

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002993

NEUROG3 基因致婴儿先天性吸收不良性腹泻 1 例报告

文 静, 杨 莹, 刘 毓, 高爱民, 陆 艳, 蔡 琴

(贵阳市妇幼保健院/贵阳市儿童医院儿童内分泌遗传代谢科, 贵阳 550003)

A case report of congenital malabsorption diarrhea caused by NEUROG3

Wen Jing, Yang Ying, Liu Yu, Gao Aimin, Lu Yan, Cai Qin

(Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital/Guiyang Children's Hospital)

【中图分类号】R723.11

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-06-29

先天性吸收不良性腹泻由 NEUROG3 基因变异导致, 以全身性吸收不良和肠内分泌细胞缺乏为主, 临床表型以生长发育迟滞、呕吐、腹泻、脱水、新生儿期发病、高氯性代谢性酸中毒为主要特点, 伴新生儿期糖尿病或延迟性糖尿病, 生活质量差, 存活率低^[1]。现针对贵阳市妇幼保健院收治的 1 例由 NEUROG3 基因突变导致的先天性吸收不良性腹泻患儿, 结合相关文献资料, 探讨先天性吸收不良性腹泻的临床表型、基因突变特征、诊疗、预后, 以提高对先天性吸收不良性腹泻的认识。

1 病例资料

患儿, 男, 2 月龄, 以“体质量不增伴腹泻 1+个月”于 2021 年 3 月 12 日就诊于贵阳市妇幼保健院。患儿自生后即出现腹泻, 每日解稀水样大便 8~10 次, 伴有呕吐, 反复多次因腹泻住院治疗, 体质量由出生时的 1 900 g 降至 1 800 g, 伴贫血, 血红蛋白降至 83 g/L, 经历 2 次输血后血红蛋白升至 108 g/L。外院经头孢噻肟钠抗感染、双歧杆菌调节肠道菌群、消旋卡多曲和蒙脱石散等治疗手段后腹泻无缓解。个人史: G₃P₃, 38 周因疤痕子宫剖宫产, 出生体质量 1 900 g, 否认生后窒息史, 母乳+常规普通奶粉喂养, 目前不会笑, 不会竖头。家族史: 父母近亲结婚(堂兄妹关系), 否认家族胃肠疾病史及免疫缺陷史。大姐 7 岁, 就读二年级, 身体健康, 智力正常。二姐出生后 20+ d 因先天性心脏病夭折。

体格检查: 体温 36.2℃, 心率 112 次/min, 呼吸 30 次/min, 血压 80/50 mmHg, SPO₂ 97%, 体质量 2.2 kg, 头围 34.5 cm,

身高 47 cm。发育迟缓, 营养不良貌, 精神欠佳, 反应尚可, 前囟 3 cm × 3 cm, 毛发浅黄色, 三角脸, 小下颌, 心肺无特殊。腹膨隆, 腹壁皮下脂肪 0.2 cm, 肝脾未扪及肿大, 右侧腹股沟区扪及 1 cm × 3 cm 包块, 质软, 边界清晰, 安静时可回纳。男性外生殖器, 阴茎短小, 长约 0.5 cm, 直径约 0.5 cm, 尿道开口正常, 阴囊饱满, 透光试验阳性。

