

新生儿德朗热综合征1例

蔡勉珊¹, 方炳雄², 蔡晓华¹, 谢城¹, 柳国胜^{3*} (广东省普宁市人民医院 1. 儿科; 2. 精准医学中心, 广东普宁 515300; 3. 暨南大学附属第一医院儿科, 广东广州 510630)

摘要: 德朗热综合征(CdLS)是一种罕见的遗传病, 临床上主要表现为多器官系统发育畸形。该文报道1例CdLS患儿的临床特点, 患儿有特殊的外貌特征, 表现为多毛、发际线低、连眉、眼裂小、鼻孔前倾、人中长, 同时伴有四肢肌张力增高、喂养困难、生长发育落后的特点。基因检测显示5号染色体上的NIPBL基因的c.4422-1G>A变异。该病临床罕见, 容易漏诊及误诊, 基因检测分析有助于CdLS患儿的临床诊断。

关键词: 德朗热综合征; NIPBL基因; 新生儿

中图分类号: R 681.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0767-04

Neonatal cornelia de Lange syndrome: 1 case

CAI Mian-shan¹, FANG Bing-xiong², CAI Xiao-hua¹, XIE Cheng¹, LIU Guo-sheng^{3*} (1. Department of pediatrics Puning People's Hospital, Puning 515300, China; 2. Precisron Medicine Center, Puning People's Hospital, Puning 515300, China; 3. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare genetic disease and mainly manifests as multi-organ developmental malformation. This paper reported the clinical characteristics of a neonate with CdLS. The sick neonate had the following special physical features, such as hypertrichosis, low hairline, synophrys, small palpebral fissure, anteverted nostrils, and long philtrum, accompanied by increased muscle tension in the extremities, feeding difficulties and growth retardation. Gene detection revealed the c.4422-1G>A mutation of NIPBL gene on Chromosome 5. This syndrome is clinically rare and easy to be missed and misdiagnosed. Gene detection may contribute to the clinical diagnosis of CdLS in children.

Key words: cornelia de Lange syndrome; NIPBL gene; neonate

德朗热综合征(CdLS)是一种罕见的遗传病^[1], 临床上主要表现为多器官系统发育畸形。本文报道1例普宁市人民医院诊断的CdLS, 总结该病的临床特点及基因检测结果, 并对国内外CdLS的相关研究进行文献复习。

1 病例资料

患者女性, 第二胎第二产, 胎龄37⁺1周, 顺产出生, 出生身体质量1.6 kg, 出生后因气促、痰鸣20 min收入新生儿科。生时羊水清, 羊水量少, 较粘稠, 脐带、胎盘均正常。出生过程顺利, 无产程

延长。出生时患者颜面紫绀、哭声弱, 反应差, Apgar 评分1 min 9分, 5 min和10 min均为10分。立即予吸痰、吸氧后, 哭声增大, 反应好转, 紫绀缓解, 但逐渐出现气促、伴痰鸣、口吐白沫, 无呼吸呻吟, 无进行性呼吸困难。患者母亲28岁, 身体健康, TROCH阴性, 肝炎标志物均阴性, 唐氏筛查低风险。孕3个月时有感冒病史, 无服用药物。孕34周时超声检查提示胎儿宫内发育迟缓, 胎儿比同胎龄儿小约2周。有一姐姐, 3岁, 身体健康, 无特殊面容。父亲32岁, 身体健康。否认有遗传代谢病家族史。

查体: 出生身体质量1 600 g, 身长38 cm, 头围28 cm, 身体质量、身长、头围均居同胎龄值的第3百分位以下。14日龄时, 身体质量1 770 g, 身长39 cm, 头围29 cm。神清, 哭声低弱, 全身大理石花斑纹, 头颅较小, 前后发际低, 连眉, 眼裂小, 鼻孔朝前, 口角下垂, 张口度较小, 四肢短小, 四

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(No.20191151652508), 揭阳市科技计划项目(No.SXM036)

收稿日期: 2020-06-04; **修订日期:** 2020-09-12

作者简介: 蔡勉珊(1986-), 硕士研究生, 副主任医师

通信作者: 柳国胜, 博士, 主任医师, 博士研究生导师,

E-mail: tlg@jnu.edu.cn

肢大小关节被动伸展均受限,所有手指都只有2指节,右足第二趾短小,与第三趾有粘连。全身皮肤花斑纹。双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音,心前区未闻及明显杂音。腹部平软,四肢肌张力阵发性增高。原始反射未引出。患儿主要的临床症状如图1所示。

