

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1453.014\(2024-05-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240508.1453.014(2024-05-08))

LMBRD2 基因突变致全面性发育迟缓 1 例报道*

冷明月,李思洁,吴至凤,张雨平,余秀梅[△]

(陆军军医大学第二附属医院儿科,重庆 400037)

[关键词] 儿童;全面性发育迟缓;智力障碍;LMBRD2;基因突变;病例报道

[中图分类号] R749.94 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)17-2714-03

全面性发育迟缓(GDD)为5岁以下患儿中存在≥2个能区的明显发育延迟,包括粗大运动、精细动作、语言理解及表达能力、社会认知、日常生活能力等方面,发病率为1%~3%^[1-2]。GDD的发病原因部分尚不明确,可能与遗传、环境、产前、围产期、产后因素相关,若干干预治疗不及时,部分患儿可能发展为智力障碍,随着基因诊断技术的不断发展,发现部分病因和基因异常相关。本文总结1例因LMBRD2基因突变引起GDD的患儿临床诊治经过,现报道如下。

1 临床资料

患儿,男,3岁7月龄,因“发现发育迟缓3年”于2023年3月13日入院。患儿9月龄不能独坐,10月龄后在外院康复治疗机构一直行综合康复治疗,且伴随语言差、认知差。患儿系G₁P₁,孕41周顺产,出生Apgar评分正常(10分-10分-10分)。母孕期产检正常,患儿姑姑、外婆均有智力低下。入科查体:身高98 cm,体重14.5 kg,头围44 cm。无特殊面容,心肺腹查体无异常。大运动方面:上下肢肌力4级,肌张力正常,可独走,步态不稳,平衡性差,不能独自上下楼梯。精细运动:双侧皮层拇指征阳性,主动抓握,不能撕纸,不能用勺吃饭;语言方面:无自主语言;个人社会方面:认生,可微笑迎人,应人应物差。

辅助检查:血气分析、电解质、血氨、血乳酸、血串联质谱、尿有机酸检测均正常、PraderWilli综合征与天使综合征基因筛查、视力检查、心电图、心脏超声、脑电图检查、小儿头型检查正常。头颅MRI:(1)脑沟、脑裂广泛增宽加深,胼胝体体部后份略薄,脑外间隙增宽;(2)双侧侧脑室后角旁、双侧枕叶异常信号。Gesell评估报告见表1。

表1 Gesell 评估报告(%)

年龄	适应行为	大运动	精细运动	语言	个人-社交
8月6d	75	63	71	63	76
10月28d	60	60	55	61	68
3岁7月	14	30	26	18	21

行 trio 全外显子组测序检测,结果发现 LMBRD2 基因 5 号染色体外显子 11 上的 1 个错义突变 c.1428 (exon 11)C>G,导致 476 号氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸。患儿父亲及母亲通过该检查未发现基因突变,患儿为新发突变,符合常染色体显性遗传规律。参考 gnomAD 数据库未见正常人携带该位点突变,正常人群数据库频率<0.000 5。多种生物信息计算方法预测该变异对基因或基因产物有害或影响剪接的程度达到支持阈值水平。该突变位点位于约束编码区(constrained coding region,CCR),CCR 内所有错义变异为致病突变且无良性错义变异。患儿及父母 Sanger 验证见图 1。LMBRD2 基因编码的蛋白为 1 个 9 次跨膜的跨膜蛋白,突变位点位于第 8 次跨膜区域内,其编码的蛋白见图 2。