辅助检查: (3月12日) 血气分析: 代谢性酸中毒(代偿期)。空腹静脉葡萄糖 2.3~6.0 mmol/L (3.9~6.1 mmol/L); 电解质提示: K⁺ 2.41 mmol/L ↓, Na⁺ 143 mmol/L, Cl⁻ 114.8 mmol/L ↑, Ca²⁺ 2.18 mmol/L, Mg²⁺ 0.63 mmol/L ↓, P 1.17 mol/L, HCO₃⁻ 17.39 mmol/L ↓; 血常规: WBC 3.82 × 10⁹ 个/L (5~21) × 10⁹ 个/L, Hb 83 g/L, HCT 24.1% (40%~50%); 血氨: 120 μmol/L ↑ ↑; γ-GT 237.64 U/L ↑ ↑; AFP 531 ng/mL ↑ ↑, 白蛋白及球蛋白下降; 凝血功能: PT、APTT 延长; 泌尿系超声: 双肾回声增强, 皮髓质分界不清。第三方检验所血串联质谱: Tyr 增高。尿气相质谱: 己二酸、辛二酸、癸二酸升高, 可能与脂肪酸氧化代谢增强有关, 4-羟基苯乳酸增高, 可能继发于肝功能损害。血小板、转氨酶、肾功能、胆红素、血脂、心肌酶、血乳酸无异常; 感染性、免疫学和过敏性腹泻的检查均为阴性。

由于患儿起病年龄小, 严重水样泻、合并贫血, 常规病原学检查未发现明确致病原因, 需深入探寻严重腹泻的病因。经父母知情同意及获得本院医学伦理委员会批准, 对患儿进行全外显子检测提示位于 10q22.1 的 NEUROG3 (NM_020999) 基因第二外显子 c.163delC 纯合突变, 导致其编码的第 55 位氨基酸后移码突变并第 23 位后出现终止密码子即 p.R55Efs*23, 患儿家属未留外周血液样本, 故未对父母进行验证(图 1), NEUROG3 基因突变所致的先天性吸收不良性腹泻为常染色体隐性遗传方式, 根据 ACMG 指南, 该变异判定为疑似致病性变异, 该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低。携带纯合或复合杂合 NEUROG3 基因突变的患

作者介绍: 文 静, Email: 48282511@qq.com,

研究方向: 内分泌遗传代谢。

通信作者: 杨 莹, Email: yangying1860851@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1306.028.html>

(2022-04-01)

者出生时因没有任何肠道内分泌细胞,导致吸收不良性腹泻^[1]。本例患儿反复腹泻、脱水、高氯性酸中毒、生长发育迟滞,符合 *NEUROG3* 基因突变所致的先天性吸收不良性腹泻临床表征。

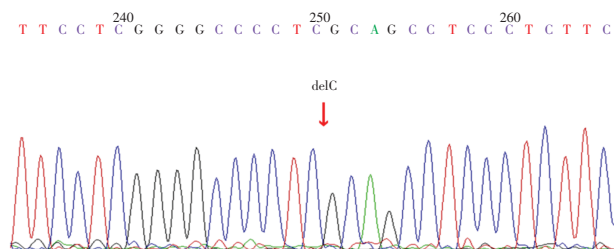


图1 患儿的 *NEUROG3* 基因 c.163delC Sanger 测序图
(箭头位置为 c.163delC)

治疗及随访:经氨基酸奶粉喂养、口服蒙脱石散保护肠道黏膜、双歧杆菌三联活菌调节肠道菌群、静脉及口服补钾、输注新鲜冰冻血浆、输去白红细胞、补充维生素 K₁、酚磺乙胺、静脉精氨酸降血氨、静脉及口服补充葡萄糖等治疗 3 d 后,患儿腹泻无好转,面色青灰,呼吸及心率下降,氧饱和度不能维持正常,家属放弃抢救治疗。电话随访家长述患儿已死亡。

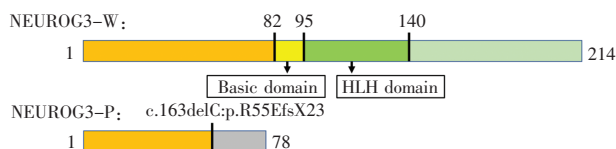
2 文献复习及讨论

儿童先天性腹泻与肠病 (congenital diarrhea and enteropathies, CODEs) 属于罕见疾病,多由于单基因突变所致。CODEs 患儿发病年龄早,常在新生儿期起病,通常表现为持续、严重腹泻,部分合并多种肠外表现。其发病机制与免疫缺陷或肠道上皮功能障碍有关。根据发病机制,可将 CODEs 具体分为 5 种类型:肠道上皮转运障碍、肠道上皮酶及代谢障碍、肠道上皮极性细胞信号转导异常、肠道内分泌细胞异常、免疫功能异常相关肠病。*NEUROG3* 基因导致的先天性吸收不良性腹泻在发病机制上属于肠道内分泌细胞异常。