辅助检查:入院时血常规中白细胞稍增高,中性粒细胞增高为主(WBC $20.93 \times 10^9/L$, NEUT为83.30%),余各项无明显异常。心肌酶谱稍增高(CK 440.41 U/L, CKMB 69.16 U/L),电解质、C反应蛋白(CRP)、降钙素原均正常。优生十项:HSV-I IgG和CMV-IgG(+),余各项为阴性;呼吸道病原体五项为阴性;肝炎病毒(-),梅毒抗体(-),HIV抗体(-);甲状腺功能正常。胸片:心肺膈未见明显异常。心脏彩超:卵圆孔未闭。头颅磁共振检查结果:新生儿缺氧缺血性脑病表现。听力筛查(耳声发射)双耳未通过。

入院先后予拉氧头孢、夫西地酸钠抗感染,氨溴索化痰,静脉营养补液,多巴胺及多巴酚丁胺改善循环,蓝光照射退黄,输白蛋白,输红细胞纠正贫血等对症支持治疗。患者吸吮力差,鼻饲奶20余天,吸吮与吞咽不协调,生长发育迟缓,经吞咽功能训练后好转。住院29 d后,吮奶20 mL,每3 h 1次,身体质量1 820 g,家属要求出院,予办理出院。临床诊断:德朗热综合征;肺炎;低出生身体质量儿;新生儿黄疸;低蛋白血症;中度贫血;卵圆孔未闭。

为进一步明确诊断,征得患者父母双方同意,取患儿和父母双方的外周血,送深圳华大临床检验中心进行全外显子组测序检测。检测结果如表1所示,发现5号染色体上的NIPBL基因的c.4422-1G>A

变异,已有报道该突变位点为致病基因^[2]。其父母亲均未检测到该致病基因。

出院后随访,患者吮奶好转,生后2个月龄吮奶50 mL,每3 h 1次,哭声仍较弱,无气喘,肌张力偶有增高,无抽搐。生后6个月吮奶60 mL,每3 h 1次,吮奶慢,喉鸣音较明显,肌张力阵发性增高,无抽搐,身体质量3 500 g。8月龄吮奶50~60 mL,每3 h 1次,吮奶慢,喉鸣音较明显,无肌张力增高,无抽搐,身体质量3 600 g,不会翻身、不会爬、不会坐。患儿出院后反复出现喉鸣音、吃奶呛咳、发热等情况,在普宁市人民医院门诊就诊治疗。

2 讨论

德朗热综合征是1933年由荷兰的Cornelia de Lange最早报道的。此后,国外陆续对该综合征进行了报道。欧洲先天性缺陷监测机构(EUROCAT)的数据库对1980-2002年的数据进行统计分析,结果提示70%的CdLS患者为足月出生,而父母亲的年龄并非危险因素^[3]。由于该病为多器官系统畸形,症状多样化,容易出现漏诊,国内报道较少。国内外研究报道,德朗热综合征患者可出现颅面及四肢骨骼、心血管、神经、消化、泌尿生殖系统等系统的畸形^[4]。颅面畸形包括:颈短,前后发际低,连眉,眼裂小,近视,鼻梁低,鼻孔前倾,人中长,腭裂、高腭弓,口角下垂,小下颌,张口度较小,婴幼儿期牙齿萌出延迟、缺齿,听力损失^[5-6]。四肢畸形:四肢短小,少指。心血管系统:卵圆孔未闭,房间隔缺损、室间隔缺损、肺动脉狭窄,肺静脉异位引流^[7]。神经系统:四肢肌张力增高,精神发育迟滞,惊厥、抽搐。消化系统:喂养困难、胃食管反流、



患儿毛发多(A、B、D),连眉(A),鼻梁扁平(B),人中长(B),鼻头小而上翘(B),鼻孔前倾(A),上肢短小(B),指节只有2节(C),皮肤有花斑纹(D)

图1 患儿主要临床特征

表1 患儿的全外显子组测序结果

序号	基因	染色体位置	转录本编号核苷酸变化 (氨基酸变化)	基因型	致病性分类	相关疾病/遗传模式	变异来源
1	NIPBL	Chr5:37010188	NM_133433.3:c.4422-1G>A	杂合	致病	德朗热综合征I(OMIM:122470)/AD	新发

肠旋转不良、先天性膈疝。泌尿生殖系统:尿道下裂、外生殖器发育不全、肾母细胞瘤^[8]。其他:哭声低弱,多毛,全身大理石花斑纹,产前和产后生长发育迟缓、免疫缺陷^[9]等。

