

· 病例报告 ·

合并完全性大动脉转位的 *MED13L* 基因突变 1 例

全文二维码

徐佳俊¹ 石卓² 邱芸香¹ 范佳杰¹ 范祥明² 应力阳² 舒强² 施珊珊¹

¹ 浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; ² 浙江大学医学院附属儿童医院心脏外科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052

通信作者: 施珊珊, Email: sicu1@zju.edu.cn

MED13L gene mutation plus transposition of great arteries: one case reportXu Jiajun¹, Shi Zhuo², Qiu Yunxiang¹, Fan Jiajie¹, Fan Xiangming², Ying Liyang², Shu Qiang², Shi Shanshan¹

¹ Department of Cardiac Intensive Care Unit, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Children's Health, Hangzhou 310052, China; ² Department of Cardiac Surgery, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Children's Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Shi Shanshan, Email: sicu1@zju.edu.cn

【摘要】 *MED13L* 基因突变及 *MED13L* 单倍体不足可引起 *MED13L* 综合征, 遗传方式为常染色体显性遗传, 其临床表现主要包括智力障碍、特殊面容、肌张力低下、语言运动发育迟缓、行为障碍, 伴有或不伴有先天性心脏病。本文报道 1 例产前超声心动图检查诊断为完全性大动脉转位的病例, 孕母既往有多次流产史, 本次妊娠于孕 25⁺5 周时行羊水穿刺采集羊水及父母血液标本, 经羊水全外显子基因测序并验证, 最终诊断为 *MED13L* 基因突变。

【关键词】 *MED13L* 基因突变; 完全性大动脉转位

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303024-017

完全性大动脉转位 (transposition of great arteries, TGA) 是一种较危重的复杂紫绀型先天性心脏病, 可伴有其他心脏畸形, 如室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭等, 一经诊断多数在新生儿期手术治疗。目前已有研究报道完全性大动脉转位与基因突变相关。本文介绍 1 例产前证实为 *MED13L* 基因突变, 产前心脏超声诊断完全性大动脉转位的病例, 并探讨该基因突变与完全性大动脉转位的关系。

患儿男, 日龄 1 d, 因产前发现心脏结构异常 2 月余入院。患儿系孕 4 产 1, 胎龄 36 周, 因羊水早破 80 h 剖宫产出生, 出生体重 3 030 g, 出生时羊水少, 出生后 1 min、10 min Apgar 评分均为 10 分。孕母产前 2 个月行三维彩超检查提示胎儿完全性大动脉转位、室间隔缺损。故出生后即转入本院进一步治疗。查体: 未见明显特殊面容, 大气吸氧下经皮氧饱和度 88%, 全身皮肤青紫, 呼吸尚平稳, 肺部未闻及啰音, 心脏未闻及明显杂音, 全身肌张力稍低下, 四肢末端稍凉。入院当天行心脏超声检查提示完全性大动脉转位, 动脉导管未闭 (直径 2.4 mm), 房间隔缺损 (继发性孔型, 直径 3.5 mm), 肺动脉高压。入院第 2 天计算机体层血管成像 (CT angiography, CTA) 提示完全性大动脉转位, 动脉导管未闭, 房间隔缺损 (图 1)。患儿母亲 35 岁, 既往有 3 次流产史, 无先天性心脏病史, 2016、2018 及 2019 年因无胎心人工流产 3 次。孕

