

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2507071

病例报告

## NLRP3基因新发变异致新生儿发病的多系统炎症性疾病1例

高富华<sup>1</sup> 唐中锋<sup>2</sup> 宋佳伟<sup>2</sup> 张文博<sup>1</sup> 杨磊<sup>3</sup>

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省妇幼保健院产前诊断中心, 甘肃兰州 730050; 3. 甘肃省妇幼保健院超声医学中心, 甘肃兰州 730050)

**[摘要]** 患儿男, 生后16 d, 因反复发热伴皮疹14 d, 抗感染治疗无效入院。临床表现为持续炎症指标升高、多系统(皮肤、神经系统、心脏)受累及特殊面容(前额突出、鼻梁塌陷)。基因检测发现患儿存在NLRP3基因c.2269G>A (p.Gly757Arg)新发杂合可能致病灶变异, 结合临床确诊为新生儿发病的多系统炎症性疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)。产前超声提示静脉导管缺如及双侧侧脑室扩张, 该表现拓展了NOMID的产前超声表型谱。该病例提示, 对新生儿期出现不明原因发热、皮疹、抗感染无效伴特殊面容者, 若存在产前静脉导管或脑室异常, 应高度警惕NOMID可能, 尽早行基因检测以明确诊断并指导干预。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28(1): 111-114]

**[关键词]** 多系统炎症性疾病; 自身炎症性疾病; NLRP3基因变异; 新生儿

### Neonatal-onset multisystem inflammatory disease in a neonate caused by a *de novo* NLRP3 variant

GAO Fu-Hua, TANG Zhong-Feng, SONG Jia-Wei, ZHANG Wen-Bo, YANG Lei. First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China (Email: 529764567@qq.com)

**Abstract:** A 16-day-old male infant was hospitalized because of recurrent fever with rash for 14 days, unresponsive to anti-infective therapy. Clinical features included persistently elevated inflammatory markers, multisystem involvement (skin, nervous system, and heart), and facial dysmorphism (frontal bossing and saddle nose). Genetic testing revealed a *de novo* heterozygous, likely pathogenic NLRP3 variant (c.2269G>A, p.Gly757Arg). In combination with clinical findings, neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) was diagnosed. Prenatal ultrasonography showed absence of the ductus venosus and bilateral ventriculomegaly, expanding the prenatal sonographic phenotype of NOMID. This case suggests that in neonates with unexplained fever, rash, poor response to anti-infective treatment, and facial dysmorphism, the presence of prenatal ultrasound abnormalities such as absent ductus venosus or ventriculomegaly should raise clinical suspicion for NOMID, and early genetic testing is recommended to confirm the diagnosis and guide intervention.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 111-114]

**Key words:** Multisystem inflammatory disease; Autoinflammatory disease; NLRP3 gene variant; Neonate

患儿男, 生后16 d, 因反复发热伴皮疹14 d, 抗感染治疗无效入院。患儿系第3胎第1产, 胎龄36周, 顺产出生, 羊水Ⅲ度污染, 胎膜早破17 h, 母亲妊娠期合并乙型肝炎病毒感染。妊娠31周超声示永久性右脐静脉、静脉导管缺如、双侧侧脑室扩张(图1)。患儿生后6 h发热伴全身散在红色

斑丘疹, 热出疹现、热退疹消。外院血常规示白细胞计数 $24.51 \times 10^9/L$ (参考值: $4.3 \times 10^9/L \sim 14.2 \times 10^9/L$ ), C-反应蛋白 $59.8 \text{ mg/L}$ (参考值: $0 \sim 6 \text{ mg/L}$ ), 中性粒细胞绝对值 $18.09 \times 10^9/L$ (参考值: $1.7 \times 10^9/L \sim 7.4 \times 10^9/L$ ), 中性粒细胞百分比73.8%(参考值:7%~56%), 外院考虑存在细菌感

[收稿日期] 2025-08-25; [接受日期] 2025-12-08

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(25JRRA334); 兰州市人才创新创业项目(2023-RC-23)。

[作者简介] 高富华, 女, 硕士研究生。Email: 529764567@qq.com。

染，予氨苄西林钠联合头孢噻肟钠抗感染治疗 6 d 后仍反复发热，最高体温 38.5℃，感染指标升高，更换为头孢哌酮钠舒巴坦钠继续抗感染治疗 8 d，治疗后仍反复发热，为求进一步诊治转来我院。

