



LHCGR基因突变所致家族性男性性早熟家系分析

杨海花, 陈永兴, 卫海燕

引用本文:

杨海花, 陈永兴, 卫海燕. LHCGR基因突变所致家族性男性性早熟家系分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 102-105.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190727>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[Myc/his-TDP-43融合蛋白对tau外显子10可变剪接的影响](#)

Effect of myc/his-TDP-43 fusion protein on alternative splicing of tau exon 10

中国临床医学. 2018, 25(4): 568-572 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180215>

[基于单中心的胃混合性腺神经内分泌癌临床病理特征及预后分析](#)

Clinical characteristics and prognostic analysis of patients with gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma based on single clinical center

中国临床医学. 2018, 25(4): 526-531 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180399>

[甲状腺功能正常2型糖尿病患者促甲状腺激素与血清同型半胱氨酸的相关性](#)

Correlation between thyroid stimulating hormone and hyperhomocysteinemia in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients

中国临床医学. 2018, 25(3): 353-358 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180183>

[获得性凝血因子V缺乏症的临床诊治](#)

Clinical analysis of acquired coagulation factor V deficiency

中国临床医学. 2017, 24(2): 260-264 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170237>

[C反应蛋白基因rs2808630、吸烟与非小细胞肺癌易感性的相关性](#)

C-reactive protein rs2808630 T>C in smokers increases non-small cell lung cancer susceptibility

中国临床医学. 2016, 23(4): 415-421 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20151059>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190727

LHCGR 基因突变所致家族性男性性早熟家系分析

杨海花, 陈永兴, 卫海燕*

郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室, 郑州 450000

[摘要] **目的:** 探讨 1 例家族性男性性早熟(familial male-limited precocious puberty, FMPP)患儿的临床特征, 并对黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素受体(luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, LHCGR)基因进行突变分析。**方法:** 收集 1 例 2 岁 5 个月 FMPP 患儿的临床资料, 包括性征、实验室相关检查结果等, 并对患儿及其父母外周血白细胞 LHCGR 基因的 11 个外显子编码区进行测序。**结果:** 患儿身高 98 cm, 双侧睾丸 3.5 mL, 阴茎长 7 cm、横径 2 cm, 阴毛 PH2 期; 血睾酮 3.09 ng/mL, 促黄体生成素基础值 < 0.1 mU/mL, 卵泡刺激素基础值 0.2 mU/mL, 促性腺激素释放激素激发试验中促黄体生成素峰值 0.88 mU/mL, 卵泡刺激素峰值 1.35 mU/mL, 符合外周性性早熟表现。进一步行 PCR 扩增片段测序显示, LHCGR 基因第 11 外显子 1723A>C 突变, 导致 575 位氨基酸残基由异亮氨酸变为亮氨酸。患儿母亲检测到相同的基因突变位点, 但未出现青春期发育异常。**结论:** FMPP 是外周性性早熟罕见病因, 本病例有典型的临床表现, 检测发现 LHCGR 基因杂合突变 c.1723A>C(p. Ile575Leu), 母子具有相同基因型但表型不同, 可能与女性雌激素的产生和卵泡发育需要 LH 和 FSH 的共同参与及青春期前女性性腺上不表达或低表达 LHCGR 有关。

[关键词] 家族性男性性早熟; LHCGR 基因; 点突变

[中图分类号] R 585 **[文献标志码]** A

Analysis of a family affected with familial male-limited precocious puberty due to a mutation in LHCGR gene

YANG Hai-hua, CHEN Yong-xing, WEI Hai-yan*

Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Provincial Key Laboratory of Children's Genetics and Metabolic Diseases, Zhengzhou 450000, Henan, China

