

论著·案例分析

反复纳差伴皮肤色素沉着 2 月余

郑章乾¹ 吴冰冰² 章森滢¹ 陆炜¹ 罗飞宏¹

(1. 复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102; 2. 复旦大学儿科研究所, 上海 201102)

1 病例介绍

患儿, 男, 2 月余。因反复纳差伴皮肤色素沉着 2 月余入院。患儿生后 22 天时因皮肤黄染伴纳差住院, 查体发现皮肤暗黄; 血常规白细胞 $12.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 33.1%、淋巴细胞比例 59.8%, 余项正常; C 反应蛋白正常; 血钾 8.0 mmol/L (参考值 3.5~5.5 mmol/L), 血钠 125 mmol/L (参考值 135~145 mmol/L), 血钙、氯正常; 肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT) 65 IU/L (参考值 0~40 IU/L), 谷草转氨酶 (AST) 76 IU/L (参考值 0~40 IU/L), 总胆红素 (TB) 175 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 5~17 $\mu\text{mol/L}$)、直接胆红素 (DB) 139 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 0~6 $\mu\text{mol/L}$); 肾功能无异常; 肌酸激酶 (CK): 19949 IU/L (参考值 25~200 IU/L), 肌酸肌酶同工酶 (CK-MB): 386 IU/L (参考值 0~25 IU/L); 甲状腺功能: 总 T₃、T₄ 及游离 T₃、T₄ 均正常, TSH 11.28 $\mu\text{IU/mL}$ (参考值 0.25~7.31 $\mu\text{IU/mL}$); 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 1250 pg/mL (参考值 0~46 pg/mL); 血皮质醇 5 $\mu\text{g/dL}$ (参考值 5~25 $\mu\text{g/dL}$), 睾酮 160 ng/mL (参考值 0~32 ng/mL); 17 α -羟孕酮正常; 肾素 0.01 ng/mL (参考值 0.13~1.94 ng/mL)。甲肝、乙肝、丙肝抗体均阴性。TORCH 阴性。头颅 MRI 平扫未见明显异常。腹部 B 超: 肝肿大, 空腹胆囊不充盈, 总胆管未见扩张, 脾、胰、双肾未见局灶性占位; 双侧肾上腺探测不清。诊断为婴儿肝炎综合征、先天性肾上腺皮质增生症、暂时性甲状腺功能低下等, 予纠正电解质紊乱, 护肝利胆以及口服氢化可的松 (每次 2 mg, Q8 h)、优甲乐 (25 $\mu\text{g/d}$) 等治疗。治疗 2 天后

复查血电解质正常。2 周后复查 ALT 122 IU/L, TB 199.4 $\mu\text{mol/L}$, DB 176.8 $\mu\text{mol/L}$, 较治疗前均有增高; TSH 恢复正常; ACTH 1250 pg/mL, 皮质醇 4 $\mu\text{g/dL}$ (参考值 5~25 $\mu\text{g/dL}$), 睾酮降至 107 ng/mL。出院后继续服用氢化可的松、优甲乐, 吃奶稍差, 哭声低弱。因纳差加重, 皮肤色深无明显改善, 再次入院。

患儿系第二胎第一产, 出生胎龄 41 周, 剖宫产出生, 出生体重 4000 g, 出生时无窒息、1 min Apgar 评分 10 分, 生后混合喂养。患儿父母体健, 三代家系中无类似疾病患者。

入院体查: 呼吸 46 次/min, 心率 130 次/min, BP 74/44 mm Hg。神志清, 营养不良貌, 哭声低弱; 皮肤色素沉着、粗糙、弹性差, 无出血点; 四肢稍凉, 毛细血管充盈时间 <3 s。心音有力, 心律齐, 未闻及杂音。无吸凹征, 双肺呼吸音粗, 未及明显罗音。腹平软, 肝肋下 1.5 cm、质软, 脾肋下未及。外生殖器无畸形、颜色深黑。双上肢肌张力稍高, 双下肢肌张力正常, 双下肢无水肿。

