

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.019

罕见病例

NR0B1 基因新突变致先天性肾上腺发育不良 2 例

杨睿斐, 刘媛媛, 李亚军, 李凡凡, 王金羊

基金项目: 国家自然科学基金(82360163, 81760147); 甘肃省自然基金项目(21JR1RA013)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃省人民医院内分泌科(杨睿斐、刘媛媛、王金羊); 743000 甘肃定西, 定西市第二人民医院(李亚军); 741000 甘肃天水, 天水市第二人民医院(李凡凡)

通信作者: 王金羊, E-mail: 1019858634@qq.com



【摘要】 报道 2 例 NR0B1 基因新突变致先天性肾上腺发育不良患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 先天性肾上腺发育不良; NR0B1 基因突变; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R586.9

【文献标识码】 B

A novel NR0B1 mutation causes different symptoms in two patients with adrenal hypoplasia congenita Yang Ruifei*, Liu Yuanyuan, Li Yajun, Li Fanfan, Wang Jinyang. * Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Gansu, Lanzhou 730000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82360163, 81760147); Natural Science Foundation of Gansu Province(21JR1RA013)

Corresponding author: Wang Jinyang, E-mail: 1019858634@qq.com

【Abstract】 The clinical data of 2 cases of adrenal hypoplasia congenita caused by new mutation of NR0B1 gene were reported and the literature was reviewed.

【Key words】 Congenita adrenal hypoplasia; Nuclear receptor subfamily 0 group B member1; Diagnosis; Treatment

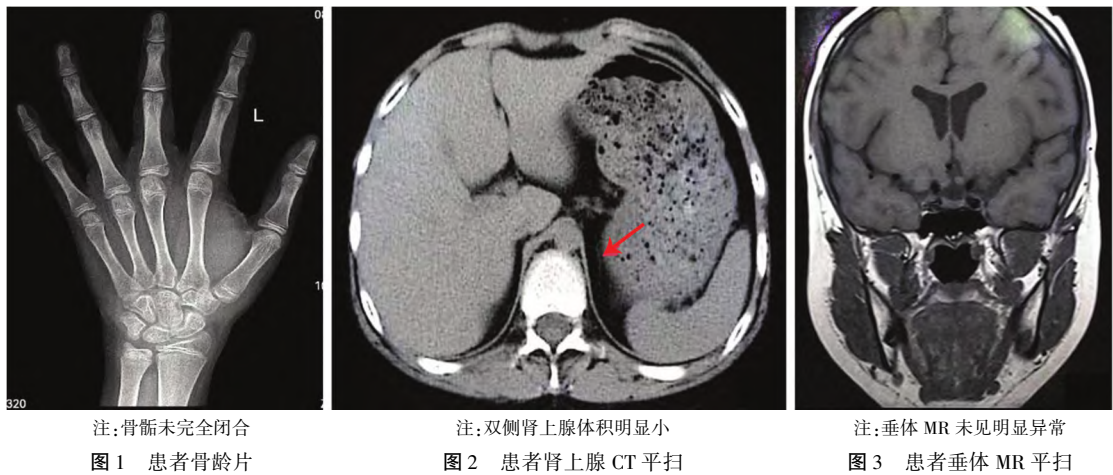
患者,男,22岁,因“反复乏力、纳差18年,性器官发育迟缓3年”于2023年6月20日入院。患者于2005年因腹痛、乏力、纳差、全身皮肤变黑就诊于甘肃省定西市第二人民医院,诊断为低钠血症,对症治疗后效果不佳,后就诊于西安西京医院,完善相关检查后诊断为原发性肾上腺皮质功能减退,给予氢化可的松替代治疗。用药期间,患者反复因感冒、停药等诱因后出现低血压、低血糖,甚至意识不清。近5年,患者规律服用强的松,早5mg午2.5mg替代。3年前,家属发现患者无明显睾丸增大、阴茎增长,无胡须、阴毛、腋毛生长,无变声,未予诊治。近半年,患者自觉乏力加重,伴记忆力减退,为进一步明确病因入院。患者既往无高血压、癫痫等疾病史,无结核、肝炎等传染性疾病史。父母非近亲结婚,均无类似病史,母亲孕期无特殊服药史。患者系第一胎,足月顺产,出生时身长、体质量不详。患者有1弟弟,与其有类似病史。

入院体格检查:T 36.5℃,P 97次/min,R 20次/min,BP 74/58 mmHg。身高173 cm,体质量75 kg,BMI 25.06 kg/m²。营养中等,无声音变调,喉结未突出,无胡须、阴毛及腋毛,牙龈、掌纹、腋窝等皮肤褶皱处仍可见色素沉着,男性青春期中征发育分期(Tanner分期)G1P1,心肺腹查体未见明显阳性体征。实验室检查(服用强的松期间):血WBC 15.1×10⁹/L,PLT 660×10⁹/L;葡萄糖3.58 mmol/L,血钠120.76 mmol/L,血钾5.83 mmol/L;ACTH(8时)916.76 ng/L,血皮质醇(8时)<