NEUROG3 基因是先天性吸收不良性腹泻 (OMIM 610370) 的致病基因,位于 10q22.1,共计 2 个外显子,编码 214 个氨基酸,为常染色体隐性遗传,其相关疾病特征为全身吸收不良和缺乏肠内分泌细胞。*NEUROG3* 是基本螺旋-环-螺旋转录因子 (bHLH) 家族的一员,控制肠道和胰腺内分泌细胞的发育。Lee CS 和 Kaestner KH^[2]通过荧光蛋白融合 *NEUROG3* 基因对哺乳动物模型进行研究发现,*NEUROG3* 基因表达多种内皮源性器官的祖细胞中,包括胰腺、胃和肠,*NEUROG3* 是胰腺中 4 个内分泌细胞谱系发育所必需的。在 *NEUROG3* 缺陷小鼠的胃上皮中,胰高血糖素、生长抑素和胃泌素分泌细胞缺失,而 5-羟色胺、组胺和胃饥饿素表达细胞仍然存在,同时也表明部分胃黏膜肠内分泌细胞的发育受 *NEUROG3* 调控。

NEUROG3 通过调节编码 *NeuroD1*、*Nkx2-2*、*Pax4*、*Arx*、*Rfx6*、*Nkx6-1* 等转录因子的靶基因,促进内分泌细胞的生长。*NEUROG3* 与 E47 形成二聚体复合物结合在其下游基因的 *NeuroD1* 启动子近端 E1 盒 (E1 box) 和 E3 盒 (E3 box) 结合区,促进胰岛素基因转录,*NEUROG3*/E47 二聚体可选择性地结合和激活胰岛素启动子 *INS1* 结合位点的 E3 元件使胰岛素基因的表达上调。而 *NEUROG3* 基因缺失可导致 *NeuroD1* 启动子激活的胰岛素基因表达的下调^[3]。*NEUROG3* 基因导致的先天性吸收不良性腹泻患儿出现糖尿病的时期不同,Solorzano-Vargas RS 等^[4]研究可能存在的机制是虽然 *NEUROG3* 在胰腺内分泌细胞的成熟过程中起着关键作用,但人的胰岛素分泌并不完全依赖 *NEUROG3* 的调控,提示人类胰腺中存在未知的冗余体内通路,能够产生胰岛素足以维持正常血糖直至幼儿期,因此先天性 *NEUROG3* 缺乏并不会导致胰岛素分泌绝对的缺乏。而敲除小鼠 *NEUROG3* 基因导致发现完全缺乏胰腺内分泌细胞而造成致命的新生小鼠糖尿病,这突出了 *NEUROG3* 的功能在不同物种间调控内分泌腺细胞的分化存在差异^[4-5]。

本例患儿存在 *NEUROG3* 基因纯合突变的移码变异 c.163delC (p.R55Efs*23),为新发现的变异,未在 ExAC、1000 Genomes、HGMD 及 ClinVar 等数据库收录。通过对患儿的蛋白序列与正常蛋白结构进行比对分析发现,突变后 *NEUROG3* 蛋白缺失 bHLH 功能结构域 (图 2),bHLH 结构域是识别并与 *NeuroD1*、*Nkx2-2*、*Pax4*、*Arx*、*Rfx6*、*Nkx6-1* 等靶基因的特异性 DNA 序列进行结合,激活并促进靶基因的转录表达^[6]。因本例患儿的变异导致 *NEUROG3* 蛋白的 bHLH 功能结构域缺失,进而造成活性丧失。



