

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.019

罕见病例

NFKBIA 基因突变所致极早发型炎性肠病 1 例并文献复习

王红丁, 魏冬梅, 张晓青, 金忠芹

作者单位: 215002 江苏苏州, 苏州大学附属儿童医院

通信作者: 金忠芹, E-mail: Jinzhongqin628@126.com



【摘要】 报道 1 例 NFKBIA 基因突变所致极早发型炎性肠病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 极早发型炎性肠病; NFKBIA 基因突变; 先天免疫缺陷; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.7; R574 【文献标识码】 B

Very early onest inflammatory bowel disease with NFKBIA gene mutation: A case report and literature review Wang Hongding, Wei Dongmei, Zhang Xiaoqing, Jin Zhongqin. Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Province, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Jin Zhongqin, E-mail: Jinzhongqin628@126.com

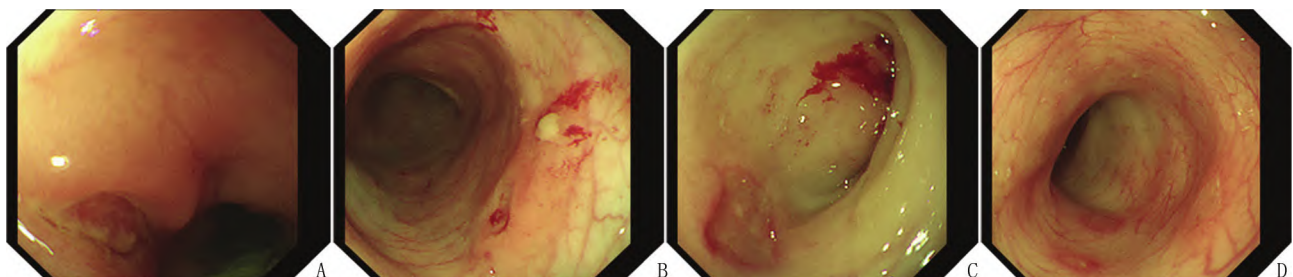
【Abstract】 Report a case of very early onest inflammatory bowel disease with NFKBIA gene mutation, and review the literature.

【Key words】 Very early onest inflammatory bowel disease; NFKBIA genetic mutation; Inborn errors of immunity; Diagnosis; Treatment

患儿, 男, 6 个月 26 天, 因“发热、腹泻半个月余”于 2022 年 9 月 18 日入院。患儿系 G1P1, 孕 37⁺1 周, 顺产分娩, 母孕期体健。患儿自生后体质量增长缓慢, 偶有口腔溃疡, 既往有多次呼吸道感染、小儿肠炎史。患儿舅舅患有克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。患儿父母否认近亲婚配史。入院查体: T 37.2 °C, P 119 次/分, R 30 次/分, SpO₂ 99%, 身高 70 cm, 体质量 6.7 kg。患儿神志清, 精神可; 口唇及面色稍苍白, 咽稍红, 上颚可见一溃疡; 颈软, 呼吸平稳, 双肺呼吸音粗, 未闻及啰音; 心音有力, 未见杂音; 腹软, 未触及异常包块; 四肢活动可, 末梢暖; 尿道口可见分泌物, 肛周皮肤潮红, 可见皮赘。实验室检查: WBC 23.17 × 10⁹/L, N% 39.4%, Hb 91 g/L, PLT 575 × 10⁹/L, CRP 54.95 mg/L, ESR 20 mm/h; 粪常规示白细胞 20 ~ 30 个/HPF; EB 病毒、巨细胞病毒、TB 特异性细胞免疫反应、TORCH、艰难梭菌、G 试验、GM 试验等病原学检查均为阴性。胸部 CT 示支

