

“花朵”绽放——性发育相关疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002995

LHCGR 基因错义突变致家族性男性性早熟的病例报道

赵 彤, 杨 森, 张祎俐, 石鸿娇, 崔岚巍
(哈尔滨医科大学附属第一医院儿科, 哈尔滨 150000)

A case report of familial male-limited precocious puberty induced by missense mutation of *LHCGR* gene

Zhao Tong, Yang Sen, Zhang Yili, Shi Hongjiao, Cui Lanwei

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University)

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】B

【收稿日期】2022-01-13

家族性男性性早熟 (familial male-limited precocious puberty, FMPP) 又称家族性高睾酮血症, 是一种罕见的外周性性早熟。FMPP 由黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素受体 (luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor, *LHCGR*) 基因突变引起 *LHCGR* 结构性激活, 不依赖下丘脑-垂体-性腺轴调节, 患儿男性第二性征发育加快、性激素 (尤其睾酮) 升高, 临床表现为体格发育、性发育相比同龄人加快, 骨龄成熟早, 阴茎增长明显, 睾丸容积无明显发育与性发育水平不相符^[1-2]。国内外许多关于 FMPP 相关报道皆显示与 *LHCGR* 基因突变有关。Özcan B 等^[3]在 2015 年报道过该基因的致病性突变, 与本例突变类型相同。2020 年 10 月哈尔滨医科大学附属第一医院儿科门诊诊断 1 例 4 岁 3 个月的 FMPP 男童, 经基因检测证实为 *LHCGR* 杂合突变 c.1118C>T (NM_000233), 导致第 373 号氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸 (p.A373V)。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿, 男, 4 岁 3 个月, 因发现“生长加速 1 年”来哈尔滨医科大学附属第一医院就诊。患儿身高、体质量生长明显快于同龄儿, 性发育加速, 外阴可见少许阴毛, 无腋毛、胡须, 痤疮皮肤无牛奶咖啡斑, 余查体未见明显异常。出生发育正常,

作者介绍: 赵 彤, Email: 2638086046@qq.com,

研究方向: 小儿内分泌。

通信作者: 崔岚巍, Email: lwcu68@sina.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1521.032.html>

(2022-04-01)

足月顺产, 出生体质量 3 kg, 身长 50 cm, 无特殊药物接触及药物应用史, 无攻击性行为。父亲身高 165 cm, 母亲身高 160 cm, 父母非近亲结婚, 家族成员中父亲有类似生长发育史, 5 岁时性发育加速。血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂检查未见异常。甲胎蛋白、癌胚抗原阴性。

1.2 基因检测

征得父母知情同意后, 采集患儿及父母清晨空腹外周静脉血各 5 mL 于 EDTA (乙二胺四乙酸) 抗凝管中。采用 DNA 提取试剂盒 (北京迈基诺医学检验所) 抽取基因组 DNA, 随后进行 PCR 扩增, 参考基因组版本为 GRCh37/hg19, 进行对性早熟相关基因的外显子检测, 从而发现可能存在的基因突变。

1.3 基因致病性分析

利用生物信息学蛋白功能综合性预测软件 REVEL、SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+ 预测 *LHCGR* 基因的变异性, 根据美国医学遗传学与基因组学会 (American college of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 发布的变异解读指南进行致病性分析并分级。

2 结 果

2.1 患儿体格检查及辅助检查结果

患儿身高 126 cm, 体质量 25.8 kg, 患儿身高明显高于同龄儿, 身高标准差在 +3SD 范围内。外生殖器发育 Tanner G2 期; 睾丸容积: 2.98 mL (右), 3.53 mL (左); 阴茎: 长径 5.6 cm, 横径 1.8 cm, 阴毛 PH2 期。辅助检查结果见表 1: 患儿人绒毛膜促性腺激素正常, 17-羟孕酮、硫酸脱氢表雄酮、雄烯二酮

均未见异常,血清睾酮升高,促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)激发实验中黄体生成素峰值、卵泡刺激素峰值均不高。

表 1 患儿辅助检查结果

项目	检测值	参考值
黄体生成素/(mIU·mL ⁻¹)		
基础值	0.01	—
GnRH 激发峰值	0.8	—
卵泡刺激素/(mIU·mL ⁻¹)		
基础值	0.3	—
GnRH 激发峰值	2.8	—
睾酮/(ng·dL ⁻¹)	402.68	—
雌二醇/(pg·mL ⁻¹)	12	0~56
雄烯二酮/(nmol·L ⁻¹)	0.71	≤1.78
硫酸脱氢表雄酮/(g·dL ⁻¹)	11.0	0.50~20.00
孕酮/(ng·mL ⁻¹)	0.10	0.27~0.90
17-羟孕酮/(ng·mL ⁻¹)	0.95	0.00~2.32
人绒毛膜促性腺激素/(IU·mL ⁻¹)	<1.20	0.00~3.00
超敏促甲状腺激素/(IU·mL ⁻¹)	2.46	0.35~4.94
游离三碘甲状腺原氨酸/(pg·mL ⁻¹)	4.84	1.58~3.91
游离甲状腺素/(ng·dL ⁻¹)	1.10	0.70~1.48
促肾上腺皮质激素/(pg·mL ⁻¹)	18.90	0~46
皮质醇/(nmol·L ⁻¹)	125.30	171~536
胰岛素样生长因子/(ng·mL ⁻¹)	288	111~549

