

5 例家族性糖皮质激素缺乏症患儿的临床及基因分析

杨海花^{1,2,3}, 卫海燕^{1,2,3}, 吴雪^{1,2,3}, 高静^{1,2,3}, 黄爱^{1,2,3}, 李园^{1,2,3}, 陈永兴^{1,2,3}

1. 郑州大学附属儿童医院, 河南 郑州 450018; 2. 河南省儿童医院郑州儿童医院, 河南 郑州 450018;
3. 天健先进生物医学实验室, 医学科学院, 郑州大学, 河南 郑州 450018

【摘要】 **目的** 通过临床与基因分析探讨家族性糖皮质激素缺乏症的诊治及肾上腺危象的防治策略。**方法** 回顾性分析 2017 年 10 月至 2023 年 10 月诊治的 5 例家族性糖皮质激素缺乏症患儿的病史、内分泌、代谢、基因变异、治疗及转归。**结果** 5 例患儿中 4 例男性, 1 例女性, 诊断时年龄 1 月 23 天至 1 岁 11 月, 均有皮肤黏膜色素沉着和低血糖, 血浆促肾上腺皮质激素 (ACTH) 升高, 皮质醇降低, 2 例 (40%) 有抽搐, 3 例 (60%) 体重增长缓慢, 4 例 (80%) 生后即住院治疗。2 例患儿血浆睾酮升高, 3 例睾酮 < 0.025 ng/ml, 1 例血钾降低, 4 例 (80%) 肾素增高, 2 例 (40%) 醛固酮升高。5 例患儿检出 3 种基因缺陷, 1 例 MRAP c. 106 + 1G > C 纯合变异; 2 例 NNT 复合杂合变异, 分别为 c. 385C > T (p. Arg129Ter) / c. 383T > G (p. Val128Gly) 和 c. 1455del (p. Ile486Tyrfs * 11) / c. 972_973delinsC (p. Lys324Asnfs * 10); 2 例 MC2R 复合杂合变异, 分别为 c. 433C > T (p. Arg145Cys) / c. 710T > C (p. Leu237Pro) 和 c. 145delG (p. Val49Cysfs * 35) / c. 307G > A (p. Asp103Asn)。所有患儿均口服醋酸氢化可的松治疗, 1 例同时服用 9 α 氟氢可的松, 1 例因暂时性 TSH 升高口服左甲状腺素片 6 个月。1 例脑损伤严重, 患儿 2 岁 2 月时肺部感染, 死于多脏器衰竭。2 例曾因感染出现肾上腺危象。4 例存活的患儿末次随访时年龄 10 月龄至 7 岁 1 月龄, 1 例语言发育落后, 3 例体格发育、智力发育正常, 皮肤色素沉着减轻, 未再发生低血糖。**结论** 家族性糖皮质激素缺乏症患儿个体异质显著, 均有皮肤黏膜色素沉着, 血浆 ACTH 升高、皮质醇降低, 低血糖抽搐、生长迟缓也是主要表现。患儿需终生补充糖皮质激素治疗, 合并盐皮质激素缺乏的患儿需补充盐皮质激素; 注意监测, 防治肾上腺危象。

【关键词】 促肾上腺皮质激素; 肾上腺皮质功能减退症; 肾上腺危象; MC2R; MRAP; NNT

【中图分类号】 R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0020-06

Clinical and genetic analysis of 5 children with familial glucocorticoid deficiency YANG Hai-hua^{1,2,3}, WEI Hai-yan^{1,2,3}, WU Xue^{1,2,3}, GAO Jing^{1,2,3}, HUANG Ai^{1,2,3}, LI Yuan^{1,2,3}, CHEN Yong-xing^{1,2,3}

1. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China; 2. Henan Provincial Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China; 3. Tianjian Laboratory of Advanced Biomedical Sciences, Academy of Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China

