

· 短篇 ·

矮小并胰岛素抵抗1例及文献复习

刘 英 陈 琼 刘 芳 卫海燕*

郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科 (河南 郑州 450000)

【摘要】本文报道1例矮小并胰岛素抵抗患儿的病例资料, 结合特殊面容及基因检测, 诊断为SHORT综合征。SHORT综合征是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 临床上易漏诊、误诊。本文初步概括其特点, 并结合文献进行分析, 以提高临床医师对SHORT综合征的诊治。

【关键词】矮小症; 胰岛素抵抗; 糖尿病; SHORT综合征; PIK3R1基因

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】D

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.02.003

Short Stature Complicated with Insulin Resistance: A Case Report and Literature Review

LIU Ying, CHEN Qiong, LIU Fang, WEI Hai-yan*

Department of Endocrinology and Inborn Error of Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: This paper reports a case of short stature complicated with insulin resistance. Combined with special facial features and genetic detection, he was diagnosed as SHORT syndrome. SHORT syndrome is a rare autosomal dominant hereditary disease, which is easy to be missed and misdiagnosed clinically. This article preliminarily summarizes characteristics and analyzes the literatures of SHORT syndrome, which aims to improve the diagnosis and treatment of SHORT syndrome by clinicians.

Keywords: Short Stature; Insulin Resistance; Diabetes; SHORT Syndrome; PIK3R1 Gene

1975年Gorlin^[1]首次报道了一种罕见的常染色体显性遗传病, 并依据该疾病临床表现的英文首字母将其命名为SHORT综合征, 其典型的临床表现为矮身材(Short stature)、关节过伸和/或腹股沟疝(Hyperextensibility of joints or inguinal hernia)、眼球深陷(Ocular depression)、Rieger畸形(Rieger anomaly)及出牙延迟(Teething delay)。SHORT综合征主要由位于人类第5号染色体的PIK3R1基因突变引起^[2-4], 目前已报道50余例, 国内已报道7例^[5-10]。本文报道一例延迟诊治的矮小并胰岛素抵抗, 基因检测结果回示为PIK3R1基因突变所致。

1 病例介绍

患儿, 男, 14岁, 因“生长发育迟缓14年, 发现血糖升高9天”入院。患儿14年前(生后)出现生长发育迟缓, 出生时身高49cm, 体重2.5kg, 现14岁7月, 身高149.3cm, 体重36.5kg(生长曲线见图1)。自幼进食量欠佳, 约为同龄儿1/3-1/2, 伴出牙延迟、牙列不齐, 2岁出牙, 7岁换牙, 平素无头痛、头晕, 无腹痛、腹泻, 无多饮、多尿等不适, 无视觉、听觉障碍。9年前至当地医院行生长激素激发试验, 诊断“特发性矮小症”予生长激素(2.0u, qd)治疗2月, 身高增长约2.3cm, 因出现皮下结节停用, 后间断予口服中药治疗, 效差。7年前因“自幼身材矮小”至外省某医院就诊, 再次行生长激素激发试验, 按“特发性矮小症”予注射生长激素治疗9月, 身高增长约5.1cm, 因监测空腹胰岛素升高停用。因合并特殊面容, 曾被疑诊Silver-Russell综合征, 行Silver-Russell基因检测及矮小症NGS panel检测, 结果提示为阴性, 建议定期观察随访。2年前再次因“生长发育迟缓”至当地医院住院诊治, 诊断“生长发育迟缓查因、胰岛素抵抗”予口服二甲双胍治疗, 出院后未规律诊治, 未监测胰岛素及血糖情况, 仅自行监测生长速率(近2年半身高增长约19cm)。9天前再次至当地医院就诊, 查空腹血糖及空腹胰岛素升高, 遂来诊。既往史: 13年前(1岁时)行腹股沟疝修补术。无传染病接触史, 无过敏史、输血史, 正常行预防接种。个人史: 患者系第1

