КЛИНИЧНИ И МРТ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ТУБУЛИНОПАТИИТЕ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА *TUBA1A* АСОЦИИРАНА ПАХИГИРИЯ И ЦЕРЕБЕЛАРНА ХИПОПЛАЗИЯ

Д. Денева[1], И. Александрова[1,2], В. Божинова[1]

[1] Клиника по нервни болести за лечение на деца, УМБАЛНП „Св. Наум”
[2] Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

CLINICAL AND MRI CHARACTERISTICS OF TUBULINOPATHIES. A CLINICAL CASE OF *TUBA1A* ASSOCIATED PAHYGIRIA AND CEREBELLAR HYPOPLASIA

D. Deneva[1], I. Aleksandrova[1,2], V. Bojinova[1]

[1] Clinic of Child Neurology, MHATNP „St. Naum”
[2] Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Tubulin is a protein that polymerizes into long chains or filaments and form microtubules that play key roles in cell division, neuronal migration, protein transport, and ciliary motility. Tubulinopathies are brain malformations caused by mutations in one of seven genes encoding different isotypes of tubulin: alpha- (TUBA1A), beta- (TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBB) and gamma-tubulin (TUBG1). TUBA1A is the first tubulin isotype associated with cortical malformations and is the most frequently mutated tubulin gene. TUBA1A mutations represent a novel form of lissencephaly that ranges from predominant perisylvian to diffuse pachygyria and is associated with fusion of nucleus caudatus and putamen due to absence of the anterior limb of internal capsule, with rounded thalamus, cerebellar hypoplasia and corpus callosum dysplasia. This specific MRI pattern is associated with severe congenital microcephaly, mental retardation, spastic quadriparesis and epilepsy. The described combination between the clinical picture and MRI pattern should direct the clinician toward genetic testing for TUBA1A mutations.

Clinical case: We describe the case of a girl aged 4 years, born after a normal pregnancy and delivery, but with a delayed motor and speech development, microcephaly, pyramidal reflex changes, more pronounced on the left, atactic gait and epileptic spasms with onset at the age of 2 years. MRI at 7 months showed hypoplastic corpus callosum, delayed myelination, pachygyria affecting the frontal lobes bilaterally, more pronounced on the right, fusion of putamen and nucleus caudatus on the right and prominent retrocerebellar cyst. Genetic analysis, performed at 1 year of age, revealed a pathogenic variant (mosaic) in the TUBA1A gene (c.1265 G>A, variant p.Arg422His).

CONCLUSION: The presented case is an example of an early diagnosis based on the characteristic MRI image at 7 months of age, confirmed later by genetic testing. Pachygyria of both frontal lobes determines the cognitive deficit, pyramidal reflex changes and the epileptic syndrome.

KEY WORDS: pachygyria; polymicrogyria; *TUBA1A*-tubulinopathy

РЕЗЮМЕ

Тубулинът е протеин, който полимеризира в дълги вериги или нишки, които образуват микротрубули, имащи ключова роля в клетъчното делене, невроналната миграция, транспорта на протеини и цилиарната подвижност. Тубулинопатиите са мозъчни малформации причинени от мутации в един от седемте гена, кодиращи различни изотипове на тубулина: алфа- (*TUBA1A*), бета- (*TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBB*) и гама-тубулин (*TUBG1*). *TUBA1A* е първият тубулинов изотип свързан с малформации на коровото развитие и е най-често мутиралия тубулинов ген. *TUBA1A* мутациите представляват нова форма на лисенцефалия, която варира от преобладаваща перисилвиева до дифузна пахигирия, сливане на нуклеус каудатус с путамен, поради отсъствие на предното бедро на вътрешната капсула, заоблени таламуси, малкомозъчна хипоплазия и дисплазия на корпус калозум. Този специфичен МРТ модел е свързан с тежка вродена микроцефалия, умствена изостаналост, спастична квадрипареза и епилепсия. Описаната клинико-резонансна комбинация трябва да насочва клиницист за генетично изследване и търсене на мутации в *TUBA1A* гена.

