

· 病例报告 ·

DYNC1H1 新突变致显性遗传脊髓性肌萎缩伴轻度认知障碍

方珍香¹, 朱敏^{1*}, 宋建敏², 汤健¹, 赵晓科¹, 陆芬¹, 杜森杰¹, 徐红¹¹南京医科大学附属儿童医院康复科, ²神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 常染色体显性遗传; 脊髓性肌萎缩症-下肢1型; SMALED1; DYNC1H1; 精神发育迟缓

[中图分类号] R722.11

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2023)07-1036-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20230721

常染色体显性遗传脊髓性肌萎缩症-下肢1型(spinal muscular atrophy, lower extremity predominant-1, SMALED1)是一种非常罕见的、因DYNC1H1基因杂合性突变导致的常染色体显性遗传病。2010年, Harms等^[1-2]根据染色体14q32连锁显性遗传与主要表现为下肢远端受累脊髓性肌萎缩症的临床特征, 提出了SMALED1的命名, 并在随后的研究中鉴定了DYNC1H1基因杂合性突变为SMALED1的遗传性病因。DYNC1H1杂合性突变所导致的疾病具有较高的表型异质性, 在儿科中所见除SMALED1相关的运动发育障碍外, 还可能引起精神发育迟缓、智力障碍(常染色体显性遗传智力障碍13型, MDR13)和周围神经元轴突退化的遗传性神经性肌萎缩病类型(CMT20)。因此, DYNC1H1相关疾病的基因型-表型发现显得尤其重要。

本研究报道了1个3代3例患者的SMALED1家系, 其中先证者儿童期表现出包括SMALED1临床特征在内的轻度全面发育迟缓(认知障碍), 而另2例患者仅有运动功能受累。该临床表型变异的家系表明了SMALED1的表型异质性, 应引起相关专业临床工作者的认识和重视。

1 病例资料

患儿, 男, 2岁龄, 因“发现运动发育落后6个月”于2020年12月至南京医科大学附属儿童医院康

复科就诊。患儿系G1P1, 足月剖宫产, 出生体重3.5 kg, 出生时无缺氧窒息病史, 无新生儿黄疸病史, 围产期无特殊, 母孕期无特殊。父母非近亲结婚。母亲运动发育落后, 4岁能独走, 走路不稳, 呈鸭步。外祖母健在, 运动发育落后, 具体不详, 目前走路不稳, 呈鸭步。父亲及外祖父均体健。患儿入院时能短时独站, 不能独走, 扶走可见双足扁平外翻, 外旋。0~6岁儿童Gesell发育诊断量表显示, 大运动11个月, 精细动作18个月, 适应性相当于18个月, 语言15个月, 个人-社交15个月。查体: 体重12.5 kg, 头围48 cm, 头颅形态正常, 前囟已闭, 双肺呼吸音清, 心音有力, 律齐, 未闻及明显杂音。肝脾肋下触及, 脾未触及肿大。双下肢生理反射: 膝腱反射未引出, 原始反射消失, 病理反射: 巴氏征未引出, 四肢肌张力低下, 内收肌角160°, 腘窝角150°, 足背屈角70°, 双下肢近端肌萎缩, 与远端肌粗细接近(图1)。患儿立位扶站能短时独站, 不能独走, 扶走可见轻度屈髋、膝反张、双足扁平外翻、外旋。辅助检查: 肌电图提示神经源性损害肌电改变(主要累及双下肢, 首先考虑脊髓前角细胞或根性损害, 运动神经轴索亦难排除)。完善头颅MRI平扫、脊髓MRI未见异常。骨盆片正位片、普通脑电图、视听觉诱发电位未见异常。肝肾功能、肌酶谱、电解质、甲状腺功能均正常。遗传代谢病血筛查正常。

为进一步明确病因, 本研究在征得患儿监护人知情同意, 签署知情同意书, 并获得医院医学伦理委员会批准(伦理号: 202105049-1)后, 责任护士做好基因检测标本目的、方法及注意事项的健康宣教, 分别抽取患儿及其父母静脉血2 mL, 置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝外周静脉抗凝管中。同时取

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81401864); 江苏省科教强卫青年人才(QNRC2016089); 江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX201907); 南京市卫健委一般性课题(YKK19108)