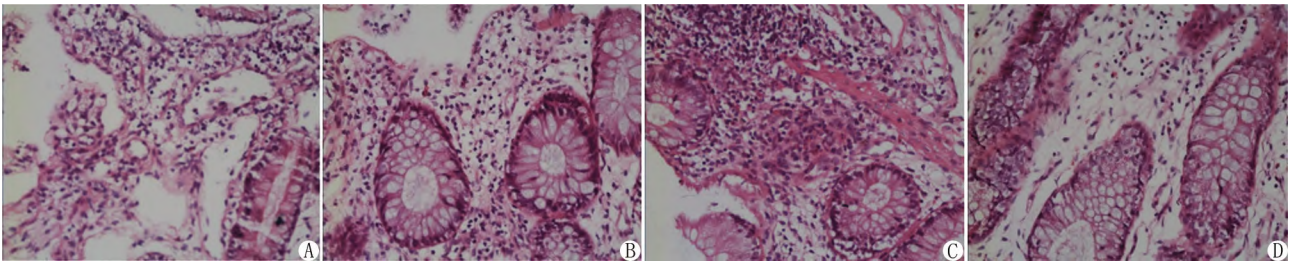
气管肺炎, 左肺为主; 胃镜检查示浅表性胃炎; 肠镜检查示回盲部可见一大小为 0.8 cm × 0.5 cm 浅表溃疡, 表面覆盖白苔, 未见出血 (图 1A); 升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠可见散在深溃疡, 周围黏膜充血水肿, 病变部位呈节段分布, 部分肠管黏膜血管纹理模糊 (图 1B、C); 直肠部黏膜可见糜烂及口疮样小溃疡 (图 1D); 腹部及盆腔 CT 等影像学检查未见明显异常。病理检查: 十二指肠球部、直肠黏膜示中度慢性炎性反应 (图 2A、B), 回盲部、降结肠黏膜示轻度慢性活动性炎性反应及灶性组织细胞增生 (图 2C、D), 升结肠、横结肠部示轻度慢性炎性反应。

采集患儿及父母外周血进行全外显子基因检测, 检测到患儿 NFKBIA 基因存在一个变异 c. 25C > T 为致病突变点, 该变异被人类基因突变 (HGMD) 数据库收录在 DM 位点 (PMID: 22078572; 28224354; 33225392), 该变异使对应密码子突变为终止密码子, 导致蛋白功能改变。根据美国医学遗传学与基因组



注: A. 回盲部浅溃疡; B、C. 升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠部深溃疡; D. 直肠部黏膜糜烂及口疮样小溃疡

图 1 极早发型炎性肠病患儿肠镜表现



注:A、B. 十二指肠球部、直结肠黏膜示中度慢性炎症反应;C、D. 回盲部、降结肠黏膜示轻度慢性活动性炎症反应及灶性组织细胞增生。

图2 患儿肠道活检病理结果(HE染色, ×400)

学学会(ACMG)指南,该变异为致病变异(PVS1 + PM2 + PS2_Moderate + PS3_Supporting + PS4_Supporting),该变异与常染色体显性遗传疾病外胚层发育不良和免疫缺陷2型(ectodermal dysplasia and immunodeficiency2)(OMIM:612132)相关,其相符的临床症状为胃肠道复发性感染。该变异为杂合突变,患儿父亲和母亲均未发生突变(图3)。结合患儿临床表现、胃镜、病理及基因检测等检查,确诊为极早发型炎症肠病(very early onest inflammatory bowel disease, VEO-IBD)。经母乳及氨基酸奶粉喂养饮食管理、美沙拉嗪、糖皮质激素、丙种球蛋白及抗生素抗感染等治疗患儿体温正常,腹泻好转出院。出院半个月后再次出现腹泻加重,经多学科会诊,考虑患儿肠道、呼吸道易反复感染,长期腹泻、血便等导致患儿营养不良,后期生长发育较困难,存在移植指征,建议行造血干细胞移植治疗。随访12个月,目前患儿身高85 cm,体质量11.4 kg,身高、体质量与同龄儿童大致相仿,现已完成HLA配型检查,等待供体中,定期输注丙种球蛋白。

