

# Клинични и МРТ характеристики на тубулопатиите. Представяне на случай на TUBA1A асоциирана пахигирия

Д.Денева<sup>1</sup> И.Александрова<sup>1,2</sup> В.Божинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

<sup>2</sup>Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

**Тубулинопатиите** са малформации на кортикалното развитие (МКР), 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) (1),(2)

## МРТ характеристики на тубулинопатиите

Описани са пет често срещани кортикални малформации:

- микролисенцетафалия
- агирия-пахигирия
- централна пахигирия
- полимикрогирия-подобна корова дисплазия
- опростен вирусен модел

Характерните отличителни белези на тубулиновите генни мутации включват:

- дисморфни базални ганглии (сливане на ядрото на нуклеус каудатус с путамен, поради отсъствие 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 (7)

МРТ при TUBA1A свързаната лисенцефалия включва:

- преобладаваща перисилвиева 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. Тази комбинация представлява уникален модел, специално свързан с TUBA1A мутации.

TUBA1A свързана лисенцефалия варира от задно преобладаваща агирия-пахигирия до субкортикална банд хетеротопия и често включва хипоплазия до частична агенеза на задната част на корпус калозум и лека до тежка церебеларна хипоплазия. (4)

## Клинични характеристики на тубулинопатите

➤ **Когнитивните и двигателните увреждания** са в корелация с тежестта на мозъчните малформации.

При лисенцефалия и генерализирана кортикална дисгенезия, подобна на полимикрогирия, клиничната изява е на тежка спастична квадриплегия с отсъстващ очен контакт

При опростения вирусен модел е налице по-лека двигателна и интелектуална увреда

➤ **Епилепсията** варира значително и не се определя непременно от тежестта на кортикална малформация, включения ген или патогенния генетичен вариант. Често се наблюдава при лисенцефалия и генерализирана полимикрогирия подобна кортикална дисгенезия с картината на ранната епилептична енцефалопатия, със или без инфантилни спазми.

➤ **Допълнителни клинични прояви:**

❖ **лицева диплегия и страбизъм**, предполагащи псевдобулбарна парализа, често се наблюдават при централната пахигирия и полимикрогирия подобна кортикална дисплазия (5).

❖ **Вродена фиброза на екстраокуларните мускули (CFEOM)** се наблюдава при патогенен вариант на TUBB3 и един специфичен патогенен вариант на TUBB2B (p.Glu421Lys)

❖ Комбинацията от **хипоплазия или агенезия на обонятелните булбуси** (синдром на Калман), **CFEOM** и **лицева слабост** се наблюдава при TUBB3 p.Glu410Lys

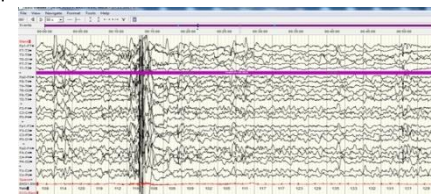
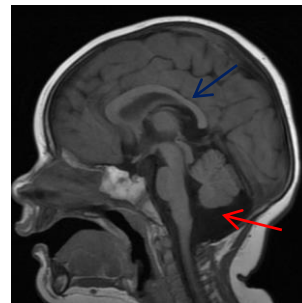
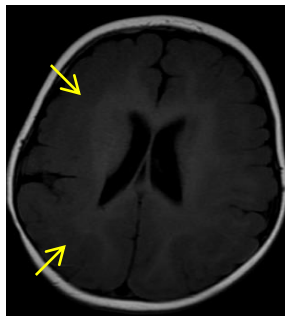
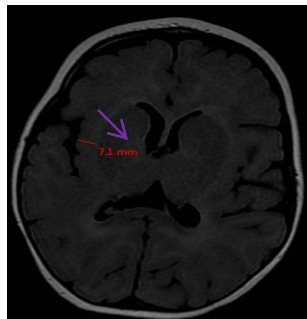
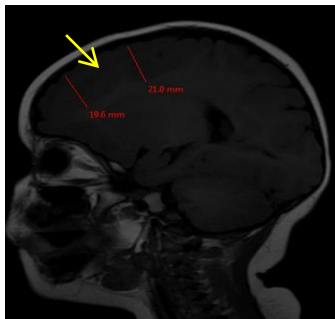
❖ Прогресивна сензомоторна полиневропатия, наблюдавана при патогенни варианти в TUBB3 и TUBB2, понякога се свързва с контрактури на китките и пръстите.

❖ Хипоплазия на оптичния нерв е един от отличителните белези на патогенните варианти на TUBA8 gena.

