

文章编号 1006-8147(2020)05-0487-03

病例报告

X-性连锁先天性肾上腺发育不良 1 例报道

张淑欣, 许庆玲, 郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

关键词 肾上腺; 发育不良; 基因诊断

中图分类号 R729

文献标志码 B

X-性连锁先天性肾上腺发育不良(X-linked adrenal hypoplasia congenita, AHC)是一种 X 染色体隐性遗传病, 主要影响男性, 表现为肾上腺皮质功能不全。现将 1 例 X-性连锁 AHC 病例报道如下。

1 病例资料

患儿, 男, 5 岁 2 个月, 主因“呕吐 10 d, 发现血钠低 6 d, 抽搐 3 次”入院。患儿入院前 10 d 无明显诱因出现呕吐, 约 1~3 次/d, 呕吐物为胃内容物及黏液, 无胆汁及咖啡样物, 为非喷射性呕吐, 伴腹痛, 脐周为著, 无发热、无头痛、无腹泻, 口服益生菌及中药(具体不详)后呕吐未缓解, 入院前 7 d 就诊于天津市第五中心医院, 诊断为“阑尾炎”, 行阑尾切除术后未再呕吐, 入院前 6 d 出现抽搐, 表现为意识不清、呼之不应、双眼凝视、牙关紧闭、口周发绀、头向后仰、双上肢屈曲抖动、双下肢发紧, 持续约 10 min 抽搐缓解, 后分别间隔 1 h 及 2 h 再次出现抽搐, 表现为意识丧失、双眼凝视、牙关紧闭, 镇静后约 2~3 min 抽搐缓解进入睡眠, 无发热、无尿便失禁、无口吐白沫。查电解质示血钠 108.2 mmol/L(正常范围: 135~145 mmol/L), 予补钠治疗后血钠恢复正常, 未再抽搐, 病程中无发热、无头晕头痛、无胸闷、无腹泻、精神欠佳、进食稍差、睡眠尚可、尿量偏少, 大便 3~4 d/次, 体重无显著变化。既往喜嗜咸食, 4 岁 11 个月惊厥发作伴发热, 发现低钠血症于外院输液治疗 6 d 后恢复正常。平素易乏力。出生史及喂养史无异常。有一姐姐, 体健, 外祖父患糖尿病。查体: T: 36.5℃, P: 86 次/min, R: 18 次/min, Bp: 90/56 mmHg, SPO₂: 98%。生长发育正常, 营养可, 神清, 精神可, 反应尚可, 鼻扇三凹征阴性, 口唇、腋下、颈部、指关节、指端肤色深, 双侧瞳孔等大等圆, 直接间接对光反射正常, 颈软、无抵抗, 咽无充血、双侧扁桃体 I 度肿大, 双肺呼吸音粗, 心音可、律齐、未闻及杂音, 下腹部可见 2 块敷料, 干燥无渗出。四肢活动自如, 肌张力正常, 双侧膝腱反射可正常引出, 布氏征阴性、Babins-

ki 征阴性、Kernig 征阴性、Oppenheim 征阴性、Chaddock 征阴性。实验室检查: Na⁺: 108.2 mmol/L, K⁺: 5.37 mmol/L(正常范围: 3.5~5.5 mmol/L), 促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH): 大于 1 250 pg/mL(正常范围: 0~46 pg/mL)。以低钠抽搐原因待查收入院, 考虑存在肾上腺皮质功能不全。

