

• 个案报道 •

BCL11B 基因杂合变异导致运动-智力发育障碍一家系分析并文献复习

王宏英¹, 马宗艳², 徐健², 魏畅³, 王孝文¹, 岳保珠²

1. 山东第二医科大学康复医学院, 山东 潍坊 261042; 2. 潍坊市妇幼保健院; 3. 北京智因东方转化医学研究中心有限公司

关键词: BCL11B; 运动发育障碍; 痉挛性瘫痪; 全外显子测序**中图分类号:** R725.9 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2025)04-0461-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0251

Punwani 等^[1]在 2016 年,首次报道了 BCL11B 基因突变与严重联合免疫缺陷,表现为免疫缺陷、颅面畸形、胼胝体缺失、智力障碍和皮肤异常。2018 年,13 名携带 BCL11B 基因杂合突变的患者均出现全面发育迟缓,包括智力障碍和语言障碍^[2]。此外,后续研究验证了 BCL11B 基因突变的致病性,除 Lessel 等^[2-7]的报道外,其他突变位点均存在全面发育迟缓,智力障碍以及言语障碍及伴有特殊面容。BCL11B 基因位于人类染色体 14q32.2 的位置,是一种 Kruppel 样 C2H2 锌指蛋白多功能转录因子参与神经和免疫系统发育^[8-10]。BCL11B 基因突变的临床表型和变异位点日益增多,有助于新生儿早期筛查,临床诊断以及治疗。本研究旨在报告 3 例 BCL11B 基因错义突变致病的患者,其表型包括智力发展障碍、运动发育障碍、言语延迟、面部形状异常以及 T 细胞功能异常,与神经发育障碍和免疫缺陷密切相关,从而进一步扩大了 BCL11B 基因突变位点和临床表型。

1 病例与文献资料

1.1 病例资料 临床资料研究用途及基因检测均事先告知患者父母并签署了知情同意书。本家系包括 4 位成员,先证者父亲,超雄核型(47, XYY);先证者母亲,轻微表型,自幼易生病和骨折,眉毛浓密,上唇薄红,龅齿,少牙,吐字不清,语言和逻辑能力差,不能从事重体力劳动,双上肢皮肤表面密布块状灰褐色斑,双下肢密布颗粒状白斑。夫妻双方否认近亲结婚。先证者姐姐,12 岁,自幼语言发育落后,吐字不清,3 岁左足跛行、4 岁右足出现相同姿势内收、内旋、运动功能倒退,头歪向右侧,伴不自主运动,舞蹈样手足徐动,膝反射亢进,胸背部红色粟粒样皮疹,认知和逻辑差,韦氏智力测试 50 分,交流态

度好;先证者男,6 岁,独走姿势异常,患儿系 G2P2,足月剖宫产,有缺氧史,3 年前出现发育倒退,能独坐、爬行,1 岁半会走,2 岁后不能独走,双眼能注视及追视眼前的物体。体格检查:存在异常姿势,双下肢肌张力高,膝反射亢进,巴宾斯基征和踝阵挛阳性。患儿特殊面容:眼距过宽,眉毛稀疏,嘴窄,上唇薄红,长人中,小颌畸形,腭裂,有龅齿。出生后反复出现上呼吸道感染,5~8 次/年。实验室检查:血常规检查正常。影像学检查:头颅磁共振平扫未见明显异常。双髋关节 DR 提示双髋发育不良。右足平片未见明显异常。神经系统发育检查:6 岁 8 个月为最近一次儿心量表检查,精细动作 33 分,相当于 33 月智龄;认知能力 28.5 分,相当于 27 月智龄;语言能力 19.5 分,相当于 18 月智龄;社交行为 31.5 分,相当于 30 月智龄;粗大运动 10.5 分,相当于 10 月智龄。基因检测:取患儿及其父母外周静脉血进行家系的全外显子/全基因组测序(whole-exome sequencing, WES)。WES 采用 The xGen Exome Research Panel v2.0(IDT 公司,美国)探针芯片来构建外显子组文库。采用 NovaSeq 6000(Illumina, 美国)系列测序仪进行高通量测序。测序的平均深度为 100X,覆盖 99% 以上的外显子组序列。使用智因全谱遗传病精准诊断云平台进行生物信息学分析,生成≤50bp 的插入/缺失(indel)和点突变的数据。同时,智因自研算法提示多个连续外显子的拷贝数变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会的临床实践指南进行致病性分级。最后,进行 Sanger 测序验证。BCL11B 基因转录本参考序列为 NM_138576.4。先证者及其姐均在 BCL11B 基因 4 号外显子上有错义突变 c.2570G>A, p.S836N, Sanger 测序显示遗传自母亲。见图 1。根据美国医学遗传学与基因组学学会序列变异解读标准和指南,该