实验室检查: 血气分析 (静脉血) pH 7.25, BE -4.4 mmol/L、PCO₂ 24 mm Hg (参考值 35~45 mm Hg)、PO₂ 正常; 尿常规: 尿糖 +++, 酮体 +, 红细胞 4~6/HP, 白细胞 30~45/HP, 蛋白 (-), 尿胆原 (-); 血电解质: 钾 6.4 mmol/L (参考值 3.5~5.5 mmol/L)、钠 110 mmol/L (参考值 135~145 mmol/L), 血钙、氯均正常, 肝功能 ALT 504 IU/L (参考值 0~40 IU/L), AST 516 IU/L (参考值 0~40 IU/L), TB 169.4 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 5.1~17.1 $\mu\text{mol/L}$), DB 154.7 $\mu\text{mol/L}$; 肾功能 BUN 7.4 mmol/L (参考值 2.5~6.5 mmol/L), 肌酐正

[收稿日期] 2017-02-06; [接受日期] 2017-04-12

[作者简介] 郑章乾, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 罗飞宏, 男, 主任医师。

常；血脂分析：总胆固醇正常，甘油三脂（TG）6.2 mmol/L（参考值 0.6~1.7 mmol/L）；血常规：白细胞 $15.6 \times 10^9/L$ ，红细胞 $1.56 \times 10^{12}/L$ ，淋巴细胞百分率 50.3%，中性细胞百分比 37.6%，血红蛋白 49.2 g/L，血小板正常。血串联质谱分析：氨基酸谱和酰基肉碱谱无明显异常。尿气相色谱质谱分析：2-酮戊二酸升高，其他无明显异常。

2 诊断思维

患儿新生儿期出现皮肤黄染及色素沉着，实验室检查发现肝功能损害（直接胆红素增高为主的高胆红素血症及转氨酶进行性增高），肌酸激酶高达 19949 IU/L，ACTH 高达 1250 pg/mL，以及甘油三脂增高，皮质醇降低。感染或胆道畸形可导致转氨酶增高和直接胆红素增高为主的黄疸，但患儿 TORCH 阴性、病毒性肝炎抗体阴性，无常见病毒感染的依据，超声检查也不支持胆道畸形。患儿为小婴儿，肌酸激酶显著增高，需注意杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）、线粒体肌病等遗传代谢性疾病。但这些疾病均不能解释同时合并的 ACTH 明显升高、皮质醇水平降低以及婴儿期出现的高甘油三脂血症。ACTH 升高伴皮质醇水平降低的常见原因为先天性肾上腺发育不良（adrenal hypoplasia congenital, AHC）或者先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）。而且肾上腺皮质功能不全也可导致肝功能损害，虽然比较少见^[1]。ACTH 激发试验有助于 AHC 和 CAH 的鉴别。静脉推注 ACTH，如果皮质醇无明显升高，睾酮、孕酮、17 α -羟孕酮等激素水平也无明显变化，提示 AHC，基因分析可助确诊。CAH 是一类常染色体

隐性遗传病，常见的基因突变为 CYP21、CYP11、CYP17 等；而 AHC 为一种 X 连锁隐性遗传病，是由位于 Xp21 的编码核转录因子 DAX-1 等基因突变引起。该患儿婴儿期即出现高甘油三脂血症，需要注意先天性脂质代谢紊乱和脂肪酸能量代谢障碍，但先天性脂质代谢紊乱早期即引起肝损和肌酶显著增高未见报道；脂肪酸能量障碍可引起低血糖、肉碱和酰基肉碱水平异常等情况，但肌酶增高仅为轻中度，而且患儿血糖正常，无肉碱和酰基肉碱水平异常。因此没有某种单一疾病能解释该患儿的所有特点，需要注意某些少见综合征，进行基因芯片检测有助诊断。