[Abstract] **Objective:** To report the clinical characteristics of a familial male-limited precocious puberty (FMPP) child, and to analyze the mutation in luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR) gene. **Methods:** The clinical data including sexuality and related laboratory examination results of a child aged 2 years and 5 months were collected. DNA was extracted from blood samples of the proband and his parents. The 11th exons of LHCGR gene were sequenced using a Genetic Analyzer. **Results:** The height of the child was 98 cm. Testicular volume was 3.5 mL bilaterally, penile size was 7 cm × 2 cm, Tanner stage was PH2, basal testosterone level was 3.09 ng/mL, basal LH < 0.1 mU/mL, basal follicle-stimulating hormone (FSH) was 0.2 mU/mL, gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test revealed that the peak of LH was 0.88 mU/mL and the peak of FSH was 1.35 mU/mL. Upon sequencing exon 11 of the LHCGR, a heterozygous point mutation of nucleotide 1723 from A to C was detected, which resulted in an amino acid transition from Ile to Leu at position 575. The same point mutation was detected in the patient's mother, but did not have any influence on her puberty development. **Conclusions:** A novel point mutation of the LHCGR gene has been identified in a family affected with FMPP. The c.1723A>C mutant LHCGR was confirmed to be constitutively active, which has led to maturation and proliferation of Leydig cells. The mother had the same genotype but different phenotypes, which may be due to that the hormone estrogen and the follicular development need both LH and FSH to participate, and before puberty, female gonads do not express or low express LHCGR.

[Key Words] familial male-limited precocious puberty; luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene; point mutation

家族性男性性早熟(familial male-limited precocious puberty, FMPP)又称家族性高睾酮血

症,为常染色体显性遗传,仅男性发病。FMPP 系因黄体生成素/人绒毛膜促性腺激素受体

[收稿日期] 2019-05-13

[接受日期] 2019-10-08

[作者简介] 杨海花, 硕士, 主治医师. E-mail: yhhua415@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0371-85515838, E-mail: haiyanwei2009@163.com

(luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, LHCGR)基因突变引起 LHCGR 结构性激活,是外周性早熟^[1]的一种罕见病因,不依赖于下丘脑-垂体-性腺轴激活。FMPP 男孩性激素水平升高、第二性征发育、精子生成,临床表现为体格快速生长、性发育和骨骼成熟,在 0~4 岁进展快速。常伴有攻击性行为;阴茎增长明显,而睾丸容积与性发育水平不相称。2016 年 4 月郑州儿童医院内分泌遗传代谢科病房收治 1 例 2 岁 5 个月 FMPP 患儿,经基因检测证实为 LHCGR 基因杂合突变 c. 1723A>C (NM_000 233.3)导致第 575 位氨基酸残基由异亮氨酸变为亮氨酸。现将该病例报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患儿男性,2 岁 5 个月,以“发现阴茎增粗增大 1 年 11 个月”为主诉于 2016 年 4 月入院。患儿出生时阴茎大小正常;半岁后即发现患儿阴茎比同龄儿大,未在意;近半年阴茎增大明显,且每日勃起数次,伴生长加速,有攻击性行为。患儿尿尿粪常规均正常;肝肾功、心肌酶、电解质正常;甲胎蛋白、糖类抗原(CA)-125、癌胚抗原正常。父亲及其他家族成员无类似病史。

1.2 基因检测 在其父母签署基因检测知情同意的情况下,采集患儿及父母的外周静脉血各 2 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,对患儿及其父母外周血白细胞 LHCGR 基因的第 11 个外显子编码区直接测序,进行致病突变分析。

1.3 基因致病性分析 应用在线软件 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) 和 MutationTaster (<http://mutationtaster.org/MutationTaster/index.html>) 预测 LHCGR 基因变异的致病性,根据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南^[2]进行评级。

1.4 治疗方法 在患儿家长签署知情同意后,予以雄激素受体拮抗剂螺内酯(20 mg/次,2 次/d)联合芳香化酶抑制剂来曲唑(1.25 mg/次,1 次/d)口服,出现中枢性性早熟时加用促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)治疗。

2 结果

2.1 患儿性征及血生化检查结果 患儿身高 98 cm(同年龄同性别儿童的第 75~90 百分位),体质量 15 kg,双侧睾丸 3.5 mL,阴茎长 7 cm、横径 2

cm,阴毛 PH2 期。结果(表 1)显示:患儿人绒毛膜促性腺激素正常,17 α -羟孕酮、雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮均正常,血清睾酮升高明显,而促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验中 LH 峰值、卵泡刺激素(FSH)峰值均不高。患儿骨龄相当于 4 岁,睾丸彩超、肾上腺 CT、垂体 MRI 检查均未发现异常(图 1)。

