

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002982

TLK2 基因突变致智力障碍常显 57 型 1 例报道

马 晨, 姜丽红, 郑佳琪, 牛乐乐, 刘戈力

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

A case report of MRD57 caused by TLK2 gene mutation

Ma Chen, Jiang Lihong, Zheng Jiaqi, Niu Lele, Liu Geli

(Department of Pediatrics, Tianjin Medical University General Hospital)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-10-19

智力障碍常显 57 型(MRD57)是由 *TLK2* 基因突变导致的一种常染色体显性遗传神经发育障碍性疾病,主要表现为轻至中度智力障碍,生长发育迟缓,骨骼异常和特殊面容如小耳畸形、睑裂上斜、眼距过宽、塌鼻梁、宽鼻尖、薄嘴唇、嘴巴狭窄等^[1]。本文报告国内首例以身材矮小、智能落后及特殊面容为主要表现的 MRD57 患儿临床资料及使用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗及随访结果,以提高临床医师对该病的认识,同时为该家系遗传咨询及产前诊断提供依据。

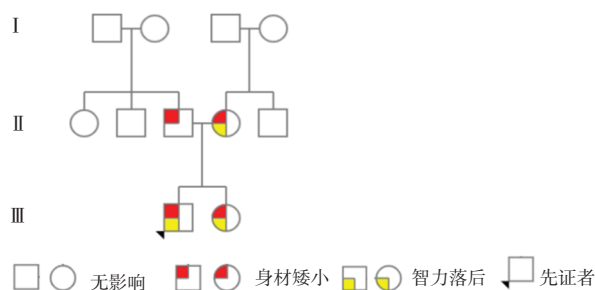


图 1 患儿家系图

1 病例资料

基本资料:患儿,男,11 岁 6 个月,因“自幼身材矮小、智力发育落后”就诊。患儿系第 2 胎第 2 产,足月顺产,出生体质量 3.2 kg,身长不详,出生无缺氧窒息。7 个月会坐,12 个月独站,1 岁 6 个月会走,2 岁会说单字,2 岁 4 个月可说 2~3 字词语,抬头、翻身时间不详,其父述患儿智能落后于健康同龄儿,平素学习成绩差,语言沟通能力较差,反应稍迟钝,听力筛查通过,未规律监测身高。患儿姐姐 15 岁 5 个月,身高 133 cm(<P₃),存在睑裂上斜、眼距过宽、塌鼻梁、面中部平坦,生长发育里程碑不详,自幼智力差,勉强读至初中一年级因成绩差而被迫辍学;患儿母亲身高 146.5 cm(<P₃),有与患儿及其姐姐相似面容,反应迟钝,智力差,未接受过教育,平素生活可以自理;患儿父亲身高 151 cm(<P₃),智力正常;祖父母及外祖父母智力、身高均无异常(图 1)。否认近亲婚配,否认遗传性疾病史。

体格检查:身高 128.6 cm(<P₃),体质量 25.5 kg(<P₃),头围 53 cm,指距 123 cm,上部量 64.8 cm,下部量 63.8 cm,上部量/下部量=1.02。面容较特殊:睑裂上斜、眼距过宽、塌鼻梁、宽鼻尖、薄嘴唇、嘴巴狭窄略前突,面中部平坦;视力正常,心、肺、腹无异常,脊柱生理弯曲存在,无侧弯,四肢(关节)无畸形,四肢及躯干肌力、肌张力正常对称,膝腱反射正常对称,病理征阴性,阴茎 4 cm,睾丸容积 1.5 mL,性发育 Tanner 分期 I 期。

辅助检查:血常规、血电解质、血氨、肝肾功能、甲状腺功能、肾上腺皮质功能、性激素、空腹血糖胰岛素未见异常,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 237 ng/mL,胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3) 4.31 μg/mL。腹部 B 超、超声心动图未见异常。骨龄 11.4 岁,与年龄相符,建议行全脊柱影像检查,家属拒绝,后完善腰骶椎正侧位片示腰骶椎正侧位骨质未见异常,生理曲度消失。垂体磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)未见异常,建议完善头颅 MRI 及脑电图,家属拒绝。