入院体格检查：体温 37.8℃，脉搏 152 次/min，呼吸 46 次/min，血压 76/45 mmHg，体重 2.8 kg。神志清楚，反应尚可。全身散在红色斑丘疹，压之褪色，背部至腰骶见大片青色胎记。特殊面容，前额突出，鼻梁塌陷。双眼睑结膜充血。腹部膨隆，肝肋下 4 cm。脐部残端见大小为 7 mm × 6 mm × 3 mm 的肠管样物，表面黏膜鲜红，触之出血，中央凹陷有气体排出。心肺及神经系统未见明显异常。

入院后辅助检查：血常规示白细胞计数  $33.21 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 88 g/L（参考值：97~183 g/L），C-反应蛋白 63.65 mg/L。肝功能示谷丙转氨酶 353 U/L（参考值：8~71 U/L），谷草转氨酶 312.4 U/L（参考值：21~80 U/L），总胆红素 84.6  $\mu\text{mol/L}$ （参考值：2.5~5.1  $\mu\text{mol/L}$ ），直接胆红素 62.9  $\mu\text{mol/L}$ （参考值：0~8  $\mu\text{mol/L}$ ），间接胆红素 21.7  $\mu\text{mol/L}$ （参考值：2~14  $\mu\text{mol/L}$ ），肌酐 93  $\mu\text{mol/L}$ （参考值：27~77  $\mu\text{mol/L}$ ）。白细胞介素（interleukin, IL）-1 $\beta$

185 pg/mL（参考值：<5.0 pg/mL）。脑脊液检查示细胞数  $38 \times 10^6/L$ （参考值：0  $\times 10^6/L \sim 30 \times 10^6/L$ ），多个核细胞 91.2%，蛋白定性阳性，IgG 15.9 g/L（参考值：2~5.5 g/L），葡萄糖、氯正常。血培养及脑脊液培养均阴性。骨髓细胞学检查示骨髓增生明显活跃，粒细胞比例增高，呈感染性骨髓象。彩超示肝大、左肾肾盂分离（4 mm）、卵圆孔未闭及心包积液。生后 18 d 头颅磁共振成像示透明隔间腔及左侧侧脑室轻度扩张（图 2）。胸部 X 线片示双肺有少量渗出伴左肺局限性肺气肿。脐部瘻管造影确诊为脐肠瘻。眼底筛查示双眼视网膜出血（图 3）伴左眼周边视网膜白色病变。脑干听觉诱发电位正常。

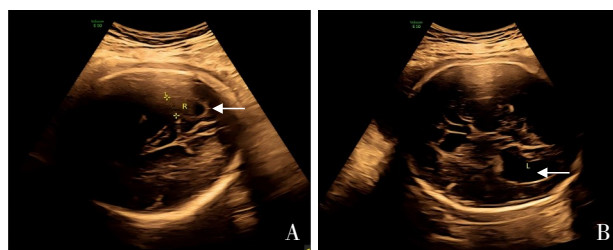


图 1 妊娠 31 周胎儿超声结果 A. 右侧侧脑室扩张 10.1 mm；B. 左侧侧脑室扩张 10.2 mm。箭头所指为病变位置。

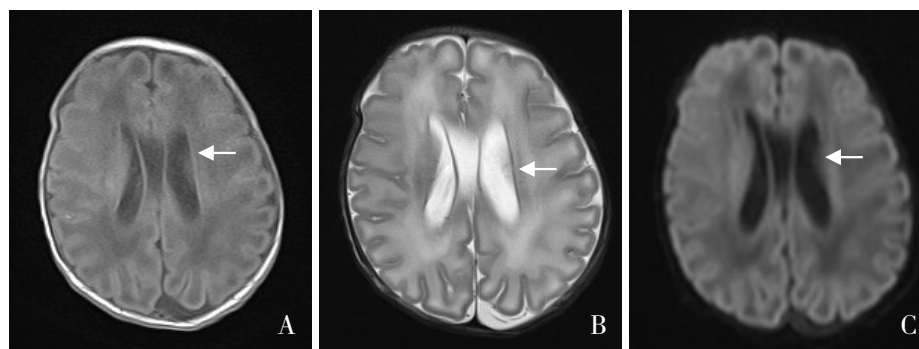


图 2 患儿生后 18 d 头颅磁共振成像结果 A、B、C 分别为 T<sub>1</sub> 加权成像、T<sub>2</sub> 加权成像和弥散加权成像。头颅中线居中，透明隔腔增宽 10.2 mm；双侧大脑半球灰白质界限不清，双侧大脑白质内可见大片状稍长 T<sub>1</sub> 稍长 T<sub>2</sub> 信号影，弥散加权成像序列呈低信号。脑回略宽大、脑沟浅，双侧侧脑室欠对称，左侧侧脑室增宽约 10.1 mm。透明隔腔扩张，左侧侧脑室扩张。箭头所指为病变位置。

