

· 论著 ·

TRPM6基因复杂杂合突变致儿童低镁血症一例报告并文献学习*

苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科 (江苏 苏州 215000)

胡锡慧 李晓忠

【摘要】目的 探讨TRPM6基因突变致单纯低镁血症患者的临床特点和致病基因特点。方法 2017年3月收治一名患儿，11月，反复抽搐3月余，多次查血镁均低于正常水平，后予以“硫酸镁”后均好转。考虑患者为家族性低镁高钙尿血症，对其及其父母亲、哥哥行外周血基因检测。结果 患儿TRPM6基因外显子区域发现两处杂合突变点：c.1588A>C、c.2786G>A，导致氨基酸改变p.T530P(苏氨酸>脯氨酸)，p.W929X(色氨酸>终止)。其中c.2786G>A位点的突变为终止突变，对蛋白功能的影响可能性较大。患儿TRPM6基因的双杂合突变分别来自于其父母，为复合杂合突变，c.1588A>C来自于其母，c.2786G>A来自于其父，符合常染色体隐性遗传规律，如此两突变为致病性突变，理论上致有致病可能。结论 此患儿TRPM6基因杂合突变导致孤立性低镁血症(即没有其他症状，除外继发于低镁血症)，此突变位点为首次报道，口服或静脉注射Mg²⁺的补充可明显改善症状。

【关键词】遗传性低镁血症；TRPM6基因；家族性低镁血症继发高尿钙血症(HSH)

【中图分类号】R596

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金资助2014-2017(编号：81370787)；江苏省临床医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关项目(编号：SBL2014030237)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.04.023

A Case Report of Children with Hypomagnesemia Caused by Complex Heterozygosity Mutation of TRPM6 Gene and Literature Study*

HU Xi-hui, LI Xiao-zhong. Department of Renal Immunology, Children's Hospital of Soochow University. Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical features and pathogenic gene of patients with isolated hypomagnesemia caused by TRPM6 mutation. Methods In March 2017, a 11 months old patient with recurrent convulsion for three months, repeatedly his blood magnesium was lower than normal level. After magnesium sulfate treatment, blood magnesium return to normal. As the patients were considered as familial hypomagnesaemia with hypercalciuria, an analysis of gene testings was performed using his, his parents and his brother peripheral white blood cell. Results Two heterozygous mutations were found in the exon region of TRPM6 gene: c.1588A>C, c.2786G>A, which resulted in amino acid change p.T530P (threonine>proline), p.W929X (tryptophan>Terminator). The mutation at locus c.2786G>A was terminating mutation, which effect on protein is more likely. The double heterozygosity of TRPM6 gene in children came from their parents, which was a compound heterozygosity mutation. c.1588A>C was from his mothers. c.2786G>A was derived from his father. Two heterozygous mutation was in accordance with the autosomal recessive inheritance. And two mutations were pathogenicity. Theoretically, it's possible to cause disease. Conclusion The heterozygosity of TRPM6 gene leads to isolated hypomagnesemia (that is, no other symptoms except secondary to the hypomagnesemia), which was reported first about mutation site, oral or intravenous Mg²⁺ supplementation can significantly improve symptoms.

【Key words】Hereditary Hypomagnesemia; TRPM6 Gene; Family Hypomagnesemia Secondary Hyperuricemia(HSH)

遗传性低镁血症后续的研究揭示了十几个基因直接或间接参与Mg²⁺运输。那些可以被分为四组：高尿钙低血镁(包括CLDN16, CLDN19, CASR, CLCNKB的突变)，Gitelman样低镁血症(CLCNKB, SLC12A3, BSND, KCNJ10, FXD2, HNF1B, PCBD1)，线粒体低镁血症(SARS2, MT-TI, Kearns - Sayre综合征)和其

他低镁血症(TRPM6, CNMM2、EGF、EGFR、KCNA1, FAM111A)。本篇病例报道旨在学习TRPM6基因杂合突变导致孤立性低镁血症(即没有其他症状，除外继发于低镁血症)^[1]及TRPM6基因杂合突变导致其他类型的低镁血症。TRPM6基因，位于9q22染色体上，编码一个镁通透性通道蛋白(Q9BX84.2，如图1)，表达于肠道

作者简介：胡锡慧，女，小儿肾脏免疫专业，专业型硕士研究生，主要研究方向：是小儿肾脏、免疫方面的疾病

通讯作者：李晓忠

远端段和肾脏的远曲小管。突变的个体表现为：有单独的肠道镁的吸收的影响或者伴有正常或低肾脏镁离子排泄的诊断。一旦血清镁浓度升高，肾脏镁离子的排泄只会更明显，这表明镁离子的肾阈值降低。最终表现为低镁血症^[2]。