注:NEUROG3-W 为正常蛋白结构,黄色为 Basic 结构域,绿色代表 HLH 结构域。NEUROG3-P 为本案例患儿的突变后蛋白结构,橙色为正常蛋白序列,灰色代表移码突变后引入的蛋白序列

图2 *NEUROG3* 蛋白的结构域

对 *NEUROG3* 基因变异导致先天性吸收不良性腹泻的文献进行复习^[1,4,6-14],目前报道的患者共 19 例,男性 12 例,女性 7 例,其中 18 例患儿 *NEUROG3* 基因纯合变异,1 例复合杂合变异,共计 11 个相关变异位点,未发现热点突变。19 例患儿临床主要表现为生后不久即出现持续难治性腹泻、严重脱水、代谢性酸中毒,其中合并糖尿病 14 例,错义突变的患者大多是儿童期出现糖尿病,无义或移码突变患儿多在出生至 12 月龄前出现糖尿病。82% (9/11) 的患者组织病理学检测为正常肠黏膜结构,其中 18% (2/11) 存在中-重度绒毛萎缩。100% (13/13) 内镜下主要改变是十二指肠、小肠及结肠

的隐窝显著缺乏或完全缺失肠内分泌细胞。

本例患儿基因突变位点附近已报道的 *NEUROG3* 基因纯合子移码突变 c.117delC (p.Thr40Leufs*38)、c.431insC (p.H144Pfs*94) 和 c.510dupG (p.S171fs*68) 的患者均是近亲结婚出生,最后随访年龄分别为 18 岁、14 岁、20 个月,均在出生后不久都有先天性吸收不良性腹泻的主要临床表征,依赖于肠外营养,腹泻症状有所改善,前两者分别在 3 岁和 7 岁时出现糖尿病^[4],第三者随访至 20 个月,体质量 10 kg,身高 80 cm,生长发育稍落后于同龄儿童,未出现糖尿病^[10]。这些患儿出生后不久的临床表征均与本例患儿一致,但本例患儿未出现糖尿病,还合并贫血,常规治疗无效。遗憾的是其年龄小,病情危重,住院时间短,未能完成肠道病理活检以补充肠道绒毛及肠道内分泌细胞的组织学证据。

先天性吸收不良性腹泻与 X 连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调综合征 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, IPEX) 的临床表现非常相似^[15-16]。前者在机制上是由于 *NEUROG3* 基因突变导致胰腺和肠道内分泌细胞的缺失,造成吸收不良性腹泻伴(或不伴)糖尿病;在组织病理学上表现为正常肠黏膜结构或中-重度绒毛钝化和萎缩伴轻度隐窝增生,肠内分泌细胞减少或无肠内分泌细胞。后者是由于 *FOXP3* 基因突变导致的一种罕见的免疫系统遗传性疾病,*FOXP3* 在自然调节性 T 细胞 (nTregs) 分化发育过程中起重要作用,其突变后致 nTregs 数量减少及功能缺陷,进而造成多种内分泌腺自身免疫性疾病如顽固性腹泻、皮疹、发育不良、胰岛素依赖性糖尿病和自身免疫性甲状腺炎等;肠组织活检可见肠绒毛萎缩及肠黏膜固有层大量嗜酸细胞浸润。两者均无有效的治疗方法,在支持治疗上两者均可选择全肠外营养及对症治疗。目前报道的患者前者的生存有赖于长期的肠外营养支持,口服多种营养补充剂,合并糖尿病时使用胰岛素控制血糖,可有效提高患儿生存期与生活质量。IPEX 患者还可选择替代治疗包括免疫抑制治疗、造血干细胞移植和调节性 T 细胞替代治疗等。两者之间的鉴别诊断可以通过病理学检测、自身免疫性指标进行区分,还可以通过二代测序对患者进行致病基因的检测。

