

本文引用格式:刘小娜,崔迪,刘玉娟,等.1例矮妖精貌综合征临床特点及基因突变分析[J].安徽医学,2023,44(12):1543-1544.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.024

· 病例报道 ·

1 例矮妖精貌综合征临床特点及基因突变分析

刘小娜 崔迪 刘玉娟 林晓彤 李忠良

[关键词]矮妖精貌综合征;Donohue综合征;INSR基因突变;高胰岛素血症;新生儿
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.024

1 病例资料

患儿,男性,7 d,因“发现血糖升高1 d余”就诊。患儿系G₄P₄,有宫内窘迫史,39周剖宫产,出生体质量2 000 g(<P₃),无窒息史。父母非近亲婚配,体健。其母第2胎与患儿表现类似,生后不久夭折;第1、3胎女孩,体健。入院查体:体温36.6℃,心率140次/分,呼吸50次/分,体质量1 850 g(<P₃),身长43.0 cm(<P₃),营养差,髦毛多,头发浓密,皮下脂肪厚度0.3 cm,乳头、皮肤皱褶处、外生殖器、肛周着色深。眼球突出,耳位低(图1)。腹略膨隆,肝肋下约2.0 cm,剑突下约1.0 cm。四肢肌张力低,原始反射减弱。监测血糖8.4~27.1 mmol/L,3次血清胰岛素>1 000.0 μU/mL,C肽>13.33 nmol/L。胰岛素抗体阴性,糖化血红蛋白正常。尿常规:尿糖1+。肝肾功能、甲状腺功能、电解质、胸部X线片、颅脑及脏器超声无明显异常。

入院后胰岛素静脉泵入0.02~0.2 U/(kg·h),口服二甲双胍10 mg,2次/日,降血糖及保证营养供给等对症支持,患儿持续高血糖、高胰岛素血症状态。为明确诊断,经家属知情同意后采集患儿及其父母、3岁姐姐外周血,行 trio 全外显子组测序及 Sanger 测序验证。结果显示,患儿 INSR 基因存在两处杂合突变:第2号外显子 c.538G>T(p.E180*)和第9号外显子 c.1873C>A(p.P625T),分别来源于表型正常的母亲与父亲(图2A)。入院诊断:矮妖精貌综合征(donohue syndrome,DS)。治疗18 d,患儿持续高血糖,体质量2 080 g,增长差,家属放弃治疗后1月余夭折。

2 讨论

DS由Donohue首次报道,因患儿出生时身材矮小、特殊面容似妖精样而得名^[1]。该病是一种罕见的遗传性胰岛素抵抗综合征,因胰岛素受体(insulin receptor,INSR)基因突变所致,通常以高胰岛素血症伴空腹低血糖和餐后高血糖,严重宫内、宫外发育迟缓,面部畸形(脸小、低位耳、眼球突出、嘴宽等)为特征。可伴多毛症、黑棘皮病、色素沉着斑、脂肪组织缺失、腹部膨隆等,本例患儿基本符合上述表现。基因检测发现2个新INSR基因突变位点,经Exome Sequencing Project、1000 Genomes与ExAC等多个数据库检索,两个突变均未发现报道(PM2)。利用Muta-



注:头发浓密、皮下脂肪少、乳头、皮肤皱褶处着色深、眼球突出、耳位低。

图1 患儿特征性临床表现

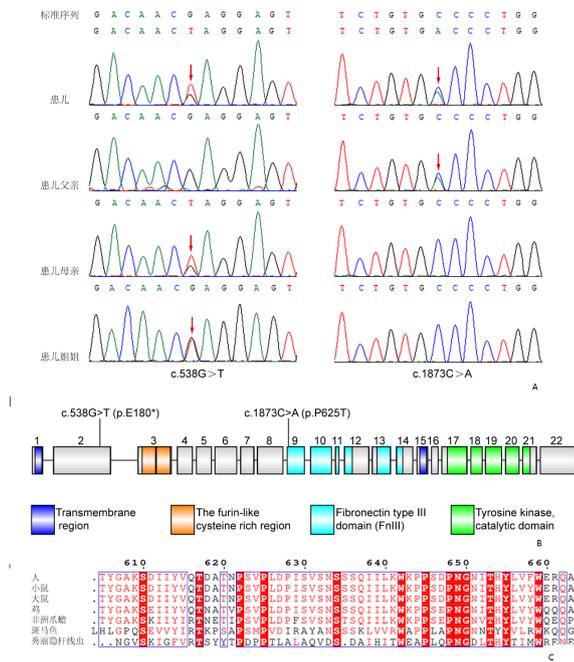
tionTaster, PROVEAN, SIFT 以及 PolyPhen-2 多种蛋白功能预测软件对突变进行预测,结果提示两个突变位点均为有害突变(PP3)。突变 c.538G>T(p.E180*)为无义突变,引入了一个过早的终止密码子,导致蛋白表达提前终止(表达出的蛋白只有前179个氨基酸),极大影响了蛋白的结构与功能(PVS1,图2B)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布的遗传变异分类标准与指南,突变 c.538G>T(p.E180*)可评级为致病突变(PVS1+PM2+PP3)。突变 c.1873C>A(p.P625T)为错义突变,导致第625位氨基酸由Pro变为Thr。第625位氨基酸位于纤维连接蛋白III型(Fibronectin type III, Fn III)结构域,在多个物种中高度保守(图2C),氨基酸的替换可能会对蛋白的功能造成影响(PM1),突变 c.1873C>A(p.P625T)与评级为致病突变的 c.538G>T(p.E180*)互为反式(PM3),因此评级为疑似致病突变(PM1+PM2+PM3+PP3)。DS为常染色体隐性遗传疾病,患儿 INSR 基因存在两处杂合突变:第2号外显子 c.538G>T(p.E180*)和第9号外