患儿年龄为 7~9 岁。乳腺彩超:双侧乳房下方未见腺体样回声及占位性病变。睾丸彩超:右侧睾丸大小 2.3 cm × 1.0 cm ×

1.8 cm(横径),左侧睾丸大小 2.4 cm × 1.2 cm × 1.7 cm(横径),轮廓规整,实质回声均匀,双侧睾丸鞘膜腔未见明显液性回声区。双肾、双侧肾上腺 CT:左肾大小 8.9 cm × 4.5 cm,右肾大小 8.7 cm × 4.2 cm,形态正常,未见异常回声。双侧肾上腺大小尚可,未见明显异常回声。头部 MRI:垂体形态尚可,其内未见异常信号,垂体柄居中,余未见异常。

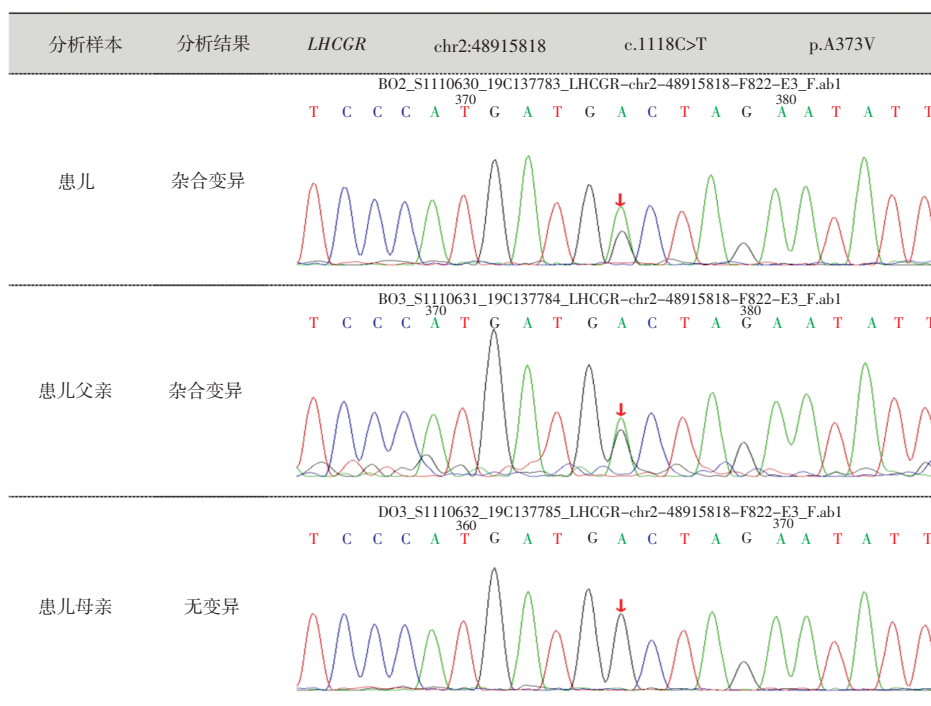
2.2 基因分析

患儿高通量测序 *LHCGR* 基因第 11 外显子 1118C>T(NM-000233)杂合突变,该突变为错义突变。患儿父亲有类似生长发育病史,5 岁时性发育加速。该突变导致第 373 号氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸(p.A373V)。Sanger 测序结果显示患儿父亲该相同位点杂合突变 c.1118C>T(p.A373V),母亲为正常表型无突变(图 1)。结合父母基因检测结果推测患儿为 FMPP。生物信息学蛋白功能综合性预测软件 REVEL 预测结果为有害, SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+预测结果均为有害。根据 ACMG 评分指南标准,致病性证据为 PS4+PM2+PP3,该变异初步判定为疑似致病性变异。

3 讨论

3.1 FMPP 及基因特点

FMPP 属于常染色体显性遗传的非依赖促性腺激素的周围性早熟,也被称为“睾丸毒症”,该病的特点是在胎儿期和



注:患儿及患儿父亲 *LHCGR* 基因 c.1118C>T 杂合突变,患儿母亲 *LHCGR* 基因 c.1118C>T 未见异常

图 1 *LHCGR* 基因检测结果

青春期之前,异常活化的LHCGR 刺激 Leydig 细胞过早分化和过度增生,引起自主地分泌睾酮以及睾丸较早期地具有生精能力,引起雄激素水平升高,使患者在青春期前就开始性发育。激活的 LHCGR 基因突变并不对女性青春期前性发育和生育能力产生明显影响,但是有研究表明该基因突变与女性多囊卵巢综合征患病风险具有相关性^[4-6]。