作者简介:王宏英(1997—),女,初级治疗师,硕士学位,主要研究方向为儿童康复。

通信作者:王孝文, E-mail: Wangxiaowen2003@126.com;岳保珠, E-mail: yybzz@163.com

BCL11B 变异为可能致病 (PM1+PM2_Supporting +PP1+PP2+PP3)。除验证父亲核型为 47,XYY, 其他家庭成员未发现有可能致病的染色体结构异常或长片段序列异常。

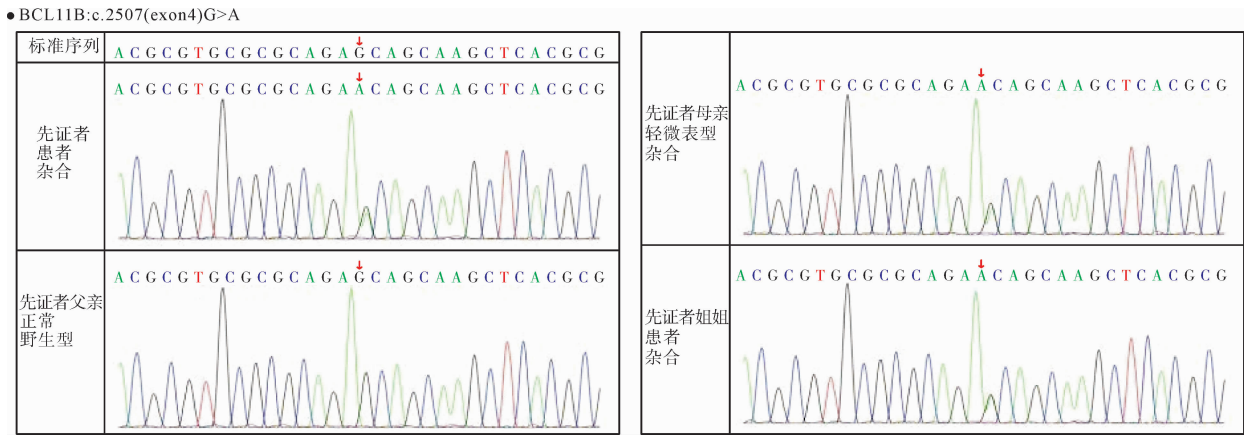


图 1 Sanger 测序验证 NM_138576.4(*BCL11B*)c.2570G>A 变异

Fig. 1 Sanger sequencing confirmed the NM 138576.4(*BCL11B*) c.2570G>A mutation

1.2 文献复习资料 以“*BCL11B* 突变”和“*BCL11B* mutation”为检索词在中国知网、万方、维普和 PubMed 数据库检索,检索时间自 2000 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日,共检索文献 222 篇,中文 94 篇,英文 128 篇。排除不相关文献及重复发表,余与本篇一起纳入分析,共 11 篇。见表 1~2。

表 1 已报道病例的基本信息

Tab. 1 Basic information on reported cases

作者	国家	发表时间	人数	核苷酸改变位置	突变类型	遗传方式
本研究	中国		3	外显子 4	错义突变	遗传突变
Punwani ^[1]	美国	2016	1	/	错义突变	新生突变
Lesse ^[2]	多中心	2018	13	外显子 2 或 4	7 个移码突变、2 个无义突变、1 个错义突变、2 染色体重排、1 个脱离研究	1 个遗传突变,其他新生突变
Qiao ^[3]	中国	2019	1	外显子 4	移码突变	新生突变
Prasad ^[4]	加拿大	2020/2022	3	外显子 4	2 个错义突变,1 个移码突变	新生突变
Che ^[5]	中国	2022	4	外显子 2	3 个剪接突变,1 个移码突变	新生突变
Yu ^[6]	中国	2023	1	外显子 4	移码突变	新生突变
阎诗 ^[7]	中国	2020	1	外显子 4	移码突变	新生突变
Roa-Bautista ^[8]	西班牙	2021	1	外显子 4	移码突变	新生突变
Zhao ^[9]	中国	2022	1	外显子 4	移码突变	新生突变
Yang ^[10]	中国	2020	1	/	移码突变	新生突变