1 资料和方法

1.1 一般资料 患儿，男，11月27天，8个月时因无明显诱因出现抽搐，双眼上翻，口唇发绀，牙关紧闭，呼之无应答，约3~4分钟后自行缓解，至当地医院住院治疗，查电解质示：钙1.81mmol/L、钾3.47mmol/L、镁0.27mmol/L，头颅MRI未见明显异常，予“甘露醇、神经节苷脂、头孢地嗪、维生素K1、硫酸镁”等综合治疗，好转出院。9个月时再次出现抽搐，门诊查血镁低(具体不详)，予静脉补镁后好转。2017年2月22日再次出现抽搐，且一天内抽搐七次，于当地医院查电解质示：钙1.66mmol/L、镁0.14mmol/L、磷1.93mmol/L，24h尿钙0.4mmol/24h，醛固酮、甲状旁腺素未见明显异常。后予以“硫酸镁”等治疗好转出院。2017年3月2日为明确病因来我院就诊。患儿既往体质尚可，无泌尿系及其他系统疾病史。有一8岁哥哥，体健，无类似病史。

实验室检查：血红蛋白77g/L，铁2.4μmol/L，钙2.42mmol/L，尿酸164μmol/L，甲状旁腺素、尿电解质未见明显异常。于2017年3月7日完善患儿、患儿父母及哥哥基因检测。入院诊断：低镁血症，诊断依据：患儿因“反复抽搐三月余”入院，外院多次查血镁均低于正常范围，故诊断。

患儿父母体健，非近亲结婚。有一8岁哥哥，体健，无类似病史。直系亲属无类似病史。参考文献^[3]对患儿及其父母、哥哥抽取外周血提取基因组DNA，行基因测序。数据解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学院(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)相关指南。变异命名参照HGVS建议的规则给出(<http://www.hgvs.org/mutnomen>)。基因检测结果(图2)示：患儿TRPM6基因外显子区域发现两处杂合突变点：c. 1588A>C、c. 2786G>A，导致氨基酸改变p. T530P(苏氨酸>脯氨酸)，p. W929X(色氨酸>终止)。其中c. 2786G>A位点的突变为终止突变，对蛋白功能的影响可能性较大。患儿TRPM6基因的双杂合

突变分别来自于其父母，为复合杂合突变，c. 1588A>C来自于其母，c. 2786G>A来自于其父，符合常染色体隐性遗传规律，如此两突变为致病性突变，理论上致病可能。患儿之兄此两位点均无突变。患儿确诊为TRPM6基因复合杂合突变致孤立性低镁血症。

1.2 方法 入院后予以补充硫酸镁对症治疗后，无抽搐，情况好转后出院。出院后予以每天口服一粒钙镁片(含钙229.2mg，镁95.2mg)，随访7个月，患儿定期复查，血镁均在正常范围内，未再出现抽搐，情况良好，现已会走路。

2 讨论

镁是人体内不可缺少的重要元素，镁的代谢与钙、磷一样受甲状旁腺素(PTH)、降钙素原和维生素D[1-25-(OH)₂D₃]的调节，它们既互相联系又互相影响，在神经元、骨骼和心脏组织中起着重要作用。血镁Mg²⁺<0.75mmol/L时可诊断低镁血症。缺镁可能有直接的后果，有些是公认的，有些则不太清楚，但也与其他几种疾病有关。直接的后果可能引起低镁血症的结果或症状变严重，可能与Mg²⁺短缺的程度和时间有关，从腿抽筋无力到癫痫发作，昏迷和最终死亡。另外，低镁血症(重度)在怀孕期间可能有进一步的后果，从调查中发现妊娠小鼠的饮食缺乏Mg²⁺可诱发胎儿畸形^[4]。相反，补充硫酸镁(MgSO₄)在怀孕期间是先兆子痫^[5]的一种治疗，这表明相对短缺的镁也在这个疾病有一定的作用。最后，一些疾病，如帕金森病和糖尿病，只是与低水平的血清Mg²⁺浓度相关^[1]。

据报道早产儿、小于胎龄儿及新生儿缺氧缺血性

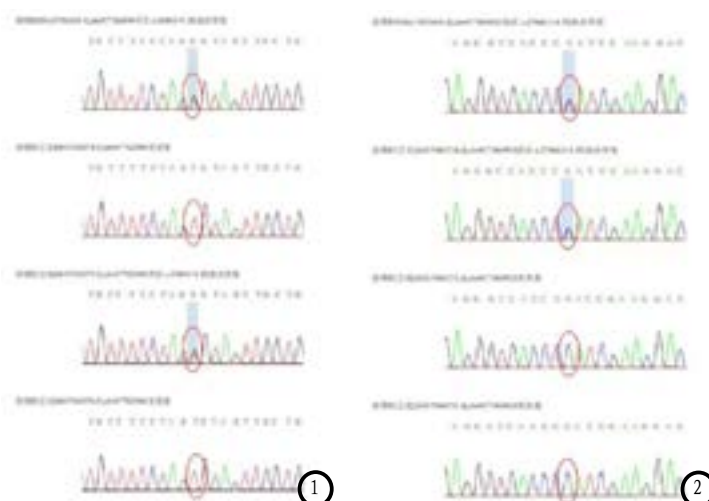


图1 TRPM6基因，位于9q22染色体上，编码一个镁通透性通道蛋白(Q9BX84.2)；图2 TRPM6基因外显子区域第529个密码子第1个碱基腺嘌呤(A)变为胞嘧啶(C)，第928个密码子第2个碱基鸟嘌呤(G)突变为腺嘌呤(A)。