【Corresponding author】 WEI Hai-yan

【Abstract】 **Objective** To explore the diagnosis and treatment of familial glucocorticoid deficiency, a serious rare disease, as well as prevention strategy of adrenal crisis through clinical and genetic analysis. **Methods** Five children with familial glucocorticoid deficiency diagnosed and treated from October 2017 to October 2023 were selected. Their medical history, endocrine, metabolic, genetic variations, treatment and outcomes were retrospectively analyzed. **Results** Among the 5 children, 4 were male and 1 was female. They were diagnosed aged 1 month and 23 days to 1 year and 11 months. All patients presented with mucocutaneous pigmentation and hypoglycemia, along with elevated plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) and decreased cortisol. Two cases (40%) had convulsions. Three (60%) showed slow weight gain. Four (80%) required hospitalization immediately after birth. Two cases had elevated plasma testosterone while 3 had normal plasma testosterone (< 0.025 ng/ml). One case (20%) had decreased blood potassium. Four (80%) had elevated plasma renin. Two (40%) had elevated plasma aldosterone. Three types of genetic defects were found in the 5 sick children. One case was homozygous MRAP c. 106 + 1G > C mutation. Two cases were NNT compound heterozygous mutations: c. 385C > T (p. Arg129Ter)/c. 383T > C (p. Val128Gly) and c. 1455del (p. Ile486Tyrfs * 11)/c. 972_973delinsC (p. Lys324Asnfs * 10), respectively. Two cases were MC2R compound heterozygous mutations: c. 433C > T (p. Arg145Cys)/c. 710T > C (p. Leu237Pro) and c. 145delG (p. Val49Cysfs * 35)/c. 307G > A (p. Asp103Asn), respectively. All children received oral hydrocortisone acetate tablets. One patient was supplemented with 9 α -fluorohydrocortisone. One child with transiently elevated blood TSH took oral levothyroxine tablets for 6 months. One case had severe brain injury and died of multiple organ failure caused by pulmonary infection at the age of 2 years and 2 months. Two children experienced adrenal crisis due to infection. The 4 surviving children are 10 months and 13 days to 7 years and 1 month old. One had delayed language development. Three cases had normal physical and intellectual development, with alleviated mucocutaneous pigmentation and no recurrence of hypoglycemia. **Conclusions** Children with familial glucocorticoid deficiency exhibit clinical heterogeneity. All presents have mucocutaneous pigmentation, elevated plasma ACTH, and decreased cortisol. Hypoglycemic convulsions and growth retardation are also major manifestations. Lifelong glucocorticoid supplementation is required for the treatment. Mineralocorticoid supplement is needed in the patients with mineralocorticoid deficiency. Close monitoring is essential to prevent and treat the adrenal crisis.

【基金项目】 国家重点研发计划: 生育健康及妇女儿童健康保障重点专项 (编号: 2021YFC2701900); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (编号: LHGJ20210625)

【通讯作者简介】 卫海燕, 女, 硕士, 主任医师。中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢学组委员, 中华医学会儿科分会青春期医学专业委员会委员。主要研究方向: 儿童糖尿病、性发育异常及肥胖症、甲基丙二酸血症、肾上腺疾病等。

【Key words】 Corticotrophin; Adrenal insufficiency; Adrenal crisis; MC2R; MRAP; NNT

家族性糖皮质激素缺乏症 (familial glucocorticoid deficiency, FGD) 为罕见病, 由于肾上腺皮质束状带对促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 刺激不敏感导致皮质醇生成受损, 引起原发性肾上腺皮质功能减退症^[1-3]。1959 年 Shepard 首次报道 FGD^[4], 生化特征为血浆皮质醇缺乏而醛固酮、肾素水平正常。已知 7 种致病基因缺陷可导致 FGD, 即编码黑色素 2 受体 (melanocortin 2 receptor, MC2R)、黑色素 2 受体辅助蛋白 (melanocortin 2 receptor accessory protein, MRAP)、微小染色体维持蛋白 4、尼克酰胺转氢酶 (nicotinamide nucleotide transhydrogenase, NNT)、类固醇生成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, STAR)、细胞色素 P450 家族 11 亚家族 A 多肽 1 (cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1, CYP11A1)、硫氧还蛋白还原酶 2 (thioredoxin-reductase 2, TXNRD2) 的基因, 均为常染色体隐性遗传病。FGD 与其他病因所致的原发性肾上腺皮质功能减退症有颇多相似之处, 鉴别诊断困难, 目前国内报道较少。本研究通过分析不同基因变异类型患者的临床及遗传学资料, 探讨 FGD 的诊疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性研究 2017 年 10 月至 2023 年 10 月在河南省儿童医院郑州儿童医院内分泌遗传代谢科就诊的 5 例 FGD 患儿的临床、生化代谢及基因变异。本研究已经过河南省儿童医院郑州儿童医院医学伦理委员会批准, 伦理号 2024-113-002(1)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集患儿的性别、年龄、出生史、发育史、家族史、症状、体征、身高、体重、头围等资料。