作者单位:261000 山东潍坊 潍坊医学院临床医学院(刘小娜,林晓彤)

261000 山东潍坊 潍坊市妇幼保健院新生儿科(李忠良),中心供应商(刘玉娟)

100023 北京通州 北京智因东方转化医学研究中心有限公司(崔迪)

通信作者:李忠良,13396469666@126.com



注:A.患儿携带c.538G>T与c.1873C>A复合杂合突变,患儿父母及姐姐表型正常,母亲及姐姐携带c.538G>T杂合突变,父亲携带c.1873C>A杂合突变。B. *INSR* 基因结构示意图。突变c.538G>T导致蛋白的阶段表达(表达出的蛋白仅含有N端179个氨基酸),突变c.1873C>A位于FnIII结构域,氨基酸的替换可能会对蛋白的功能造成影响。C.保守性预测。*INSR*蛋白在多个物种中高度保守。

图2 *INSR* 基因测序图

显子c.1873C>A(p. P625T)。突变c.538G>T(p. E180*)来源于母亲,父亲该位点正常;突变c.1873C>A(p. P625T)来源于父亲,母亲该位点正常,符合DS常染色体隐性遗传(AR)模式。

INSR 基因定位于19p13.2~13.3,由22个外显子组成,1~11号编码 α 亚基,12~22号编码 β 亚基, α 和 β 亚基组装成异四聚体,形成胰岛素受体。胰岛素与 α 亚基结合诱导蛋白构象发生变化, β 亚基的酪氨酸激酶结构域发生自磷酸化,激活细胞内底物,胰岛素的生物学效应得以发挥^[2]。本例患儿突变位点位于2,9外显子区域,推测影响 α 亚基,使受体结合能力受损,导致胰岛素抵抗,表现为更严重的表型^[3-4]。结合患儿特异临床表现:宫内、宫外生长发育迟缓、高胰岛素血症伴持续高血糖、特殊外貌(头发浓密、皮下脂肪少、皮肤皱褶处着色深、眼球突出、耳位低、腹部膨隆)诊断DS明确,突变c.538G>T(p. E180*)和c.1873C>A(p. P625T)为致病原因。

DS尚无有效治疗措施,高剂量胰岛素及双胍类药物降血糖对本例患儿收效甚微。目前报道应用重组人胰岛素样生长因子

-1疗效不一,最佳时机、形式、剂量尚不清楚^[5]。潜在新疗法瘦素替代疗法及靶向治疗抗*INSR*单克隆抗体尚需大量研究证实^[6-7]。该病预后差,患儿大多在生后2年内死亡。研究报道DS患儿产前超声除宫内生长迟缓外,可有胎儿肾囊肿、梗阻性肥厚性心肌病表现^[8-9]。临床医生应对相关体征高度关注。

参考文献

- [1] DONOHUE W L, UCHIDA I. Leprechaunism: a euphuism for a rare familial disorder[J]. *Pediatr*, 1954, 45(5): 505-519.
- [2] KUSHI R, HIROTA Y, OGAWA W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway[J]. *Diabetol Int*, 2020, 12(1): 62-67.
- [3] 王毅, 巩纯秀, 曹冰燕. 以新生儿糖尿病起病的胰岛素抵抗综合征及长期随访一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(9): 909-912.
- [4] HOSOE J, KADOWAKI H, MIYA F, et al. Structural basis and genotype - phenotype correlations of *INSR* mutations causing severe insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2017, 66(10): 2713-2723.
- [5] PLAMPER M, GOHLKE B, SCHREINER F, et al. Mecasermin in insulin receptor-related severe insulin resistance syndromes: case report and review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1268.
- [6] BRIERLEY G V, SIDDLE K, SEMPLE R K. Evaluation of anti-insulin receptor antibodies as potential novel therapies for human insulin receptoropathy using cell culture models[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1662-1675.
- [7] GÜEMES M, RAHMAN S A, SHAH P, et al. Enteroinular hormones in two siblings with Donohue syndrome and complete leptin deficiency[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(4): 675-679.
- [8] ALSAMMOUA S, MCPHERSON R, ROBINS J. Profound Intrauterine Growth Restriction (IUGR) due to Donohue syndrome: the story of one family[J]. *Ultrasound*, 2009, 17(2): 99-102.
- [9] PERGE K, MASSOUD M, GAUTHIER-MOULINIER H, et al. Intrauterine growth restriction and hypertrophic cardiomyopathy as prenatal ultrasound findings in a case of leprechaunism[J]. *Mol Syndromol*, 2020, 11(4): 223-227.

(2022-10-26收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)