

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.02.0174

病例报告

重组人生长激素治疗假性甲状旁腺功能减退症 I a型 1 例

胡乃琪, 李正娉, 刘戈力, 姜丽红

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

关键词 假性甲状旁腺功能减退症; Albright 遗传性骨营养不良; 重组人生长激素

中图分类号 R725.8

文献标志码 B

文章编号 1006-8147(2025)02-0174-03

假性甲状旁腺功能减退症(PHP)是一种临床上罕见的内分泌遗传疾病,在日本、丹麦的发病率分别约为0.34/10万、1.1/10万,目前我国尚无该病流行病学资料^[1]。PHP以低血钙、高血磷及终末器官对甲状旁腺激素(PTH)抵抗为主要特征。根据注射外源性PTH后尿环磷酸腺苷(cAMP)的变化,对PHP进行分型:无变化者为PHP I型;cAMP排出增加者为PHP II型^[2]。该疾病是由GNAS基因变异所致,GNAS基因位于20q13.2,是一种复杂的印记基因,包括13个外显子和12个内含子,约20 kb。GNAS基因可以转录多个产物,有刺激性G蛋白 α 亚单位($Gs\alpha$)、 $Gs\alpha$ 特大片段($XLs\alpha$)、神经内分泌蛋白55(NESP55)、未翻译的外显子A/B(GNAS exon A/B)和附加反义转录本(AS)^[3]。PHP I型又分为PHP I a型、PHP I b型、PHP I c型、假-假性甲状旁腺功能减退症(PPHP)和进行性异位骨化症(POH)5个亚型,I a型和I c型由母源GNAS基因发生杂合性失活突变导致,I b型为印记缺陷所导致。POH和PPHP由父源GNAS基因发生杂合性失活突变所导致^[4]。PHP II型在临床上较少见,与GNAS基因无明显关联。本文报道了1例PHP I a型患儿重组人生长激素治疗随访及其家系分析。

1 病例资料

1.1 一般资料 患儿,男性,3岁5个月,因“血钙磷异常5 h”入院。查体:身高91 cm,身高低于同年龄同性别儿童平均值的2.62个标准差($-2.62 SD$),体重16.3 kg,体重位于同年龄同性别儿童第50至75百分位($P50\sim75$),患儿体格发育落后,圆脸,短颈,神志清,口腔内可见数颗龋齿。腹部、躯干皮肤可见散在点状凹陷性皮疹,右腹部及右侧大腿根部可及数枚皮下结节,大小约5 mm \times 5 mm,局部皮肤

不红,无触痛,背部可见一咖啡斑,大小约1.5 cm \times 0.5 cm,无黄染及出血点。心肺听诊无明显异常,腹软不胀,肝、脾肋下未及,肠鸣音存。脊柱无畸形,四肢活动正常,手指和足趾偏短(图1)。男童外生殖器,双侧睾丸容积1 mL,阴茎长度3 cm,Tanner分期1期。患儿系第3胎第3产,足月剖宫产,出生身长50 cm,出生体重3.95 kg,3个月抬头,6个月翻身,9个月独坐,1岁半会行走和说话。出生时经筛查发现甲状腺功能减退症,口服左甲状腺素钠片治疗。入院前11个月左甲状腺素钠片剂量由50 μ g/d减少至每周50 μ g/d \times 5 d+37.5 μ g/d \times 2 d,口服至今,期间于外院复查血甲状腺功能,指标均正常。父亲身高170 cm,体重90 kg,外观无异常;母亲身高149.6 cm,体重55 kg,短指(图2)、短颈。患儿大姐,15岁4个月,身高140 cm($-3.68 SD$),体重60 kg,体重指数(BMI)30.61 kg/m²($>P97$),自幼身材矮小,体型肥胖,未规律监测身高体重,智力落后,约2年前诊断甲状腺功能减退症,目前口服左甲状腺素钠片(25 μ g/d)治疗中;患儿二姐,10岁,身高137 cm($P25\sim50$),体重30 kg($P25\sim50$),BMI 15.98 kg/m²($P15\sim50$),智力正常,无特殊身材。



图1 患儿短指、短趾



图2 患儿母亲短指

基金项目 天津市卫生健康科技项目(重点学科专项)(TJWJ2022-XK008)