Клиничен случай: Момиче на 4-годишна възраст, от нормално протекли бременност и раждане, със забавено двигателно и говорно развитие, микроцефалия, пирамидни рефлексни промени, по-изразени вляво, атактична походка и епилептични спазми с начало от 2-годишна възраст. МРТ на 7 месеца е с данни за хипопластичен корпус калозум, забавена миелинизация, пахигирия, засягаща двустранно фронталните лобове, по-изразена вдясно. Фузия на путамен и нуклес каудатус вдясно. Проминираща ретроцеребеларна киста. При генетичен анализ на 1-годишна възраст е установен патогенен вариант (мозайка) в *TUBA1A* гена (*c.1265 G>A*, вариант *p.Arg422His*).

Заключение: Представеният случай е пример за ранна диагноза, базирана на характерния МРТ образ на 7 месечна възраст, потвърдена с генетични изследвания. Наблюдаваната пахигирия, засягаща двустранно фронталните лобове, обуславя когнитивния дефицит, пирамидните рефлексни промени и епилептичния синдром с картината на епилептични спазми.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пахигирия, полимикрогирия, *TUBA1A*-тубулинопатия

ВЪВЕДЕНИЕ

Микротубулите (МТ) са нишковидни вътреклетъчни структури, които имат ключова роля в клетъчното делене, невроналната миграция, аксоналното насочване, транспорта на протеини и цилиарната подвижност. Те са изградени от редуващи се α- и β-тубулинови полипептиди, които се свързват към γ-тубулинов пръстеновиден комплекс. Тубулинопатиите са мозъчни малформаци, причинени от мутации в един от седемте гена, кодиращи различни изотипове на тубулина: алфа- (*TUBA1A*), бета- (*TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBB*) и гама-тубулин (*TUBG1*) (11), (2). *TUBA1A* е първият тубулинов изотип, свързан с мозъчни малформаци и е най-често мутиралия тубулинов ген. Мутациите в *TUBA1A* могат да доведат до голямо разнообразие от малформации на коровото развитие (МКР), чийто основен фенотип се състои от класическа лисенцефалия с или без церебеларна хипоплазия. Почти всички случаи на лисенцефалия, свързани с *TUBA1A*, показват някаква форма на аномалии на

корпус калозум, вариращи от лека хипоплазия до пълна агенезия. (11)

МРТ характеристики на тубулинопатиите

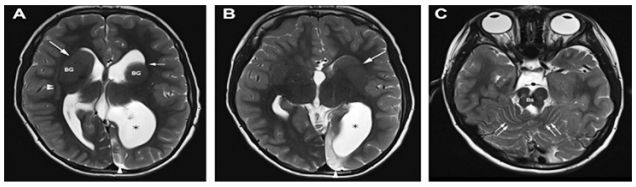
Дефектите в тубулиновите гени са свързани с различни МКР, групирани в следните пет модела (4):

- микролисенцефалия – най-тежката малформация, която съчетава екстремна микроцефалия и лисенцефалия, с липсваща или слаба оперкуларизация на кората; (2)
- агирия-пахигирия – по-тежко засягане на париеталните и окципитални дялове;
- централна (предимно перисилвиева) пахигирия и полимикрогирия – подобна кортикална дисгенезия; (6)
- генерализирана полимикрогирия-подобна кортикална дигенезия; (1)
- опростен гирусен модел

Различните модели на корови малформации са свързани с дефекти на специфични тубулинови гени. Микролисенцефалията и лисенцефалията се срещат по-често при дефекти на *TUBA1A*, докато централните пахигирия, полимикрогирия и опростения гирусен модел се срещат по-често при пациенти с дефекти в *TUBB2B, TUBB3* и *TUBB5* (9). В случаи на тубулинопатии, свързани с *TUBA8* мутации са установени хипоплазия на оптичния нерв и септооптичната дисплазия. (7)

В допълнение към тези специфични невронални миграционни аномалии, тубулиновите дефекти водят до споделени прояви, включващи агенеза на корпус калозум, дисплазия на базалните ганглии и церебеларна хипоплазия (4), (1), (11), (10). Разкрива се сливане на nucleus caudatus и putamen, с очевидна липса на предното бедро на вътрешната капсула, заоблени таламуси, хипоплазия на комисуралните структури по средна линия, агенезия на корпус калозум и предната комисура, церебеларната хипоплазия /дисплазия.