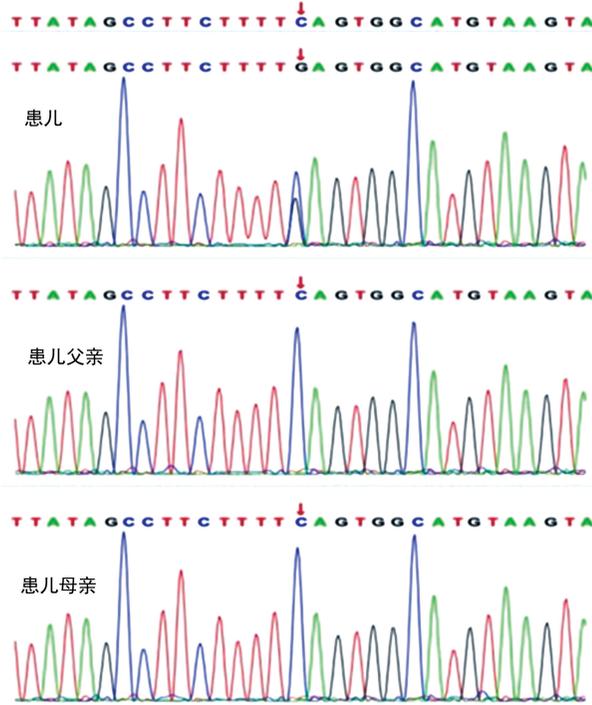
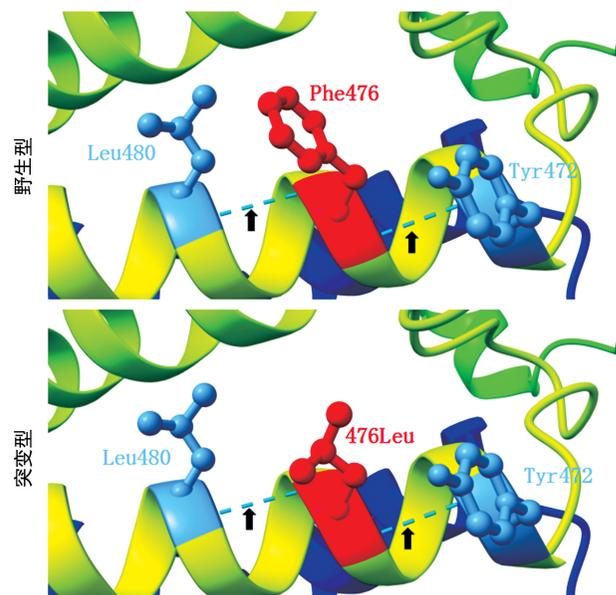


图1 患儿及父母 Sanger 验证图

该患儿在大运动、精细运动、语言、个人社交等方面均落后于健康同龄儿 2 个标准差,诊断 GDD,母亲

孕产史正常,患儿生后无缺氧病史,血液相关检查、血尿串联质谱、脑电图等检查均正常,头颅 MRI 提示异常,需警惕遗传因素可能,行全外显子组测序检测提示 LMBRD2 基因突变。



野生型 Phe476 位点分别与 Leu480、Tyr472 各形成 1 个氢键;突变型 476Leu 与野生型相同,也是形成 2 个氢键,但氨基酸侧链改变,空间构象发生变化,可能对蛋白三级结构造成影响;Leu:亮氨酸;Phe:苯丙氨酸;Tyr:酪氨酸。

图 2 LMBRD2 基因编码的蛋白模拟图

2 讨论

大脑的发育始于妊娠早期,持续整个妊娠期间,在儿童早期生长中迅速发展,并在整个生命周期中持续发育^[3]。GDD 是一组异质性疾病,与特定年龄相关,病因复杂,包括遗传学因素、围产期缺血缺氧损伤及环境因素等。其中遗传学因素占 2/3,主要包括单基因病、多基因病、染色体数目或结构异常等,迄今已发现 1 000 多个基因与 GDD 相关^[4]。

GDD 的诊断基于详细的病史询问和体格检查,包括三代家族史、社会心理史、详细的产前和出生史及主要里程碑的时间,目前全外显子组或基因组测序可鉴别出 40% GDD 或智力障碍患儿的基因突变^[5]。由于 GDD 和智力障碍的高基因型异质性,建议进行基因组测序,如染色体微阵列分析^[6]和外显子组测序以获得分子遗传学诊断^[7],外显子组是基因组的蛋白质编码区域,它们仅占整个基因组的 1%~2%,但包含近 85%的疾病相关基因,国外学者建议外显子组测序是神经发育障碍患儿的一级临床诊断试验^[8]。本例患儿在诊断 GDD 后行康复治疗效果不佳,完善相关血液检验、脑电图、头颅 MRI 检查后均不能明确病因,行全外显子组测序检测明确该 GDD 患儿系 LMBRD2 基因错义突变导致。