完善相关检查, 肝肾功能、甲状腺功能未见异常, 血气分析电解质示 Na⁺: 128 mmol/L, 肾上腺皮质功能 0 时皮质醇(cortisol, Cor): 6.38 mmol/L(正常范围 5~25 mmol/L), ACTH 730 pg/mL, 8 时 Cor 10.8 mmol/L, ACTH>1 250 pg/mL, 16 时 Cor 6.62 mmol/L, ACTH>1 250 pg/mL, 存在昼夜节律, 醛固酮 11.4 ng/mL(正常范围: 5~17.5 ng/mL), 血管紧张素 II 737 pg/mL(正常范围: 28.2~52.2 pg/mL), 雄烯二酮、17α 羟基孕酮、脱氧表雄酮正常, 垂体 6 项: 催乳素 30.18 ng/mL(正常范围: 0.46~19.4 ng/mL), 促甲状腺激素、生长激素正常, 甲状旁腺素<0.32 pmol/L(正常范围: 1.1~7.3 pmol/L), 胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体阴性。尿皮质醇<17 μg/dL。肾上腺 B 超: 双侧肾上腺未见明显肿物及结节。头颅核磁: 右侧顶部头皮软组织异常信号, 左侧上颌窦黏膜囊肿。垂体核磁: 垂体 MR 平扫未见明显异常。结合患儿临床表现及实验室检查诊断为原发性肾上腺皮质功能减退症, 予氢化可的松 4 mg tid[10 mg/(m²·d)]替代治疗。

出院后口服氢化可的松治疗, 后将氢化可的松剂量逐渐调整为 10 mg tid[27 mg/(m²·d)], 并加用 9α-氟氢可的松 100 μg Qd, 后患儿食欲好转, 未再出现呕吐症状, 口唇、腋下、颈部、指关节、指端肤色较前变浅, 心肺腹未见异常, 外阴发育 Tanner II 期。

2019 年 8 月 16 日征得家属同意后行基因检测, 患儿 NR0B1 基因有一个半合子突变, c.961delC(p.L321Sfsx51), 使第 321 位上的亮氨酸(L)突变为丝氨酸(S), 在随后的 51 位变为终止氨基酸, 为移码突变, 患儿母亲为该基因的杂合突变, 诊断为 X-性连锁 AHC。检测结果如图 1。

目前患儿生长发育正常, 近 1 年身高增长 4.2 cm,

作者简介 张淑欣(1993-), 女, 硕士在读, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 郑荣秀, E-mail: rezheng@tmu.edu.cn。