1.2.2 实验室及辅助检查 于早晨 6:30~8:00 留取患儿外周静脉血, 进行相关的实验室检测。血浆性激素、ACTH、硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) 等均采用电化学发光法检测; 血浆 17 α -羟孕酮 (17 α -hydroxyprogesterone, 17-OHP)、肾素、血管紧张素、醛固酮采用磁微粒化学发光法, 血浆皮质

醇 (cortisol, COR) 采用磁微粒化学发光免疫法测定, 血钠、血钾采用间接离子选择法进行。所有检验均严格按照国家的质控标准进行质控。

1.2.3 基因测序 监护人签署书面知情同意后, 采集患儿及父母的外周静脉血各 2 ml 于 EDTA 抗凝管中, 通过基因探针捕获全外显子, PCR 扩增, 所得扩增产物在 Illumina 高通量测序仪上测序, 平均测序深度为 90~110X。对检出的可能与患儿表型相关的变异采用 Sanger 测序验证。结合患儿的临床表现, 评估变异的致病性, 依照美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 2015 年发布的变异致病性注释指南^[5] 评级, 确定变异是否为患儿的遗传学病因。

1.2.4 治疗及随访 确诊后采用醋酸氢化可的松片治疗, 对合并盐皮质激素缺乏症的患儿加用 9 α -氟氢可的松片, 根据临床表现及血液激素水平调整剂量。诊断初始的 3 个月内每个月随访 1 次, 后期每 3 个月随访 1 次。随访指标包括体格发育、血糖、电解质、肝功能、ACTH、皮质醇、肾素、血管紧张素、醛固酮等。

2 结果

2.1 临床表现 5 例患儿中例 1~例 4 为男性, 例 5 为女性, 诊断时年龄 1 月 23 天至 1 岁 11 月, 例 4 就诊时身高 55 cm (-2.17SDS), 余 4 例患儿就诊时身高在正常范围, 5 例患儿均有全身皮肤黏膜弥漫性色素沉着, 4 例 (80%) 有低血糖, 例 2 和例 3 有抽搐, 例 1、例 2 和例 4 体重增长缓慢, 例 1、例 3 和例 4 生后因呼吸困难住院, 例 5 因低血糖、皮肤黏膜色素沉着住院治疗。5 例患儿均无家族史, 外生殖器无异常。

2.2 辅助检查 2 例 (40%) 血钠降低, 1 例 (20%) 血钾降低; 5 例 (100%) 血浆 ACTH 升高、皮质醇及硫酸脱氢表雄酮降低, 2 例 (40%) 17-羟孕酮降低。2 例 (例 1、例 4) 处于小青春期的患儿血浆睾酮升高, 余 3 例患儿睾酮正常 (<0.025 ng/ml)。4 例 (80%) 血浆肾素略高 (112.411~538.3 pg/ml), 2 例 (40%) 醛固酮略高 (271.8 pg/ml~392.68 pg/ml), 例 4 促甲状腺激素 (TSH) 轻度增高 (12.40 μ IU/ml), 见表 1。