胎第1产, 孕40周剖宫产, 出生体重2.5kg(-2SD), 身长49cm, 出生时无抢救史及窒息史。生后母乳喂养, 6月添加辅食, 1岁断奶, 现普通饮食, 智力、运动、语言发育与同龄儿相仿。家族史: 父母非近亲婚配, 父亲身高170cm, 体重84kg, 母亲身高149cm, 体重45kg, PTH:166+5cm。母孕期健康。有1弟弟, 8岁, 体健。无糖尿病家族史。入院体格检查: 身高149.3cm(<-2SD), 体重36.5kg(<-2SD), BMI16.37kg/m²(10th), 身材矮小, 消瘦体型, 头发稀疏卷曲, 面部脂肪少, 三角脸, 眼凹陷, 鼻翼薄伴鼻小柱, 人中短, 大耳, 唇薄, 嘴角下垂, 牙列不齐, 下颌尖且突出, 颈部及腋窝可见黑棘皮症, 全身皮下脂肪少, 腹部皮下脂肪约0.6cm, 心肺腹及神经查体未见异常。双肘关节轻度外翻, 双手第五指短, 双足第一二趾间距宽。双侧乳房Tanner I期, 外生殖器呈男性外观, Tanner III期, 阴茎约5cm*2cm, 双侧睾丸位于阴囊内, 约6~8mL。

实验室检查: 矮小症NGS panel检测、Silver-Russell基因检测: 阴性。医学外显子组测序基因检测结果: 阴性。染色体核型分析: 46, XY; 葡萄糖: 14.7mmol/L(3.9~6.1mmol/L); 空腹胰岛素: 411μU/mL(2.5~7.1μU/mL)。入院后: 血气分析、血氨、血乳酸、血常规、粪常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、血脂、免疫功能、肾早损、无机元素、甲胎蛋白、癌胚抗原、促肾上腺皮质激素、皮质醇、甲状腺功能及相关抗体、泌尿遗传代谢筛查、心电图、肝脾肾肾上腺彩超、胸片、双下肢诸骨均未见异常。尿常规示尿葡萄糖4+>=56mmol/L; HbA1c8.58%(4.8-6.5%); 白蛋白46.7g/L, 果糖胺(糖化白蛋白)392.77umol/l, GA比值19.58%(10.8~17.1%); 谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD)、胰岛素自身抗体(IAA)均阴性; 胰岛素样生长因子(IGF-1): 442.346ng/mL(226~903ng/mL); OGTT试验示胰岛素抵抗(图3)。左手腕骨片提示骨龄为15岁1月, 左手掌指骨均显示短粗, 第五掌骨短粗明显。听力检测正常。眼科检查: 双侧视力、眼压正常, 眼底未见异常。口腔科检查: 牙列不齐, 乳牙滞留, 错合畸形。该患儿影像资料见图4。基因检测: 获得家属及患儿知情同意后, 抽取

【第一作者】刘 英, 女, 住院医师, 主要研究方向: 矮小症、糖尿病、甲状腺疾病、肾上腺疾病等的诊治。E-mail: 1519990364@qq.com

【通讯作者】卫海燕, 女, 主任医师, 主要研究方向: 小儿内分泌遗传代谢性疾病的诊断、治疗。E-mail: haiyanwei2009@163.com

receptor, GHR)、胰岛素样生长因子1受体(Insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)及免疫相关的信号通路传导,从而调节胰岛素信号传导、细胞生长和增殖、脂肪分化等。PIK3R1基因突变导致调节亚基p85 α 功能缺失,不能与催化亚基p110结合,致使PI3K-AKT-mTOR信号转导通路受损,这一机制可以解释SHORT综合征中IUGR、身材矮小、脂肪营养不良、胰岛素抵抗及糖尿病等临床表现。PIK3R1蛋白的Src-Homology(SH2)结构域在PI3K的调节活性中起重要作用^[15]。根据人类基因突变数据库(HGMD)数据,已发现12个可引起SHORT综合征的PIK3R1基因突变,目前已报道的致病变异多聚集在PIK3R1的SH2结构域,其中c.1945C>T突变为SHORT综合征的热点突变,常有典型的临床特征^[16]。本例患儿基因检测回示PIK3R1基因存在c.1945C>T这一热点突变,具有胰岛素抵抗、糖尿病及脂肪营养不良表现,但未有Reiger异常的表现,需进一步随访。

