

·病例报告·

GNB1 基因突变所致全面发育迟缓 1 例

何雪梅* 邹卓* 张杨萍* 郑楠* 任坚* 周易青* 黄浩宇* 尹树月* 刘芸*[◎]

【摘要】报告 1 例 *GNB1* 基因突变所致全面发育迟缓患儿的临床表现和遗传学特点。患儿,男,1 岁 5 月龄,临床表现主要为全面发育迟缓,格里菲斯(Griffiths)发育评估提示发育落后。外显子测序技术检测到患儿存在 *GNB1* 基因第 6 号外显子杂合错义变异 c.224A>G (p.Gln75Arg),父母该位点均未见异常,提示患儿为新发突变。Sanger 测序验证结果与外显子测序结果一致。结合患儿的临床表现和基因检测结果,诊断为常染色体显性智力障碍 42 型 (autosomal dominant mental retardation-42, MRD42)。治疗方法为继续康复训练、特殊教育等综合治疗,提高患儿的智力功能水平、社会生活能力以及生活自理能力。*GNB1* 基因的新发突变为该患儿的遗传学病因,且新型变异 c.224A>G (p.Gln75Arg) 扩大了 *GNB1* 基因的致病突变谱。

【关键词】*GNB1* 基因 全面发育迟缓 智力障碍 新发 外显子测序

【中图分类号】R715.5

【文献标识码】A

A case of global developmental delay due to *GNB1* gene mutation. HE Xuemei, ZOU Zhou, ZHANG Yangping, ZHENG Nan, REN Jian, ZHOU Yiqing, HUANG Haoyu, YIN Shuyue, LIU Yun. Department of Rehabilitation, Kunming Children's Hospital, 25 Shulin Street, Kunming, Yunnan 650228, China. Tel: 0871-63309339.

【Abstract】We present a case report of a child who has global developmental delay due to *GNB1* gene mutation and the clinical manifestations and genetic characteristics. The clinical manifestations of the boy who was 1 year and 5 months old were mainly overall developmental delays, the Griffiths developmental assessment suggesting developmental delay. The exon sequencing technique detected a heterozygous missense variant c.224A>G (p.Gln75Arg) in exon 6 of the *GNB1* gene, suggesting a *de novo* mutation, the parents did not carry the mutation. The boy was diagnosed with autosomal dominant mental retardation-42 (MRD42). The boy was treated with rehabilitation training, special education and other comprehensive treatment to improve the boy's intellectual function level, social life ability and self-care ability. This study showed that a *de novo* mutation in the *GNB1* gene was the genetic cause of the boy, and the novel variant c.224A>G (p.Gln75Arg) expanded the spectrum of pathogenic mutations in the *GNB1* gene.

【Key words】*GNB1* gene Global developmental delay Intellectual disability *De novo* Exome sequencing

全面发育迟缓专指 5 岁以下儿童大运动、精细运动、语言、认知、社交和社会适应能力等至少两个发育能区的显著延迟(低于标准测试的平均值至少 2 个标准差),是一种暂时性的、症状描述性诊断^[1]。随着年龄的增长(≥5 岁),并非所有全面发育迟缓患儿会发展为智力障碍,部分早期评估为全面发育迟缓的患儿可通过针对病因治疗和科学干预措施,在 5 岁以前进步至正常功能范围。全面发育迟缓或智力障碍的病因非常复杂,包括遗传因素(如染色体病、单基因

病等)和非遗传因素(如先天性感染、早产、缺血缺氧等)。据研究报告,约 50% 的智力障碍患者可明确遗传学病因^[2-3],对于治疗指导和预后评估尤为重要。人类 *GNB1* 基因编码鸟苷酸结合蛋白(G 蛋白)的 β1 亚基,于 2016 年首次被报告,该基因胚系突变与全面发育迟缓或智力障碍患者密切相关^[4]。本文报告 1 例由 *GNB1* 基因新发突变导致的全面发育迟缓病例。

1 临床资料

先证者,男,1 岁 5 个月,因“全面发育迟缓”于 2019 年 11 月就诊于本院康复科门诊。患儿 9 个月会独坐,1 岁 1 个月会站,1 岁 4 个月会走,1 岁 3 个月会无意识发“爸爸、妈妈”。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.05.009

* 昆明市儿童医院康复科(昆明 650034)

[◎] 通信作者(E-mail:liuyun@etyy.cn)