表 1 5 例家族性糖皮质激素缺乏症患儿的实验室检查结果

例序	血钠 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	ACTH (pg/ml)	皮质醇 (μ g/dl)	17-OHP (ng/dl)	肾素 (pg/ml)	醛固酮 (pg/ml)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	T (ng/ml)	DHEA-S (μ g/dl)
例 1	136.3	4.54	>2000	0.03	0.388	192.802	139.88	3.55	2.42	2.07	2.38
例 2	132	3.4	>2000	0.01	0.04	538.3	271.8	<0.3	0.84	<0.025	2.68
例 3	131.2	5.4	465.9	0.02	0.148	240.64	144.53	0.671	1.25	<0.025	1.57
例 4	135.4	5.43	>2000	0.31	0.86	7.28	114.9	7.16	1.57	1.71	3.07
例 5	138	5.33	>2000	0.24	0.576	112.411	392.68	2.34	4.23	<0.025	3.01

2.3 基因检测结果及致病性分析 5 例患儿共检出 3 种基因的 9 个变异,父母均携带杂合变异,见表 2。例 1 的 MRAP c. 106+1G>C 纯合剪接变异,为致病变异。例 2 与例 3 检出 NNT 复合杂合变异,例 2 的 c. 383T>G (p. V128G)为意义未明变异,c. 385C>T (p. R129*)为致病变异,例 3 的 c. 1455del (p. I486Yfs * 11)为致病变

异,c. 972_973delinsC (p. K324Nfs * 10)为可能致病变异。例 4 与例 5 检出 MC2R 复合杂合变异,例 4 的 c. 433C>T (p. R145C)和 c. 710T>C (p. L237P)均为可能致病变异,例 5 的 c. 145delG (p. V49Cfs * 35)和 c. 307G>A (p. D103N)均为致病变异,其中 NNT c. 383T>G (p. V128G)既往未见报道,见图 1。

表 2 5 例家族性糖皮质激素缺乏症患者基因变异

例序	基因	碱基变异	氨基酸变异	变异类型	来源	ACMG 致病性评级
例 1	MRAP	c. 106+1G>C	/	剪接变异	父母	致病 (PVS1+PM2_Supporting+PM3+PP5)
		c. 383T>G	p. V128G	错义变异	父	意义未明 (PM2_Supporting+PM3+PP3+PP4)
例 2	NNT	c. 385C>T	p. R129*	无义变异	母	致病 (PVS1+PM2_Supporting+PM3+PP5)
		c. 1455del	p. I486Yfs * 11	移码变异	父	致病 (PVS1+PM3+PM2_Supporting)
例 3	NNT	c. 972_973delinsC	p. K324Nfs * 10	移码变异	母	可能致病 (PVS1+PM2_Supporting)
		c. 433C>T	p. R145C	错义变异	父	可能致病 (PM1_Supporting+PM2_Supporting+PM3+PP3+PP4)
例 4	MC2R	c. 710T>C	p. L237P	错义变异	母	可能致病 (PM1_Supporting+PM2_Supporting+PM3+PP3+PP4)
		c. 145delG	p. V49Cfs * 35	移码变异	父	致病 (PVS1+PM2_Supporting+PM3_Supporting)
例 5	MC2R	c. 307G>A	p. D103N	错义变异	母	致病 (PS3+PM1_Supporting+PM2_Supporting+PM3_Strong)