研究表明PIK3R1基因突变除引起SHORT综合征外,还可引起2型PI3K δ 过度活化综合征(activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2, APDS2)^[17],该病为一种罕见的原发性免疫缺陷疾病。Bravo^[18]一篇报道显示单一PIK3R1基因突变的患儿同时出现了APDS2和SHORT综合征,因此在诊断为SHORT综合征时需要进一步判断是否存在APDS2。APDS2的临床特点主要为反复呼吸道感染,淋巴组织增生等,免疫功能提示IgM升高,本患儿无反复感染史,免疫功能亦未见异常,因此可排除APDS2。SHORT综合征虽具有特殊面容,但仍需与其他特殊面容相关的综合征进行鉴别,如Silver-Russell综合征(Silver Russell Syndrome, SRS)^[19]是一种罕见的遗传异质性疾病,主要由7号染色体母源性单亲二倍体[UPD7(mat)]和11p15区域母源性或父源性印记基因IGF2和H19表达缺陷所致,临床表现为IUGR、小于胎龄儿、生长发育迟缓、喂养困难、身体不对称以及特殊面容。本例患儿有IUGR及生长发育迟缓,存在特殊面容,就诊过程中曾考虑为该病可能,但该患儿肢体对称,SRS相关基因结果为阴性,基因回示后明确诊断为SHORT综合征。

SHORT综合征可累及多个系统,需要多学科综合管理,在治疗上需要根据个体临床症状及监测情况决定。在婴儿期,因有潜在的心脏畸形(尤其是肺动脉狭窄)及感音神经性听力损失需进行心脏、听力评估;鉴于Rieger异常和青光眼可能的风险,亦需进行眼科评估。在童年时期,应重点进行身高及发育里程碑(尤其是语言发育)的评估。此外因胰岛素及糖尿病的发生,建议每年监测HbA1c、空腹血糖、胰岛素水平,在上述指标正常时亦建议进一步行OGTT试验评估胰岛素抵抗情况^[4]。SHORT综合征存在IUGR,童年时期多伴有不同程度的身材矮小,目前生长激素治疗在SHORT综合征中报道较少。生长激素治疗是增加终身身高的有效方法,然而生长激素会降低胰岛素敏感性,导致胰岛素抵抗风险增加并加重原有的胰岛素抵抗,加速糖尿病进展,因此对于SHORT综合征患者应谨慎评估生长激素治疗的益处和风险。Thauvin^[11]的研究显示SHORT综合征成人终身高在男性为153.7~167cm,女性为141~160cm。Verge^[20]报道一例应用生长激素治疗的SHORT综合征患儿,在其应用生长激素治疗期间,生长速率明显改善,但在应用25个月之后被诊断为糖尿病。本例患者存在IUGR,自幼身材矮小,间断应用生长激素治疗,治疗期间生长速率分别为2.3cm/2月、5.1cm/9月,但先后因出现“皮下结节”及胰岛素抵抗停用,因此生长激素在SHORT综合征患儿中的应用仍需进一步研究。SHORT综合征患儿因存在胰岛素抵抗,胰岛素治疗时用量均偏大[>1.5U/(kg.d)],且在较大剂量时血糖仍难以达标^[20]。Zhang^[8]报道2例有患有糖尿病的SHORT综合征,初期应用较大剂量胰岛素血糖未控制,调整为二甲双胍治疗后血糖明显改善,提示二甲双胍治疗有效。但其中1例监测胰岛素水平较前升高,这与另一项研究中二甲双胍加重SHORT综合征患儿的胰岛素抵抗相似^[21],其具体机制尚不明确。因此二甲双胍在SHORT综合征中的应用需进一步研究并进行长期随访。本例患者使用二甲双胍治疗后空腹及餐后血糖控制达标,但胰岛素水平尚需进一步监测。

SHORT综合征的预后与年龄、累及脏器及其功能、治疗效果有关。大多数情况下,SHORT综合征患儿预期寿命不受影响^[8]。但作为一种罕见的常染色体显性遗传疾病,下一代患病的概率为50%,因此,这些患者应常规进行遗传咨询。SHORT综合征临床罕见,容易漏诊、误诊,本文报道矮小并胰岛素抵抗1例,该患儿具有典型SHORT综合征的临床表现及特殊面容,长期就诊过程中均未考虑该疾病可能,提示临床医师应提高对SHORT综合征的认识及治疗,减少漏诊和误诊。