通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuzhujuly@njmu.edu.cn



患儿下肢近端肌萎缩与远端肌粗细接近,伴有膝反张、足外翻。

图1 患儿仰卧(左)及站立位(右)的下肢形态

外祖母及外祖父指甲,作为基因组抽取样本。由北京智因东方转化医学研究中心有限公司进行全外显子测序(whole exome sequencing, WES)、在线系统(<https://cloud.chigene.org>)的遗传病数据分析,以及一代(Sanger)测序验证。外显子组文库构建采用 xGen[®] Exome Research Panel v1.0 捕获探针(IDT, 美国),使用 NovaSeq 6000(Illumina 公司, 美国)平台进行高通量测序。通过智因东方自主研发算法,同时对 WES 数据进行了 SMN1/2 基因外显子拷贝数进行筛查排除常染色体隐性遗传脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)。Chigene 在线遗传病分析整合 HGMD、LOVD、OMIM、Clinvar、SWISS 和 Clinviae 等多个变异数据库,并依据美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics, ACMG)临床应用指南^[3],对变异位点进行自动化的致病性分析。此外,后续通过欧洲 EMBL-EBI 提供的在线变异分析工具 VarSite (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/VarSite>),对变异的保守性和致病性进行了整合性分析。

患儿 WES 分析检出 *DYNC1H1* 基因(NM_001376.4:c.3326A>G, p.Tyr1109Cys)杂合性变异,并通过 Sanger 测序验证了该变异遗传自患儿母亲和外

祖母(图2)。该变异在公共数据库及 Chigene 自有中国人数据库中均无记录,为新发现的变异。依据 ACMG 指南对该变异进行分析:①该变异遗传自患儿母亲和外祖母(PM1);②比照千人基因组数据库(1000 Genomes)、人类基因变异数据库(HGMD)未见变异报道和收录(PM2);③生物信息学软件(Polyphen2、SIFT、Mutation Taster)预测均为有害(表1)。应用 HomoloGene 系统对人类、猕猴、狼、牛、大鼠、小鼠、鸡、斑马鱼、假丝酵母的 *DYNC1H1* 蛋白保守性分析发现,*DYNC1H1* 第1109位 Tyr 在无脊椎动物、脊椎动物以及哺乳动物之间均高度保守(PP3);④家系中共3例患者(感染性共分离次数=2),符合疾病共分离特征(PP1)。根据 ACMG 指南评级规则, *DYNC1H1* 基因 c.3326A>G (p.Tyr1109Cys) 变异评定为“可能致病(likely pathogenic)”(PM1+PM2+PP3+PP1)。结合患儿临床表现,患儿最终诊断为 SMALED1。患儿在本院综合康复治疗1个月,运动及认知较前改善,独站较前稳定,可扶楼梯上楼。定期随访,目前患儿在当地医院康复半年,2岁6个月可独走数步,但行走不稳。

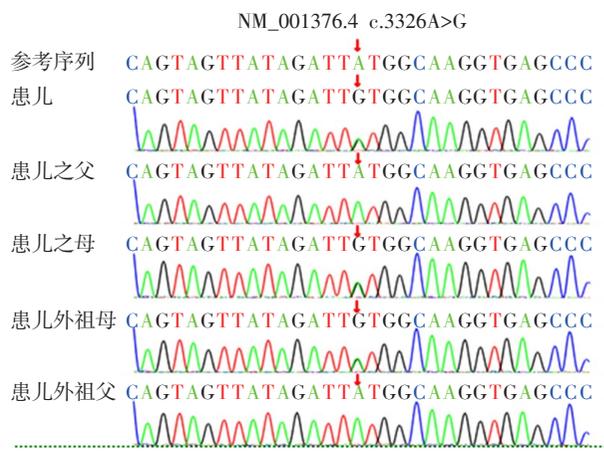


图2 本研究家系基因检测结果

表1 不同的生物信息学预测工具评估 *DYNC1H1* c.3326A>G 变异的可能影响

变异	Provean	SIFT	Polyphen2_HDIV	Mutation Taster	REVEL	M-CAP
c.3326A>G	有害的	有害的	可能有损的	致病的	有害的	有害的
p.Tyr1109Cys	-7.85	0	1	1	1	1