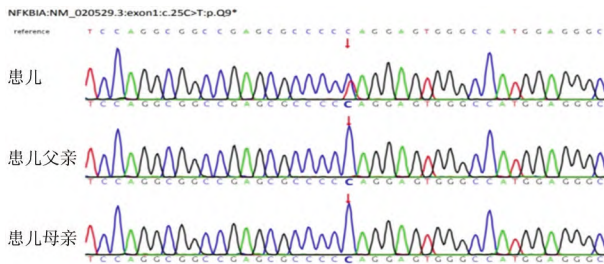


图3 患儿及其父母 NFKB1A 基因测序图

讨论 炎症肠病是一组具有遗传异质性疾病,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎和未定型 IBD 的经典分型,VEO-IBD 补充了 IBD 分型,VEO-IBD 病因多为单基因突变引起,新一代测序技术的进步有助于越来越多的致病性单基因变异在极早发型炎症肠病患者中被发现^[1]。极早发型炎症肠病与单基因突变相关,而单基因突变通常与先天性免疫缺陷有关^[2]。基因变异会影响多种细胞通路,从而引发多种病理过程,包括黏膜屏障缺陷、吞噬细胞功能缺陷、先天和适应性细胞免疫反应失调、自身免疫系统的综合征等。由于不同病理改变导致临床表现的多样化,识别可能患有 VEO-IBD 的患者并建立遗传诊断具有挑战性。在过去的 10 年中,儿科 IBD 和 VEO-IBD 的发病率持续

上升^[3]。白介素(IL)-10 及其受体的功能丧失以及活化 B 细胞(NF-κB)通路的核因子 κ 轻链增强子的失调只是与 VEO-IBD 发展相关的近 60 种单基因突变中的几种,而单基因原因仅占 VEO-IBD 病例的 5% ~ 20%^[4-5]。

许多单基因病因引起的 VEO-IBD 与先天性免疫缺陷(inborn errors of immunity, IEI)重叠,IBD 有超过 80 种单基因病因,其中大多数是 IEI 所导致的^[6-7]。目前确定的 IEI 超过 400 种,其中大约 1/3 涉及胃肠道表现,大多数本质上是炎症反应导致的^[6,8]。免疫系统崩溃最后导致患者严重的胃肠道不适症状,通常在年龄较小的时候发病。全外显子组显示大多数与 IBD 相关的基因都与儿童和成人的各种其他自身免疫性疾病有关。NFKB1A 是 NF-κB 的下游调节因子,NFKB1A 基因位于染色体 14q13 上,与全基因组分析中发现的 IBD4 区域接近^[9]。NF-κB 在与免疫反应失调相关的疾病中起着至关重要的作用。NFKB1A 通过下调细胞内 NF-κB 的活性来抑制细胞内 NF-κB 的表达,NFKB1A 通过结合—解离 NF-κB 从而暴露—保护蛋白体来调节其活性,NF-κB 激活后,NFKB1A 与 NF-κB 分离,并被蛋白酶体降解。NF-κB 被转移到细胞核,在细胞核内可以激活大量免疫相关基因的转录,NFKB1A 基因突变导致 NF-κB 的功能损伤,NF-κB 是正常激活免疫反应所需的主转录因子,NF-κB 信号通路的中断,使患者容易感染。人类 NFKB1A 基因包含 6 个轴突,长度约为 3.5 kb,它拥有相对较多的变体:10 个外显子,其中只有一个变体导致 S32I 的变化,描述为常染色体显性外胚层发育不良,而其余的为同义变化,不影响基因编码,外胚层发育不良的主要表现为胃肠道复发性感染、无汗症、NF-κB 依赖的细胞因子产生缺陷、反复呼吸道感染等^[10]。在缺乏 CARD15 突变的德国 CD 患者中发现 NFKB1A 是一个易感基因^[11]。本例患儿在婴儿期出现反复发热、反复口腔溃疡、腹泻、贫血、肛周脓肿、白细胞升高等症状,抗感染治疗效果欠佳,通过基因检测发现患儿 NFKB1A 存在一个变异 c.25C>T,从而诊断为 VEO-IBD,该变异在患儿父母中均未检测到。