0.80 nmol/L,肾素(卧位—立位)>500 ng/L,醛固酮(卧位—立位)59.63~70.1 ng/L;睾酮<0.45 nmol/L,卵泡刺激素(FSH)0.94 IU/L,促黄体生成素(LH)0.13 IU/L,硫酸脱氢表雄酮<3.00 μg/dL,17α羟孕酮(17-OHP)<0.05 μg/L,尿17酮类固醇1.48 mg/24 h,25(OH)D 13.0 μg/L,甲状腺功能未见明显异常。戈那瑞林兴奋试验提示未被兴奋。生殖器超声检查:右侧睾丸16.9 mm×11.8 mm×12.3 mm,左侧睾丸15.5 mm×8.2 mm×11.5 mm;骨龄X线片:骨垢未完全闭合(图1);肾上腺CT:双侧肾上腺体积明显较小(图2);垂体MR:未见明显异常(图3);骨密度检测:重度骨质疏松(L3-L4,Z值最低-4.1)。

患者弟弟,12岁,因“视力下降、发作性意识不清、四肢抽搐6个月”于6岁时前往西安西京医院就诊,当时查血钠141.7 mmol/L,血钾4.22 mmol/L;ACTH 1 613.60 ng/L,皮质醇<0.80 nmol/L;甲状腺功能正常;脑电图示:右叶中颞导尖、棘波,尖、棘慢综合波。头颅MR示:双侧额叶、枕顶叶皮质及皮质下异常改变,多系层坏死。拟诊肾上腺脑白质营养不良,给予氢化可的松10 mg,每天2次。患者此次确诊后,其弟弟于医院复查(泼尼松替代中):血常规未见明显异常;血钠143.57 mmol/L,血钾3.58 mmol/L;ACTH 753.59 ng/L,血皮质醇12.50 nmol/L;睾酮<0.45 nmol/L,LH<0.12 IU/L。

取得患者及家属充分知情同意后,抽取患者、其弟弟及父母静脉血2 ml。高通量 trio 全外显子组测序法行基因检测。结



果显示,患者与弟弟均于 NR0B1 基因第 2 号外显子发现 c. 1273A>T(p. R425*,46,NM_000475,ChrX:30322836) 半合子无义突变(图 4)。家系中,其母亲为相同杂合突变,父亲未检测到突变,与临床表现一致。经家系验证分析,符合 X 连锁隐性遗传规律(图 5)。

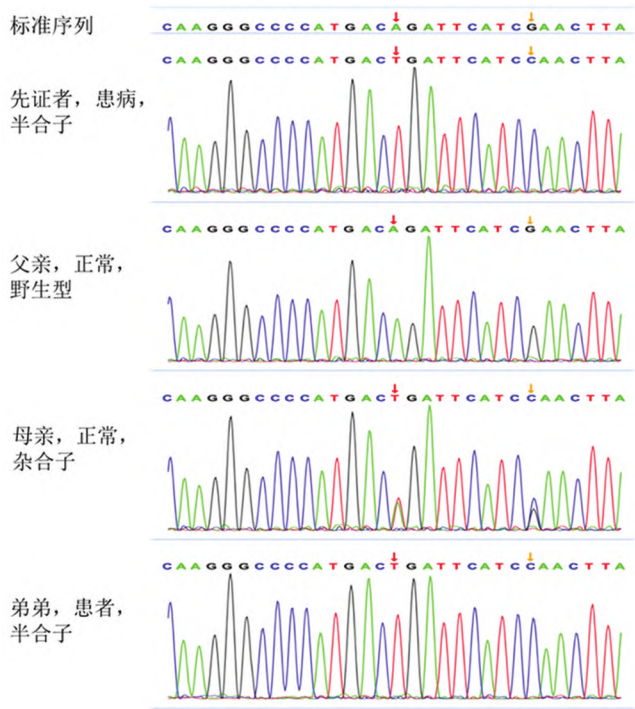
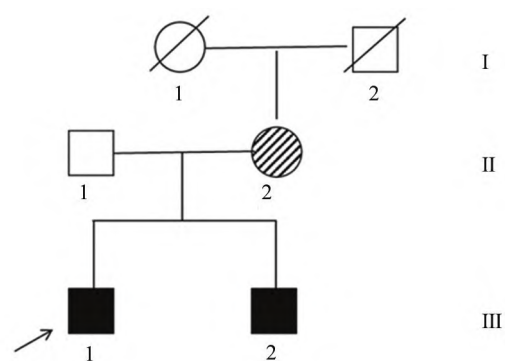