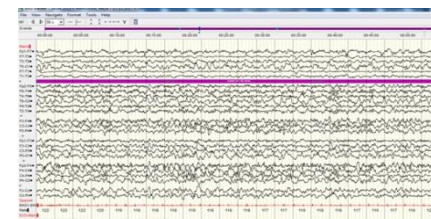
## Клиничен случай

Момиче на 4 години, родено от нормално протекла бременност и раждане, тегло 3200гр. От 4 месечна възраст отчетено забавено двигателно развитие - не задържала глава; от 8 мес се обръща от гръб по корем. Проходило атактично към 2 години. От около 2 год.възраст съставя изречение от 3-4 думи, но към 4 год. възраст не може да разказва. МРТ на 7 месеца - недобре оформен корпус калозум, забавена миелинизация. Пахигирия, засягаща двустранно фронталните лобове, по-изразена вдясно. Суспектна 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 (с.1265 G>A, вариант p.Arg422His)**. Коригиран оперативно страбизъм. От 2 годишна възраст, около събуждане, започнали серии от епилептини пристъпи с разперване на ръцете, разтрисане на главата, които я събуждали. Серииите били с продължителност 30 минути. От Депакин е имало непълен ефект, заменен със Зонизамид, добавен Клобазам. Към момента сериите от пристъпи са през 2-3 или повече дни.

Неврологичен статус: об.на глава 47,5см (-3SD от средната норма за възрастта) Без МРД. КН - в норма (оперативно коригиран страбизъм). Общо много живи сухожилни рефлексии, по-изразени вляво, с много разширени рефлексогенни зони, двустранно положителен рефлекс на Росолимо. Походка атактична, на широка основа, по-тромава. Сетивност – не съдейства. Непостоянен контрол на тазови резервоари. ВКФ - умерен когнитивен дефицит.



Епилептичен спазъм в будност



Дифузна бърза активност, с максимум напред

Жълта стрелка – пахигирия засягаща двустранно фронталните лобове, по-изразена вдясно. Лилава стрелка - суспектна фузия на путамен и нуклес каудатус вдясно. Синя стрелка - недобре оформен корпус калозум. Червена стрелка - проминираща ретроцеребеларна киста.

## Обсъждане

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  $\alpha$ - и  $\beta$ - тубулинова полипептиди, които се свързват към  $\gamma$ - тубулинов пръстеновиден комплекс. Нарушенията в образуването на МТ засягат различни аспекти от развитието на мозъка, което води до множество малформации, включващи:

- **микроцефалия**, поради нарушена митоза;
- **лисенцефалия**;
- **лентовидна хетеротопия и други видове кортикална дисгенезия** в резултат на нарушена миграция на невроните;
- **аномалии на бялото вещество** в резултат на нарушено аксонално насочване;
- **малформации на средния и малък мозък**.

Тези малформации имат характерни черти, които позволяват да бъдат разпознати при рутинни МРТ изследвания.

TUBA1A е първият тубулинов изотип, свързан с МКР и е най-често мутиралния тубулинов ген. Мутациите в TUBA1A могат да доведат до голямо разнообразие от МКР, чийто основен фенотип се състои от класическа лисенцефалия (LIS) с или без церебеларна хипоплазия. Почти всички случаи на LIS, свързани с TUBA1A, показват някаква форма на аномалии в корпус калозум, вариращи от лека хипоплазия или дисморфизъм до пълна агинезия.

TUBA1A мутациите представляват нова форма на лисенцефалия, която варира от преобладаваща перисилвиева пахигирия до дифузна с преобладаване назад, 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, пластична квадрипареза и епилепсия. Описаната клинично-резонансна комбинация трябва да насочва клинициста за молекулярно изследване и търсене на мутации в гена TUBA1A.

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 (с.1265 G>A, вариант p.Arg422His. Наблюдавана 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, с картината на епилептични спазми.

## Литература

1. Cushion, T.D., Dobyns, W.B., Mullins, J.G., Stoodley, N., Chung, S.K., Fry, A.E., Hehr, U., Gunny, R., Aylsworth, A.S., Prabhakar, P., Uyanik, G., Rankin, J., Rees, M.I., Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. *Brain* 136, 536–548.
2. 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.
3. K. M. Sweet, D.W.W. Shaw, T. Chapman. Cerebral palsy and seizures in a child with tubulinopathy pattern dysgenesis and focal cortical dysplasia.
4. Nadia Bahi-Buisson et al.. The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? *Brain* 2014; 137; 1676–1700
5. Bahi-Buisson, N., Poirier K., Boddaert N., Saillour Y. et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with TUBA1A mutations, *J. Med. Genet.*, 2008 .
6. Jennifer F. G, Thomas D. C, Georgios Ni. et al Clinical and functional characterization of the recurrent TUBA1A p.(Arg2His) mutation. *Brain Sci* 2018
7. R. Romaniello, F. Arrigoni-Bet al. Tubulin genes and malformations of cortical development. *European Journal of Medical Genetics* (2018)