LHCGR 基因位于染色体 2p21,基因全长 70 kb,包括 11 个外显子和 10 个内含子,其编码蛋白是具有 7 个跨膜片段的 G 蛋白配体受体家族的成员。LHCGR 基因与人类生殖过程和相关生殖疾病密切相关,该基因与天然配体结合发挥生物学效应,参与人类生殖过程。LHCGR 功能异常易导致相关生殖疾病,如女性无排卵、男性 Leydig 细胞发育不良^[6-7]。该基因表达主要在性腺上表达,包括男性睾丸间质细胞和脂肪细胞及女性卵泡膜细胞、颗粒细胞、黄体 and 间质细胞,在许多非性腺组织上也有表达,包括精子、精囊、男性/女性乳房、输卵管等。LHCGR 主要分布在 Leydig 细胞产生睾酮,有利于精子产生和诱导男性化,黄体生成素和 LHCGR 参与胎儿期睾丸下降,这些对男性胎儿的性发育非常重要^[4,9]。也有患儿基因突变来源于母亲,但母亲并未出现性早熟表现,可能是因为女性卵泡发育和雌激素产生需要同时有黄体生成素和卵泡刺激素参与,单独激活黄体生成素受体尚不足以使卵泡发育并产生大量雌激素,其次与青春期前女性不表达或低表达 LHCGR 有关^[9]。

目前所有已知的 LHCGR 基因激活性突变都是由单个碱基替换造成的错义突变,一共 19 种,这些突变均位于第 11 外显子,其中最常见的突变是第 6 跨膜区的第 578 位天冬氨酸被甘氨酸替代,该突变占美国 FMPP 患者病例报道的 90%^[8]。遗传学睾丸中毒症最常见病因是 Asp(578)被 Gly、Phe、Leu 替代,使信号传递中的酶激活,增加其活性,从而引起性功能紊乱。国内茅江峰等^[9]于 2010 年首次报道了 LHCGR 基因杂合突变(M398T)导致 FMPP 中国人家系,且发现汉族人群 LHCGR 基因可能存在多态性。Gromoll J 等^[10]对一个 5 岁男孩进行研究,发现其睾丸细胞的 LHCGR 基因 1126 位核苷酸发生突变,使 Ala373 变为 Val。将此 cDNA 的细胞转染至 cos1 细胞后,cAMP 合成量较转染野生型 cDNA 的细胞高 7.5 倍,该试验表明 Ala 被 Val 替代也会引起性激素代谢紊乱,1126 位核苷酸与 1118 位核苷酸突变会导致发生相同碱基替代,本研究发现 1118 位核苷酸突变引起第 373 位 Ala 变为 Val,患儿出现性早熟表现。

3.2 本病例特点

患儿 4 岁 3 个月,患阴茎发育增快,伴有少许阴毛,但睾丸发育不符合性发育加快的情况,血清睾酮明显升高,血清

促性腺激素处于低水平,GnRH 激发实验结果提示该患儿黄体生成素峰值出现在第 30 分钟,为 0.8 mIU/mL,黄体生成素/卵泡刺激素比值小于 0.6(0.8/2.0),GnRH 激发试验阴性,可排除中枢性性早熟。1983 年,Rosenthal 率先描述了 FMPP 的临床特点:性早熟、高睾酮、低黄体生成素水平,性激素升高不依赖下丘脑-垂体-性腺轴激活,临床表现位外周性性早熟。患儿全身皮肤未见咖啡斑,不支持 McCune-Albright 综合征;孕酮、血 17 α -羟孕酮、雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮、促肾上腺皮质激素、皮质醇均正常,排除先天性肾上腺皮质增生症;肾上腺 CT、睾丸彩超、垂体 MRI 无异常,可排除肾上腺肿瘤、睾丸肿瘤及垂体肿瘤等。基因测序证实本病例为 LHCGR 基因第 11 外显子 1118C>T 突变,导致第 373 号氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸,诊断为 FMPP。