因患儿身材矮小,智力低下,有特殊面容,结合其母亲、姐姐也有相似表型,考虑可能存在遗传性疾病。经家长知情同意,采集患儿及其父母、姐姐外周静脉血,从中提取基因组

作者介绍:马 晨, Email: 937909941@qq.com,

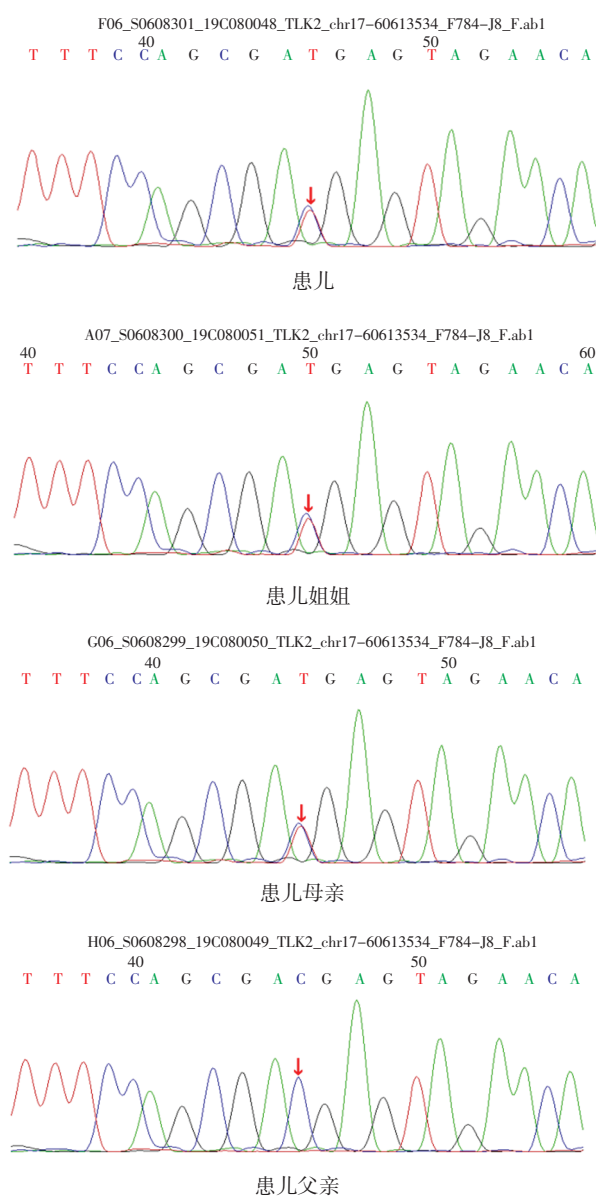
研究方向:儿科内分泌。

通信作者:姜丽红, Email: Jianglihong73@126.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1259.006.html>

(2022-04-01)

DNA 行医学外显子检测及 Sanger 测序验证。结果显示患儿 *TLK2* 基因存在 c.367C>T(p.R123X) 杂合变异: 编码区第 367 号碱基由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T, 为无义突变, 导致氨基酸编码提前终止, 使基因功能丧失。Clinvar 数据库对该位点的致病性为 Pathogenic; 根据 ACMG 指南, 该变异初步判定为疑似致病性变异 PVS1+PM2; PVS1 指该变异为零效变异 (无义突变), 可能导致基因功能丧失; PM2 指在正常人群数据库中的频率为-, 为低频变异。Sanger 验证显示患儿姐姐该位点有相同变异, 均来自其母亲 (图 2)。本例先证者为杂合突变, 其母亲、姐姐与先证者有相似的临床表型, 其父亲正常无表型, 符合常染色体显性遗传发病机制。结合患儿临床表现及基因检测结果, 诊断为 MRD57。



注: 患儿及其姐姐存在 *TLK2* 基因 c.367C>T (p.R123X) 杂合变异, 源自母亲; 患儿父亲该位点未见突变。箭头所指为突变位点

图 2 患儿及其父母、姐姐 *TLK2* 基因 Sanger 测序图

2 治疗

患儿确诊后家属强烈要求改善身高, 查阅文献, 尚无应用 rhGH 治疗的报道, 且该疾病无治疗禁忌证, 故给予 rhGH 治疗。起始剂量为 rhGH 0.125 U/(kg·d) 皮下注射, 开始治疗时年龄为 12 岁, 身高 131 cm (SDS=-2.86)。治疗期间定期监测血常规、肝肾功能、甲状腺功能、空腹血糖胰岛素均在正常范围内, IGF-1 波动在 206~243 ng/mL, IGFBP3 波动在 3.80~6.02 μg/mL, 脊柱侧弯筛查监测提示腰骶椎生理曲度变直未进一步进展, 骨龄未进展。韦氏儿童智力量表测试语言智商 (verbal IQ, VIQ)=62, 操作智商 (performance IQ, PIQ)=70, 总智商 (full IQ, FIQ)=62, 属于轻度智力低下。该患儿现已使用 rhGH 治疗 7 个月, 身高增长 5.4 cm, 年生生长速率 9.3 cm, 12 岁 7 个月时身高 136.4 cm (SDS=-2.49), 患儿身高 SD 评分由 -2.86SD 升至 -2.49SD, 骨龄身高升至 P₃, 提示应用 rhGH 治疗有效果。目前给予 rhGH 治疗中。

