagman KD, et al. Further evidence that de novo missense and truncating variants in ZBTB18 cause intellectual disability with variable features[J]. *Clin Genet* 2017, 91(5): 697-707. DOI: 10.1111/cge.12861.

[7] Heng JI, Viti L, Pugh K, et al. Understanding the impact of ZBTB18 missense variation on transcription factor function in neurodevelopment and disease[J]. *J Neurochem* 2022, 161(3): 219-235. DOI: 10.1111/jnc.15572.

[8] Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, et al. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44[J]. *Hum Genet* 2012, 131: 145-156. DOI: 10.1007/s00439-011-1073-y.

[9] Thierry G, Beneteau C, Pichon O, et al. Molecular characterization of 1q44 microdeletion in 11 patients reveals three candidate genes for intellectual disability and seizures[J]. *Am J Med Genet A* 2012, 158A: 1633-1640. DOI: 10.1002/ajmg.a.35423.

[10] Depienne C, Nava C, Keren B, et al. Genetic and phenotypic dissection of 1q43q44 microdeletion syndrome and neurodevelopmental phenotypes associated with mutations in ZBTB18 and HNRNPU[J]. *Hum Genet* 2017, 136(4): 463-479. DOI: 10.1007/s00439-017-1772-0.

[11] Ehmke N, Karge S, Buchmann J, et al. A de novo nonsense mutation in ZBTB18 plus a de novo 15q13.3 microdeletion in a 6-year-old female[J]. *Am J Med Genet Part A* 2017, 173(1): 1251-1256. DOI: 10.1002/ajmg.a.38145.

[12] 张佳, 李杨, 罗欢, 等. 一例常染色体显性智力障碍 22 型患儿的临床特征及 ZBTB18 基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志* 2022, 39(3): 293-296. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20210630-00556.

[13] Wang TY, Kendra H, Davide V, et al. Large-scale targeted sequencing identifies risk genes for neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Commun* 2020, 11(1): 5398-5411. DOI: 10.1038/s41467-020-19289-5.

(收稿日期: 2022-07-13)