图 4 患者家系基因检测

结合患者既往病史、家族史、临床表现、实验室检查、影像学检查及基因检测结果,诊断为先天性肾上腺发育不良。治疗给予强的松早 5 mg、午 2.5 mg 口服,监测电解质结果提示血钠仍低,考虑因缺乏盐皮质激素所致,加用氟氢可的松 0.1 mg 每日 1 次,治疗 2 d 后复查血钠上升至 123.12 mmol/L;针对患者低促性腺激素性腺功能减退,予以 HCG 2 000 U 肌内注射,每周 2 次;同时予以维生素 D2、钙片、抗血小板等对症治疗。患者



注:Ⅲ1 为先证者,Ⅲ2 为先证者弟弟,Ⅱ1 为先证者的父亲,无表型;Ⅱ2 为先证者的母亲。

图 5 患者家系图

弟弟则继续予以强的松早 5 mg、午 2.5 mg 口服治疗。

治疗 1 个月后患者复查,血钠 131.40 mmol/L,血钾 4.94 mmol/L,继续上述治疗。治疗 5 个月门诊复查,患者乏力症状明显好转,血压较前有所升高,ACTH 较前有明显下降,患者及其弟弟电解质均在正常范围,继续原有治疗方案。

讨 论 先天性肾上腺发育不良(adrenal hypoplasia congenita, AHC)是由于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, DAX1)又称为 NR0B1 基因突变所致的 X 连锁隐性遗传的罕见疾病,最早报道于 1948 年^[1],国内关于 AHC 的病例最早报道于 2007 年^[2]。AHC 男性患者占多数,也有极少数女性患者。目前,国外文献中报道的 AHC 发病率约 1/12 500^[3],国内尚无相关的数据报道。

AHC 临床表现为原发性肾上腺皮质功能不全及低促性腺激素性腺功能减退^[4-5],也有报道少数患儿可出现性早熟^[6]。目前研究证实,AHC 由编码 DAX1 核受体蛋白的 NR0B1 基因突变或完全缺失引起。该基因定位于 Xp 21,表达于肾上腺皮质细胞、睾丸的 leydig 细胞及 sertoli 细胞、生精细胞、垂体促性腺细胞及丘脑的腹内侧核细胞^[7]。NR0B1 基因突变目前已报道的超过 250 种,表现多种多样,最多的是移码突变或无义突

变,少数为错义突变。有多个研究对于 AHC 的患者进行了基因测序,并发现了 c. 420delG、c. 212_213delAA、c. 676delG 和 c. 509-572dup 等新的致病基因^[8-9];也有研究报道 p. Gly116fs、p. Cys396*、p. Val269del 和 17.8kb 缺失可以导致先天性肾上腺发育不良伴中枢性早熟^[10]。本报道中,先证者与其弟弟均于 exon2 检出 c. 1273A>T 半合子突变,为无义突变。家系基因分析发现其母亲为杂合突变,父亲并未检测到该突变,符合 X 连锁的隐性遗传。依据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)(2019)指南,该突变为致病性突变。检索数据库后证实,该突变为未被报道的位点。

尽管各种新的致病突变已经被逐渐发现,但 NR0B1 基因突变与临床症状、体征之间的关系很复杂,已有研究证实,AHC 的患者临床表现各异,甚至有相同突变的患者其临床表现也会不同^[5]。本例先证者及其弟弟在临床表现及实验室检查上有所异同。先证者与弟弟发病年龄分别为 4 岁和 6 岁;就诊时,先证者实验室检查提示低钠血症、高血钾,低血皮质醇、高 ACTH,肾素浓度升高、醛固酮尚可维持在正常范围,低促性腺激素性腺功能减退、硫酸脱氢表雄酮降低。上述临床表现与实验室检查和既往文献报道的患者类似^[11]。弟弟发病时表现为视力下降、四肢抽搐,被拟诊为肾上腺脑白质营养不良,而先证者则无上述临床表现;在同样服用糖皮质激素替代治疗的情况下,先证者与弟弟相比,其失盐症状更显著;先证者血常规提示白细胞增多,这可能与糖皮质激素替代有关^[12],但同样口服泼尼松的弟弟,血常规并未表现出血小板增多的问题。以上不同在治疗决策上会有不同体现,先证者就诊时已口服糖皮质激素,但仍有低钠血症,考虑因盐皮质激素缺乏所致,予以氟氢可的松补充治疗后根据电解质水平进行激素剂量调整,维持电解质平衡;其弟弟因未表现出明显的失盐症状,故仅使用糖皮质激素替代。