3 进一步检查

（1）ACTH 激发试验：静脉推注 ACTH 后，皮质醇无明显升高，睾酮、孕酮、17 羟孕酮等激素水平也无明显变化，见表 1。提示肾上腺皮质功能不全。

（2）微阵列比较基因组杂交技术（array CGH）检测：对患儿及其父母进行基因芯片检测，发现患儿 X 染色体短臂（Xp21.3-p21.1）8.7 Mb 致病性拷贝缺失（图 1）；患儿母亲在相同区域也存在相同片段的拷贝缺失，其父的拷贝数正常。

表 1 ACTH 激发试验

指标	0 min	30 min	60 min
睾酮 (ng/dL)	38.30	35.28	36.05
孕酮 (ng/mL)	0.22	0.26	0.26
17 α -羟孕酮 (ng/mL)	0.90	3.06	1.13
皮质醇 (μ g/dL)	4.58	3.66	3.73

注：参考值，睾酮 3~68 ng/dL；孕酮 0.1~1.38 ng/mL；17 α -羟孕酮 0.61~3.34 ng/mL；皮质醇 5~25 μ g/dL。

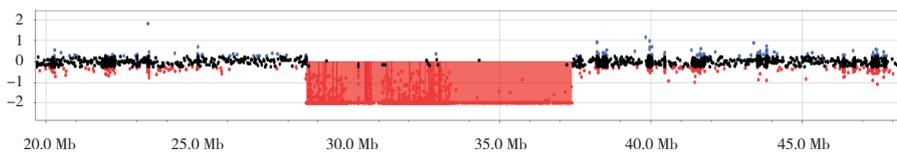


图 1 患儿 X 染色体 aCGH 检测示意图 红色区域代表 chrX: 28,612,178-37,392,685 部分区段信号降低，提示为微缺失。

4 诊断及其依据

患儿确诊为复合型甘油激酶缺乏症（complex glycerol kinase deficiency, cGKD），依据：（1）新

生儿期出现皮肤黄染及色素沉着；（2）黄疸以直接胆红素增高为主，转氨酶进行性增高，肌酸激酶高达上万，ACTH 高达上千，甘油三脂增高，皮质醇降低伴高钾、低钠血症；（3）患儿及其母亲

X染色体短臂(Xp21.3-p21.1) 8.7 Mb致病性拷贝缺失。

5 临床经过

确诊复合型甘油激酶缺乏症后给予氢化可的松(每日10 mg/m²)替代治疗4年余,及大剂量

辅酶Q₁₀(每日5~10 mg/kg)联合左卡尼汀(每日100 mg/kg)治疗,并限制动物油等饱和脂肪酸摄入。随访4年至患儿4岁。治疗1周后患儿皮质醇以及电解质即恢复正常,但随访期间CK、ALT、AST以及TG等进行性升高(表2),且肌力较差(V级左右),智力发育迟缓。

表2 随访期间患儿血清生化标志物的变化

时间(年)	CK(IU/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TG(mmol/L)	TCH(mmol/L)	皮质醇(μg/dL)
2012	7495	111	101	5.27	3.65	14.20
2013	12182	154	98	4.40	5.19	3.38
2014	17735	151	129	-	-	10
2015	21502	189	135	3.64	5.44	15.12
2016	20895	146	113	-	-	5.57

注:参考值,CK 25~200 IU/L; ALT 0~40 IU/L; AST 0~40 IU/L; TG 0.56~1.7 mmol/L; TCH 3.1~5.2 mmol/L; 皮质醇 5~25 μg/dL。

6 讨论

甘油激酶缺乏症(GKD)是一种罕见的X染色体隐性遗传性代谢缺陷病,可分为单纯型和复合型(cGKD)。cGKD又称Xp21邻近基因缺失综合征,是包含甘油激酶基因位点的Xp21区域不同大小片段基因缺失所致的综合征,包括甘油激酶缺乏所致的高甘油三脂血症、AHC、DMD以及智力发育迟缓。该病最早于1977年由McCabe等^[2]报道,兄弟俩(2~5岁)均表现为尿甘油水平升高、生长落后、智力障碍。Guggenheim等^[3]对这2名患儿进行随访,发现还存在肾上腺皮质功能不全。Wieringa等^[4]及Patil等^[5]发现一家庭中患病男性存在DMD、AHC以及GKD的基因异常。