伴有潜在基因突变的极早发型 IBD 的诊断可能是一种挑战,从症状出现到最终诊断需要较长时间,在早期对这些 IBD 患者进行综合评估,包括实验室检查、内镜检查、病理学检查和遗传学检查是至关重要的,特别是在新生儿和婴儿发病的 IBD 患者中,其相关依据是高达 20% 的 VEO-IBD 患者病因是单基因突变。单基因突变引起的炎症肠病患者中占比最高的是婴儿型 IBD,其基因组筛查的关键适应证是 IBD 发病年龄在 2 岁

以下,如果有显著的附加特征,则为 6 岁以下^[12]。一般来说,对有潜在的遗传变异或先天性免疫缺陷的 IBD 患者,干预措施可以包括营养疗法、免疫球蛋白替代疗法、免疫抑制以及造血干细胞移植。同种异体造血干细胞移植(HSCT)纠正了导致肠道炎症反应的几种原发性免疫缺陷。除了骨髓作为干细胞来源外,在患有 IL10RA 变体和婴儿小肠结肠炎的患者中也报道了脐带血移植^[13]。

对婴幼儿期起病的不明原因的腹泻,尤其伴随黏液血便、贫血、肛周病变及口腔溃疡的患儿,要考虑 VEO-IBD 的可能,及早进行基因检测。基因检测在 VEO-IBD 诊断及鉴别诊断中具有决定性作用。在单基因突变 IBD 患者中,采用常规治疗方法往往是不够的。但生物制剂仅对 25.5% 的单基因突变 IBD 患者有效^[14]。此外,单基因突变是 VEO-IBD 患者加重甚至死亡的驱动因素。对于基因突变导致的 IBD,笔者认为应该深入研究相关基因及病理机制,为 VEO-IBD 患者临床治疗提供借鉴。

参考文献

[1] Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel disease: A position paper from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72 (3): 456-473. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000003017.

[2] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40(1): 24-64. DOI: 10. 1007/s10875-019-00737-x.

[3] Charbit-Henrion F, Parlato M, Malamut G, et al. Intestinal immunoregulation: Lessons from human mendelian diseases [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14 (5): 1017-1037. DOI: 10. 1038/s41385-021-00398-3.

[4] Arai K. Very early-onset inflammatory bowel disease: A challenging field for pediatric gastroenterologists [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020, 23(5): 411-422. DOI: 10. 5223/pghn. 2020. 23. 5. 411.

[5] Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: A clinical approach with a focus on the role of genet-

ics and underlying immune deficiencies [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(6): 820-842. DOI: 10. 1093/ibd/izz259.

[6] Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, et al. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms [J]. *Immunol Rev*, 2019, 287(1): 162-185. DOI: 10. 1111/imr. 12726.

[7] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(7): 1473-1507. DOI: 10. 1007/s10875-022-01289-3.

[8] Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, et al. Gastrointestinal disorders associated with primary immunodeficiency diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57 (2): 145-165. DOI: 10. 1007/s12016-018-8689-9.

[9] Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, et al. High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12 [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(6): 1857-1862. DOI: 10. 1086/302947.

[10] Conne B, Stutz A, Vassalli JD. The 3' untranslated region of messenger RNA: A molecular hotspot for pathology [J]. *Nat Med*, 2000, 6(6): 637-641. DOI: 10. 1038/76211.

[11] Klein W, Tromm A, Folwaczny C, et al. A polymorphism of the NFKBIA gene is associated with Crohn's disease patients lacking a predisposing allele of the CARD15 gene [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(2): 153-156. DOI: 10. 1007/s00384-003-0531-y.

[12] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2012, 491 (7422): 119-124. DOI: 10. 1038/nature11582.

[13] Uhlig HH, Booth C, Cho J, et al. Precision medicine in monogenic inflammatory bowel disease: Proposed mIBD REPORT standards [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (12): 810-828. DOI: 10. 1038/s41575-023-00838-4

[14] Kelsen JR, Baldassano RN. The role of monogenic disease in children with very early onset inflammatory bowel disease [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(5): 566-571. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000531.

(收稿日期: 2024 - 02 - 20)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1)疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动,任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2)根据国家新闻出版署的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义,在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3)作者来稿,请直接通过本刊投稿网址进行投稿,禁止发给个人,收稿后本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: https://ynbz.cbpt.cnki.net