ACMG:美国医学遗传学与基因组学学会;PVS1:非常强支持证据;PS1、PS3:强支持证据;PM2、PM3=中等支持证据;PP3、PP4、PP5:支持证据

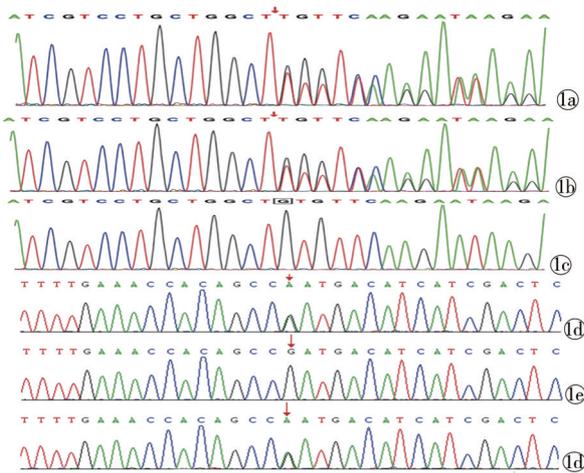


图 1 例 5 及其父母 MC2R 基因变异 Sanger 测序图 a:例 5 携带 MC2R c. 145delG 杂合变异;b:例 5 父亲携带 MC2R c. 145delG 杂合变异;c:例 5 母亲不携带 MC2R c. 145delG 杂合变异;d:例 5 携带 MC2R c. 307G>A 杂合变异;e:例 5 父亲不携带 MC2R c. 307G>A 杂合变异;f:例 5 母亲携带 MC2R c. 307G>A 杂合变异

2.4 治疗及随访 5 例患儿均口服醋酸氢化可的松片剂 8.94~12.88 mg/(m²·d),分为 2~4 次服用,根据临床症状体征及血 ACTH、电解质等情况调整剂量及给药方法,例 2 同时应用 9 α 氟氢可的松片,例 4 因血 TSH 升高,口服左甲状腺素片治疗 6 月,复查甲状腺功能正常后停药。例 3 脑损伤严重,2 岁 2 月龄时肺部感染,死于多脏器衰竭。例 2 在 2 岁 1 月和 2 岁 5 月时患胃肠炎时发生 2 次肾上腺危象,表现为低血糖、低血钠、代谢性酸中毒,例 4 在 2 岁 4 月时患胃肠炎时发生 1 次肾上腺危象,表现为低血糖、抽搐。例 2 已随访 6 个月,末次随访时 2 岁 5 月龄,语言发育落后,例 1、例 4、例 5 随访时长分别为 8 个月、6 年 11 个月和 1 年 2 个月,体

格发育、智力发育正常,皮肤色素沉着减轻,电解质正常,未反复出现低血糖。

3 讨论

FGD 是导致原发性肾上腺皮质功能不全的病因之一,已报道的致病基因主要有 MC2R、MRAP、NNT,其中 MC2R 变异引起的 1 型占 FGD 的 25%^[6],MRAP 变异引起的 2 型占 FGD 的 15%~20%^[7],STAR 基因变异引起的 3 型占 FGD 的 5%~10%^[8],NNT 变异引起的 4 型和 TXNRD2 变异引起的 5 型占 FGD 的 5%~10%^[9]。

MC2R 基因位于 18p11.21,所编码的 ACTH 受体蛋白包含 297 个氨基酸,主要位于肾上腺皮质细胞,MC2R 变异可导致 ACTH 受体结构及功能异常,使其与 ACTH 的结合减少,引发 FGD。MRAP 位于 21q22.1,包含 6 个外显子,长 23Kb,MRAP 的选择性剪接导致了两个转录本,MRAP- α 由 1~5 外显子组成,编码 172 个氨基酸,MRAP- β 由外显子 1~4 和外显子 6 组成,编码 102 个氨基酸^[10],MRAP 蛋白可在内质网中辅助 MC2R 蛋白的正确折叠,并且帮助 MC2R 蛋白转移到细胞膜表面^[11],MRAP 变异可导致缺失与 MC2R 蛋白相互联系的跨膜区域,MC2R 蛋白不能正确折叠并运输到细胞膜表面,进而不能与 ACTH 结合并发挥信号转导作用^[12]。NNT 位于 5p12,由 22 个外显子组成,可编码 1086 个氨基酸,NNT 蛋白是线粒体内膜中高度保守的酶,包括三个域,两个线粒体基质域和跨越线粒体内膜的一个跨膜域(包括 14 个螺旋)^[13]。NNT 基因变异的患者体内谷胱甘肽过氧化物酶解毒线粒体活性氧累积导致肾上腺类固醇合成酶的缺乏,损害细胞内胆固醇的运输,减少皮质醇和醛固酮的生成^[14]。NNT 在人体中广泛表达^[15],而 NNT 变异对肾上腺功能影响最显