McCabe等^[6]总结了cGKD不同相邻基因位点缺失导致的常见症状,包括AHC、DMD、阿兰群岛眼病、慢性肉芽肿病、视网膜色素变性以及鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏等症状,cGKD临床表现取决于所累及的基因片段位置及长度,但以GKD-AHC-DMD的组合最为常见。

李秀珍等^[7]报道3例与cGKD症状相似的男性患儿,均于新生儿期发病,均有肾上腺皮质功能低下、高甘油尿症及DMD的症状,但未行基因检测。彭镜等^[8]报道1例68天龄男性婴儿,以反复气促、喉鸣、喂养困难、反应低下入院,有高钾、低钠血症及CK显著增高、尿甘油增高,但无皮肤

色素沉着,基因检测提示Xp21.1区域微缺失,确诊为Xp21邻近基因缺失综合征(AHC-GKD-DMD)。本例存在肾上腺皮质功能减退、肝功能损害、肌酶显著增高、高脂血症、电解质紊乱等多系统损害特点,患儿及其母亲均有X染色体短臂(Xp21.3-p21.1) 8.7 Mb致病性拷贝缺失,符合cGKD诊断标准。刘晖等^[9]也报道1例cGKD,有AHC及智力发育迟缓的症状,尿甘油水平也增高,但未行基因检测。王旭等^[10]对1例cGKD患者进行半年随访,治疗后CK从8539.4 U/L降至4783 U/L。而本例患儿随访4年,CK进行性升高,并有肌力减退和智力发育迟缓,提示对于该病应注意智力及运动功能的长期随访。IL1RAPL1基因位于Xp21相邻区段内,主要在中枢神经系统表达,IL1RAPL1基因缺失是智力发育障碍的病因之一^[11-12]。本例cGKD患儿智力落后可能与Xp21.3-p21.1致病性拷贝缺失中包含有IL1RAPL1基因缺失相关。

cGKD的治疗以对症为主,包括氢化可的松替代治疗、低脂饮食以及康复治疗,预后与确诊时间以及基因片段缺失大小相关。

7 结语

本病例新生儿期起病,存在肾上腺皮质功能减退、肝功能损害、肌酶显著增高、高脂血症、电解质紊乱等多系统损害,难以用单一疾病解释,最

终结合 aCGH 检测诊断为 cGKD。因此对于表现为 肾上腺皮质功能不全者，应注意肌酸激酶以及甘油 血脂水平，必要时行 aCGH 检测以及早诊断。

[摘要] 2月龄男性，新生儿期起病，存在肾上腺皮质功能减退、肝功能损害、肌酶显著增高、高脂血症、电解质紊乱等多系统损害，结合微阵列比较基因组杂交技术发现的 X 染色体短臂 (Xp21.3 - p21.1) 8.7 Mb 致病性拷贝缺失，确诊为复合型甘油激酶缺乏症 (cGKD)。予氢化可的松替代和大剂量辅酶 Q₁₀ 联合左卡尼汀治疗，并随访 4 年。治疗 1 周患儿皮质醇水平即恢复正常，但肌酸肌酶、甘油三酯及转氨酶进行性升高，伴智力发育落后及肌力减退。cGKD 又称 Xp21 邻近基因缺失综合征，症状包括甘油激酶缺乏所致的高甘油三酯血症以及先天性肾上腺发育不良 (AHC)、杜氏肌营养不良 (DMD)、智力发育迟缓 (MR) 等症候群。对于以先天性肾上腺皮质功能不全为表现的患儿，应注意监测血肌酸激酶及甘油三酯水平，必要时行基因检测以免误诊。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 926-929]

