



内分泌遗传代谢学组

SECISBP2 基因变异致甲状腺激素代谢缺陷 1 例并文献复习

侯丽萍, 王立, 张龙江, 苏喆

深圳市儿童医院

【摘要】

目的: 提高临床医生对硒半胱氨酸插入序列结合蛋白 2 (SECISBP2) 基因变异致甲状腺激素代谢缺陷的认识。

方法: 报道国内首例由 SECISBP2 基因复合杂合变异致甲状腺激素代谢缺陷男童的临床表现、基因检测报告并复习文献。

结果: 患儿, 18 月龄, 男, 因“生长迟缓、运动发育落后 15 月”就诊, 查体: 长人中、小下颌、鼻梁塌陷、小头、矮身材、低体重及肌张力低下, 甲状腺功能检测显示促甲状腺激素 (TSH) 水平正常, 而甲状腺素 (T4) 升高、三碘甲状腺原氨酸 (T3) 下降, 脑干听觉诱发电位示左侧听觉反应阈值位于可疑范围。全外显子测序示: SECISBP2 基因存在复合杂合变异: Exon4 c. 458delC p. (Thr153fs) 移码突变, 源自母亲; Exon17 c. 2562_2563del p. (*855Arg ext*30) 移码突变, 源自父亲。根据美国医学遗传学与基因组学会对变异进行致病性分析, 判断为致病性变异。

结论: 临床上对生长迟缓、运动发育落后的患儿, 如甲状腺功能检测示 TSH 正常或轻度升、T4 升高、T3 下降, 应考虑甲状腺激素代谢缺陷。

【关键词】 甲状腺激素代谢缺陷, SECISBP2, 硒蛋白, 生长迟缓



NRP2 基因变异致家族性矮身材 2 例并文献复习

侯乐乐 刘祖霖 黄思琪 张丽娜 孟哲 梁立阳

中山大学孙逸仙纪念医院

【摘要】

目的：报道 2 例 *NPR2* 基因变异致家族性矮身材病例，探讨临床特征，提高临床医生对该病的认识。

方法：回顾性分析我院诊治的 2 例经全外显子组测序（WES）确诊的 *NPR2* 基因变异所致家族性矮身材病例的临床表现、辅助检查等结果，并对相关文献进行复习。

结果：（1）病例 1 为 5 岁 1 月男性，G2P2，足月剖宫产出生，出生体重 2.8kg，出生身长 47cm，自幼生长迟缓，智能发育正常，近 2 年 GV 5.9cm/y，父亲身高 172cm，母亲身高 145cm，母亲家族中有多位家庭成员身材矮小。查体：身高 103.5cm（-1.9SD），体重 16.5kg（-1.1SD），指间距 98cm，坐高身高比 0.56，面容无特殊，短肢型矮身材。辅助检查：IGF-1 76.2 ng/ml，GH 激发峰值 8.53ng/ml，血尿常规、甲功、皮质醇、ACTH、肝肾功能、电解质、糖脂代谢等均正常，骨龄 4 岁，染色体核型 46, XY，WES 示 *NPR2* 基因 c.1316G>C 杂合变异，来源自母亲，意义未明变异。（2）病例 2 为 5 岁 5 月男性，G3P3，足月顺产，出生体重 3.3kg，出生身长 49cm，自幼生长迟缓，智能发育正常，近 2 年 GV 6.2cm/y，父亲身高 155cm，母亲身高 154cm。查体：身高 102.3cm（-2.6SD），体重 16.5kg（-1.8SD），指间距 98.2cm，坐高身高比 0.58，轻度舟状头，短肢型矮身材。辅助检查：IGF-1 134 ng/ml，骨龄 5 岁，WES 示 *NPR2* 基因 c.3094C>T 杂合变异，来源自父亲，可能致病变异。予重组人生长激素（rhGH）治疗 6 个月身高增长 5.5cm。