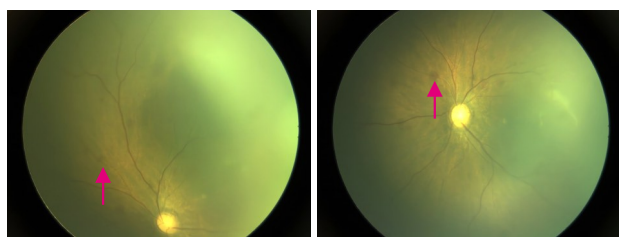


图 3 患儿眼底筛查结果 患儿双眼视网膜出血（II 级）。箭头所指为病变位置。

基因检测：在患儿监护人知情同意后，采集患儿及其父母外周血各 2 mL 行全外显子组测序及 Sanger 家系验证。检测结果显示患儿存在 *NLRP3* 基因 c.2269G>A (p.Gly757Arg) 杂合变异。根据美国医学遗传学和基因组学学会指南<sup>[1]</sup>，该变异体内体外功能实验已明确会导致基因功能受损 (PS3)；父母均未检出该变异，为新发变异 (PS2\_Moderate)；该变异在千人基因组测序计划数

据库、ExAC数据库中正常对照人群中未发现的变异 (PM2\_supporting); 综上, 该变异判定为可能致病性变异。

患儿入院后予头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗、保肝及胃肠调节对症治疗, 并输注悬浮红细胞0.25 U。第3天, 因抗感染效果不佳, 加用万古霉素及氟康唑。第7天顺利完成脐肠瘘切除术。术后第2天 (入院第9天), 患儿炎症指标急剧升高, 其中C-反应蛋白显著升高至129.72 mg/L, 白细胞计数达 $51.72 \times 10^9/L$  (检验科报危急值), 遂升级抗感染为美罗培南联合万古霉素。治疗后患儿仍持续发热、皮疹, 炎症指标及脑脊液检查结果均未见好转。进一步行自身抗体、遗传代谢病及免疫系列筛查, 排除肿瘤、自身免疫性疾病、先天代谢及免疫缺陷等疾病, 最终依据临床表现及基因检测确诊为新生儿发病的多系统炎症性疾病 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)。与家属沟通, 建议使用Anakinra (IL-1受体拮抗剂) 靶向治疗, 家属慎重考虑后拒绝, 予出院。

**讨论:** 冷炎素相关周期热综合征 (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 与 *NLRP3* 基因变异相关<sup>[2]</sup>, 其3种表型包括家族性冷自身炎症综合征、Muckle-Wells综合征及NOMID。截至目前, 中国尚无CAPS患病率相关报道, 全球发病率约为1/1 000 000<sup>[3]</sup>, 其中NOMID为更严重且罕见的亚型。NOMID患儿通常在新生儿期发病, 以荨麻疹样皮疹、关节受累和神经系统异常为主要三联征<sup>[4]</sup>, 可伴前额突出、鼻梁塌陷等特殊面容。病变可累及多个系统, 包括神经系统 (如慢性脑膜炎、抽搐、智力障碍)、骨骼 (关节畸形、炎症) 及血液系统; 也可侵犯眼部 (视盘水肿、结膜炎)、耳部 (感觉神经性或混合性听力损失), 并常伴肝脾大、淋巴结肿大及生长发育迟缓。目前, NOMID的诊断主要依靠临床特征, 在排除感染性疾病、恶性肿瘤、免疫缺陷病及自身免疫性疾病的情况下, 若患儿在新生儿期发病, 且有特殊面容这一显著临床症状, 同时较早出现严重的神经系统及骨骼异常, 即可考虑为NOMID, 辅以基因检测。

NOMID是一种由位于染色体1q44的*NLRP3*基因变异引起的单基因遗传病<sup>[5]</sup>。研究显示, *NLRP3*基因变异多集中于NACHT结构域和LRR结构域,