МРТ при TUBA1A свързаната лисенцефалия включва перисилвиева пахигирия до дифузна с преобладаване назад пахигирия, която се комбинира с дисгенезия на предното бедро на капсула интерна,с дисморфичен вид на базалните ганглии, поради сливане между nucleus caudatus и putamen, малкомозъчна дисплазия и хипоплазия до частична агенеза на задната част на корпус калозум. (фиг. 1) Тази комбинация представлява уникален модел, специално свързан с TUBA1A мутации. (3)



Фиг.1 МРТ образ на TUBA1A свързаната лисенцефалия (13)

КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ТУБУЛИНОПАТИТЕ

Когнитивните и двигателните увреждания са в корелация с тежестта на мозъчните малформации. При лизенцефалия и генерализирана корова дисгенезия, подобна на полимикрогирия, клиничната изява е на тежка спастична квадрипареза с отсъстващ очен контакт. При опростения гирусен модел е налице полека двигателна и интелектуална увреда. (8)

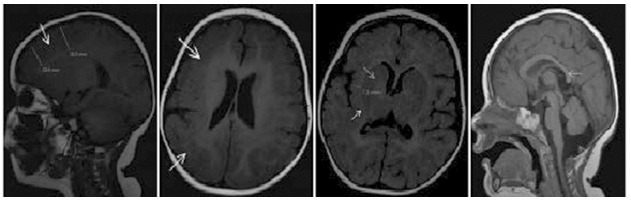
Епилепсията варира значително сред засегнатите индивиди и не се определя непременно от тежестта на коровата малформация, включения ген или патогенния генетичен вариант. (12) Често се наблюдава, при лисенцефалия и генерализирана полимикрогирия, картината на ранната епилептична енцефалопатия, с или без епилептични спазми. (6)

Допълнителни клинични прояви включват страбизъм и лицева диплегия. Тази клиника често се наблюдават при централната пахигирия и полимикрогирия подобна кортикална дисгенезия (5). **Вродената фиброза на екстраокуларните мускули** (CFEOM) се наблюдава при патогенен вариант на TUBB3 гена и един специфичен патогенен вариант на TUBB2B гена (p.Glu421Lys). Комбинацията от **хипоплазия или агенезия на обонятелните булбуси** (синдром на Калман), **CFEOM и лицева слабост** се свързва с патогенни варианти в *TUBB3* гена (*p*.Glu410Lys). **Прогресивната сензомоторна полиневропатия**, понякога свързана с контрактури на китките и пръстите, се наблюдава при специфични патогенни TUBB3 и TUBB2 варианти. (14) Хипоплазия на оптичния нерв е един от отличителните белези на патогенните варианти на TUBA8 гена.