著。大多数 NNT 变异患者仅出现糖皮质激素缺乏,但也有报道合并盐皮质激素缺乏的患者^[16-18]。

家族性糖皮质激素缺乏症患者皮质醇缺乏,对垂体前叶和下丘脑负反馈减弱,导致 ACTH 分泌增加,ACTH 过度刺激黑素细胞,并导致色素沉着^[12],因皮质醇缺乏可导致低血糖甚至抽搐。不同基因变异导致的患者临床表现个体差异很大。

MC2R 变异所致的 FGD 1 型患儿出生后出现生长加速,可导致高身材,而血液 IGF-1 和 IGFBP-3 水平正常,可能是因为 ACTH 激活骨和软骨生长板中表达的其他黑皮质素受体并刺激生长,或者刺激雌激素的合成促进生长^[19]。也有研究报道皮质醇可抑制 IGFBP-5 的合成,当皮质醇缺乏时该抑制作用消失,从而导致高身材^[20]。检查发现患儿血 17-OHP、雄烯二酮、睾酮、孕酮、DHEA-S 等雄激素水平下降^[21-23],这些患儿阴毛可出现晚^[24, 25],但阴茎较同龄儿长,考虑与高水平的 ACTH 刺激其他黑皮质素受体有关^[26]。也可伴有甲状腺功能异常,多表现为暂时性单纯 TSH 升高,予左甲状腺素短期治疗或未经治疗后恢复正常^[27, 28]。MC2R 基因严重或纯合变异可干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统,可能需要短暂的盐皮质激素治疗,但不会出现长期的盐皮质激素缺乏^[29]。本研究中例 4 和例 5 均为 MC2R 复合杂合变异所致的 FGD 1 型,均有血 ACTH 升高、皮质醇降低、低血糖,例 4 出现暂时性血 TSH 升高,予以短期左甲状腺素片治疗后停药。例 5 血肾素活性升高,但电解质正常,未给予盐皮质激素治疗,随访过程中复查肾素活性恢复正常。例 4 就诊时身高、体重均明显落后,与文献报道的身材高大不符,考虑与患儿呼吸困难、反复低血糖、未早期确诊、未及时有效治疗有关。

FGD 2 型患儿身高正常,以皮肤黏膜色素沉着和低血糖为最常见的表现^[30-32],MRAP 严重变异的患儿可能出现部分盐皮质激素缺乏^[24]。本研究中例 1 生后因“黄疸”多次在当地医院住院,且住院期间发现低血糖,但未检测血 ACTH、皮质醇,造成诊断延迟。例 1 血肾素略高,醛固酮正常,血钠、血钾正常,提示患儿盐皮质激素不足处于代偿状态。例 1 处于小青春期,血 LH、FSH、睾酮均正常,提示患儿下丘脑-垂体-性腺轴功能正常,临床符合 FGD 的诊断。

NNT 在人体肾上腺、心脏、肾脏、甲状腺和脂肪组织中均有表达^[9],肾上腺外表现有生长发育延迟、甲状腺功能降低、肥厚型心肌病、性腺发育异常、男性性早熟等^[33]。NNT 基因变异的患者体内活性氧累积,导致肾上腺类固醇合成酶的缺乏,损害细胞内胆固醇的运输,减少皮质醇和醛固酮的生成^[14],出现相应的临床表现,如皮肤色素沉着、低血糖及抽搐、呕吐。本研究中

例 2 和例 3 均有皮肤黏膜色素沉着、低血糖、抽搐、低钠血症,符合 FGD 的临床表现。例 3 死于多脏器衰竭,例 2 语言发育落后,尚未发现有其他肾上腺外表现,需继续密切随访评估。