1岁4月至今间断性康复治疗,较前有所进步。现患儿1岁5个月,会独走,抓握能力差,尚不会讲话(只能无意识发单个字或词),喊名字反应欠佳,不会模仿发音,不懂表情,听指令欠佳,不会招手、再见,好动,喜欢吃手。无发热,无抽搐,精神饮食欠佳,睡眠可,大小便正常。患儿系36⁺周剖宫产出生,体质量2.78 kg,出生后无窒息抢救史,新生儿期黄疸重,3月龄后逐渐消退。患儿母亲31岁怀孕,因“前置胎盘”有保胎,无高血压、糖尿病病史;无家族遗传病和特殊病史。体格检查:体质量8.8 kg,一般情况可,神清,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,头围46 cm,前囟闭合,心肺腹未见明显异常,左侧腰背部见4 cm×5 cm色素脱失斑。神经科检查:四肢肌容积正常,活动肌张力正常,双膝反射存在,Babinski征阴性。

患儿17个月时测格里菲斯(Griffiths)发育评估提示:运动发育年龄14.0~14.5月龄,百分位20%~25%;个人-社会发育年龄8.0~8.5月龄,百分位<1%;语言发育年龄8.0~8.5月龄,百分位<1%;手眼协调发育年龄11.0~11.5月龄,百分位2.5%~5.0%;表现发育年龄10.5~11.0月龄,百分位2.5%~5.0%。患儿17个月时孤独症儿童行为检查量表ABC(-),孤独症筛查量表(Modified Checklist for Autism in Toddlers, M-CHAT)为A(-)B(+),精神疾病诊断量表(Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders,DSM-V)为A(-)B(-)C(-)D(-)。语言发育进程:A语音和语言表达5分,相当于4~5月龄;B听觉感受和理解6分,相当于5月龄;C与视觉相关的理解和表达6分,相当于4~5月龄;D全量表17分,相当于5月龄。颅脑MRI、脑电图以及脑干听性反应均未见明显异常。

经患儿父母知情同意并签署知情同意书,分别采集患儿及其父母外周血约2 mL,委托广州嘉检医学检测有限公司采用临床外显子测序技术(已知疾病相关约5000个靶基因)进行基因检测和家系分析。变异的致病性评估主要依据美国ACMG遗传变异分类标准与指南^[5]。基因检测结果示:先证者检测到*GNB1*基因(转录本:NM_002074)的杂合错义变异c.224A>G(p.Gln75Arg),父母均未检测到此变异,提示患儿为新发变异。Sanger测序验证了患儿和父母的该位点变异情况(图1)。截止目前,这个错义变异没有在相关临床病例中被报告过(PS2),在ExAC、gnomAD等参考人群基因数据库中未见报告(PM2),且在不同物种间高度保守(图2)。计算机辅助分析预测该错义变异影响蛋白质结构/功能的可能性较大(PP3),蛋白质结构预测软件Swiss-model和PyMOL示:*GNB1*基因第75位氨基酸变成精氨酸,与野生型比较,改变了与周围残基之间的氢键连接(图3),