表 1 患儿实验室检查结果

项目	检测值	参考值
黄体生成素 α_B /(mU·mL ⁻¹)		
基础值	<0.1	-
GnRH 激发峰值	0.88	-
卵泡刺激素 α_B /(mU·mL ⁻¹)		
基础值	0.2	-
GnRH 激发峰值	1.35	-
睾酮 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	3.09	<0.025
雌二醇 ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	<5	<5
雄烯二酮 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	0.18	0.5~4.8
硫酸脱氢表雄酮 ρ_B /(μ g·dL ⁻¹)	10.90	0.47~19.4
孕酮 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	<0.03	0.2~1.4
17 α -羟孕酮 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	0.719	0~40
人绒毛膜促性腺激素 α_B /(mU·mL ⁻¹)	<0.1	0~5
促甲状腺激素 α_B /(mU·L ⁻¹)	2.790	0.7~5.97
总三碘甲腺原氨酸 c_B /(nmol·L ⁻¹)	2.71	1.42~3.8
总甲状腺素 c_B /(nmol·L ⁻¹)	109.0	76.6~189
促肾上腺皮质激素 ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	16.91	6~40
皮质醇 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	69.469	72.6~322.8
胰岛素样生长因子-1 ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	295.926	45~850

GnRH:促性腺激素释放激素

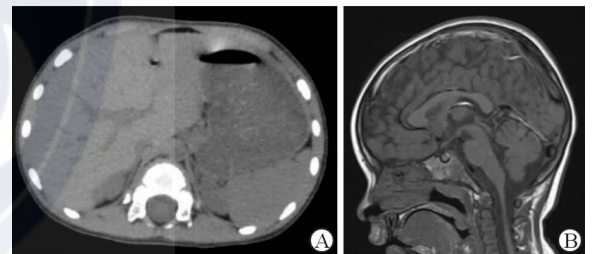


图 1 患儿肾上腺 CT 及垂体 MRI 检查

A:肾上腺 CT 检查示,双侧肾上腺形态、大小可,未见异常回声;B:垂体 MRI 示,垂体高 5.1 mm,未见异常信号

2.2 基因分析 患儿及母亲 LHCGR 基因第 11 外显子 1723A>C 突变(图 2),患儿母亲未出现青春发育异常。该突变导致第 575 位氨基酸残基由异亮氨酸变为亮氨酸。LHCGR 蛋白 p. I575L 突变,经 Mutation Taster 软件预测为致病性突变,准确性 0.999;经 PolyPhen-2 软件预测亦为致病性突变,准

确性 0.986(灵敏度 0.54、特异性 0.94)。ACMG 评级为:强(PS1)+中等(PM1+PM2)+支持证据(PP3+PP4),最终评为致病性的。

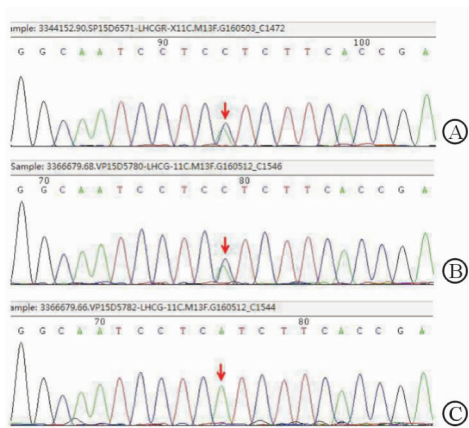


图2 LHCGR 基因测序结果

A:受检者 LHCGR 基因 c.1723A>C 杂合突变; B:受检者之母 LHCGR 基因 c.1723A>C 杂合突变; C:受检者之父 LHCGR 基因 c.1723 位点未见异常

2.3 预后 截至 2019 年 4 月共随访 3 年,患儿身高增加 30 cm,骨龄增加 3 岁,阴茎未再继续增大,睾丸容积增加至 6 mL,阴茎勃起次数减少,攻击性行为减少,未出现乳房发育及痤疮,血压、电解质无异常。

3 讨论

3.1 FMPP 及基因特点 FMPP 是外周性早熟罕见的病因,属常染色体显性遗传,仅男性发病。正常情况下,LH 与睾丸 Leydig 细胞上的 LH 受体结合,激活腺苷酸环化酶,促使睾酮的合成增加。FMPP 患儿 LH 受体不需与 LH 结合,而呈持续性激活,导致细胞内非 LH 依赖性的 cAMP 增加,Leydig 细胞持续分泌睾酮。