母既往诊断维生素 D 缺乏, 易发血栓体质, 细胞免疫紊乱。孕期用药史包括羟氯喹、泼尼松、丙种球蛋白、肝素、阿斯匹林、维生素 D 及钙片等。产前筛查提示胎儿 21-三体、18-三体、13-三体均为低风险。患儿父亲 35 岁, 既往健康状况良好, 无先天性心脏病、重大疾病及遗传病病史。孕 25⁺5 周在外院行羊水穿刺、完善羊水全外显子基因测序, 提示 *MED13L* 基因突变, NM_015335.4, 突变位点 c.5281C>G, 突变类型为杂合突变, 遗传方式为常染色体显性遗传, 变异来源为母源。患儿出生后第 3 天于本院行全身麻醉体外循环下 Switch 术 + 冠状动脉移植术 + 房间隔缺损修补 + 动脉导管切段缝合术, 术中见主动脉在右前发自右室, 肺动脉在后发自左室, 用 8 号主动脉插管及 18 号右心房插管建立体外循环, 平行循环下分离动脉导管未闭, 见直径约 3 mm, 予切断缝合; 切开右心房, 经房间隔缺损放置引流管, 于主动脉瓣上 1 cm 处横断, 将左右冠状动脉开口纽扣状切下, 分离合适长度至新建主动脉根部, 肺动脉离断后与主动脉交换位置, 重建主动脉及肺动脉; 直接缝合房间隔缺损, 关闭右心房切口, 心脏自动复跳、窦性心律。因患儿年龄小, 心功能差, 予延迟关胸, 严密止血后缝合皮肤。放置心包及右胸腔引流管。体外循环时间 178 min, 主动脉阻断时间 109 min, 心脏停跳 109 min。术后 24 h 关胸。术后第 4 天撤除呼吸机, 患儿恢复良好, 术后第 20 天出院。

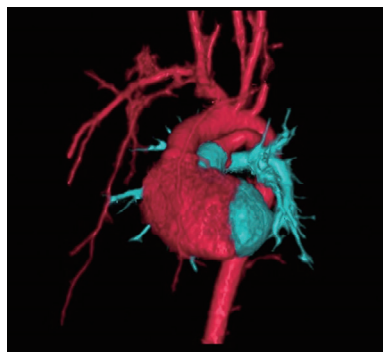


图1 完全性大动脉转位患儿计算机断层血管成像
Fig.1 Three-dimensional reconstruction of CTA in children with complete transposition of the great arteries

讨论 *MED13L* 基因位于第 12 号染色体 12q24·21 区域,其编码一种组成脱氧核糖核酸结合转录因子及核糖核酸聚合酶 II 的大型复合物的亚单位,该基因属于中介复合物家族成员,在胚胎发育过程中发挥着重要的作用^[1]。2003 年, Muncke 等^[2]报道了该基因错义突变与完全性大动脉转位及精神发育迟滞相关。2013 年,文献报道 *MED13L* 基因拷贝数异常会导致 *MED13L* 单倍体不足综合征,其与因错义突变所致临床表型有所不同,故称为 *MED13L* 单倍体不足综合征^[3]。进一步研究也证实 *MED13L* 单倍体不足综合征与 *MED13L* 错义突变表型存在不同^[4-5]。*MED13L* 单倍体不足综合征的典型表型为神经系统发育迟缓、语言运动发育障碍、特殊面容,部分合并严重程度不一的先天性心脏病。2015 年,有文献报道将 *MED13L* 基因突变及拷贝数变异引起的疾病统称为 *MED13L* 综合征,该综合征的临床表型包括智力障碍、特殊面容(宽而突出的前额,双侧颞部较窄,低位耳,上斜的眼裂,低鼻梁,宽鼻尖,大嘴畸形及张口的表情)、肌张力低下、语言运动发育迟缓、行为障碍,伴有或不伴有先天性心脏病^[6]。最初发现 *MED13L* 基因突变与完全性大动脉转位及智力发育障碍相关^[2]。但其后的研究发现,该基因突变或拷贝数异常可有多种表型,部分患儿可不合并先天性心脏病,或合并其他类型先天性心脏病。在正式定义 *MED13L* 综合征的文献报道中,共纳入 8 例患儿,其中 5 例无先天性心脏病,2 例合并卵圆孔未闭,1 例合并室间隔缺损;8 例患儿共有表型为智力障碍,语言运动发育迟缓^[6]。另有研究者报道 3 例 *MED13L* 单倍体不足综合征,除智力障碍、语言运动发育迟缓及特殊面容外,另有神经系统发育异常 2 例,1 例磁共振显示枕叶脑白质病变,1 例存在颅缝早闭,患儿神经系统发育异常可能为非特异性^[7]。2003 年 Muncke 等^[2]报道大动脉转位 *MED13L* 错义突变,该例患儿并无发育迟缓,因此认为大动脉转位与错义突变相关,且错义突变导致复杂先天性心脏病表型。其后的研究证实,*MED13L* 错义突变并不都合并先天性心脏病,但合并先天性心脏病的比例较高,报道的 7 例错义突变中,3 例合并先天性心脏病^[8]。2020 年,中国学者报道 1 例 *MED13L* 基因突变患儿^[9]。也有作者总结了已报道的 17 例错义突变中,合并心脏畸形占比达 27.8%^[4,8]。本例合并完全性大动脉转位,*MED13L* 基因突变为 c.5281C

