

文章编号 1006-8147(2021)01-0088-02

病例报告

重组人生长激素治疗德朗热综合征 1 例

许庆玲, 张淑欣, 郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

关键词 德朗热综合征; 重组人生长激素; 幼儿

中图分类号 R725

文献标志码 B

德朗热综合征(CdLS)又称为阿姆斯特丹侏儒症,是主要由参与姐妹单体内聚的基因突变引起的罕见常染色体显性遗传疾病。其典型临床表现为特殊面容,宫内及出生后生长发育迟缓,肢体畸形及认知障碍。在活婴中的发病率约为 1/30 000~1/10 000^[1]。由于该病临床表现的多样性及临床医生的认识不足,许多患者仍未被诊出。目前国内对该病的报道大多数为新生儿,且尚无 CdLS 予以重组人生长激素(rhGH)治疗的报道,本文主要介绍了 1 例 2 岁 5 个月幼儿的临床资料及予以 rhGH 治疗的效果,以加深临床医生对此病的认识。

1 临床资料

患儿,女,2岁5个月,主因“自幼特殊面容,生长发育迟缓”入院。患儿自幼面容异常,浓眉,弓形眉,睫毛长而卷,长人中,小下颌,无唇裂、腭裂,无舌大宽厚,无表情呆板及淡漠,出生身长 39 cm,1岁时身高 62 cm,2岁时 70 cm,目前身高为 75 cm,生长速率正常,语言发育落后,现只会喊“爸爸,妈妈”。母亲孕 32 周查超声提示胎儿偏小,行核磁提示胎儿发育异常,因胎儿 S/D 比值高,予硫酸镁保胎治疗。患儿为 36⁺周的早产儿,G1P1 顺产,出生体重 1.9 kg,当时因“早产小于胎龄儿,新生儿黄疸”住院治疗 14 d,无特殊检查及治疗。患儿 4 个月抬头,8 个月翻身,1 岁独坐,1 岁 2 个月出牙,1 岁 6 个月走路,语言发育落后。父亲 30 岁,身高 160 cm,自述体健。母亲 29 岁,身高 158 cm,自述体健,非近亲结婚,家族中无类似病史。查体:体温 36.6℃,心率 100 次/min,呼吸 23 次/min,血压 89/58 mmHg,身高 75 cm(第 3 百分位数下 9 cm),体重 7.5 kg(第 3 百分位数下 2.5 kg),上部量 45 cm,下部量 30 cm,上部量:下部量比为 1.5:1,指尖距 70 cm,头围 43 cm。身材矮小,面容异常,浓眉,弓形眉,近乎连眉,睫毛长而卷,短鼻,凹鼻梁,长人中,上唇薄,小下颌,四肢肌张力正常,活动

自如,未触及肿大包块,心、肺、腹查体正常。

化验检查:入院前查染色体微阵列:未检测到有临床意义的基因拷贝数缺失,重复和大片短纯合子现象。氨基酸及肉碱谱检验:未见明显异常。超声心动:未见异常。入院后查生长激素激发试验:0 min:0.82 ng/mL,30 min:1.08 ng/mL,60 min:6.58 ng/mL,90 min:10.10 ng/mL,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)92.2 ng/mL,胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)2.39 μg/mL,游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)9.04 pmol/L(2.63~5.70),游离甲状腺素(FT₄)22.38 pmol/L(9.01~19.05),促甲状腺激素(TSH)4.439 μIU/mL(0.35~4.94),皮质醇 16.2 μg/dL(5~25),促肾上腺皮质激素 136 pg/mL(0~46),25 羟基维生素 D 113.81 nmol/L,空腹血糖 3.35 mmol/L,空腹胰岛素 7.6 mU/L,卵泡刺激素 4.47 IU/L,黄体生成素 0.31 IU/L,催乳素 54.26 ng/mL,雌二醇 11 pg/mL,孕酮 0.4 ng/mL,睾酮<12.98 ng/dL,血氨 62 μmol/L(9~33),肝肾功能大致正常。腹部 B 超:肝胆胰脾及双肾未见明显异常。骨龄报告示:骨龄 1.5、年龄 2.5、骨龄与年龄差为-1。染色体:46XX。垂体 MRI 平扫未见确切异常。遗传病全外显子组基因检测到 NIPBL 基因突变 c.6226T>G 杂合状态,该变异为错义突变(预计会使所编码蛋白质的第 2 089 位氨基酸残基由 Val 变为 Gly),在 dbSNP147 数据库有收录(rs587784003),该父母未检测到此基因突变。根据患儿的临床特征以及 NIPBL 基因突变结果,可诊断为 CdLS。