结论：*NPR2* 基因位于 9p13.3，编码 B 型利钠肽受体（NPR B），其配体 C 型利钠肽（CNP）广泛分布于机体的各个组织，尤其是软骨组织。CNP 与 NPR B 结合作用于骨骼生长板的肥大区，促进骨骼基质的合成并刺激软骨的增殖和分化。*NPR2* 基因变异相关疾病均为常染色体显性遗传，包括：（1）矮身材伴非特异性骨骼异常，特征为身材矮小、坐高与身高不成比例；（2）Miura 型软骨发育不良特征为身材高大，手脚长；（3）Maroteaux 型肢端中部发育不全，特征为身材矮小，四肢中段与远端不成比例短小的骨骼畸形。此外，已有多项研究报道 *NPR2* 基因变异可引起家族性矮身材（FSS）和特发性矮身材（ISS）。结合临床表现、辅助检查及 WES 结果，本研究 2 例患儿考虑为 *NPR2* 基因变异所致 FSS 可能性大。目前研究表明，对于 *NPR2* 基因变异所致 FSS 和 ISS，rhGH 的短期疗效好，长期疗效仍需进一步研究。



广州地区 2010-2020 年先天性甲状腺功能减低症的 发病率趋势、病因分类和临床转归情况研究

谭敏沂¹ 蒋翔¹ 梅慧芬² 冯瑜好² 谢婷¹ 唐诚芳¹
陈倩瑜¹ 黄永兰¹.

¹广州市妇女儿童医疗中心、²广州市妇女儿童医疗中心

【摘要】

目的：探讨广州地区 2010-2020 年先天性甲状腺功能减低症（CH）的发病率趋势、病因分类和临床转归情况，并探讨影响发病率的相关因素。

方法：回顾性分析 2010.1.1-2020.12.31 期间广州市新生儿筛查中心筛查的所有 CH 病例。根据初次诊断时的甲状腺超声结果，将 CH 分为疑似甲状腺激素合成障碍(SDH)或甲状腺发育不良(TD)。患儿在 2-3 岁时停用 4 周左旋甲状腺素治疗后进行重新诊断评估，判断 CH 的临床转归：暂时性 CH 或永久性 CH。

结果：2010-2020 年期间，广州市新生儿筛查中心共对 2400383 例新生儿进行了 CH 的筛查，共确诊 CH 患儿 1655 例，总体发病率为 1：1450。CH 发病率从 2010-2014 年期间的 1：2584 上升到 2015-2020 年的 1：1086。1337 例（80.79%）CH 患儿进行了甲状腺超声检查，SDH 和 TD 分别占 84.29%和 15.71%。810 例（81.00%）CH 患儿进行了诊断再评估，对于 SDH 患儿，76.89%临床转归为暂时性 CH，23.11%为永久性 CH，而对于 TD 患儿，88.20%为永久性 CH，11.80%为暂时性 CH。干血斑促甲状腺素值 >5 mIU/l 的比例为 8.03%~20.46%。早产率由 2010-2014 年的 5.5%上升到 2015-2020 年的 7.06% ($P<0.001$)。

结论：过去的 11 年，广州市 CH 发病率呈逐年升高趋势，CH 的病因分类以 SDH 为主，临床转归 SDH 以暂时性 CH 为主，TD 以永久性为主。发病率增高可能与筛查方法的改进、碘缺乏和早产儿数量的增加有关。



8 例罕见家族性男性限性早熟临床特征及 成年身高的临床分析

谢丹丹 陈秋莉

中山大学附属第一医院

【摘要】

目的：家族性男性限性早熟（familial male-limited precocious puberty, FMPP）是一种罕见的性限制性常染色体显性遗传性疾病，主要导致男性外周性早熟。通过总结患儿的临床特点，治疗过程中的生长速率、骨龄（Bone age, BA）进展、激素水平的变化，治疗或不治疗的成年身高（Adult height, AH），并进行文献复习，提高临床医生对该病的认识，提供来曲唑+螺内酯+促性腺激素释放激素类似物（Gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa）治疗 FMPP 的经验，同时关注了患儿因性早熟引起的心理问题。