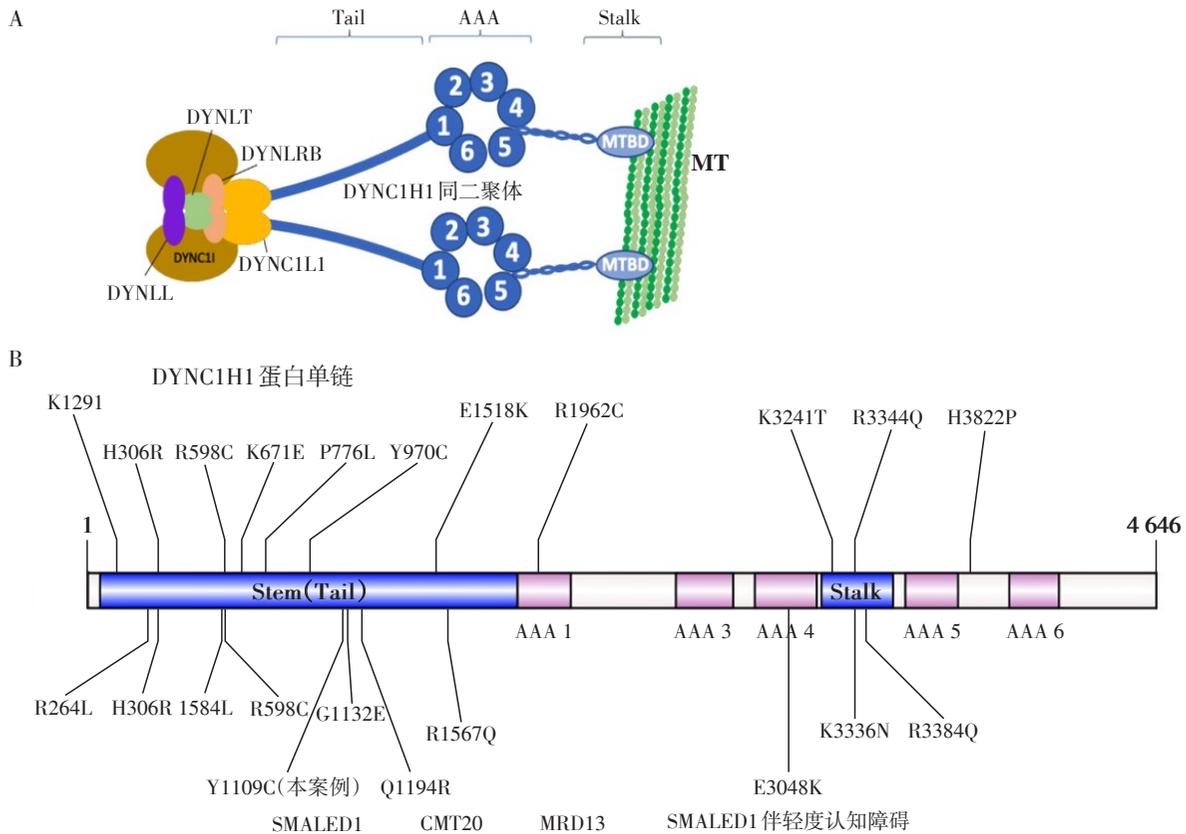
2 讨论

以“*DYNC1H1*”或“常染色体显性遗传脊髓性肌萎缩症”、“*DYNC1H1*”或“SMALED1”为关键词,在中国知网、万方数据知识服务平台及 PubMed

数据库检索 2000 年 1 月—2021 年 9 月收录的文献,筛选条件为 *DYNC1H1* 杂合性错义突变致病,且报道案例有明确的临床诊断及表型的描述。筛选到 21 个患者表型及临床诊断明确的 *DYNC1H1* 错义突变,并通过绘制 *DYNC1H1* 蛋白复合物(动

力蛋白1复合物)的结构域及功能的示意图来显示这些错义突变(图3)。其中p.P776L见于2篇国内报道,分别为国内1对同卵双胞胎患儿的新生突变^[4],及与前者报道无亲缘关系的1个家系的

多例患者^[5]。这些患者均表现为SMALED1^[4-5],筛选条件为文中描述了临床表现及经基因诊断SMALED1。共检索到符合条件的18篇文献,共26例患者^[6-12]。