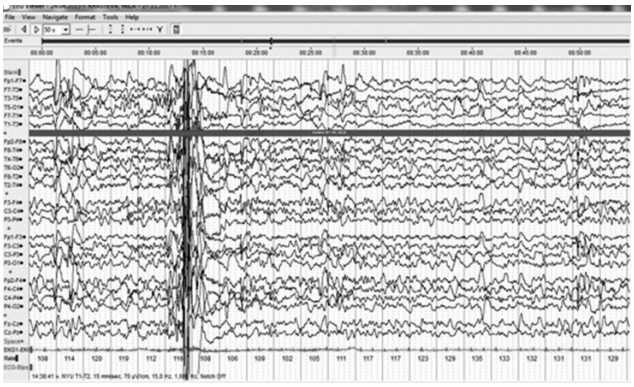
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Момиче на 4 години, родено от нормално протекла бременност и раждане с тегло 3200 гр. С отчетено забавено двигателно развитие - към 4 месеца започнала да задържа глава, от 8 месеца се обръщала от гръб по корем. Проходила атактично към 2 години. Към същата възраст съставяла изречение от 3-4 думи, но към 4-ри години не може да разказва. От МРТ на главен мозък, проведен на 7 месеца, се описва недобре оформен корпус калозум, забавена миелинизация, пахигирия засягаща двустранно фронталните лобове, по-изразена вдясно; Фузия на путамен и нуклес каудатус вдясно; Проминираща ретроцеребеларна киста. На 1-годишна възраст е проведен генетичен анализ, с установен патогенен вариант (мозайка) в *TUBA1A* ген (c.1265 G>A, вариант p.Arg422His). Коригиран оперативно страбизъм. От 2-годишна възраст, около събуждане, започнали серии от епилептини пристъпи с разперване на ръцете и разтрисане на главата. Сериите били с продължителност 30 минути. Поради непълен ефект от Валпроат (Депакин), същият е заменен със Зонизамид, добавен Клобазам. Към 4-гоишна възраст персистират серии от епилептични спазми, през 2-3 или повече дни.

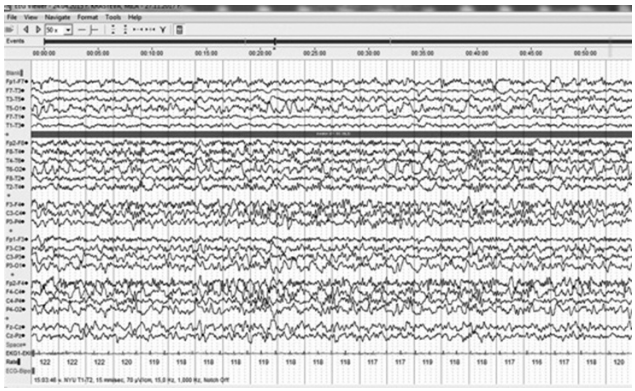
Неврологичен статус: обиколка на главата – 47,5см (-3SD от средната норма за възрастта). Без менинго-радикулерно дразнене. Краниални нерви – в норма (оперативно коригиран страбизъм). Не се установяват парези, мускулен тонус леко намален. Общо много живи сухожилни рефлекси, по-изразени вляво, с



Фиг. 2 Пахигирия засягаща двустранно фронталните лобове, по-изразена вдясно(жълта стрелка). Фузия на путамен и нуклес каудатус вдясно (лилава стрелка). Хипопластичен корпус калозум (синя стрелка). Проминираща ретроцеребеларна киста (червена стрелка).



Фиг. 3 Елептичен спазъм в будност



Фиг. 4 ЕЕГ с дифузна бърза активност, с максимум напред, характерна за лизенцефалия/пахигирия спектъра

разширени рефлексогенни зони, двустранно положителен рефлекс на Росолимо. Сетивност – не съдейства за изследване. Походка атактична, на широка основа, по-тромава. Непостоянен контрол на тазови резервоари. ВКФ – умерен когнитивен дефицит.

ОБСЪЖДАНЕ

Нарушенията в образуването на МТ засягат различни аспекти от развитието на мозъка, което води до множество малформации включващи **микроцефалия, лизенцефалия, лентовидна хетеротопия и други видове кортикална дисгенезия, както и аномалии на пътищата на бялото вещество**. Нарушенията на миграцията на невроните и аксоналното насочване водят до **малформации на средния и малкия мозък**. Тези малформации имат характерни черти, които позволяват да бъдат разпознати при рутинни МРТ изследвания.

TUBA1A мутациите представляват нова форма на лизенцефалия, която варира от преобладаваща перисилвиева до дифузна пахигирия с преобладаване назад, включва дисгенезия на предното бедро на капсула интерна, малкомозъчна дисплазия и хипоплазия на корпус калозум. Този специфичен МРТ модел е свързан с тежка вродена микроцефалия, умствена изостаналост, спастична квадрипареза и епилепсия. Описаната клинично-резонансна комбинация трябва да насочва клинициста за молекулярно изследване и търсене на мутации в TUBA1A ген.