AHC 的另一特征为患者进入青春期后出现低促性腺激素性腺功能减退,表现为无青春期发育、青春期发育延迟或发育不完全。各种体内及体外实验表明 DAX1 通过影响睾丸发育、精子产生、下丘脑促性腺激素释放激素细胞和垂体促性腺细胞发育等机制对整个下丘脑—垂体—肾上腺轴发挥着多向性作用^[13]。本报道中,先证者 22 岁,性器官 Tanner 分期 G1P1,性腺激素全套提示 LH、FSH 分泌减少,17-OHP 降低,戈那瑞林兴奋试验未被兴奋,垂体影像未见明显异常,与以往研究中报道的机制相符。因此治疗上予以 HCG 肌肉注射干预,5 个月复查睾丸体积无明显变大,睾酮低于检测下限,继续门诊随访,监测激素及生殖器官发育水平;其弟弟为 12 岁,青春期早期,需密切观察其生长速率、性器官发育程度等指标,以期早期干预。但是以上治疗措施并不能明显改善患者的最终生育能力^[14]。

AHC 在临床上较为少见,主要表现为肾上腺功能不全及低促性腺激素性腺功能减退,所以,其治疗主要采用激素替代,促进发育、生育。虽然报道的 AHC 确诊病例逐渐增加,但因其临床表现不具有特异性,可能会被误诊为先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、醛固酮缺乏症或肾上腺皮质功能减退(adrenal cortical dysfunction, Addison's disease),而影响治疗策略。基因

检测对于 AHC 的诊断具有辅助意义,但是即使相同基因突变的患者可能也会出现不同的临床表现。因此遗传咨询显得尤为重要。本报道中 2 例先天性肾上腺发育不良的患者携带 c. 1273A>T 半合子相同突变,此突变为未被报道的新突变。通过对该家系中 2 位患者的报道,增加临床对于该疾病的进一步认识。

参考文献

- [1] Sikl H. Addison's disease due to congenital hypoplasia of the adrenals in an infant aged 33 days[J]. J Pathol Bacteriol, 1948, 60(2): 323. DOI: 10.1002/path.1700600220.
- [2] 杨军,张惠杰,肖园,等. DAX-1 基因缺陷所致两例先天性肾上腺发育不良症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(5): 475-477.
- [3] Jadhav U, Harris RM, Jameson JL. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutations[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 346(1-2): 65-73. DOI: 10.1016/j.mce.2011.04.017.
- [4] 廖冬梅,朱岷. X 连锁先天性肾上腺发育不良诊治现状[J]. 儿科药理学杂志, 2023, 29(9): 57-61. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.014.
- [5] Wu SM, Gao JZ, He B, et al. A novel NR0B1 gene mutation causes different phenotypes in two male patients with congenital adrenal hypoplasia[J]. Curr Med Sci, 2020, 40(1): 172-177. DOI: 10.1007/s11596-020-2161-9.
- [6] 赵芷若,黎萍,宋施仪,等. DAX1 基因重复所致综合征型性发育异常 1 例[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(5): 743-745.
- [7] Orekhova AS, Rubtsov PM. DAX1-unusual member of nuclear receptors superfamily with diverse functions[J]. Mol Biol (Mosk), 2015, 49(1): 75-88. DOI: 10.1134/S0026893315010124.
- [8] 袁晶晶,王玉君,杨文君,等. NR0B1 基因新突变致三例 X 连锁先天性肾上腺发育不良报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(7): 589-594. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210912-00592.
- [9] 李璃,刘刚,马定远,等. NR0B1 突变致先天性肾上腺发育不全的分子诊断及致病机制[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(5): 348-350. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.05.06.
- [10] 敖永攀. 4 例 DAX1 突变所致先天性肾上腺发育不良伴性早熟的临床分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [11] 陈欢,张改秀,范馨,等. NR0B1 基因突变致 X 连锁先天性肾上腺发育不良 2 例临床分析及文献复习[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(6): 779-783. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2022.06.020.
- [12] 宫晓丽,王奇坤. 丙种球蛋白联合糖皮质激素对小儿原发性免疫性血小板减少性紫癜的疗效及安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(14): 119-122. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.14.032.
- [13] Bolcun-Filas E, Costa Y, Speed R, et al. SYCE2 is required for synaptonemal complex assembly, double strand break repair, and homologous recombination[J]. J Cell Biol, 2007, 176(6): 741-747. DOI: 10.1083/jcb.200610027.
- [14] 郑俊杰,伍学焱,聂敏,等. DAX-1 基因突变所致先天性肾上腺发育不良患者下丘脑—垂体—睾丸轴功能分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(15): 1183-1187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.15.008.

(收稿日期: 2024-06-15)