CODEs 常存在诊断延迟、治疗困难及病死率高。本例患儿是 *NEUROG3* 基因未见临床报道新的致病性移码变异导致的先天性吸收不良性腹泻,扩大了疾病的基因库。随着二代测序技术的推广,对 CODEs 发病机制认识逐渐加深,可对部分病例进行精准诊断,有利于进一步精准治疗。

参 考 文 献

- [1] Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, et al. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human *neurogenin-3* gene coding sequence[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1960-1965.
- [2] Lee CS, Kaestner KH. Clinical endocrinology and metabolism.

Development of gut endocrine cells[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004, 18(4): 453-462.

- [3] 高 勇, 喻 萍, 蔡 涛, 等. *Ngn3* 基因及其转录调控网络在胰腺内分泌发育与功能调控中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(7): 139-147.

Gao Y, Yu P, Cai T, et al. Role of *Ngn3* gene and its transcriptional regulatory network in pancreatic endocrine development and function [J]. Chin J Cell Biol, 2013, 35(7): 139-147.

- [4] Solorzano-Vargas RS, Bjerknes M, Wang JF, et al. Null mutations of *NEUROG3* are associated with delayed-onset diabetes mellitus[J]. JCI Insight, 2020, 5(1): 127657.

- [5] Wang S, Jensen JN, Seymour PA, et al. Sustained *Neurog3* expression in hormone-expressing islet cells is required for endocrine maturation and function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(24): 9715-9720.

- [6] Azab B, Dardas Z, Rabab 'h O, et al. Enteric anendocrinosis attributable to a novel *Neurogenin-3* variant[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(9): 103981.

- [7] Wang JF, Cortina G, Wu SV, et al. Mutant *neurogenin-3* in congenital malabsorptive diarrhea[J]. N Engl J Med, 2006, 355(3): 270-280.

- [8] Milord E, Gragnoli C. *NEUROG3* variants and type 2 diabetes in Italians[J]. Minerva Med, 2006, 97(5): 373-378.

- [9] Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, et al. Permanent neonatal diabetes and enteric anendocrinosis associated with biallelic mutations in *NEUROG3*[J]. Diabetes, 2011, 60(4): 1349-1353.

- [10] Sayar E, Islek A, Yilmaz A, et al. Extremely rare cause of congenital diarrhea; enteric anendocrinosis[J]. Pediatr Int, 2013, 55(5): 661-663.

- [11] Ünlüsoy Aksu A, Eğritas Gürkan Ö, Sarı S, et al. Mutant *neurogenin-3* in a Turkish boy with congenital malabsorptive diarrhea[J]. Pediatr Int, 2016, 58(5): 379-382.

- [12] Germán-Díaz M, Rodríguez-Gil Y, Cruz-Rojo J, et al. A new case of congenital malabsorptive diarrhea and diabetes secondary to mutant *neurogenin-3*[J]. Pediatrics, 2017, 140(2): e20162210.

- [13] Hancili S, Bonnefond A, Philippe J, et al. A novel *NEUROG3* mutation in neonatal diabetes associated with a neuro-intestinal syndrome[J]. Pediatr Diabet, 2018, 19(3): 381-387.

- [14] Yu MG, Keenan HA, Shah HS, et al. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3252-3263.

- [15] Cortina G, Smart CN, Farmer DG, et al. Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization[J]. Hum Pathol, 2007, 38(4): 570-580.

- [16] 鲍文婷, 李在玲, 李 军, 等. 以极早发型炎症性肠病样改变为主要特征的 X 连锁多内分泌腺病肠病伴免疫失调综合征一例[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(7): 559-561.

Bao WT, Li ZL, Li J, et al. A case immune dysregulation, polyendocrinopathy enteropathy, X-linked dysregulation syndrome with very early onset inflammatory bowel disease-like changes[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(7): 559-561.

(责任编辑:唐秋姗)