[关键词] 复合型甘油激酶缺乏症; 微阵列比较基因组杂交技术; Xp21 邻近基因缺失综合征; 婴儿

Recurrent anorexia and pigmentation of skin for more than two months in an infant

ZHENG Zhang-Qian, WU Bing-Bing, ZHANG Miao-Ying, LU Wei, LUO Fei-Hong. Department of Pediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Luo F-H, Email: luo_fh@163.com)

Abstract: A 2-month-old boy presented with adrenal insufficiency, impaired liver function, hypertriglyceridemia, significantly elevated creatine kinase and electrolyte disturbance. Microarray comparative genomic hybridization (aCGH) analysis test showed a pathogenic 8.7 Mb deletion in the short arm of chromosome X (Xp21.3 - p21.1) and confirmed the diagnosis of complex glycerol kinase deficiency (cGKD). He was treated with hydrocortisone, coenzyme Q₁₀ and L-carnitine and was subsequently followed up for 4 years. His serum cortisol levels returned to normal one week later after treatment, but the serum creatine kinase, triglyceride and aminotransferase levels were progressively increased along with mental retardation and decreased muscular strength. cGKD is also named as Xp21 contiguous gene syndrome. The clinical manifestations of this disease include hypertriglyceridemia, congenital adrenal hypoplasia (AHC), Duchenne muscular dystrophy, and mental retardation. This case highlights the necessity to screen the serum triglyceride and creatine kinase levels in infants with suspected adrenal insufficiency.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(8): 926-929]

Key words: Complex glycerol kinase deficiency; Array comparative genomic hybridization; Xp21 contiguous gene syndrome; Infant

[参 考 文 献]

- [1] Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(4): 553-563.
- [2] McCabe ER, Fennessey PV, Guggenheim MA, et al. Human glycerol kinase deficiency with hyperglycerolemia and glyceroluria[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1977, 78(4): 1327-1333.
- [3] Guggenheim MA, McCabe ER, Roig M, et al. Glycerol kinase deficiency with neuromuscular, skeletal, and adrenal abnormalities[J]. Ann Neurol, 1980, 7(5): 441-449.
- [4] Wieringa B, Hustinx T, Scheres J, et al. Complex glycerol kinase deficiency syndrome explained as X-chromosomal deletion[J]. Clin Genet, 1985, 27(5): 522-523.
- [5] Patil SR, Bartley JA, Murray JC, et al. X-linked glycerol kinase, adrenal hypoplasia and myopathy maps at Xp21[J]. Cytogenet. Cell Genet, 1985, 40: 720-721.
- [6] McCabe ER, Towbin JA, van den Engh G, et al. Xp21 contiguous gene syndromes: deletion quantitation with bivariate flow karyotyping allows mapping of patient breakpoints[J]. Am J Hum Genet, 1992, 51(6): 1277-1285.
- [7] 李秀珍, 刘丽, 梅慧芬, 等. 儿童复合型甘油激酶缺乏症 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 441-444.
- [8] 彭镜, 尹飞, 吴丽文, 等. Xp21 邻近基因缺失综合征一例及其分子遗传学诊断 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(10): 792-793.
- [9] 刘晖, 王子敬, 郑启安, 等. 复合型甘油激酶缺乏症 1 例报告 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(3): 286-290.
- [10] 王旭, 吴迪, 方方, 等. Xp21 邻近基因缺失综合征 6 例临床和遗传学研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7): 535-539.
- [11] Zhang YH, Huang BL, Niakan KK, et al. IL1RAPL1 is associated with mental retardation in patients with complex glycerol kinase deficiency who have deletions extending telomeric of DAX1[J]. Hum Mutat, 2004, 24(3): 273.
- [12] Behnecke A, Hinderhofer K, Bartsch O, et al. Intragenic deletions of IL1RAPL1: Report of two cases and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(2): 372-379.

(本文编辑: 俞燕)