GDD 发病机制可能与突触结构、信号传导、蛋白质稳态和转录的表观遗传调控相关,此外,还涉及多个大脑区域(包括大脑皮层、基底神经节和丘脑)的神

经回路改变^[4]。而 LMBRD2 基因编码 G 蛋白偶联受体相关蛋白,它是一种跨膜蛋白,参与调节 β_2 -肾上腺素能受体(β_2 AR)信号^[9], β_2 AR 信号激动剂可强烈上调 LMBRD2 蛋白水平,也参与调节几种介导突触可塑性和大脑发育的神经递质,如 γ -氨基丁酸和代谢型谷氨酸受体^[10]。预测的 LMBRD2 蛋白结构显示交替的细胞质、螺旋和跨膜结构域,具有高水平的氨基酸保守性,LMBRD2 蛋白在人类组织中广泛表达,在包括人类、小鼠、黑腹果蝇和非洲爪蟾在内的多个物种的大脑中明显表达,这表明其在大脑功能和神经发育中可能起作用^[10],已有报道称 LMBRD2 基因可能与系统性红斑狼疮的发病有关^[11],但截至目前,LMBRD2 基因突变引起 GDD 的报道极少。

目前国内外均未报道治疗 LMBRD2 基因突变的有效方法,针对 GDD 的治疗也无特效方法,重点仍在早发现、早诊断、早干预。早期综合干预可以最大限度提高 GDD 患儿的各项功能,包括语言治疗、技能训练、躯体训练、视听觉统合训练、多感官刺激、功能性生活技能、行为干预等^[12]。

综上所述,GDD 具有高度遗传异质性,在临床工作中对于 GDD 患儿,出现康复治疗效果欠佳、常规的相关检查无明显异常时,需考虑进一步完善基因检测明确病因。本文报道的 LMBRD2 基因突变可能是 GDD 患儿的罕见遗传学病因之一,新型突变位点 c. 1428(exon 11)C>G 扩大了 LMBRD2 基因的致病突变谱,为 GDD 患儿的家庭遗传咨询、再发风险评估、产前诊断提供理论依据,且有利于指导治疗及判断预后。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组,中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J]. 中华儿科杂志,2018,56(11):806-810.
- [2] VASUDEVAN P,SURI M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability[J]. Clin Med,2017,17(6):558-561.
- [3] 刘焯,熊才运,周浩,等. 儿童孤独症谱系障碍脑干听觉诱发电位检测分析[J]. 重庆医学,2024,53(3):399-404.
- [4] ALMUTIRI R,MALTA M,SHEVELL M I,et al. Evaluation of individuals with non-syndromic global developmental delay and intellectual disability[J]. Children,2023,10(3):414.
- [5] BÉLANGER S A,CARON J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability[J]. Paediatr Child Health,2018,23(6):403-419.
- [6] 余秀梅,吴至凤,张雨平,等. 微阵列比较基因组

杂交技术在精神运动发育迟缓中的临床应用[J]. 重庆医学, 2020, 49(13): 2148-2152.

- [7] SUN Y, PENG J, LIANG D, et al. Genome sequencing demonstrates high diagnostic yield in children with undiagnosed global developmental delay/intellectual disability: a prospective study[J]. Hum Mutat, 2022, 43(5): 568-581.
- [8] KO M H, CHEN H J. Genome-wide sequencing modalities for children with unexplained global developmental delay and intellectual disabilities—a narrative review[J]. Children, 2023, 10(3): 501.
- [9] PAEK J, KALOCSAY M, STAUS D P, et al. Multidimensional tracking of GPCR signaling via peroxidase-catalyzed proximity labeling[J].

Cell, 2017, 169(2): 338-349.

- [10] MALHOTRA A, ZIEGLER A, SHU L, et al. De novo missense variants in LMBRD2 are associated with developmental and motor delays, brain structure abnormalities and dysmorphic features[J]. J Med Genet, 2021, 58(10): 712-716.
- [11] CHENG Q, CHEN M, CHEN X, et al. Novel long non-coding RNA expression profile of peripheral blood mononuclear cells reveals potential biomarkers and regulatory mechanisms in systemic lupus erythematosus[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639321.