作者简介 胡乃琪(1999-),女,硕士在读,研究方向:儿童内分泌疾病的诊治;通信作者:姜丽红,E-mail:jianglihong73@126.com。

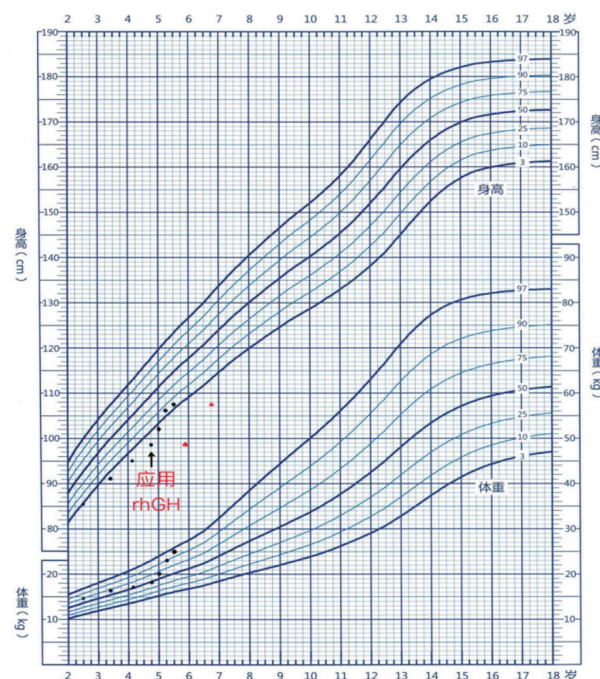
患儿入院后完善相关检测,血钙 1.74 mmol/L (2.10~2.80 mmol/L),血磷 2.39 mmol/L (1.37~1.99 mmol/L),PTH 86.13 pmol/L (1.6~6.9 pmol/L)。甲状腺功能:FT₃ 6.07 pmol/L,FT₄ 16.05 pmol/L,促甲状腺激素 (TSH) 0.58 mIU/L;性激素:卵泡刺激素 (FSH) 3.93 IU/L (0.42~2.89 IU/L),黄体生成素 (LH) 0.37 IU/L (0.04~1.33 IU/L),催乳素 16.34 mIU/L (70.17~431.21 mIU/L),雌二醇 14.29 pmol/L (0.00~55.05 pmol/L),睾酮 0 (0~0.52 nmol/L);肝肾功能正常;头颅 CT:大脑镰及小脑幕缘多发钙化灶,双额颞顶部头皮软组织内多发小片状高密度影。0~6 岁儿童发育检查报告提示中度发育迟缓,儿童精神卫生问题症状诊断量表提示发育迟缓。

取患儿及其父母、大姐外周血进一步行基因检测,结果显示:患儿 GNAS 基因 1~12 号外显子编码区第 55 号核苷酸由胞嘧啶 C 突变为胸腺嘧啶 T (c.55C>T) 的杂合突变,导致氨基酸发生改变 p.Q19X,为无义突变。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为致病性变异。患儿的父亲该位点无变异,患儿母亲及大姐发现同一杂合突变,显示患儿变异来源于母亲。

1.2 治疗 予患儿口服左甲状腺素钠片、碳酸钙、活性维生素 D 代谢产物(骨化三醇)对症治疗。患儿身材矮小,持续监测身高,4 岁 9 个月时身高 98.5 cm (-2.62 SD),骨龄 5.9 岁,年生长速率约 6 cm/年,完善垂体 MRI 检查未见异常;检查胰岛素样生长因子两项:胰岛素样生长因子 (IGF)-1 为 50.6 ng/mL (-2~-1 SD),IGF-BP3 为 2.52 μg/mL (平均值~+1SD),结合患儿钙磷代谢异常,GNAS 基因突变,考虑存在促生长激素释放激素 (GHRH) 抵抗,加用长效重组人生长激素每周 (0.2 mg/kg) 治疗。

患儿 5 岁 6 个月时(应用重组人生长激素治疗 9 个月)复查,身高增长至 107.2 cm (-1.47 SD),年生长速率由 6 cm/年增加至约 11.6 cm/年(图 3),监测血钙 1.95 mmol/L,血磷 2.34 mmol/L,PTH 94.10 pmol/L (表 1),25 羟维生素 D3[(25(OH)D3] 52.54 nmol/L,IGF-1 136 ng/mL (平均值~+1 SD)。后期仍需监测患儿生长发育情况及血钙、血磷、PTH 及尿钙磷等的变化。

中国 2~19 岁男童身高、体重百分位曲线图



注:根据 2005 年九省/市儿童体格发育调查数据研究制定;参考文献:中华儿科杂志,2009 年 7 期;首都儿科研究所生长发育研究室制作;黑点表示实际身高和体重,红色三角表示骨龄身高,黑色箭头表示开始接受 rhGH 治疗时的身高;rhGH:重组人生长激素

图 3 患儿身高体重百分位曲线图

表 1 患儿血钙、血磷、甲状旁腺激素、尿钙及尿磷情况

年龄	血钙 (正常值 2.1~2.8 mmol/L)	血磷 (正常值 1.37~1.99 mmol/L)	甲状旁腺激素 (正常值 1.1~7.3 pmol/L)	尿钙 (正常值 2.5~7.5 mmol/24 h)	尿磷 (正常值 23~48 mmol/24 h)
4 岁 3 个月	2.27	1.86	-	0.09	12.39
4 岁 6 个月	2.27	1.91	-	0.09	6.61
4 岁 9 个月	2.25	1.91	89.20	0.21	7.70
5 岁	1.94	2.35	125.00	0.07	4.56
5 岁 3 个月	2.12	2.07	71.20	0.48	11.92
5 岁 6 个月	1.95	2.34	94.10	0.06	9.91