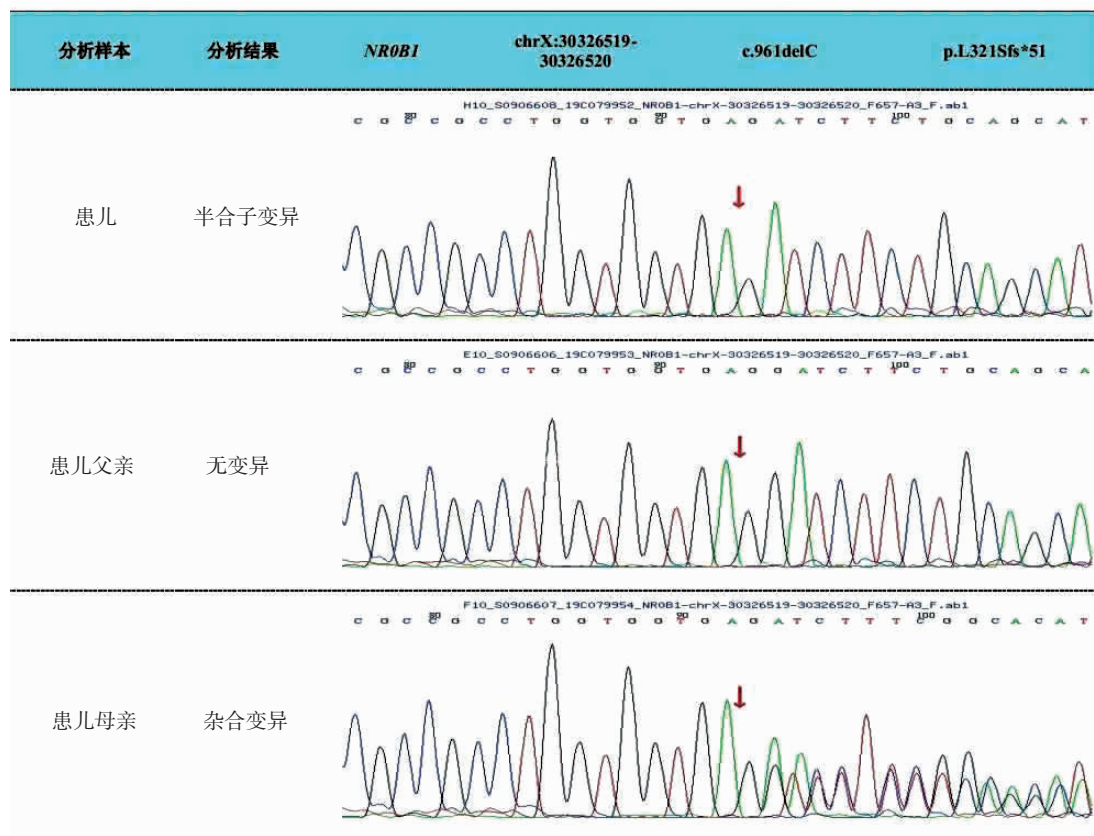


图 1 患儿及其父母基因测序结果

食欲正常,未再呕吐及抽搐,全身皮肤颜色偏黑,口唇、腋下、颈部、指关节、指端等肤色无异常,电解质水平正常,血浆醛固酮及肾素稍低,醛固酮/肾素比值正常,Cor<1 nmol/L,ACTH 652 pg/mL,骨龄8.2岁,骨龄与年龄差-0.2岁,目前口服氢化可的松 10 mg Tid[27 mg/(m²·d)],9a-氟氢可的松 100 μg Qd。

2 讨论

患儿以呕吐、低钠性抽搐为首表现,既往乏力、嗜盐,皮肤、黏膜存在色素沉着,实验室检查血钠低,ACTH 升高、尿皮质醇降低,雄烯二酮、17α 羟基孕酮、脱氧表雄酮正常,予氢化可的松及 9a-氟氢可的松后皮肤黏膜色素沉着减轻,患儿未再呕吐,电解质恢复正常。基因检测 *NR0B1* (nuclear receptor subfamily group B number 1)存在碱基缺失 c.961delC (p.L321Sfs*51),为移码突变,符合剂量敏感性性别反转先天性肾上腺发育不良基因 1(dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region on chromosome X gene 1, DAX1)突变,符合 AHC 诊断。

NR0B1 基因突变所致的 AHC 是一种以肾上腺皮质发育不良为特征的罕见 X 染色体遗传病,发病率约为 1:140 000~1:200 000^[1]。1994 年, Muscatelli 等首次证明 *NR0B1* 基因突变与 AHC 相关。*NR0B1* 基因定位于 Xp21, 编码一种孤儿核激素受体,即

DAX-1 蛋白,该基因广泛分布于下丘脑、垂体、肾上腺、性腺等器官,在下丘脑、垂体、肾上腺及性腺的正常发育和功能发挥中起重要作用。目前,国内外已经发现 200 多种 *NR0B1* 基因突变,突变的类型包括碱基缺失、碱基插入、剪切突变、无义突变、移码突变、错义突变、大片段的缺失和重组等^[1-3]。报道最多的是移码突变和无义突变,少数为错义突变、单基因缺失或碱基插入。该患儿 *NR0B1* 基因有一个半合子突变, c.961delC (p.L321Sfs*51), 未见文献报道,但是该突变导致氨基酸密码子框发生改变,使第 321 位上的亮氨酸(L)突变为丝氨酸(S),在随后的 51 位变为终止氨基酸,经家系验证分析,母亲该位点存在杂合变异。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为疑似致病性变异,依据如下:(1)PVS1:该变异为零效变异(移码突变),可能导致基因功能丧失。(2)大样本群体中未出现的变异,为低频变异;HGMD 数据库未有该位点的相关性报道, Clinvar 亦无该位点致病性分析结果。该基因的发现进一步丰富了 HGMD 数据库,为 AHC 的诊断提供了新的基因突变位点。DAX-1 在结构上与类固醇生长因子核受体 1(steroidogenic nuclear receptor factor 1,SE-1)相关,SF-1 在下丘脑-垂体-肾上腺轴及下丘脑-垂体-性腺轴的发育及各种类固醇生成酶的基因表达

中必不可少^[4]。研究报道 DAX-1 作为与 SF-1 相互作用的核受体的共阻遏物,可以抑制许多参与肾上腺发育及类固醇合成的基因^[5]。但这一说法目前尚不能完全解释 *NR0B1* 基因突变所致的 AHC 的机制。