3 讨论

MRD57 是由 *TLK2* 基因突变导致的常染色体显性遗传神经发育障碍性疾病, 该病临床表型丰富, 主要表现为自闭症谱系障碍, 智力低下, 身材矮小和面部畸形如小耳畸形、上睑下垂、睑裂上斜、眼距过宽、塌鼻梁、宽鼻尖、薄嘴唇、嘴巴狭窄等, 其他少见的有新生儿喂养困难、便秘/严重腹泻、癫痫、斜视及骨骼畸形等^[1-2], 本例是已知的第 1 例 *TLK2* 突变导致 MRD57 的中国人。

TLK2 本质上是丝氨酸/苏氨酸激酶, 在所有组织 (包括胎儿时期脑组织) 中组成型表达。*TLK2* 在细胞周期的 S 期具有最大活性, 抑制 DNA 复制会使 *TLK2* 快速失活, 表明其在 DNA 复制、修复及调节细胞周期中起重要作用^[3-4]。另外, *TLK2* 可使 DNA 复制过程中必需的组蛋白分子伴侣磷酸化^[5-6], 这说明其蛋白质功能与染色质组装、维持基因组稳定性密切相关^[2,7-8]。神经祖细胞群对细胞周期延迟和 DNA 损伤特别敏感, *TLK2* 失活会引起这些细胞损伤进而导致神经发育障碍^[9]。另外, 有研究发现大脑中微外显子错误调控和神经元可变剪接因子水平降低是神经发育障碍的潜在分子机制^[10-12]。*TLK2* 被确定为微外显子剪接的正向调节因子, 并与神经元特异性可变剪接因子 *SRRM4* 的稳定性有关^[13-14], *TLK2* 失活加上 *SRRM4* 稳定性降低使微外显子剪接缺陷, 导致神经干细胞分化和修复受损, 从而影响神经系统发育。目前关于 *TLK2* 基因变异引起身材矮小的机制尚不明确, 众所周知基因组信息调控细胞增殖、生长停滞和细胞、组织、器官及生物体的重要代谢过程, 其中也包括与骨骼生长发育有关的细胞及组织, 故推测 *TLK2* 失活影响骨细胞及骨组织的增殖与分化, 进而引起生长发育迟缓。本例患儿存在身材矮小、智力低下及特

殊面容,符合本病临床特点,完善全外显子基因检测示 *TLK2* 基因存在 c.367C>T(p.R123X)杂合变异,编码区第 367 号碱基由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T,为无义突变,氨基酸编码提前终止,基因功能丧失,导致 *TLK2* 激酶活性受损。结合临床表现及基因检测结果,确诊为 MRD57。

目前已报道的 *TLK2* 突变所致 MRD57 患者中,最为常见的表型是智能落后和特殊面容,生长迟缓也占一定比例。由于目前确诊病例较少,尚无使用 rhGH 治疗的报道。本例患儿接受治疗时身高 SD 评分为-2.86,现已接受生长激素治疗 7 个月,患儿身高 SD 评分由-2.86 升至-2.49,骨龄身高升至 P₃,治疗中监测相关指标均正常,脊柱侧弯筛查监测提示腰骶椎生理曲度变直并未进一步进展,提示短期内应用 rhGH 治疗可改善身高,且未出现不良反应。另外,近年来越来越多的研究表明生长激素(growth hormone, GH)可改善神经认知功能。生长激素受体、生长激素效应细胞、IGF-1 受体广泛分布于大脑皮质、下丘脑、小脑、海马体等部位,对神经系统的结构发育、增殖分化、神经保护/再生、认知、行为等功能有着举足轻重的作用^[15-17]。GH/IGF-1 治疗不仅应用于生长激素缺乏症患者的治疗,还有助于创伤性脑损伤和神经退行性疾病患者的大脑修复和认知功能改善^[18-19]。本例患儿表现为身材矮小和智能落后,应用 rhGH 治疗短期内身高获得改善,完善韦氏儿童智力量表测试提示轻度智力低下。由于初始治疗前未对该患儿进行智力测评,因此,应用 rhGH 后对于神经认知功能的影响还有待于进一步观察。此外,患儿及其母亲、姐姐均为该病患者,携带 *TLK2* 基因杂合变异,提示该疾病为常染色体显性遗传病,故再生育时后代携带该突变的风险是 50%,再发风险高,建议该家系成员再生育时,进行遗传咨询和产前诊断,降低生育风险。