参考文献

- [1] Gorlin R J, Cervenka J, Moller K, et al. Malformation syndromes. A selected miscellany[J]. Birth Defects Original Article Series, 1975, 11(2): 39-50.
- [2] Dymont D A, Smith A C, Alcantara D, et al. Mutations in PIK3R1 Cause SHORT Syndrome[J]. The American Journal of Human Genetics, 2013, 93(1): 158-166.
- [3] Bárcena C, Quesada V, Sandre-Giovannoli A D, et al. Exome sequencing identifies a novel mutation in PIK3R1 as the cause of SHORT syndrome[J]. BMC Medical Genetics, 2014, 15: 51-51.
- [4] Avila M, Dymont D, Sagen J, et al. Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: toward recommendation for molecular testing and management[J]. Clinical Genetics, 2016, 89.
- [5] 曹冰燕, 吴迪, 巩纯秀. PIK3R1基因变异引起SHORT综合征一例[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(3): 228-229.
- [6] 臧丽, 王娟, 吕朝晖, 等. SHORT综合征一例并文献复习[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(12): 1166-1169.
- [7] 周巧利, 顾威. PIK3R1基因突变致SHORT综合征1例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(11): 870-872. [5].
- [8] Zhang Y, Ji B, Li J, et al. SHORT syndrome in two Chinese girls: A case report and review of the literature[J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2020, 8(9).
- [9] Lee C L, Chuang C, Chiu H C, et al. The first SHORT syndrome in a Taiwanese boy: A case report and review of the literature[J]. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 2021, 27.
- [10] Sun L, Zhang Q, Li Q, et al. A novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome in a Chinese female with diffuse thyroid disease: a case report and review of literature[J]. BMC medical genetics, 2020, 21(1): 215.
- [11] Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L, et al. PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipodystrophy[J]. Am J Hum Genet. 2013, 93(1): 141-149.
- [12] Mubeen S, Gibson C, Mubeen R, et al. SHORT Syndrome: Systematic Appraisal of the Medical and Dental Phenotype[J]. The Cleft Palate-Craniofacial Journal, 2021.
- [13] Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, et al. Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review[J]. Endocrine Journal, 2021, 68(1): 111-117.
- [14] Schroeder C, Riess A, Bonin M, et al. PIK3R1 mutations in SHORT syndrome: PIK3R1 mutations in SHORT syndrome[J]. Clinical Genetics, 2014, 86(3): 292-294.
- [15] Hofmann B T, Jücker M. Activation of PI3K/Akt signaling by n-terminal SH2 domain mutants of the p85 α regulatory subunit of PI3K is enhanced by deletion of its c-terminal SH2 domain[J]. Cellular Signalling, 2012, 24(10): 1950-1954.
- [16] Chudasama K K, Winnay J, Johansson S, et al. SHORT Syndrome with Partial Lipodystrophy Due to Impaired Phosphatidylinositol 3 Kinase Signaling[J]. The American Journal of Human Genetics, 2013, 93(1): 150-157.
- [17] Lucas C L, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3K δ and primary immunodeficiencies[J]. Nature Reviews Immunology, 2016, 16(11): 702-714.
- [18] Bravo García-Morato M, García-Miñaur S, Molina Garicano J, et al. Mutations in PIK3R1 can lead to APDS2, SHORT syndrome or a combination of the two[J]. Clinical Immunology, 2017, 179: 77-80.
- [19] Wakeling E L, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(2): 105-124.
- [20] Verge C, Donaghue K, Williams P, et al. Insulin-resistant diabetes during growth hormone therapy in a child with SHORT syndrome[J]. Acta Paediatrica, 1994, 83(7): 786-788.
- [21] Lewandowski K C, D browska K, Brzozowska M, et al. Metformin paradoxically worsens insulin resistance in SHORT syndrome[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2019, 11(1): 81.

(收稿日期: 2022-08-17)

(校对编辑: 姚丽娜)