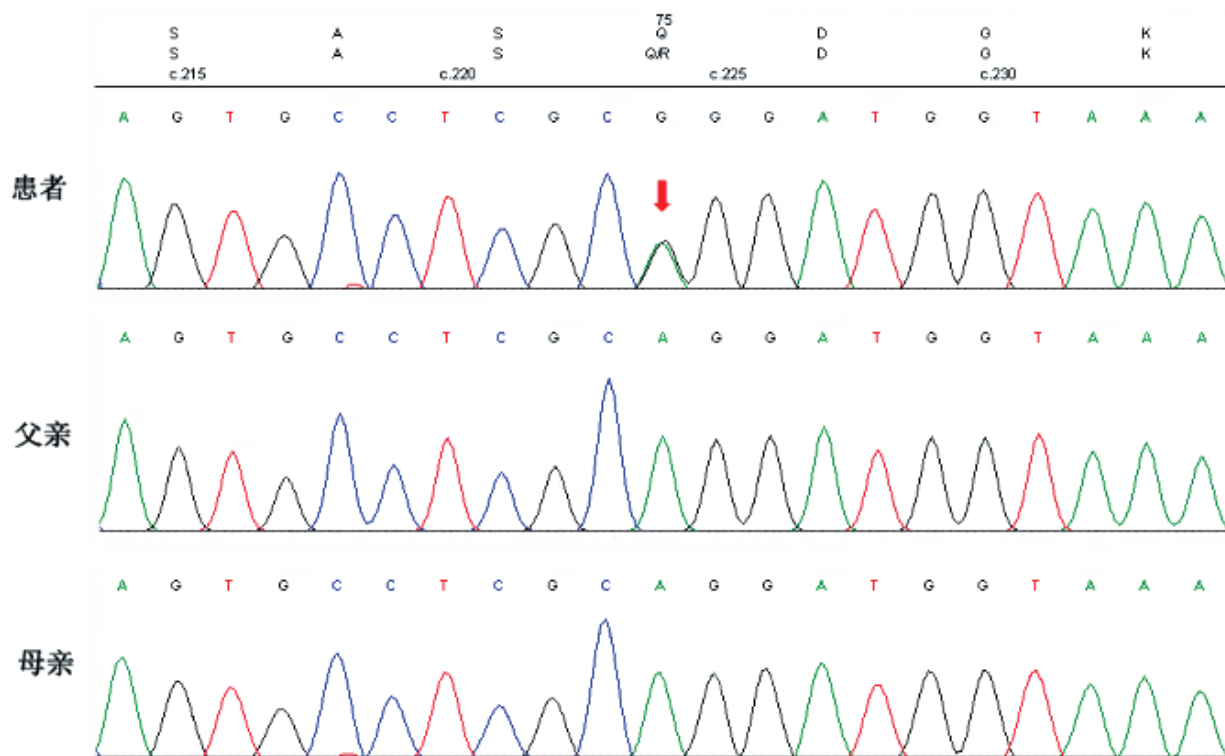


图1 Sanger测序验证患儿*GNB1*基因的杂合突变c.224A>G(p.Gln75Arg) 箭头表示患儿c.224A>G突变所在位点,父母该位点均未见异常。

Human	LAKIYAMHWG--TD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Chicken	LAKIYAMHWG--SD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Duckbill platypus	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
American chameleon	LAKIYAMHWG--TD----S-----RLLVSAS	Q	D----
African clawed frog	LAKIYAMHWG--SD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Dog	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Rabbit	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Gray short-tailed opossum	LAKIYAMHWG--TD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Western lowland gorilla	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Horse	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
White-tufted-ear marmoset	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Bovine	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Tasmanian devil	LAKIYAMHWG--YD----S-----RLLVSAS	Q	D----
African clawed frog	LAKIYAMHWG--TD----S-----RLLVSAS	Q	D----
Little brown bat	LAKIYAMHWG--TD----S-----RLLVSAS	Q	D----

图2 PolyPhen-2软件预测第75位氨基酸Gln在不同物种之间高度保守

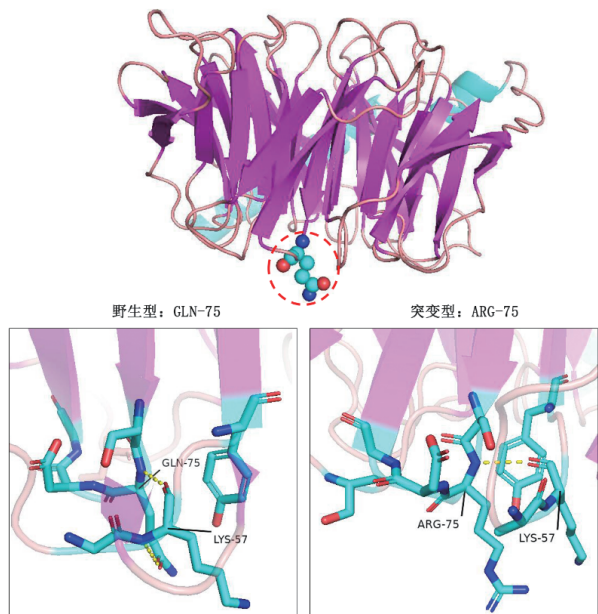


图3 GNBI蛋白野生型和突变型三级结构预测 第75位氨基酸突变为Arg后,与野生型Gln比较,其与第57位氨基酸Lys之间的氢键连接改变。

提示致病性可能性大。依据美国 ACMG 变异分类指南为“可能致病”,患儿诊断为常染色体显性智力障碍42型(autosomal dominant mental retardation-42, MRD42)。

结合患儿临床表现和基因检测结果,最终诊断为MRD42,目前给予康复训练,进行特殊教育,定期随访,2022年1月随访(患儿3岁7个月),患儿精细运动、大运动、语言、认知等各个方面较前进步,但各个能区仍低于同年龄儿童

2.5%~5.0%,尤其在社交方面,患儿出现了与人眼神交流少,目光对视欠佳、重复刻板动作等发育行为问题。

2 讨论

全面发育迟缓或智力障碍是一组常见的神经发育障碍性疾病,具有高度临床和遗传异质性,常共患癫痫、运动障碍、孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍等病症。对于用适合年龄的量表结合临床评估确认为全面发育迟缓或智力障碍的患儿,首先通过详细的病史采集和全面的体格检查排查各种非遗传性病因,不明原因者建议行遗传学检查和评估分析。本患儿临床表现主要为全面发育迟缓,2年后随访患儿共患孤独症谱系障碍,无肌张力障碍、癫痫等共患病,颅脑MRI和脑电图均正常,经基因检测明确为GNBI基因新发杂合错义突变c.224A>G (p.Gln75Arg)引起G蛋白β亚基功能缺陷所致。