注:“/”表示未获得数据。

2 讨论

2.1 *BCL11B* 基因对发育的调控作用 *BCL11B* 基因是克鲁佩尔锌指基因(*BCL11A*)的同源基因,位于人类 14 号染色体,小鼠 12 号染色体,研究表明,*BCL11B* 对中枢神经系统、牙齿、皮肤、颅面和免疫系统发育有重要作用^[11-12]。*BCL11B* 基因是胎儿发育的基本转录因子,由免疫系统和造血系统识别,在大脑皮层、嗅球、纹状体和脊髓背侧调控皮质投射神经元发育,缺乏 *BCL11B* 基因会影响皮质投射神经元的产生、迁移和层流位置,导致神经元分化异

常,这与智力障碍和孤独症谱系障碍相关;在小鼠中缺乏 *BCL11B* 基因会导致小鼠唇上皮分泌牙釉质和成釉细胞异常,切牙成釉细胞破坏,牙齿不对称发育;在人类和小鼠皮肤中,*BCL11B* 基因维持皮肤稳态,缺乏 *BCL11B* 基因会导致表皮通透性屏障受损,表皮增生和特异性皮炎样的皮肤炎症;*BCL11B* 基因在稳态和炎症状态下控制调节性 T 细胞程序必需基因的表达,缺乏 *BCL11B* 基因的小鼠产生严重的自身免疫和改变调节性 T 细胞功能^[13-17]。

2.2 *BCL11B* 基因相关的突变类型及临床表型 *BCL11B* 基因缺陷导致的智力发育障碍,伴有言语

表 2 已报道病例 *BCL11B* 基因突变位点及临床表现
Tab. 2 Reported cases of *BCL11B* gene mutation site and clinical manifestations

案例	<i>BCL11B</i> 变异	性别	年龄(岁)	表型								
				a	b	c	d	e	f	g	h	i
本研究	p. S836N(本例)共 3 位	男	6	+	+	+	+	+	—	+	/	—
Punwani ^[1]	p. N441K	男	2	+	+	+	+	+	/	/	+	+
Lessel ^[2] *	1. p. Gly820Alafs * 27	女	3	+	+	—	+	+	+	+	+	—
	2. p. Gly649Alafs * 67	男	15	+	+	—	+	+	—	+	/	—
	3. p. Ala891Profs * 106	男	1	+	+	—	+	+	+	+	/	—
	4. p. Thr502Hisfs * 15	女	1	+	+	—	+	+	—	—	/	—
	5. p. Asn807Lys	男	2	+	+	/	+	+	—	+	+	—
	6. p. Cys81Leufs * 76	男	7	+	+	/	+	+	—	+	/	—
	7. p. Asp534Thrfs * 29	女	13	+	+	—	+	+	+	/	/	—
	8. 46,XY,t(4;14)(p15;q32.1)	男	13	+	+	/	+	+	+	/	/	—
	9. 46,XY,t(4;14)(q31.1;q32.2)	男	29	+	+	—	+	+	—	/	/	—
	10. p. Glu499 *	女	6	+	+	+	+	+	—	/	/	—
	11. p. Tyr455 *	男	9	+	+	+	+	+	—	/	/	—
	12. p. Arg518Alafs * 45	男	9	+	+	—	+	+	—	+	/	—
Qiao ^[3]	p. Thr730Thrfs * 151	女	5	+	+	/	+	+	—	/	—	—
Prasad ^[4]	p. Asn807Lys	女	4	+	+	+	+	+	—	+	—	—
	P. Gly649Alafs * 67	女	9	+	—	+	+	+	—	+	/	—
	p. Lys838Arg(2022)	女	5	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Che ^[5]	c. 427+1G>(先证)共 3 位	女	11	+	+	/	+	+	+	+	/	—
	p. Glu821Glyfs * 28	男	3	+	+	/	+	+	—	+	/	—
Yu ^[6]	p. Phe403Serfs * 2	男	4	+	+	/	+	—	—	—	/	—
阎诗 ^[7]	p. G629Gfs * 92	男	3	+	+	/	+	+	/	+	/	—
Roa-Bautista ^[8]	p. Gly630Glyfs * 91	女	13	+	+	/	+	+	—	/	+	—
Zhao ^[9]	p. Gly783Ala6fs * 24	男	2	+	+	+	+	+	/	—	/	—
Yang ^[10]	p. S398Qfs * 117	女	1	+	+	/	+	+	/	/	/	—