2 讨论

PHP 最早在 1942 年由 Albright 所提出,主要特征为终末器官对 PTH 抵抗。本例患儿为 PHP-I a 型,该病常与 GNAS 基因的母源等位基因突变相关,患者通常存在 Albright 遗传性骨营养不良 (Albright hereditary osteodystrophy, AHO),即一系列的

身体和发育障碍,包括肥胖、身材矮小、短指、认知障碍和异位骨化,与特定组织如近端肾小管、甲状腺、性腺、脑垂体中 Gsα 活性降低有关^[5],除 PTH 抵抗之外常伴多种激素抵抗,如 TSH、FSH、LH 及 GHRH 等^[6]。研究表明,甲状腺功能减退症常常是 PHP-I a 型最早出现的症状,因此对于新生儿 TSH

轻度升高而甲状腺激素正常时需要警惕该病,并监测血钙、血磷及PTH水平^[7]。PHP发病年龄小,易误诊,儿童期的抽搐也应警惕此病^[8]。

本例中患儿为典型PHP-Ia合并先天性甲状腺功能减退症。患儿大姐与患儿类似,存在矮身材、肥胖等表现,基因检测明确亦存在PHP-Ia型,儿童时期甲状腺激素的缺乏可导致身材矮小及智力发育落后,患儿大姐的相关临床表现可能与其长期钙磷代谢异常及激素抵抗,并未及时诊治有关。患儿外祖父存在短指及矮身材,推测患儿母亲的GNAS基因突变为父源,其仅存在AHO体型(身材矮小、短指、短颈),但目前未发现存在激素抵抗,考虑为假-假性甲状旁腺功能减退症(PPHP)。

该病暂无根治方法,早期诊断和对症治疗对预后十分重要,若临床医生对该病认识不足导致误诊,钙磷代谢紊乱及PTH、TSH及GHRH等多种激素抵抗对患儿智力及生长发育均存在影响,持续低血钙、高血磷可导致异位钙化,若大脑基底核钙化可能出现癫痫样发作,严重影响患儿骨骼和智力发育。

国外学者曾研究过生长激素在PHP-Ia型患儿中应用对改善终身高是有效的^[9],PHP-Ia患者在出生时可能没有任何激素抵抗的迹象,但多种激素的不足会在儿童期、青春期或成年期发生,一旦诊断生长激素缺乏症,应尽早使用生长激素代替治疗,促进生长速率增加^[10]。患儿5岁6个月时(应用重组人生长激素治疗9个月)复查,身高增长至107.2 cm,年增长速率由6 cm/年增加至约11.6 cm/年。

总之,对于肥胖、短指、短颈等特殊面容的矮小症患者,临床医生应完善血钙、血磷等相关检查,并提高对PH的认识;对于先天性甲状腺功能减退症的患儿发育过程中一旦出现身高增长缓慢的情况,也应警惕该病所致的多种激素抵抗;对于身高增长缓慢的PHP-Ia患儿,出现矮身材,尽早使用生长

激素可以改善身高增长速率,国内对该病患儿生长激素治疗研究数据较少,仍需进一步开展纵向、多中心的对照研究观察生长激素对此类患儿的成年终身高改善效果。

参考文献:

- [1] UNDERBJERG L,SIKJAER T,MOSEKILDE L,et al. Pseudohypoparathyroidism-epidemiology, mortality and risk of complications[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2016,84(6):904-911.
- [2] TURAN S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: inactivating parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein signaling disorder[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol,2017,9(Suppl 2):58-68.
- [3] ROMANET P,GALLUSO J,KAMENICKY P,et al. Somatotroph tumors and the epigenetic status of the GNAS locus[J]. Int J Mol Sci,2021,22(14):7570.
- [4] LEMOS M C,THAKKER R V. GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders[J]. Hum Mutat,2015,36(1):11-19.
- [5] BASTEPE M. GNAS mutations and heterotopic ossification[J]. Bone,2018,109:80-85.
- [6] LINGLART A,LEVINE M A,JÜPPNER H. Pseudohypoparathyroidism[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2018,47(4):865-888.
- [7] PICARD C,DECREQUY A,GUENET D,et al. Diagnosis and management of congenital hypothyroidism associated with pseudohypoparathyroidism[J]. Horm Res Paediatr,2015,83(2):111-117.
- [8] 唐艳,黎涛,王覃,等.不同类型甲状旁腺功能减退症的临床特点[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,9(10):462-468.
- [9] ERTL D A,DE NANCLARES G P,JÜPPNER H,et al. Recombinant growth hormone improves growth and adult height in patients with maternal inactivating GNAS mutations[J]. Eur J Endocrinol,2023,189(1):123-131.
- [10] MANTOVANI G,FERRANTE E,GIAVOLI C,et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type I a: first study on the effect on growth[J]. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(11):5011-5017.

(2024-09-16 收稿)