AHC 的临床表现各异,包括色素沉着、呕吐、纳差、喂养困难,不明原因的突然死亡等^[6]。即使是相同基因突变型的患者,临床表现、病情严重程度、发病年龄等亦不完全相同^[7-8]。*NR0B1* 基因突变所致的 AHC 主要临床表现为青春期前的肾上腺皮质功能发育不全及青春期的低促性腺激素性腺功能减退(HH),包括无青春期发育、青春期发育晚或发育不完全。另外有研究证实性早熟也是 AHC 临床表现之一^[9]。

本病例中患儿首先表现出的症状是肾上腺皮质功能不全,儿童期诊断 AHC 应与先天性肾上腺增生中的 21 羟化酶缺乏相鉴别,患儿有肾上腺皮质功能减退表现,血 ACTH 升高,但 17 α 羟基孕酮及醛固酮均在正常范围,与 21 β 羟化酶缺乏表现不符,同时基因检测也证实患儿存在 *NR0B1* 基因突变,最终确诊为 X 连锁的 AHC。

大多数患者会在青春期出现 HH,部分患者成年后出现生精障碍。对于 HH 的治疗可先用性激素促进患者第二性征发育,待有生育要求时应用促性腺激素或促性腺激素释放激素(GnRH)类似物治疗^[10]。睾酮替代治疗可以恢复患者的睾酮水平,促进睾丸发育,但为防止骨龄提前闭合,青春期前患儿不建议长期应用;有生育要求者可应用促性腺激素治疗,目前多采用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)+人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG)间断肌肉注射或尿促卵泡素(urine follicle stimulating hormone, u-FSH)+hCG 序贯治疗^[11];而 GnRHa 仅适用于有生育要求而垂体功能正常者^[10]。

综上,AHC 是由 DAX-1 编码的少见遗传疾病,临床上出现原发性肾上腺皮质功能不全伴或不伴 HH 表现的患儿需警惕此病,基因检查有助于明确诊断。通过上述病例,能够加强对 AHC 的认识,为尽早的诊断和治疗此病提供帮助。

参考文献:

- [1] Yang J, Lv Y, Zhou Y, et al. Identification of a novel mutation of *NR0B1* in a patient with X-linked adrenal hypoplasia and symptomatic treatment[J]. *JPEM*, 2017, 30(12): 1299
- [2] Zhang Y H, Huang B L, Anyane-Yeboah K, et al. Nine novel mutations in *NR0B1* (DAX1) causing adrenal hypoplasia congenita[J]. *Human Mutation*, 2001, 18(6): 547
- [3] 陈席,吕远,崔红,等.两个先天性肾上腺皮质增生症家系的胚胎植入前遗传学检测[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(11):1282
- [4] Burke B A, Wick M R, King R, et al. Congenital adrenal hypoplasia and selective absence of pituitary luteinizing hormone: a new autosomal recessive syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1988, 31(1):75
- [5] Xing Y, Morohashi K I, Ingraham H A, et al. Timing of adrenal regression controlled by synergistic interaction between Sf1 SUMOylation and Dax1[J]. *Development*, 2017, 144(20): 3798
- [6] Jadhav U, Harris R M, Jameson J L. Hypogonadotropichypogonadism in subjects with DAX1 mutations[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 346(1/2): 65
- [7] Krone N, Riepe F G, Dörr H G, et al. Thirteen novel mutations in the *NR0B1*(DAX1) gene as cause of adrenal hypoplasia congenita?[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(5):502
- [8] Tsai W Y, Tung Y C. Novel deletion mutations of the DAX1 (*NR0B1*) gene in two Taiwanese families with X-linked adrenal hypoplasia congenita[J]. *JPEM*, 2005, 18(10): 991997
- [9] Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to *NR0B1* gene mutations[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 72(4): 448
- [10] 孙启虹,窦京涛.男性低促性腺激素性腺功能减退的临床诊断及药物治疗[J]. *药品评价*, 2013, 10(7): 21
- [11] 张靖. hCG 和 u-FSH 序贯治疗低促性腺激素性腺功能减退症疗效和安全性分析[J]. *国际感染病学*, 2018, 7(3): 84

(2020-01-01 收稿)