A: N端Tail结构域形成DYNC1H1动力蛋白同二聚体的重链,通过2个中间链(DYNCL1和DYNC1L1)二聚体,与3个轻链(DYNLT、DYNLRB和DYNLL)二聚体连接,构成DYNC1H1功能复合物的中心;结构域AAA 1是ATP水解位点,为微管结合域(MTBD)的运动提供能量。MT:微管。B:虽然以往报道仅累及运动神经系统患者的错义突变集中在Tail结构域,但伴有认知障碍(例如本例患者)或有显著智力障碍患者的DYNC1H1错义突变分布散在,缺少显著的基因型-表型关联。CMT20:Charcot-Marie-Tooth病20型;MRD13:常染色体显性遗传智力障碍13型。

图3 DYNC1H1结构域功能示意图及DYNC1H1错义突变蛋白链位点

SMA是一种遗传性神经肌肉病,其特征是脊髓运动神经元变异导致肌肉无力。最常见的SMA(SMA1)表现为常染色隐性遗传,是由于染色体5q上SMN1基因突变所致。SMALED1是一种DYNC1H1基因杂合性致病变异导致的、以下肢受累为主要临床特征的SMA类型^[13]。与SMA发病的病理生理机制相同,均为脊髓运动神经元病变导致的肌肉萎缩、无力,肌电图可提示神经源性改变,但SMALED1患者几乎均表现为局限于下肢的肌肉萎缩和肌无力,并以近端为甚,部分患者膝反射减弱/消失,常伴有先天性足部畸形;多数患者在儿童期起病,但病情进展较慢,除行走不便(蹒跚步态)和跑步能力受

限,患者成年后的主要生活质量及寿命不受影响。本研究中患儿母亲及外祖母符合典型的SMALED1表型。同时,DYNC1H1杂合性突变也能导致罕见类型的孤立型智力障碍(常染色体显性遗传智力障碍13型,MDR13)和CMT病(Charcot-Marie-Tooth病20型,CMT20),这表明DYNC1H1突变所关联表型的异质性。Fiorillo等^[14]报道了2例DYNC1H1错义突变(分别为Q1194R和E3048K,图3B),其特点在于2例患者除SMALED1表现,均伴有轻度的认知障碍或精神发育迟缓,表明DYNC1H1相关的疾病并非根据表型可进行完全划分,更可能是一个连续的表型谱。本研究家系中的先证患儿临床表现为典

型 SMALED1 伴有轻度的、以语言和社交能力落后为主的精神发育迟缓,这与 Fiorillo 等^[14]报道的表型特征相似。此外,经过积极的康复治疗,本例患儿的精神发育水平有显著进步,但未来是否发展成为智力障碍(评估年龄>5岁)或出现新的孤独症表型,目前还没有足够证据。总之,本研究增加了 *DYNC1H1* 突变导致伴随精神发育迟缓的 SMALED1 案例,可能增加了人类 *DYNC1H1* 参与大脑皮层发育的间接证据,但本例患儿的脑影像学检查并未发现显著的器质性改变。

DYNC1H1 基因位于人类染色体 14q32.31,其典型转录本(NM_001376.4)包含 78 个蛋白编码外显子,编码 4 646 个氨基酸残基的动力蛋白胞浆 1 重链 1(dynein, cytoplasmic 1, heavy chain 1, *DYNC1H1*)。动力蛋白(dynein)是对基本细胞过程,包括逆行轴突运输、高尔基体定位和自噬十分重要的多亚基分子马达,其中,由动力蛋白重链通过 N-末端 Tail 结构域同二聚体,结合多个轻链同二聚体,构成了动力蛋白复合物的核心(图 3A)。目前所报道的 SMALED1 和 CMT20 患者其错义突变均位于 Tail 结构域,表明 Tail 核心结构域与脊髓或周围神经系统表型的关联性,也解释了本案例家系患者典型的 SMALED1 表型。

