

NR0B1 基因变异致先天性肾上腺发育不良 1 例

吴建宏 韦 拔 韦义军 韦 立

柳州市妇幼保健院 广西科技大学附属妇产医院、儿童医院 广西柳州 545000

【摘要】柳州市妇幼保健院于 2020 年 8 月收治 NR0B1 基因变异致先天性肾上腺发育不良 1 例。该患儿因皮肤黝黑至我院皮肤科就诊，至皮肤科就诊时皮肤科医生转介至新生儿科门诊就诊，拟“新生儿病理性黄疸及皮肤黝黑原因待查”收入我科住院治疗。基因检测发现 NR0B1 基因半合变异 c.323C>A (p.s108)，该变异遗传自患儿母亲（杂合状态）。结合临床及基因检测结果，诊断为先天性肾上腺发育不良。

【关键词】先天性肾上腺发育不良；NR0B1；基因；基因变异

【中图分类号】72

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2023) 02-020-02

1 病历资料

患儿男，8 天，因皮肤黝黑至我院皮肤科就诊，至皮肤科就诊时皮肤科转介至新生儿科门诊就诊，后拟“皮肤黄染、黝黑 6 天，”于 2020-08-12 11:10 由门诊急收入院。患儿系孕 2 产 2 孕 39+2 周于 2020 年 08 月 04 日 13 时 43 分在柳江区人民医院剖宫产娩出，出生体重 4000g，生后不久即因“新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖症、心肌损害、新生儿高胆红素血症”等在柳江区人民医院住院治疗（具体不详），病情好转出院。出院后未定期监测黄疸，无特殊处理，黄疸反弹，至我院门诊测 TCB：前额 260umol/L、前胸 282umol/L。为进一步诊治，拟“新生儿病理性黄疸、肤色黑原因待查”收入我科。入院查体：T36.8℃，P140 次/分，R42 次/分，BP70/42mmHg，体重 3740g。神清，反应可，弹足 2 次哭，哭声响亮，全身皮肤黝黑，口唇、阴囊及皮肤褶皱处可见明显色素沉着，颜面、躯干皮肤中度黄染，前囟平软，颈软，无抵抗，双肺呼吸音稍粗，未闻及啰音，HR140 次/分，心音有力，律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，腹软，肝脾肋下未及肿大，肠鸣音正常，四肢肌张力正常。入院后监测血糖、血压在新生儿正常范围；电解质：钾 5.99 mmol/L，钠 134.9 mmol/L，氯 98.0 mmol/L；肾功能、大小便常规未见明显异常。因患儿皮肤黝黑，入院后查电解质紊乱，不能除外先天性肾上腺皮质醇增生症等先天性遗传代谢性疾病，予完善血皮质醇：皮质醇 19.20 nmol/L；血浆氨测定（干化学法）：血氨 50 μmol/L；促肾上腺皮质激素：促肾上腺皮质激素 >389.20 pmol/L；17-羟孕酮（血清）：17-羟孕酮 2.78 ng/mL；雄烯二酮：雄烯二酮 (AD) 1.23 nmol/L；醛固酮 ALD 测定：醛固酮 (ALD) 138.88 pg/ml，血串联质谱阴性。请遗传优生科会诊后指出：患儿 17-OH 孕酮筛查未见异常，ACTH 增高，皮质醇偏低，电解质高钾，低钠，低氯，高度怀疑先天性肾上腺皮质增生症，具体属哪种酶缺乏尚需进一步基因诊断明确。诊断：1. 先天性肾上腺皮质增生症？肾上腺皮质功能减退？住院期间监测患儿电解质血钾进行性升高，血钠进行性下降，期间予呋塞米利尿及补钠处理，8 月 20 日患儿在补钠的情况下血钠仍在进行性下降，血钾高，且有吐奶、食欲减退，体重不增及精神反应欠佳等肾上腺危象表现，请遗传优生科建议使用予静脉用氢化可的松，同时再次完善肾上腺彩超：双侧肾上腺区未见明显肾上腺显示，建议磁共振进一步检查。给予氢化可的松及补钠处理后患儿精神、反应好转，血钾较前下降，血钠较前升高。后加盐皮质激素氟氢可的松治疗。09/03 磁共振上腹部平扫+增强：双侧肾上腺信号形态细小，建议定期复查。经与家属沟通，家属同意完