方法：回顾性分析 8 例 FMPP 患儿的临床资料，包括性征检查、促性腺激素释放激素兴奋试验、血清睾酮检测、骨龄检查及基因检查等，其中 6 例追踪至成年身高，同时随访了患儿性早熟相关的心理活动。

结果：8 例 FMPP 患儿，4 例为 LHCGR M398T 突变（1 对父子+2 例母源性兄弟），3 例为 LHCGR A564G 突变（1 对父子+1 例母源性），1 例为 LHCGR T577I。8 例均以阴茎增大、频繁勃起、生长加速起病，4 例伴随阴毛早现，其中 5 例诊断年龄中位数 4 岁 11 月（4 岁 4 月~5 岁 7 月），4 例骨龄-年龄中位数 4 岁（2 岁 8 月~7 岁 5 月），睾丸体积中位数 6.5ml（4-9ml），睾酮中位数 2.69ng/ml（1.53-4.30ng/ml）。4 例未经治疗，其中 1 例就诊时实际年龄（chronological age, CA）为 4 岁 8 月，骨龄别身高 -1.6SD，预测成年身高（predicted adult height, PAH）（average 法）为 167.6cm，AH 为 172cm，遗传靶身高为 165.5cm，其余 AH 分别为 161cm、160cm、160cm，遗传靶身高分别为 162cm（父亲身高 155cm）、168.5cm（父亲身高 162cm）、不详。4 例接受了治疗，3 例治疗前年龄别身高分别为 +1.07SD、+4.21SD、+4.24SD，骨龄别身高分别为 -3.4SD、-1.3SD、-3.34SD，予来曲唑及螺内酯治疗后，阴茎勃起频率下降，治



广东省医学会儿科学分会专业学组优秀论文展示

疗期间 GV 波动于 6.0–10.8cm/年 (CA 5 岁–8 岁, BA 9 岁–11 岁)、4.2–11.3cm/年 (CA 3 岁 7 月–8 岁 8 月, BA 7 岁–12 岁 3 月)、4.7cm/年 (CA 5 岁 6 月–6 岁 6 月, BA 维持在 13 岁), 随治疗时间的延长 GV 逐渐下降, 继发中枢性性早熟未及时干预时年生长速率 (growth velocity, GV) 可加速。4 例均继发中枢性性早熟, 诊断年龄分别为 6 岁 1 月、6 岁 6 月、5 岁 9 月、5 岁 (即来曲唑治疗后 1 年、3 年、3 月、9 月), 予加用 GnRHa 治疗。总疗程分别为 3 年、4.83 年、1 年、11 月, 骨龄别身高均较治疗前有改善, 其中 2 例成年身高分别为 176cm 及 174cm (近 1 年身高增长 <1cm), 遗传身高分别为 165cm 及 171.5cm, 1 例仍在治疗中, 1 例失访。治疗过程中均未发现明显不良反应。FMPP 患儿因阴茎大会出现对使用公共厕所的抗拒甚至恐惧, 也会出现小年龄即过度关注异性的情况; 患儿因骨龄提前会出现身高增长的提前, 从而经历高身材到矮身材的转换, 导致心理压力。

结论: 未治疗的 FMPP 多数成年身材矮小。早期来曲唑+螺内酯及继发中枢性性早熟后 GnRHa 治疗 FMPP 疗效显著, 明显减少阴茎勃起频率, 并能改善最终成年身高, 且未见明显不良反应。父子具有相同突变基因但表型不同, 提示 FMPP 具有不一致的表现度, 未予药物干预的身高预测是不完全准确的。



24 例异染性脑白质营养不良的临床特点、预后及基因型分析

张 文 陶春燕 苏雪莹 尹 曦 郑锐丹 梁翠丽
江敏妍 李秀珍 曾春华 赵小媛 黄永兰 刘 丽
广州市妇女儿童医疗中心

【摘 要】

目的: 探讨异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy, MLD) 的临床特点、预后及基因型分析。