国外学者根据临床表现CdLS分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型。其中Ⅰ型为经典型,具有典型的特殊面容及骨骼发育畸形,且多数伴有宫内发育迟缓,出生后出现中度以上的精神运动发育迟滞,伴有严重器官畸形,最终导致严重的残疾或死亡。Ⅱ型为轻型,有相似面容,但骨骼畸形较Ⅰ型轻,伴有轻度精神运动发育迟滞,很少有严重的宫内、外发育迟缓。Ⅲ型多与染色体的非整倍体或致畸突变有关^[10]。

本例患者具有典型的面容(颈短,前后发际低,连眉,眼裂小,鼻梁低,鼻孔前倾,人中长)、四肢骨骼畸形(四肢短小伴伸展受限),喂养困难,伴有宫内、宫外发育迟缓,为经典型CdLS,其预后不良,可能出现严重的精神运动发育迟滞,建议家属定期随访,进行听力、视力及运动、精神发育评估,发现问题及早进行干预,以期有更好的预后。

CdLS的病因复杂,目前研究发现该病主要由以下5种基因突变所致:*SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *NIPBL*, *HDAC8*,其中60%病例为*NIPBL*基因突变,由不同基因所致的患者的表型有所不同^[11],但是仍有约30%的CdLS病因不明^[12]。有病例报道双胞胎出现相同的外观^[13]。不同种族患者的表型没有显著的差异^[14]。国内1979–2019年共报道了20例CdLS病例,由于对该病的认识不足、经济困难等原因,其中15例没有进行基因检测(其中有1例进行染色体微阵列检测无异常),其余5例进行基因检测,但只有3例检测出*NIPBL*基因突变^[1, 6-7, 15]。本例患者检测到的基因突变也是发生在*NIPBL*基因上。

CdLS患者暂无有效的治疗方法,主要是对症治疗。CdLS患者常常伴有喂养困难,吞咽吸吮功能不协调,早期常需要较长时间的鼻饲奶。其中部分患者咽腭弓发育畸形,可以通过咽成形术改善喂养问题^[16]。听力损失患者可佩戴助听器、置入人工耳蜗、早期进行语言干预等措施改善预后。早期运动发育迟缓的患者通过物理治疗后情况能改善^[17]。对于生长发育迟缓的患儿,应用r-hGH(重组人生长激素)可显著促进身高的增长^[4]。

CdLS患者预后差异很大,大多数患者通过有效的护理及医疗干预可存活至成年。本例患儿免疫力低下,反复出现感染表现,经治疗好转。但因生长发育落后,吮奶差,容易出现呛奶,8月龄仍不能翻

身和独坐,上呼吸道感染易进展为肺部感染,肺部感染后容易出现坠积性肺炎,需加强护理,预后不佳。患者的死亡原因常见的是呼吸系统问题、心血管问题和胃肠道问题。不同年龄段的患者死亡原因有所差异,而男女患者间的死亡率没有明显的差异^[18]。

综上所述,德朗热综合征患者的诊断主要依据临床特征及基因检测。随着全外显子组测序技术的应用,越来越多的CdLS患者通过该检查得到了早期诊断,获得及时治疗,改善了患者的预后。

参考文献:

- [1] ZHAO Y J, MA H W. NIPBL gene mutations in two children with Cornelia de Lange syndrome[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2018, 20(5): 387-391.
- [2] OLIVEIRA J, DIAS C, REDEKER E, et al. Development of NIPBL locus-specific database using LOVD: from novel mutations to further genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange Syndrome[J]. Hum Mutat, 2010, 31(11): 1216-1222.
- [3] BARISIC I, TOKIC V, LOANE M, et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe[J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(1): 51-59.
- [4] DE GRAAF M, KANT S G, WIT J M, et al. Successful growth hormone therapy in cornelia de lange syndrome[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(4): 366-370.
- [5] HOSSEININEJAD S M, BAZRAFSHAN B, ALAEE E. A case report of cornelia de lange syndrome in northern iran; a clinical and diagnostic study[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(2): SD03-5.
- [6] 姚坤宇, 徐巍, 王利红, 等. 德朗热综合征1例[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(1): 115-116.
- [7] 黑明燕, 陈佳, 郭玲仟, 等. Cornelia de Lange综合征病例报告并17例文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(8): 606-611.
- [8] SANTORA C, APICELLA A, CASALE F, et al. Unusual association of non-anaplastic Wilms tumor and Cornelia de Lange syndrome: case report[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 365.
- [9] JYONOUCHI S, ORANGE J, SULLIVAN K E, et al. Immunologic features of Cornelia de Lange syndrome[J]. Pediatrics, 2013, 132(2): e484-e489.
- [10] VAN ALLEN M I, FILIPPI G, SIEGEL-BARTELT J, et al. Clinical variability within Brachmann-de Lange syndrome: a proposed classification system[J]. Am J Med Genet, 1993, 47(7): 947-958.
- [11] GILLIS L A, MCCALLUM J, KAUR M, et al. NIPBL