(收稿日期: 2024-02-10 修回日期: 2024-05-22)

(编辑: 袁皓伟)

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240511.1051.002\(2024-05-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240511.1051.002(2024-05-11))

儿童大面积皮肤撕脱伤合并尿胸 1 例报道及文献复习*

陆德斌, 王雨苗, 邓建军, 杨尚辉, 杨福旺, 童亚林, 辛海明[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院烧伤整形皮肤美容中心, 广西桂林 541002)

[关键词] 皮肤撕脱伤; 尿胸; 胸腔积液; 封闭式负压引流技术

[中图分类号] R69

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2024)17-2716-05

尿胸是由各种病因导致尿液由尿道渗漏到胸腔的临床表现, 常见于患有梗阻性尿路疾病、接受泌尿生殖系手术及合并腹部闭合性损伤的患者, 临床罕见, 仅有孤立的个案报道, 而无系统性研究, 临床医生对该病知晓甚少^[1-2]。现报道 1 例儿童大面积皮肤撕脱伤合并尿胸病例, 结合既往文献探讨此类患者的诊断及治疗要点等相关问题, 以为临床诊疗工作提供参考。

1 临床资料

患儿, 男, 6 岁, 因“车祸致全身多处疼痛近 1 d”于 2019 年 3 月 27 日入院。患儿被货车撞倒致腰背部、腹部、臀部、会阴部及双侧大腿等处皮肤软组织挫裂伤及撕脱, 伤后在当地医院急诊行“全身皮肤撕脱伤清创修复术+肛门成形术+后腹膜修补术”, 术后予以气管插管、呼吸机辅助呼吸等抢救治疗, 因病情危重转入本院进行住院治疗。

入院诊断: (1) 全身多处皮肤软组织撕脱(已进行全身多处皮肤软组织撕脱伤术、肛门成形术、后腹膜修补术); (2) 创伤性休克; (3) 多器官功能障碍综合征; (4) 急性呼吸窘迫综合征; (5) 凝血功能障碍; (6) 肝功能损伤; (7) 闭合性胸外伤(双肺挫伤, 双侧胸腔

少量积液, 左侧第 10、11 肋骨骨折); (8) 腰 1~4 椎体右侧横突骨折; (9) 双侧髌骨骨折; (10) 腹盆腔积液; (11) 左侧腰背部软组织挫裂伤; (12) 酸碱平衡紊乱(代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒); (13) 低蛋白血症; (14) 高钾血症; (15) 轻度贫血; (16) 血小板减少症; (17) 双侧上颌窦、筛窦炎; (18) 腺样体增生。

入院查体: 体温 36.6 °C, 脉搏 170 次/min, 呼吸 35 次/min, 血压 70/52 mmHg, 血氧饱和度 95%; 患儿药物镇静状态, 气管套管固定通畅, 可吸出较多红色血性痰; 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 1.0 mm, 对光反射迟钝; 右侧球结膜见一处约 0.5 cm 大小出血斑块; 双肺呼吸音粗, 散在湿性啰音; 心音弱, 心率快, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹平软, 肠鸣音正常。专科情况: 腰背部、腹部、臀部、肛周、会阴、阴茎、双大腿根部见外伤皮肤创面已缝合; 腰背部、臀部、腹部创面呈三角形样撕脱, 以左侧腰背部为蒂, 一侧由左大腿根部横行经过左侧臀部、肛周、右侧臀部至右侧下腹部, 另一侧由右下腹部斜行向腰背部至左侧肩胛线与肋骨相交处; 皮瓣颜色均淤黑, 触之稍干瘪, 缝合处有渗液, 稍有异味; 右侧下腹部、腹股沟区, 会阴至肛周缝合处皮缘对合好, 皮瓣血流运送欠佳; 阴茎包皮

* 基金项目: 广西壮族自治区临床重点专科建设项目; 广西科技基地与人才专项(桂科 AD18126016); 广西壮族自治区桂林市自筹经费科技项目(20210102z); 第九二四医院科技计划项目(GS2020CZ05, GS2020CZ06, GS2020FH08)。 [△] 通信作者, E-mail: xinhm123@163.com。