实验室检查方面,FGD 的共同特点为血 ACTH 升高,皮质醇降低,并且根据基因变异的轻重不同,3 种 FGD 均可合并不同程度的盐皮质激素缺乏,而 FGD 1 型和 4 型可能出现甲状腺功能异常,因 NNT 在多处组织表达,因此 FGD 4 型可有肾上腺外表现。例 1 和例 4 处于小青春期,血浆睾酮升高,余 3 例患儿睾酮正常。结合血 17 羟孕酮正常,例 1 和例 4 可排除 21 羟化酶缺乏症、11 β 羟化酶缺乏症和 3 β 羟类固醇脱氢酶缺乏症,最终需通过基因检测与其他引起原发性肾上腺皮质功能减退症的疾病相鉴别。

FGD 患儿诊断后需终生补充糖皮质激素^[34],生长发育期患儿首选对生长板影响小的短效糖皮质激素(醋酸氢化可的松片),MC2R 和 MRAP 变异导致患者 ACTH 受体及其下游调控异常,ACTH 无法发挥正常效应,导致血 ACTH 升高,补充糖皮质激素后 ACTH 难以下降至正常,因此不宜将 ACTH 数值作为调整糖皮质激素用量的指标。本研究例 1 和例 4 在随访过程中 ACTH 较前有所下降,仍明显高于正常值,而体格发育、智力发育正常,皮肤色素沉着减轻,未反复出现低血糖。例 2 和例 4 随访过程中因感染分别诱发 2 次肾上腺危象,表现为低血糖、低血钠,提示需注意应激情况下及时增加糖皮质激素用量,预防肾上腺危象^[35]。

4 总结

FGD 为罕见病,本研究中 5 例患儿为 3 种基因缺陷所致,均以皮肤色素沉着为主要表现,病程中均出现过低血糖,3 例患儿新生儿期因呼吸困难住院治疗,其中两例 FGD 4 型患儿以抽搐为主诉就诊。对于呼吸困难、皮肤黏膜色素沉着伴低血糖的患儿,如血浆 ACTH 升高,皮质醇降低,需警惕家族性糖皮质激素缺乏症的可能性,单纯根据临床表现及实验室检查尚无法分型,需进行基因检测协助判断,及早诊治,防治肾上腺危象,以保证患儿生长发育及生活质量。

【参考文献】

- [1] Clark AJ, Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes [J]. *Endocr Rev*, 1998,19(6):828-843.
- [2] Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, et al. Familial glucocorticoid deficiency: New genes and mechanisms [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013,371(1-2):195-200.
- [3] Maharaj A, Maudhoo A, Chan LF, et al. Isolated glucocorticoid deficiency: Genetic causes and animal models [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019,189(5):73-80.
- [4] Shepard TH, Landing BH, Mason DG. Familial Addison's disease; case