善基因检测，基因检测发现 NR0B1 基因半合变异 c.323C>A (p.s 108)，该变异遗传自患儿母亲（杂合状态），该变异为无义变异，目前暂未见有报道。结合临床及基因检测结果，诊断为先天性肾上腺发育不良。该病例出院后一直在服用糖皮质激素、盐皮质激素，定期检测 ACTH、皮质醇、电解质等，患儿皮肤色素沉着已消失，最后 1 次随访时间为]]] 目前监测 ACTH、皮质醇、电解质大致正常，生长发育与同龄儿相仿。

2 讨论

X 连锁的先天性肾上腺发育不良 (X-linked adrenal hypoplasia congenita, XL-AHC) 是由 NR0B1 基因突变引起的 X 染色体隐性遗传的罕见疾病，主要男性发病率，女性极少数也会发病^[1]。该病主要表现为在婴儿期或儿童早期急性发作的原发性肾上腺功能不全和青春期促性腺功能减退。该病于 1994 年 Muscatelli 等^[2] 在国外首次被报道，于 2007 年在国内被肖园等^[3] 首次报道，该发病率约为 1 : 14000 ~ 1 : 120000^[4]。目前国内暂无发病率的相关报道，该病可表现为皮肤色素沉着、体重不增、呕吐、精神差等不同程度性腺发育落后（小阴茎、小睾丸）等，其临床表现多样，发病年龄不一，病情严重程度不同，由于对该病的认识不够，易被误诊为先天性肾上腺皮质增生症^[5-6]。所以，基因检测对该病的明确诊断具有重要意义，基因检测不仅是诊断 X 连锁 AHC 的金标准，同时对患儿家庭进行产前咨询、防止同类患儿出生亦有积极意义。本例患儿有皮肤色素沉着、高钾、低钠、ACTH 增高，皮质醇偏低等表现，结合基因结果，可明确诊断。

AHC 是一种罕见的先天性类固醇代谢病，不仅临床表现出多样性，而且由于对于 AHC 的认识不够，较容易出现漏诊、误诊。因此，鉴别诊断也很重要。该病注意与先天性肾上腺皮质增生症、SF-1 缺陷、StAR 缺乏症、I 型假性醛固酮减少症、性早熟等鉴别^[7-8]。该病初起我们也高度怀疑先天性肾上腺素增生症，最后行基因检查得到了明确诊断，可见基因检查对该病早期诊断的重要性。

临床上有色素沉着、高钠、低钾、呕吐、精神差的病例并不少见，大多数会考虑到先天性肾上腺素增生症，所以该病易误诊、漏诊，我们遇到有这些特点的病人时可行 NR0B1 基因检查以得到及早诊断，避免出现漏诊、误诊。

参考文献

[1]Merke DP,Tajima T,Baron J,et al.Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene [J].N Engl J Med,1999,340 (16) : 1248-1252.

(下转第 22 页)

不平等症状只会对患者造成一定的吞咽阻挡或吞咽困难,患者很难重视及时就诊,往往错过最佳药物保守治疗时机。手术切除是治疗甲状腺后期疾病的最佳选择,但由于甲状腺的特殊解剖结构,其紧邻气管和食管,而后方为迷走神经和甲状旁腺,同时本身又具有丰富的血管和神经,在后期发展过程中受肿瘤组织影响发生肿大的甲状腺对周围声带、食管等结构也会产生一定的影响,致使手术切除难度加大,稍有不慎则会造成大出血或邻近重要器官的严重损伤^[3],在临床外科手术切除治疗中,甲状腺全切除术、次全切除术以及部分切除术在治疗甲状腺癌方面并没有明确的手术标准,就病灶切除的范围医学上一直存在较大的争议。

甲状腺全切术作为治疗甲状腺癌的主要手术措施之一,具有完全清除癌组织的优势特征,临床效果显著,癌症复发率以及转移率较低,但是患者在术后可能会损伤喉返神经和甲状旁腺,引起声音嘶哑、呼吸困难、低钙血症等并发症,严重者甚至窒息死^[4]。不过,手术医师如果解剖技术精确,医护人员具有精湛的手术操作技能以及丰富的护理实践经验时,借助精密的手术仪器,可预防或避免甲状腺全切术的并发症。本研究中,观察组手术治疗时间、术中出血量均显著