方法: 对 2010 年 7 月至 2021 年 4 月于广州市妇女儿童医疗中心明确诊断为 MLD 的 24 例患者进行回顾性分析, 总结其临床特点并进行组间比较, 利用生存曲线探索影响患者预后的危险因素。

结果: 24 例 MLD 患者来自 21 个家庭, 其中 8 例患者有阳性家族史。2 例患者在确诊时尚未出现临床症状, 其余 22 例患者出现症状的中位年龄为 16.5 月龄, 诊断年龄为 29.0 月龄, 两者存在显著统计学差异。对于晚婴型患者, 运动发育延迟及步态异常是主要的首发症状, 其次为运动能力倒退及肌无力。对于青少年型患者, 认知功能倒退及步态异常是主要的首发症状。所有患者均存在 ARSA 酶活性下降, 晚婴型患者酶活性低于青少年型, 但差异无统计学意义。20 例患者完善了 ARSA 基因检测, 发现 21 种基因变异, 新发变异有 7 种。晚婴型患者中纯合突变比例高于青少年型, 但差异无统计学意义。对 20 例患者进行随访, 利用生存曲线分析发现 MLD 分型、初诊时肌张力可能是影响预后的危险因素。晚婴型或初诊时肌张力增强的患者, 预后更差。

结论: 运动发育延迟或倒退是 MLD 主要的首发临床表现, 晚婴型患者 ARSA 酶活性更低、ARSA 基因纯合突变比例更高。随年龄增长, 患者生存率明显下降, 晚婴型及初诊时肌张力增高是可能的危险因素。



甲基丙二酸血症临床特点和基因分析并文献复习

中山大学附属第六医院

张银纯, 蔡尧, 李思涛, 石聪聪, 肖昕, 郝虎

【摘要】

目的: 本文旨在分析我院就诊的 14 例甲基丙二酸血症的临床特点和基因分析。

方法: 收集 2013 年至 2021 年中山大学附属第六医院儿科收治的 MMA 患儿共 14 例, 其中男 9 例, 女 5 例。通过气相色谱-质谱 (GC/MS) 检测尿甲基丙二酸水平和液相色谱-串联质谱 (MS/MS) 检测血中丙酰肉碱水平诊断的 14 例甲基丙二酸血症患儿的一般情况、血常规、生化、血脂以及基因检测结果, 对于所有入组患儿均收集入院时第一次抽血结果进行统计分析和绘制表格。

结果: MMA 临床表现缺乏特异性。14 例患儿均在新生儿期或婴幼儿期起病, 且多数患儿多以呕吐 (14 例, 100%)、拒奶 (11 例, 78.5%) 等起病, 合并有反复呼吸道或消化道感染 (7 例, 50%)、严重酸中毒 (14 例, 100%)、肝大 (8 例, 57.1%) 等表现, 部分有严重的脑积水 (5 例, 35.7%) 等神经精神症状。血代谢均提示 C3 增高, C3/C0 比值增高, C3/C2 比值增高; 尿代谢均提示甲基丙二酸和甲基枸橼酸显著增高。14 例患儿均进行了基因分析, 其中 7 例 (50%) 为 MUT 基因突变, 7 例 (50%) 为 MMACHC 基因突变。MUT 基因突变位点以 c.1106G>A 最为常见, MMACHC 基因突变位点以 c.609G>A 最为常见。本研究中合并同型半胱氨酸升高者, 其突变基因均为 MMACHC 基因。

结论: MMA 的临床表现缺乏特异性, 多在婴幼儿期起病, 起病急、病情重, 其临床诊断依赖于 MS-MS 和 GC-MS 分析血浆和/或尿中代谢物水平, 基因突变多为 MUT 和 MMACHC 位点, 新生儿筛查对于 MMA 的早期诊疗十分重要。