- reports of two sisters with corticoid deficiency unassociated with hypoadosteronism[J]. *AMA J Dis Child*, 1959,97(2):154-162.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015,17(5):405-424.
- [6] Elias LL, Huebner A, Metherell LA, et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53(4):423-430.
- [7] Chung TT, Chan LF, Metherell LA, et al. Phenotypic characteristics of familial glucocorticoid deficiency (FGD) type 1 and 2[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010,72(5):589-594.
- [8] Dias RP, Chan LF, Metherell LA, et al. Isolated Addison's disease is unlikely to be caused by mutations in MC2R, MRAP or STAR, three genes responsible for familial glucocorticoid deficiency[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010,162(2):357-359.
- [9] Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, et al. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency[J]. *Nat Genet*, 2012,44(7):740-742.
- [10] Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2[J]. *Nat Genet*, 2005,37(2):166-170.
- [11] Malik S, Dolan TM, Mahen ZJ, et al. Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) Responses Require Actions of the Melanocortin-2 Receptor Accessory Protein on the Extracellular Surface of the Plasma Membrane[J]. *J Biol Chem*, 2015,290(46):27972-27985.
- [12] Fluck CE, Martens JW, Conte FA, et al. Clinical, genetic, and functional characterization of adrenocorticotropin receptor mutations using a novel receptor assay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9):4318-4323.
- [13] Jazayeri O, Liu X, van Diemen CC, et al. A novel homozygous insertion and review of published mutations in the NNT gene causing familial glucocorticoid deficiency (FGD) [J]. *Eur J Med Genet*, 2015,58(12):642-649.
- [14] Bondoni AF, Coeli-Lacchini FB, Gebenlian JL, et al. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase is essential for adrenal steroidogenesis: clinical and in vitro lessons[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(6):1464-1474.
- [15] Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, et al. Familial glucocorticoid deficiency: new genes and mechanisms[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013,371(1-2):195-200.
- [16] Weinberg-Shukron A, Abu-Libdeh A, Zhadeh F, et al. Combined mineralocorticoid and glucocorticoid deficiency is caused by a novel founder nicotinamide nucleotide transhydrogenase mutation that alters mitochondrial morphology and increases oxidative stress[J]. *J Med Genet*, 2015,52(9):636-641.
- [17] Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Samara-Boustani D, et al. NNT mutations: a cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extra-adrenal defects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016,175(1):73-84.
- [18] Hershkovitz E, Arafat M, Loewenthal N, et al. Combined adrenal failure and testicular adrenal rest tumor in a patient with nicotinamide nucleotide transhydrogenase deficiency[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015,28(9-10):1187-1190.
- [19] Novoselova TV, King PJ, Guasti L, et al. ACTH signalling and adrenal development: lessons from mouse models[J]. *Endocr Connect*, 2019,8(7):R122-R130.
- [20] Gabbitas B, Pash JM, Delany AM, et al. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(15):9033-9038.
- [21] Weber A, Toppari J, Harvey RD, et al. Adrenocorticotropin receptor gene mutations in familial glucocorticoid deficiency: relationships with clinical features in four families[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995,80(1):65-71.
- [22] Naville D, Barjhoux L, Jaillard C, et al. Demonstration by transfection studies that mutations in the adrenocorticotropin receptor gene are one cause of the hereditary syndrome of glucocorticoid deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996,81(4):1442-1448.
- [23] Selva KA, LaFranchi SH, Boston B. A novel presentation of familial glucocorticoid deficiency (FGD) and current literature review[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004,17(1):85-92.
- [24] Lin L, Hindmarsh PC, Metherell LA, et al. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007,66(2):205-210.
- [25] Artigas RA, Gonzalez A, Riquelme E, et al. A novel adrenocorticotropin receptor mutation alters its structure and function, causing familial glucocorticoid deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(8):3097-3105.
- [26] Liu S, Zeng T, Luo C, et al. A rare homozygous variant of MC2R gene identified in a Chinese family with familial glucocorticoid deficiency type 1: A case report[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1113234.
- [27] Camtosun E, Dundar I, Akinci A, et al. Pediatric primary adrenal insufficiency: a 21-year single center experience[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021,13(1):88-99.
- [28] Abuduxikuer K, Li ZD, Xie XB, et al. Novel melanocortin 2 receptor variant in a Chinese infant with familial glucocorticoid deficiency type 1, case report and review of literature[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:359.
- [29] Chan LF, Metherell LA, Krude H, et al. Homozygous nonsense and frameshift mutations of the ACTH receptor in children with familial glucocorticoid deficiency (FGD) are not associated with long-term mineralocorticoid deficiency[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009,71(2):171-175.
- [30] Duan Y, Xia Y, Gong Z, et al. A novel mutation in melanocortin receptor 2 and a reported mutation in melanocortin receptor 2 accessory protein: three Chinese cases with familial glucocorticoid deficiency[J]. *Mol Syndromol*, 2023,14(1):71-79.
- [31] Akin L, Kurtoglu S, Kendirici M, et al. Familial glucocorticoid deficiency type 2: a case report[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2010,2(3):122-125.
- [32] Habeb AM, Hughes CR, Al-Arabi R, et al. Familial glucocorticoid deficiency: a diagnostic challenge during acute illness[J]. *Eur J Pediatr*, 2013,172(10):1407-1410.
- [33] Krasovec T, Sikonja J, Zerjav TM, et al. Long-term follow-up of three family members with a novel NNT pathogenic variant causing primary adrenal insufficiency[J]. *Genes (Basel)*, 2022,13(5):717-728.