综上所述,MRD57 主要表现为神经发育障碍、特殊面容和生长发育迟缓。截至目前,这是中国第 1 例报道的 *TLK2* 突变所致 MRD57 患儿,由于目前确诊病例较少,针对该病的致病机制、生长激素治疗长期效果等仍有待进一步随诊研究。随着遗传学检测技术的深入开展,有望从身材矮小伴智力落后的患儿中发现更多的致病性综合征,使更多的患者得到有效治疗,从而改善成年期生存质量。

参 考 文 献

- [1] Pavinato L, Villamor-Payà M, Sanchiz-Calvo M, et al. Functional analysis of *TLK2* variants and their proximal interactomes implicates impaired kinase activity and chromatin maintenance defects in their pathogenesis[J]. J Med Genet, 2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1136/jmedgenet-2020-107281.
- [2] Reijnders MRF, Miller KA, Alvi M, et al. De novo and inherited loss-of-function variants in *TLK2*: clinical and genotype-phenotype evaluation of a distinct neurodevelopmental disorder[J]. Am J Hum Genet, 2018, 102(6):1195-1203.
- [3] Silljé HH, Takahashi K, Tanaka K, et al. Mammalian homologues of the plant Tousled gene code for cell-cycle-regulated kinases with maximal activities linked to ongoing DNA replication[J]. EMBO J, 1999, 18(20):5691-5702.
- [4] Groth A, Lukas J, Nigg EA, et al. Human Tousled like kinases are targeted by an ATM- and Chk1-dependent DNA damage checkpoint[J]. EMBO J, 2003, 22(7):1676-1687.
- [5] Pilyugin M, Demmers J, Verrijzer CP, et al. Phosphorylation-mediated control of histone chaperone ASF1 levels by Tousled-like kinases[J]. PLoS One, 2009, 4(12):e8328.
- [6] Bruinsma W, van den Berg J, Aprelia M, et al. Tousled-like kinase 2 regulates recovery from a DNA damage-induced G2 arrest[J]. EMBO Rep, 2016, 17(5):659-670.
- [7] Carrera P, Moshkin YM, Gronke S, et al. Tousled-like kinase functions with the chromatin assembly pathway regulating nuclear divisions[J]. Genes Dev, 2003, 17(20):2578-2590.
- [8] Klimovskaia IM, Young C, Strømme CB, et al. Tousled-like kinases phosphorylate Asf1 to promote histone supply during DNA replication[J]. Nat Commun, 2014, 5:3394.
- [9] McKinnon PJ. Genome integrity and disease prevention in the nervous system[J]. Genes Dev, 2017, 31(12):1180-1194.
- [10] Irimia M, Weatheritt RJ, Ellis JD, et al. A highly conserved program of neuronal microexons is misregulated in autistic brains[J]. Cell, 2014, 159(7):1511-1523.
- [11] Segura-Bayona S, Stracker TH. The Tousled-like kinases regulate genome and epigenome stability: implications in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(19):3827-3841.
- [12] Quesnel-Vallières M, Dargaei Z, Irimia M, et al. Misregulation of an activity-dependent splicing network as a common mechanism underlying autism spectrum disorders[J]. Mol Cell, 2016, 64(6):1023-1034.
- [13] Gonatopoulos-Pournatzis T, Wu MK, Braunschweig U, et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 interrogation of splicing networks reveals a mechanism for recognition of autism-misregulated neuronal microexons[J]. Mol Cell, 2018, 72(3):510-524.e12.
- [14] 张珊珊, 赵健, 宋晓峰, 等. 可变剪接在神经发育过程中对生物学功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(8):1579-1583.
- [15] Zhang SS, Zhao J, Song XF, et al. Progress on alternative splicing in neurodevelopment[J]. Prog Mod Biomed, 2016, 16(8):1579-1583.
- [16] Martínez-Moreno CG, Calderón-Vallejo D, Harvey S, et al. Growth hormone (GH) and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the central nervous system: a potential neurological combinatory therapy?[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2):E375.
- [17] Harvey S. Extrapituitary growth hormone[J]. Endocrine, 2010, 38(3):335-359.
- [18] Arúmburo C, Alba-Betancourt C, Luna M, et al. Expression and function of growth hormone in the nervous system: a brief review[J]. Gen Comp Endocrinol, 2014, 203:35-42.
- [19] Nyberg F, Hallberg M. Growth hormone and cognitive function[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(6):357-365.
- [20] Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain[J]. Exp Gerontol, 2015, 68:76-81.

(责任编辑:唐秋姗)