治疗:针对表达障碍,患儿在康复中心进行治疗;患儿的 FT₃ 和 FT₄ 偏高,但 TSH 正常,需继续随诊观察其变化,待必要时予以药物治疗。患儿的生长激素和 IGF-1 在正常范围内,针对身材矮小予 rhGH(金赛水剂)1.2 IU[0.16 IU/(kg·d)]治疗,应用 3 个月后复查身高为 81 cm,体重 9.5 kg,复查空腹血糖和胰岛素正常,IGF-1:129 ng/mL,IGFBP3:2.95 μg/mL,甲状腺功能:FT₃:9.17 pmol/L,FT₄:

作者简介 许庆玲(1991-),女,医师,硕士,研究方向:儿童内分泌;通信作者:郑荣秀:E-mail:rzheng@tmu.edu.cn。

21.55 pmol/L, TSH: 2.138 μ IU/mL, 更改剂量为 1.5 IU [0.157 IU/(kg·d)], 治疗 8 个月的身高为 85 cm, 一共增长了 10 cm, 之后因疫情原因停止治疗。

2 讨论

CdLS 由 1933 年荷兰儿科医生 Corneliade Lange 首次系统报道, 并由此得名^[2]。此病主要是由黏连蛋白复合体的相关基因变异导致, 目前发现至少有 7 个基因, 即 NIPBL 基因、SMC1A 基因、SMC3 基因、RAD21 基因、BRD4 基因、HDAC8 基因和 ANKRD11 基因, 其中 NIPBL 基因突变最常见, 约占 70%。2018 年颁布了首部 CdLS 诊断和管理的专家共识, 制定了该病的临床诊断标准, 主要是依据患儿特殊的临床特征, 将其分为主要特征(每 1 项记 2 分)和提示性特征(每 1 项记 1 分), 其中主要特征包括: 连眉或浓眉; 鼻子短小, 鼻梁凹陷或鼻孔朝前; 长人中或浅人中; 上唇薄或口角下垂; 少指或无指; 先天性膈疝。提示性特征包括: 发育迟缓或者智力障碍; 宫内生长迟缓; 出生后生长落后; 小头畸形; 小手足; 第 5 指短; 多毛。CdLS 的临床诊断标准为: (1) 分数 ≥ 11 分且存在至少 3 个主要特征, 则为经典 CdLS; 不论是否找到致病基因变异, 得分 ≥ 11 分临床可明确诊断为 CdLS。 (2) 得分为 9~10 分且存在至少 2 个主要特征, 则为非经典 CdLS。 (3) 得分为 4~8 分且存在至少 1 个主要特征, 则足以进行分子检测。 (4) 得分 < 4 分, 不足以进行分子检测^[3]。该患儿评分 12 分且存在 4 个主要特征, 符合 CdLS 临床诊断标准。

本病无有效的治疗手段, 主要是对症治疗, 对器

官畸形进行纠正处理。本患儿经过全身检查后未发现存在器官畸形, 但患儿身高远远低于第 3 百分位, Kline 等^[4]发现成年的 CdLS 患者女性体重为 30.5 kg, 身高为 131 cm; 男性体重为 47.6 kg, 身高为 156 cm。按一般儿童正常的生长速度预测该患儿的成年身高在 140 cm 左右, 予以 rhGH 改善这一状况。在目前报道中只发现 1 例 CdLS 予以 rhGH 治疗, 该报道中的患儿在 4.3 岁 91.7 cm (-3.5 SDS) 开始治疗, 经过 8 年治疗身高达到 142.6 cm (+1.8 SDS), 因高 IGF-1 值而停止治疗, 研究者认为 rhGH 对 CdLS 患者的治疗是安全且有效的^[5]。国内尚无此病予以 rhGH 的治疗报道, 本例患儿经治疗 8 个月身高增长 10 cm, 且患儿在使用过程中未诉不适, 也未发现新的指标异常, 故 rhGH 对 CdLS 患儿的促身高增长治疗是安全有效的。

参考文献:

- [1] Kline A D, Grados M, Sponseller P, et al. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007, 145C(3): 248
- [2] De Lange C. Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amsterdamensis) [J]. Arch Med Enfants, 1933, 36: 713
- [3] Kline A D, Moss J F, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement[J]. Nat Rev Genet, 2018, 19(10): 649
- [4] Kline A D, Barr M, Jackson L G. Growth manifestations in the Brachmann-de Lange syndrome[J]. Am J Med Genet, 1993, 47(7): 1042
- [5] de Graaf M, Kant S G, Wit J M, et al. Successful growth hormone therapy in Cornelia de Lange syndrome [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(4): 366

(2020-06-16 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语, 文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长且在文中出现 3 次以上者, 可在第一次出现时写出全称, 并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织