- Mutational Analysis in 120 Individuals with Cornelia de Lange Syndrome and Evaluation of Genotype-Phenotype Correlations[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(4):610-623.
- [12] TERESA-RODRIGO M E, ECKHOLD J, PUISAC B, et al. Identification and Functional Characterization of Two Intronic NIPBL Mutations in Two Patients with Cornelia de Lange Syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8742939.
- [13] 于晓红, 张虎翼, 顾镜月, 等. 新生儿德朗热综合征一例[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(6): 419.
- [14] DOWSETT L, PORRAS A R, KRUSZKA P, et al. Cornelia de Lange syndrome in diverse populations[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(2): 150-158.
- [15] 文丹丹, 芦伟, 王敏. 新生儿德朗热综合征1例及基因分析[J]. *巴楚医学*, 2018, 1(1): 96-97.
- [16] SCHSTER D I. Modified Orticocoea pharyngoplasty for the correction of a feeding problem associated with Cornelia de Lange syndrome[J]. *Ann Plast Surg*, 1988, 20(4): 331-332.
- [17] CAMERON T H, KELLY D P. Normal language skills and normal intelligence in a child with de Lange syndrome[J]. *J Speech Hear Disord*, 1988, 53(2): 219-222.
- [18] BECK B, FENGER K. Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome[J]. *Acta paedia-*

奥希替尼联合培美曲塞、贝伐珠单抗治疗EGFR19del/T790M/顺式C797S突变肺腺癌1例

张 航¹, 袁 霞^{2*} (1. 中山大学附属惠州医院, 广东惠州 516000; 2. 惠州中心人民医院肿瘤内科, 广东惠州 516000)

摘 要: 报道1例晚期肺腺癌患者奥希替尼治疗后耐药, 基因检测示EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变, 联合使用奥希替尼、培美曲塞、贝伐珠单抗治疗有效。

关键词: 肺腺癌; 表皮生长因子受体; 奥希替尼; 培美曲塞; 贝伐珠单抗

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)06-0770-03

Successful treatment of combined osimertinib, pemetrexed and bevacizumab in a case of lung adenocarcinoma with EGFR 19del/T790M/cis-C797S mutation

ZHANG Hang¹, YUAN Xia^{2*} (1. Affiliated Huizhou Hospital, Sun Yat-Sen University; 2. Department of Oncology, Huizhou Municipal Central Hospital; Huizhou 516000, China)

Abstract: One patient with advanced lung adenocarcinoma developed osimertinib resistance. After repeated genetic testing revealed EGFR 19del/T790M/cis-C797S mutation, the patient was successfully treated with combined osimertinib, pemetrexed and bevacizumab.

Key words: lung adenocarcinoma; EGFR; osimertinib; pemetrexed; bevacizumab

晚期非小细胞肺癌EGFR-19del第一代EGFR-TKI耐药后出现T790M突变主要续贯口服甲磺酸奥希替尼治疗, 但不可避免再次出现耐药。对于奥希替尼二线治疗失败后19del/T790M突变仍存在, 且与C797S突变成顺式结构的晚期NSCLC, 无论是单用第三代EGFR-TKIs或者联合使用第一代EGFR-TKIs

均无获益。而表达C797S突变的耐药细胞中, 有85%与T790M呈顺式结构。由于目前针对C797S耐药突变的第四代药物尚在研发阶段, 因此对这类人群后续有效治疗方法的探索至关重要。近期, 我们采用奥希替尼联合培美曲塞及贝伐珠单抗治疗EGFR 19del/T790M/顺式C797S突变的晚期肺腺癌1例, 效果满意, 现报道如下。

1 病例资料

患者女, 51岁。因“体检发现右侧胸腔积液”于2017年2月入院。胸水病理提示肺腺癌, 完善胸腹

收稿日期: 2020-05-07; 修订日期: 2020-09-17

作者简介: 张 航(1996-), 女, 在读硕士研究生

通信作者: 袁 霞(1971-), 主任医师, 教授, 硕士生导师, E-mail: yuanxia71@hotmail.com