人类GNBI基因位于1p36.33,编码区3163 bp,包含12个外显子和11个内含子,编码340个氨基酸,编码的蛋白为G蛋白的β1亚基。已知大多数G蛋白和G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)在大脑中表达,调节突触的传导及形成,对大脑功能及神经发育起着重要的作用,GPCRs信号的改变则与多种神经障碍如精神病、智力障碍等有关^[6-7]。研究表明,GNBI基因突变影响Gβ亚基与Gα亚基和下游效应蛋白结合,并且破坏Gα与Gβγ二聚体的相互作用^[8]。2016年首次报告GNBI基因胚系突变与全面发育迟缓或智力障碍患者密切相关,13例患者临床表型除全面发育迟缓或智力障碍外,部分存在肌张力低下、癫痫、眼科

疾病等,采用全外显子测序技术均检测到*GNBI*基因的新发错义突变,且突变位点主要位于第6号外显子(9/13)和7号外显子(3/13)区^[4]。目前*GNBI*基因在全面发育迟缓或智力障碍相关案例中报告的突变类型包括错义突变、剪切突变和移码突变,以错义突变为主要变异类型^[4,9-12]。

结合国内外已有文献报告^[4,9-12],*GNBI*基因突变致全面发育迟缓患者共55例,临床表型具有一定的异质性,部分并发肌张力降低(41/55)、癫痫(26/55)和眼部疾病(17/55),头颅MRI异常有23例(23/55)。本例患儿临床表型主要为全面发育迟缓和轻度肌张力低下,无癫痫、眼部疾病等其他病症,应用临床外显子测序技术检出了*GNBI*基因新发杂合错义突变c.224A>G(p.Gln75Arg),结合患儿临床表型和基因检测结果,确诊为“常染色体显性智力障碍42型”。目前该病尚无有效治疗方法,主要给予康复训练、特殊教育等综合治疗,可改善预后,提高患儿的智力功能水平、社会生活能力以及生活自理能力。此家系中,患儿的遗传学病因为*GNBI*基因的新发突变,但是不能完全排除双亲生殖细胞嵌合可能,若患儿父母有再生育要求应建议遗传专科进行相关咨询。

综上所述,本文报告1例由*GNBI*基因新发突变所致全面发育迟缓病例,新型变异c.224A>G(p.Gln75Arg)扩大了*GNBI*基因的致病突变谱。全面发育迟缓或智力障碍的病因非常复杂,除外明确的非遗传因素,对于不明原因的全面发育迟缓或智力障碍患者建议尽早行遗传学检查,有助于早期明确病因从而指导临床治疗,提供准确的预后评估及遗传咨询。

参 考 文 献

- [1] 彭镜,尹飞,姜玉武,等. 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] SHASHI V, MCCONKIE-ROSELL A, ROSELL B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders[J]. Genet Med, 2014, 16(2):176-182.
- [3] DE LIGT J, WILLEMSSEN M H, VAN BON B W, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20): 1921-1929.
- [4] PETROVASKI S, KÜRY S, MYERS C T, et al. Germline *De Novo* Mutations in *GNBI* Cause Severe Neurodevelopmental Disability, Hypotonia, and Seizures[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(5): 1001-1010.
- [5] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [6] HIATT S M, NEU M B, RAMAKER R C, et al. De novo mutations in the GTP/GDP-binding region of RALA, a RAS-like small GTPase, cause intellectual disability and developmental delay[J]. PLoS Genet, 2018, 14(11): e1007671.
- [7] LAMERS I J C, REIJNDERS M R F, VENSELAAR H, et al. Recurrent De Novo Mutations Disturbing the GTP/GDP Binding Pocket of RAB11B Cause Intellectual Disability and a Distinctive Brain Phenotype[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(5): 824-832.
- [8] YODA A, ADELMANT G, TAMBURINI J, et al. Mutations in G protein β subunits promote transformation and kinase inhibitor resistance[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 71-75.
- [9] HEMATI P, REVVAH-POLITI A, BASSAN H, et al. Refining the phenotype associated with *GNBI* mutations: Clinical data on 18 newly identified patients and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(11): 2259-2275.
- [10] 邵彬彬, 乔凤昌, 王陈, 等. *GNBI* 基因突变致神经发育障碍患儿的临床及基因突变分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(10): 1472-1475.
- [11] ENDO W, IKEMOTO S, TOGASHI N, et al. Phenotype-genotype correlations in patients with *GNBI* gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms [J]. Brain Dev, 2020, 42(2): 199-204.
- [12] SCHULTZ-ROGERS L, MASUHO I, PINTO E VARIRO F, et al. Haploinsufficiency as a disease mechanism in *GNBI*-associated neurodevelopmental disorder[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(11): e1477.

(收稿日期:2021-09-26)

(责任编辑:甘章平)