注:a 为智力障碍;b 为言语障碍,c 为运动障碍,d 为全面发育迟缓,e 为特殊面容,f 为孤独症特征,g 为牙齿异常,h 为皮肤异常,i 为免疫缺陷;“/”表示未获得数据,“+”表示有相应症状,“—”表示无对应症状,* 一家系中 1 位患者拒绝行基因检测。

迟缓、面部畸形和 T 细胞异常(OMIM: # 618092)是一种罕见的常染色体显性遗传性罕见病,但因报道案例很少,其临床诊断要点并不明确。回顾以往研究,共报道 30 例与 *BCL11B* 基因突变相关的神经发育障碍患者,均为杂合突变,共 23 个突变位点,包括 15 例移码突变,7 例错义突变,2 例无意义突变,2 例染色体重排,3 例剪接突变。见表 1。本研究报道了 3 例 *BCL11B* 基因错义突变患者,均伴有特殊面容。先证者主要诊断为智力发育障碍伴言语延迟和痉挛性双瘫,主要表现为姿势异常,运动发育倒退,舞蹈样手足徐动。以往研究中有 7 例 *BCL11B* 基因错义突变,包括 3 个男童、3 个女童和 1 位轻微表型的母亲。患儿均表现出全面发育迟缓和智力障碍,运动障碍、特殊面容和牙齿异常。见表 2。

Punwani 等^[1]报道的 1 例 *BCL11B* 基因错义突变,患儿表现为严重免疫缺陷综合征,在进行造血干细胞移植后,其 T 细胞正常,但患儿 2 岁时有智力障碍,伴有痉挛性四肢瘫和特殊面容。这种异常表型的出现可能是 *BCL11B* 基因等位基因的异位表达导致的,也可能是由于 p. N441K 错义突变形成一种异二聚体破坏锌指结构域的稳定性,进而改变与

DNA 结合,干扰了 *BCL11B* 基因功能的正常发挥^[18]。除此之外,其他 *BCL11B* 基因突变均未见严重的免疫缺陷。Prasad 等^[4,19]报道了 2 例 *BCL11B* 基因错义突变案例,1 例患儿新生儿免疫缺陷筛查结果阴性,T 细胞受体切除环水平正常,但患儿自出生以来持续存在运动障碍,被诊断为舞蹈手足徐动性脑瘫;另 1 例患儿有严重的联合运动障碍,伴有痉挛性四肢轻瘫和全身性肌张力障碍。综上,除普遍出现的智力障碍伴言语障碍外,*BCL11B* 基因错义突变患者可能出现严重的运动功能障碍,包括痉挛性双瘫,痉挛性四肢瘫,舞蹈样手足徐动性脑瘫等。此外,有 2 例无义突变也表现出痉挛性四肢瘫和肌张力高伴舞蹈样动作。这些与本研究结果一致。本例研究进一步支持 *BCL11B* 基因缺陷可能会造成严重的运动障碍,扩大了临床表型谱。此外,该类患者更易出现频繁感染^[2]。本例先证者有频繁上呼吸道感染史,最近一次住院因上呼吸道感染伴发热住院 5d,这可能归因于 T 细胞功能异常。

本研究中先证者父亲存在性染色体异常,诊断为 47,XY(超雄综合征),临床表现有异质性,主要表现为身材高大、语言障碍、正常或轻度智力低下、

运动发育延迟、神经发育障碍(孤独症谱系障碍和注意力缺陷多动障碍)等^[20-21]。然而,染色体异常分析检测先证者染色体数目正常(46,XY),而先证者、先证者姐姐和其母存在同一位点的基因突变(c.2507(exon 4)G>A,p.S836N),因此可排除异常核型所导致的异常表型。

综上,*BCL11B* 基因与婴儿发育密切相关,*BCL11B* 基因突变导致以智力障碍为主的神经发育障碍,临床表现累及多系统,包括言语障碍、运动障碍、皮肤特异性炎症或斑点、牙齿异常和免疫缺陷。基于上述研究及文献复习,临床上应考虑基因突变的可能,尽早通过全面基因检测进行确诊。