>G(p. Pro1761Ala),基因亚区 Exon:23/31,与 2003 年报道病例一致,但突变位点不同,先前报道的合并大动脉转位 *MED13L* 错义突变位点为 c.752A>G(p. Glu251Gly)母源,c.5615G>A(p. Arg1872 His),遗传来源不明,c.6068 A>G(p. Asp2023Gly)^[2]。

综上所述,本研究发现一个尚未报道的 *MED13L* 新突变,拓展了 *MED13L* 基因变异谱,进一步证实了完全性大动脉转位临床表型谱。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐佳俊负责文献检索及论文撰写;施珊珊负责论文修改;石卓、邱芸香、范佳杰、应力阳、范祥明、舒强负责论文讨论

参 考 文 献

- [1] Utami KH, Winata CL, Hillmer AM, et al. Impaired development of neural-crest cell-derived organs and intellectual disability caused by *MED13L* haploinsufficiency[J]. Hum Mutat, 2014, 35(11):1311-1320. DOI:10.1002/humu.22636.
- [2] Muncke N, Jung C, Rüdiger H, et al. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries)[J]. Circulation, 2003, 108(23):2843-2850. DOI:10.1161/01.CIR.0000103684.77636.CD.
- [3] Asadollahi R, Oneda B, Sheth F, et al. Dosage changes of *MED13L* further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability[J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(10):1100-1104. DOI:10.1038/ejhg.2013.17.
- [4] van Haelst MM, Monroe GR, Duran K, et al. Further confirmation of the *MED13L* haploinsufficiency syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(1):135-138. DOI:10.1038/ejhg.2014.69.
- [5] Cafiero C, Marangi G, Orteschi D, et al. Novel de novo heterozygous loss-of-function variants in *MED13L* and further delineation of the *MED13L* haploinsufficiency syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(11):1499-1504. DOI:10.1038/ejhg.2015.19.
- [6] Adegbola A, Musante L, Calleaert B, et al. Redefining the *MED13L* syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(10):1308-1317. DOI:10.1038/ejhg.2015.26.
- [7] Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, et al. *MED13L* haploinsufficiency syndrome: a de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(5):1264-1269. DOI:10.1002/ajmg.a.38168.
- [8] Smol T, Petit F, Piton A, et al. *MED13L*-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype[J]. Neurogenetics, 2018, 19(2):93-103. DOI:10.1007/s10048-018-0541-0.
- [9] Yi Z, Zhang Y, Song ZF, et al. Report of a de novo c.2605C>T(p. Pro869Ser) change in the *MED13L* gene and review of the literature for *MED13L*-related intellectual disability[J]. Ital J Pediatr, 2020, 46(1):95. DOI:10.1186/s13052-020-00847-y.

(收稿日期:2023-03-07)

本文引用格式:徐佳俊,石卓,邱芸香,等.合并完全性大动脉转位的 *MED13L* 基因突变 1 例[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(8):787-788. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303024-017.

Citing this article as: Xu JJ, Shi Z, Qiu YX, et al. *MED13L* gene mutation plus transposition of great arteries: one case report[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(8):787-788. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303024-017.