脑病是低镁血症发生的主要原因。而遗传原因也是多种多样的,包括隐性和显性障碍。相关的基因的定位已很明确的被检测:所有已知基因编码都是在远曲小管和/或在髓袢升支粗段中表达的蛋白。分子水平上的确切机制仍有待于进一步的阐明。体内 Mg^{2+} 平衡的调节发生在远曲小管,其中跨细胞再吸收决定最终尿中 Mg^{2+} 的排泄。远曲小管基底外侧 Mg^{2+} 的挤压机制仍是未知的,但是最近的研究结果表明SLC41A3蛋白与 Mg^{2+} 的挤压有关^[6]。

本例患者确诊为TRPM6基因复合杂合突变致孤立性低镁血症(即没有其他症状,除继发于低镁血症)。TRPM6基因外显子区域第529个密码子第1个碱基腺嘌呤(A)变为胞嘧啶(C),第928个密码子第2个碱基鸟嘌呤(G)突变为腺嘌呤(A)。双杂合突变分别来自于其父母,为复合杂合突变,符合常染色体隐性遗传规律。本病例只有单纯的低镁血症,患儿多次查血钙、甲状旁腺素均在正常范围内。但曾有多例文献报道TRPM6基因复合杂合突变致家族性低镁血症继发高尿钙血症(HSH),其是一种罕见的常染色体隐性遗传病。患者在镁渗透离子通道上有缺陷,这个通道是被在染色体9q22^[7]上的基因TRPM6编码的,这个基因在小肠和肾脏表达,缺陷主要影响肠道,导致血清低镁^[2]。但低镁血症可抑制甲状旁腺激素释放及其受体部位的诱导抗性,从而导致低钙血症。由于大多数罕见病为遗传病,其发病机制也尚未清楚,所以,基因检测是最有潜力的一种罕见病诊断方法,不但能验证疾病的临床诊断、提供遗传咨询服务,还可以用于致病基因携带者的检测^[8]。该例患儿正是通过基因检测技术诊断为TRPM6基因复合杂合突变致孤立性低镁血症。

与HSH相关的TRPM6基因上有34个不同的突变先前被阐述过。大多数突变被预测是造成TRPM6基因过早终止,这些突变包括停止突变、剪接位点突变、移码突变和缺失突变。目前为止,已有五个错义突变导致HSH的病例被报道,在分子水平上进一步研究只有S141I(丝氨酸>异亮氨酸)和P1017R(脯氨酸>精氨酸)^[9]。而本例患儿发现两处杂合突变点:c.1588A>C、c.2786G>A,分别导致氨基酸改变p.T530P(苏氨酸>脯氨酸),p.W929X(色氨酸>终止),至今尚未被报道。

治疗上,口服或静脉注射 Mg^{2+} 的补充是针对遗传起源的低镁血症唯一可用的的治疗方法。对于急性严重低镁血症的病人,静脉注射 Mg^{2+} 的补充是非常重要的。对于非急性期,口服补充 Mg^{2+} 方便且充分有效

的。因此在众多的低镁血症都推荐静脉和口服 Mg^{2+} 补充,包括Gitelman综合征、Bartter综合征、EAST综合征和那些由TRPM6突变造成的低镁血症^[1]。国内有多篇文献报道Bartter综合征患儿测血镁低于正常值^[11]。此外,应注意口服镁补充剂的种类,因为镁制剂生物利用度的不同,我们推荐氯化镁、乳酸镁或天冬氨酸镁而不是氧化镁和硫酸镁作为口服镁补充剂^[10]。

参考文献

- [1] VIERING D, de BAAIJ J, WALSH S B, et al. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1123–1135.
- [2] PATEL S, RAYANAGODAR G, GELDING S. Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016.
- [3] YUAN T, PANG Q, XING X, et al. First report of a novel missense CLDN19 mutations causing familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis in a Chinese family[J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(4): 265–273.
- [4] SCHLEGEL R N, CUFFE J S, MORITZ K M, et al. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality[J]. *Placenta*, 2015, 36(7): 750–758.
- [5] HALL D G. Serum magnesium in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 1957, 9(2): 158–162.
- [6] de BAAIJ J H, ARJONA F J, van den BRAND M, et al. Identification of SLC41A3 as a novel player in magnesium homeostasis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28565.
- [7] WALDER R Y, SHALEV H, BRENNAN T M, et al. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome: genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint[J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(9): 1491–1497.
- [8] 韩金祥, 崔亚洲, 周小艳. 罕见疾病研究现状及展望[J]. *罕少疾病杂志*, 2011(1): 1–6.
- [9] LAINEZ S, SCHLINGMANN K P, van der WIJST J, et al. New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hypocalcemia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(4): 497–504.
- [10] KNOERS N V, LEVTCHENKO E N. Gitelman syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 22.
- [11] 柏进, 陈灿华, 单春明, 等. Bartter综合征的诊断与治疗—附5例报告[J]. *罕少疾病杂志*, 2002, 9(5): 21–22.