参考文献

- [1] Punwani D, Zhang Y, Yu J, et al. Multisystem anomalies in severe combined immunodeficiency with mutant *BCL11B* [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22): 2165-2176.
- [2] Lessel D, Gehbauer C, Bramswig NC, et al. *BCL11B* mutations in patients affected by a neurodevelopmental disorder with reduced type 2 innate lymphoid cells[J]. *Brain*, 2018, 141(8): 2299-2311.
- [3] Qiao F, Wang C, Luo C, et al. A de novo heterozygous frameshift mutation identified in *BCL11B* causes neurodevelopmental disorder by whole exome sequencing[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(9): e897.
- [4] Prasad M, Balci TB, Prasad C, et al. *BCL11B*-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(9): 104007.
- [5] Che F, Tie X, Lei H, et al. Identification of two novel variants of the *BCL11B* gene in two Chinese pedigrees associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 927357.
- [6] Yu Y, Jia X, Yin H, et al. A novel variant in *BCL11B* in an individual with neurodevelopmental delay: A case report[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 11(4): e2132.
- [7] 阎诗. 反复发热伴 MEFV 基因变异 10 例临床与基因分析及 *BCL11B* 基因突变致神经系统发育异常患儿一例并文献复习[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020.
- [8] Roa-Bautista A, López-Duarte M, Paz-Gandiaga N, et al. Deletion in the *BCL11B* gene and intellectual developmental disorder with speech delay, dysmorphic facies, and T-cell abnormalities - a case report[J]. *EJIFCC*, 2022, 33(4): 325-333.
- [9] Zhao X, Wu B, Chen H, et al. Case report: A novel truncating variant of *BCL11B* associated with rare feature of craniosynostosis and global developmental delay[J]. *Front Pediatr*, 2022(10): 982361.
- [10] Yang S, Kang Q, Hou Y, et al. Mutant *BCL11B* in a patient with a neurodevelopmental disorder and T-cell abnormalities[J]. *Front Pediatr*, 2020(8): 544894.
- [11] Daher MT, Bausero P, Agbulut O, et al. *BCL11B/CTIP2* in skin, tooth, and craniofacial system[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020(8): 581674.
- [12] Garcia-Aznar JM, Alonso Alvarez S, Bernal Del Castillo T. Pivotal role of *BCL11B* in the immune, hematopoietic and nervous systems: A review of the *BCL11B*-associated phenotypes from the genetic perspective[J]. *Genes Immun*, 2024, 25(3): 232-241.
- [13] Lim YS, Lee DY, Kim HY, et al. Descriptive and functional characterization of epidermal growth factor-like domain 8 in mouse cortical thymic epithelial cells by integrated analysis of gene expression signatures and networks[J]. *Asp Mol Med*, 2021(3): 47.
- [14] Matsumoto K, Okuyama K, Sidwell T, et al. *ABCL11BN797K* variant isolated from an immunodeficient patient inhibits early thymocyte development in mice[J]. *Front Immunol*, 2024(15): 1363704.
- [15] Drashansky TT, Helm E, Huo Z, et al. *BCL11B* prevents fatal autoimmunity by promoting Treg cell program and constraining innate lineages in Treg cells[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(8): eaaw0480. doi: 10.1126/sciadv.aaw0480.
- [16] Du H, Wang Z, Guo R, et al. Transcription factors *BCL11A* and *BCL11B* are required for the production and differentiation of cortical projection neurons [J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(17): 3611-3632.
- [17] Daher MT, Bausero P, Agbulut O, et al. *BCL11B/Ctip2* in skin, tooth, and craniofacial system[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020(8): 581674.
- [18] Gutierrez A, Kentsis A, Sanda T, et al. The *BCL11B* tumor suppressor is mutated across the major molecular subtypes of T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4169-4173.
- [19] Harrer P, Leppmeier V, Berger A, et al. A de novo *BCL11B* variant case manifesting with dystonic movement disorder regarding the article " *BCL11B*-related disorder in two canadian children: Expanding the clinical phenotype (Prasad et al, 2020). "[J]. *Eur J Med Genet*, 2022, 65(11): 104635.
- [20] Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Morbidity in 47, XYY syndrome: A nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use[J]. *Genet Med*, 2020, 22(9): 1542-1551.
- [21] Tartaglia N, Howell S, Davis S, et al. Early neurodevelopmental and medical profile in children with sex chromosome trisomies: Background for the prospective extraordinary babies study to identify early risk factors and targets for intervention[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(2): 428-443.

收稿日期:2024-03-08 修回日期:2024-09-18 本文编辑:李少闻