少于对照组($P<0.05$),这是因为,在行甲状腺全切除术时,由于颈白线、颈阔肌同气管之间无血管,甲状腺可充分暴露,有利于提升手术视野清晰度,有效减少侧腺部分的手术操作,从而有效缩短了手术治疗时间、减少术中出血量。随访 1 年,观察组无复发或转移,对照组复发或转移 3 例(6.0%),说明,甲状腺全切除术能有效清除病灶避免手术复发,但是观察组患者术后喉返神经功能受损情况以及甲状旁腺受损情况均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),因此对于甲状腺癌的手术治疗应结合患者实际情况,选择行甲状腺全切术或近全切术。

参考文献

- [1] 周伟. 甲状腺癌患者行甲状腺全切术或近全切术的疗效观察[J]. 医药, 2022(2):132.
- [2] 刁兴隆, 刘丹. 50 例甲状腺癌行甲状腺全切手术临床安全性分析[J]. 中外医学研究, 2022, 02(05):1204-1206.
- [3] 古仲相, 霍红军, 张永红. 甲状腺癌患者行甲状腺全切术或近全切术的对比研究[J]. 中国医药科学, 2021, 6(4):136-138.
- [4] 刘国权. 甲状腺癌行甲状腺全切手术的临床安全性探究[J]. 中国医药指南, 2021, 01(20):464-466.

(上接第 18 页)

酸含量、血清钾等生化指标差异进行针对性处理。

总而言之,基于继发性高血压的临床特点和多种类型生化指标检测方法,可以使得继发性高血压的诊断率显著提升并实现针对性治疗。

参考文献

- [1] 梁庆富. 继发性高血压的临床特点及诊断分析[J]. 按摩

与康复医学, 2021, 7(13):36-37.

- [2] 赵庆玲. 1560 例住院患者高血压的病因及临床分析[J]. 泰山医学院学报, 2020, 37(10):1181-1182.

[3] 廖苏丹, 苏钢, 廖妹敏. 浅论继发性高血压患者病情的特点及其预后[J]. 当代医药论丛, 2022(4): 35-38.

- [4] 张瑜. 继发性高血压常见疾病的特点[J]. 饮食保健, 2021, 5(18):120-120.

(上接第 19 页)

也可以避免伤椎空壳以及发生内固定段裂等并发症的发生,有效的提高了术后的融合率。不仅如此,前后联合入路还可以重建椎体前中柱的稳定,有利于术后椎体载荷进行正常的分布,降低了内固定松动或者断裂的发生率。

综上所述,对于严重腰椎不稳定骨折的患者,采取前后联合入路可提高患者治疗效果,利于疾病的恢复,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 唐炜东. 前、后路不同手术方式治疗严重腰椎不稳定型

骨折临床疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 25(06):56-60.

- [2] 姬向兵, 李靖, 贾文博. 不同手术入路方式治疗胸腰椎骨折的临床效果观察[J]. 安徽医学, 2022, 36(05):610-612.

[3] 申海生. 不同入路手术治疗严重腰椎不稳定型骨折的效果分析[J]. 中国保健营养, 2021, 05:31-32.

- [4] 李宗需. 不同手术入路在严重腰椎不稳定型骨折中的效果比较[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 16(06):77-78.

[5] 张福兵. 不同入路术式治疗严重腰椎不稳定型骨折的临床效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 24(04):32+36.

(上接第 20 页)

- [2] Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism[J]. Nature, 1994, 372 (6507): 672-676.

[3] 肖园, 杨军, 张惠杰, 等. 先天性肾上腺发育不良家系中 DAX-1 新突变的发现[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45 (12): 937-941.

- [4] Lin L, Gu WX, Ozisik G, et al. Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91 (8): 3048-3054.

[5] 陈琼, 陈永兴, 毋盛楠, 等. X 连锁先天性肾上腺发育不良 7 例患儿临床及分子遗传学特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34 (8): 595-598.

- [6] 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.

[7] 李江, 朱铭强, 黄轲, 董关萍. NR0B1 基因新突变致先天性肾上腺发育不良 1 例[J]. 浙江医学, 2020, 42(19):2113-2115.

- [8] 常国营, 董治亚, 王伟, 倪继红, 肖园, 王德芬. 儿童原发性肾上腺皮质功能减退的临床特征和基因突变研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(6):782-787.