进而导致NLRP3蛋白功能异常<sup>[6]</sup>。NLRP3蛋白作为炎症小体的核心组分, 与凋亡相关斑点样蛋白及caspase-1共同组装成复合物, 激活caspase-1并促进IL-1 $\beta$ 成熟与释放。IL-1 $\beta$ 作为关键促炎因子, 过量可诱发全身炎症及神经系统损害。Caspase-1除调控炎症反应外, 其单倍体变异可导致心肌细胞凋亡和纤维化, 并通过干扰能量代谢、离子通道功能及细胞骨架结构, 引起心脏损害<sup>[7]</sup>。该病临床表型具有高度异质性, 与变异类型及NLRP3蛋白功能相关。本例患儿产前超声提示静脉导管缺失, 生后发现动脉导管未闭、心包炎等心脏异常, 与上述机制密切相关。产前心脏受累暂未有文献报道, 结合其发病机制及基因检测结果, 本例患儿胎儿期心脏异常可被视为该病临床表型谱的重要组成部分, 成为NOMID的早期预警线索之一, 对疑似病例建议辅以基因检测。

由于对NOMID的早期临床表现认识不足, 且病情进展迅速, 常导致诊断延误, 易造成多器官受损及不可逆后遗症。另外NOMID病死率高<sup>[8]</sup>, 约20%的患儿无法存活至成年, 因此早期诊断和干预对改善预后至关重要, 鉴别诊断是及时确诊与治疗的关键。NOMID需与感染性疾病及CAPS其他亚型相鉴别: 家族性冷自身炎症综合征症状多由受冷诱发, 少见听力损害; Muckle-Wells综合征多起病于儿童时期, 伴感觉神经性耳聋<sup>[9]</sup>, 但罕见葡萄膜炎和视盘水肿; NOMID起病于新生儿期, 多无家族史, 早期即可出现神经系统炎症、听力损失及骨骼畸形。根据NOMID的发病机制, 该病主要在新生儿期进行IL-1的靶向治疗。另有研究显示, 激素、免疫抑制剂、生物制剂也可以积极控制改善病情<sup>[10-11]</sup>。

综上所述, 本例患儿具有NOMID典型临床表现, 包括反复发热伴皮疹、神经系统受累及特殊面容。值得注意的是, 本病例首次回顾并分析了胎儿期超声异常表现, 如神经系统及心脏结构改变, 提示此类产前特征可能作为NOMID的早期预警线索之一, 并结合基因检测有助于早期诊断。本研究拓展了*NLRP3*基因相关NOMID的变异谱与表型谱, 旨在提高临床对该病的认识水平, 促进早期诊断与干预, 从而改善预后, 降低病死率及家庭负担。

作者贡献声明: 高富华负责文章设计、撰写及病例收集; 唐中锋、宋佳伟、张文博负责文章

修改及审核；杨磊提供了指导性的贡献。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] 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. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [2] 吴佩, 王浩然, 吴玉森, 等. *NLRP3* 基因变异致听力损失的临床特征及研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(2): 242-248. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2020.02.005.
- [3] Finetti M, Omenetti A, Federici S, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular (CINCA) syndrome: a review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 167. PMID: 27927236. PMCID: PMC5142346. DOI: 10.1186/s13023-016-0542-8.
- [4] De Rose DU, Coppola M, Gallini F, et al. Overview of the rarest causes of fever in newborns: handy hints for the neonatologist [J]. *J Perinatol*, 2021, 41(3): 372-382. PMID: 32719496. DOI: 10.1038/s41372-020-0744-8.
- [5] Kim YH, Kim BJ, Han J, et al. Long-term efficacy of anakinra in cryopyrin-associated periodic syndrome: focus on destructive arthropathy[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(8): 1936-1939. PMID: 34346012. DOI: 10.1007/s10875-021-01099-z.
- [6] Luo XY, Chen AW, Cai JH, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade ameliorates inflammatory response in two children with chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(8): 903-906. PMID: 32490544. DOI: 10.1111/1346-8138.15414.
- [7] 安瑶, 陈璐, 黄文娣, 等. 新生儿发病的多系统炎症性疾病一例并文献复习[J]. *中国小儿急救医学*, 2023, 30(3): 229-233. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2023.03.015.
- [8] Miyamae T. Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management[J]. *Paediatr Drugs*, 2012, 14(2): 109-117. PMID: 22335455. DOI: 10.2165/11595040-000000000-00000.
- [9] Yu F, Chen M, Zhou L. Involvement of nuclear factor kappa-B in development of neonatal onset multisystem inflammatory disease[J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(2): 1434-1436. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.11.038.
- [10] 管娜, 李波, 吴晔. 新生儿发病的多系统炎症性疾病一例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(12): 932-936. PMID: 25619352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.12.012.
- [11] 杨妮, 刘春峰. 二代测序技术在病原学检测中的价值[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(3): 186-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.03.006.

(本文编辑：王颖)

©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议  
© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license