Представеният случай е пример за ранна диагноза, базирана на характерния МРТ образ на 7-месечна възраст, потвърдена с генетични изследвания, с установен патогенен вариант (мозайка) в *TUBA1A* ген (c.1265 G>A, вариант p.Arg422His). Наблюдаваната пахигирия, засягаща двустранно фронталните лобове (по-изразена вдясно), обуславя когнитивния дефицит и епилептичния синдром, изявен и към настоящата възраст, на фона на комбинирана антиепилептична терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahi-Buisson, N., Poirier, K., Boddaert, N., Saillour, Y., et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with TUBA1A mutations, J. Med. Genet., 2008.
2. Bahi-Buisson, N., Cavallin, M. Tubulinopathies overview. et al. GeneReviews 1993-2016. Seattle, Seattle (WA): University of Washington.
3. Bahi-Buisson, N. et al.. The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? Brain 2014, 137, 1676-1700.
4. Barkovich, A..J., Guerrini, R., Kuzniecky, R.I., Jackson, G.D., Dobyns, W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain. 2012, 135, 1348-1369.
5. Cushion, T.D., Dobyns, W.B., Mullins, J.G., Stoodley, N., Chung, S.K., Fry, A.E. Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. Brain. 2013, 136, 536-548.
6. Cushion, T.D., Paciorkowski, A.R., Pilz, D.T., Mullins, J.G., Seltzer, L.E., Marion, R.W. De novo mutations in the beta-tubulin gene TUBB2A cause simplified gyral patterning and infantile-onset epilepsy. Am J Hum Genet. 2014, 94, 4, 634-641.
7. Guerrini, R., Mei, D., Cordelli, D.M., Pucatti, D., Franzoni, E., Parrini, E. Symmetric polymicrogyria and pachygyria associated with TUBB2B gene mutations. Eur J Hum Genet. 2012, 20, 995-998.
8. Jennifer, F.G., Thomas, D. C., Georgios, Ni. et al Clinical and functional characterization of the recurrent TUBA1A p.(Arg2His) mutation. Brain Sci 2018.
9. Laquerriere, A., Gonzales, M., Saillour, Y., Cavallin, M., Joyē, N., Quēlin, C. De novo TUBB2B mutation causes fetal akinesia deformation sequence with microlissencephaly: an unusual presentation of tubulinopathy. Eur J Med Genet. 2016, 59, 249-256.
10. Oegema, R., Cushion, T.D., Phelps, I.G., Chung, S.K., Dempsey, J.C., Collins, S. Recognizable cerebellar dysplasia associated with mutations in multiple tubulin genes. Hum Mol Genet. 2015, 24, 5313-5325.
11. Poirier, K. et al. Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from de novo missense mutations in tubulin alpha 1A (TUBA1A). Hum. Mutat. 28, 1055-1064.
12. Romaniello, R., Zucca, C., Arrigoni, F., Bonanni, P., Panzeri, E., Bassi, M., Borgatti, R. Epilepsy in tubulinopathy: personal series and literature review. Cells. 2019, 8, 669.
13. Sweet, K. M., Shaw, D.W.W., Chapman, T. Cerebral palsy and seizures in a child with tubulinopathy pattern dysgenesis and focal cortical dysplasia.
14. Tischfield, M.A., Baris, H.N., Wu C, Rudolph, G., Van Maldergem, L. et al. Human TUBB3 mutations perturb microtubule dynamics, kinesin interactions, and axon guidance. Cell. 2010, 140, 74-87.

Адрес за кореспонденция:
д-р Даниела Денева
Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”, ул. „Любен Русев” 1, София, email: dani_deneva@abv.bg

Address for correspondence:
Daniela Deneva, MD
Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum”, 1 Ljuben Roussev Str, Sofia, email: dani_deneva@abv.bg