

< CTNNB1 関連神経発達症 (3p22.1 欠失症候群) >

○概要

1. 概要

3p22.1 領域の CTNNB1 のハプロ不全によっておこる知的発達症・四肢末梢の痙性麻痺・眼症状を主徴とした症候群である。

2. 原因

大多数は 3p22.1 領域に位置する CTNNB1 の機能喪失バリエントによる。少数例で当該遺伝子を含む 3p22.1 領域の微細欠失の報告がある。これまでの報告例はすべて新生変異である。

3. 症状

全例に言語遅滞を伴う軽度から重度の幅広い知的発達症、90%近くに四肢末梢の筋痙縮、40%近くに滲出性硝子体網膜症を合併する。その他、特徴的顔貌所見、体幹の低緊張、小頭、屈折異常や斜視などの身体所見や自閉スペクトラム症などの行動異常を伴う。

4. 治療法

低緊張に対するリハビリ、知的発達症や行動異常に対する療育支援とともに、各合併症に対する適切な治療を行う。筋痙縮に対しては理学療法や症状に応じた薬物療法(ボツリヌス注射やバクロフェン投与)を、眼合併症に対しては屈折異常に対する矯正治療や滲出性硝子体網膜症に対するレーザー治療が検討される。

5. 予後

知的発達症の重症度や、眼合併症や筋痙縮の重症度は生活機能の予後に影響する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での発症頻度は不明。海外ではこれまでに400例を超える患者の報告がある。

2. 発病の機構

正確な発症機序は不明である。

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたり症状が持続する)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

<診断基準>

Definite を対象とする。

CTNNB1 関連神経発達症 (3p22.1 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的発達症 (IQ 70 未満)
- II. 四肢の筋痙縮
- III. 滲出性硝子体網膜症

*I は必須項目。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 小頭
- II. 眼科所見 (大症状以外: 屈折異常や斜視)
- III. 行動異常 (自閉スペクトラム症、注意欠如多動)

B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

眼底検査: 網膜症

C. 鑑別診断

その他の染色体微細構造異常症候群を鑑別する。さらに、以下の疾患を鑑別することが望ましい。

KIF11 関連硝子体網膜症

孤発性の硝子体網膜症 (*FZD4* 異常他)

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査を実施し、*CTNNB1* の病的バリエント、あるいは *CTNNB1* を含む 3p22.1 領域の欠失を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち大症状の I を認め、D の遺伝学的検査所見を満たしたもの

<重症度分類>

1) ~ 3) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

●参考文献●

1. Mirošević Š, Khandelwal S, Sušjan P, et al. Correlation between Phenotype and Genotype in *CTNNB1* Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 19;23(20):12564. doi: 10.3390/ijms232012564.
2. Ho SKL, Tsang MHY, Lee M, et al. *CTNNB1* Neurodevelopmental Disorder. 2022 May 19. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

3. Lee S, Jang SS, Park S, et al. The extended clinical and genetic spectrum of CTNNB1-related neurodevelopmental disorder. *Front Pediatr*. 2022 Jul 22;10:960450. doi: 10.3389/fped.2022.960450. eCollection 2022.
4. Kayumi S, Pérez-Jurado LA, Palomares M, et al. Genomic and phenotypic characterization of 404 individuals with neurodevelopmental disorders caused by CTNNB1 variants. *Genet Med*. 2022 Nov;24(11):2351–2366. doi:10.1016/j.gim.2022.08.006. Epub 2022 Sep 9.