DYNC1H1 功能缺失性突变能导致小鼠后肢关节异常(类似人类的膝关节外翻)之外,在这些受累小鼠中还能观察到两极神经元细胞迁移障碍导致的脑皮层结构紊乱^[15],这可能提示了人类动力蛋白影响脑皮层发育的机制。在人类 MRD13 患者中,也观察到了大脑皮质神经元迁移障碍^[16-17](分别为 p.E1518K 和 p.H3822P,图 3B);Poirier 等^[18]报道了 8 例 *DYNC1H1* 错义突变导致脑皮层发育障碍的患者,除 4 个突变(p.K3241T、p.R3344Q、p.K3336N 和 p.R3384Q)位于 Stalk 结构域,其他分布在包括 Tail 结构域的散在位点(图 3B)。综合 Fiorillo 等^[14]报道的 2 个伴有轻度认知障碍案例中鉴定的 p.Q1194 和 p.E3048K 分布散在,以及本案例鉴定的 p.Y1190C 也位于常见的 Tail 结构域,提出对于 *DYNC1H1* 相关的大脑皮层发育障碍,目前仍缺少明确的基因型-表型关联。

目前 SMALED1 尚无特效治疗。然而本例患儿通过包括认知能力在内的康复护理和治疗,精神发育迟缓的表现有显著改善。由于本研究的局限性,无法了解患儿母亲及外祖母是否曾有过精神发育病史,因此我们鉴定的新变异 p.Y1190C 是否导致异

质性表型仍有待更长时间的随访观察。

[参考文献]

- [1] GILLESPIE F D. Aniridia, cerebellar ataxia, and oligophrenia in sibs[J]. Arch Ophthalmol, 1965, 73(3): 338-341
- [2] HARMS M B, ALLRED P, GARDNER R, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32 [J]. Neurology, 2010, 75(6): 539-546
- [3] OZA A M, DISTEFANO M T, HEMPHILL S E, et al. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss [J]. Hum Mutat, 2018, 39(11): 1593-1613
- [4] DING D, CHEN Z, LI K, et al. Identification of a de novo *DYNC1H1* mutation via WES according to published guidelines [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20423
- [5] 王晓娟, 马海畅, 关鸿志, 等. *DYNC1H1* 基因 p.P776L 突变致常染色体显性遗传脊髓肌萎缩症一家系分析 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(12): 949-954
- [6] MCENTAGART M, WILLIAMSON K A, RAINGER J K, et al. A restricted repertoire of de novo mutations in *ITPR1* cause Gillespie syndrome with evidence for dominant-negative effect [J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(5): 981-992
- [7] GERBER S, ALZAYADY K J, BURGLIN L, et al. Recessive and dominant de novo *ITPR1* mutations cause Gillespie syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(5): 971-980
- [8] DENTICI M L, BARRESI S, NARDELLA M, et al. Identification of novel and hotspot mutations in the channel domain of *ITPR1* in two patients with Gillespie syndrome [J]. Gene, 2017, 628: 141-145
- [9] CARVALHO D R, MEDEIROS J E G, RIBEIRO D S M, et al. Additional features of Gillespie syndrome in two Brazilian sibs with a novel *ITPR1* homozygous pathogenic variant [J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(3): 134-138
- [10] PAGANINI L, PESENTI C, MILANI D, et al. A novel splice site variant in *ITPR1* gene underlying recessive Gillespie syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(6): 1427-1431
- [11] DE SILVA D, WILLIAMSON K A, DAYASIRI K C, et al. Gillespie syndrome in a South Asian child: a case report with confirmation of a heterozygous mutation of the *ITPR1* gene and review of the clinical and molecular features [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 308
- [12] STENDEL C, WAGNER M, RUDOLPH G, et al. Gillespie's syndrome with minor cerebellar involvement and No intellectual disability associated with a novel *ITPR1*

- mutation: report of a case and literature review[J]. *Neuropediatrics*, 2019, 50(6): 382-386
- [13] HARMS M B, ORI-MCKENNEY K M, SCOTO M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2012, 78(22): 1714-1720
- [14] FIORILLO C, MORO F, YI J L, et al. Novel dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(3): 298-302
- [15] ORI-MCKENNEY K M, VALLEE R B. Neuronal migration defects in the Loa dynein mutant mouse [J]. *Neural Dev*, 2011, 6: 26
- [16] VISSERS L E L M, DE LIGT J, GILISSEN C, et al. A *de novo* paradigm for mental retardation [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1109-1112
- [17] WILLEMSSEN M H, VISSERS L E L, WILLEMSSEN M A A P, et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(3): 179-183
- [18] POIRIER K, LEBRUN N, BROIX L, et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6): 639-647

[收稿日期] 2022-10-25

(责任编辑:蒋莉)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!