3.3 FMPP 治疗

FMPP 睾酮水平升高,青春期提前,伴有骨骼成熟加速,导致骨骺过早闭合,影响患儿终身高。FMPP 是一种罕见的引起外周性早熟疾病并且表型存在差异,很难进行广泛的临床试验并进行长期观察,故对远期治疗效果知之甚少,目前对最佳治疗方案仍未达成共识。但与其他导致性早熟疾病的治疗目的相同,即最大限度减少“睾丸毒化”,并延迟骨骺板的闭合,以保持成人的身高潜力。治疗目标包括 2 个方面:减少睾酮的作用,通常是通过使用抗雄激素药物;以及通过使用芳香化酶抑制剂来抑制睾酮向雌激素的转化。短期内,治疗疗效通过 2 个标准监测进行:体格检查评估临床进展;骨年龄评估骨骼成熟和生长潜力^[11]。

在发现 FMPP 是由于 LHCGR 基因的激活突变之前,促性腺激素释放激素是主要的治疗方法。后来根据病理生理学,使用抗雄激素药物如醋酸甲羟孕酮、环丙孕酮及酮康唑成为治疗的主要药物。前 2 种药物不能明显改善身高,酮康唑有严重的副作用如肝毒性和肾上腺抑制^[11-12]。实验发现,芳香化酶抑制剂可以防止骨骺提前关闭^[11]。Yoshizama-Ogasawara A 等^[13]首次报道,联合应用第 3 代芳香化酶抑制剂阿那曲唑和螺内酯可有效抑制骨龄进展,延长青春期,从而增加终身高。最近有研究发现,抗雄胺如比卡鲁胺和第 3 代芳香化酶抑制剂如阿那曲唑联合应用可以取得良好的效果^[11,14-15]。比卡鲁胺和阿那曲唑治疗 FMPP 的国际多中心研究中,13 例患儿治疗 1 年,其中 9 例生长速率降低,但差异无统计意义;BA/CA 明显降低;阴毛 Tanner 分期多保持不变,平均睾丸体积稍增加;50%的患者乳腺发育,12.5%的患者出现乳腺疼痛^[16]。本例患儿确诊后随即前往上级医院治疗,故后期治疗情况不清,无法随访。

综上所述,本文通过基因检测发现 FMPP 患儿 LHCGR

基因发生 c.1118C>T(A373V)突变,该突变之前在国内未被报道过,但在 ClinVar 文献数据库中已有该位点的病例报道。*LHCGR* 基因突变分析可为患者分子诊断、家系遗传咨询提供依据。

参 考 文 献

- [1] 颜 纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006.
- Yan C, Wang MT. Pediatric endocrinology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [2] Qiao J, Han B. Diseases caused by mutations in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 161:69–89.
- [3] Özcan B, Tahmiscioğlu Bucak F, Ceylaner S, et al. Testotoxicosis: report of two cases, one with a novel mutation in *LHCGR* gene[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015, 7(3):242–248.
- [4] 刘振腾, 黄 鑫, 郝翠芳. 黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素受体基因在人类生殖过程和生殖疾病中的作用[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(9):722–726.
- Liu ZT, Huang X, Hao CF. Research progress in effectiveness of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene on human reproductive physiologic processing and disorders[J]. J Reprod Med, 2013, 22(9):722–726.
- [5] Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3[J]. Nat Genet, 2011, 43(1):55–59.
- [6] 韦敬锡, 庞晓霞, 王俊利. 黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体与生殖发育相关疾病的研究进展[J]. 右江医学, 2020, 48(7):481–486.
- Wei JX, Pang XX, Wang JL. Research progress in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor and reproductive development related diseases[J]. Chin Youjiang Med J, 2020, 48(7):481–486.
- [7] Segaloff DL. Diseases associated with mutations of the human lutropin receptor[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2009, 89:97–114.
- [8] Laue L, Chan WY, Hsueh AJ, et al. Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(6):1906–1910.
- [9] 茅江峰, 伍学焱, 聂 敏, 等. 生殖细胞系黄体生成素受体基因杂合突变(M398T)导致家族性男性性早熟[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(12):1024–1027.
- Mao JF, Wu XY, Nie M, et al. A report of familial male-limited precocious puberty caused by a germ-line heterozygous mutation(M398T) in luteinizing hormone receptor gene[J]. Chin J Intern Med, 2010, 49(12):1024–1027.
- [10] Gromoll J, Partsch CJ, Simoni M, et al. A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(2):476–480.
- [11] Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A case of familial male-limited precocious puberty with a novel mutation[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2021, 13(2):239–244.
- [12] Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty[J]. Endocr Dev, 2016, 29:230–239.
- [13] Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, et al. Third-generation aromatase inhibitor improved adult height in a Japanese boy with testotoxicosis[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2014, 23(2):53–58.
- [14] Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, et al. Effect of antiandrogen, aromatase inhibitor, and gonadotropin-releasing hormone analog on adult height in familial male precocious puberty[J]. J Pediatr, 2017, 190:229–235.
- [15] Lane LC, Flowers J, Johnstone H, et al. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(5):551–560.
- [16] Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis; a phase II, open-label pilot study (BATT)[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(10):999–1009.

(责任编辑:唐秋姗)