人类的 LH 受体蛋白属于 G 蛋白偶联受体家族成员,共由 674 个氨基酸残基组成蛋白分子骨架,分为细胞外 N 端结构域、7 个跨膜螺旋区和细胞内 C 端结构域。LH 受体可同时与 LH、HCG 结合,因此也被称为 LH/CG 受体,编码基因为 LHCGR。LHCGR 基因位于 2p21,约 80 kb,包括 10 个内含子和 11 个外显子。目前国内外所报道的基因突变均位于第 11 外显子,其 1 624~1 741 是热点突变区。该热点突变区常位于 LHCGR 第 6 跨膜螺旋,编码第 571~581 位氨基酸。研究发现,LHCGR 基因的突变可以是激活性的(引起男性 FMPP),也可以是失活性的(引起男性性分化障碍或女性无排卵)。目前国内外报道的 LHCGR 激活性基因突变

共有 19 种,其中最常见的是第 6 跨膜区第 578 位的天冬氨酸被甘氨酸代替(D578G)。此突变在美国 FMPP 患者中约占 90%^[3]。

LHCGR 基因第 11 外显子 1723A>C 突变由 Laue^[4] 在 1996 年首次在 1 例非裔美国 FMPP 患儿中发现。该研究证实,在无激动剂存在的情况下,腺苷酸环化酶的合成显著增加,提示睾丸 Leydig 细胞的自发活性来源于 LH 受体的自发性持续性激活,证实该突变为引起该病的致病性突变,但这种突变在国内未见报道。国内茅江峰等^[5] 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。陈瑞敏等^[6] 报道 1 例 Ala568Val 杂合突变;王敏^[7] 报道 1 例 Asp578His 杂合突变所致的 FMPP。

3.2 本病例患儿性征及基因特点 本患儿 2 岁 5 个月,有典型的 FMPP 临床表现,阴茎增粗增大,长 7 cm,横径 2 cm,且出现阴毛,血清睾酮升高明显,骨龄超前,而促性腺激素释放激素激发试验中 LH 峰值、FSH 峰值均不高,不支持中枢性性早熟;结合孕酮、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,不支持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;全身皮肤未见咖啡斑,不支持 McCune-Albright 综合征,最后通过基因分析,确定为 LHCGR 基因第 11 外显子 1723A>C 突变,导致第 575 位氨基酸残基由异亮氨酸变为亮氨酸,诊断为 FMPP。1983 年, Rosenthal 等^[8] 率先描述了 FMPP 的临床特征:性早熟、高睾酮、低 LH 水平,其性激素升高不依赖于下丘脑-垂体-性腺轴激活,临床表现为外周性性早熟。

3.3 FMPP 治疗 FMPP 患儿由于骨龄超前,导致终身身高矮小^[9],且治疗困难。Alemida 等^[10] 随访了 10 例达到终身高的 FMPP 患儿,其中 5 例应用醋酸环丙孕酮、5 例应用酮康唑,认为长期使用醋酸环丙孕酮与酮康唑治疗效果类似,无严重的不良反应,然而,这 2 种药物对身高的作用有限。Soriano-Guillén 等^[11] 随访了 5 例应用酮康唑的患儿,其睾酮水平下降,终身高与靶身高一致,且显著高于治疗前预测的身高。有研究^[12] 称螺内酯、睾内酯联合 GnRHa 可提高青春前期的生长速率和促性腺激素水平,但对终身高改善不明显。而近年来采用比卡鲁胺联合阿那曲唑治疗 FMPP 较多。比卡鲁胺作

为非甾体类的雄激素受体拮抗剂,可用来治疗前列腺癌^[13]。其可以与雄激素受体结合,促进雄激素受体降解。Yoshizama-Ogasawara^[14]等首次报道,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、延长青春期阶段,从而增加终身高。Kor^[15]报道1例联合使用比卡鲁胺、阿那曲唑和醋酸曲普瑞林治疗3年的患儿,其每年身高增加5 cm,骨龄增长2年后骨龄/生理年龄比值(BA/CA)降低1.73~1.42,且没有出现药物相关不良反应。比卡鲁胺和阿那曲唑治疗FMPP的国际多中心研究^[16]中,13例患儿治疗12个月,其中9例生长速率降低,但差异无统计学意义;BA/CA明显降低,从 2.1 ± 0.6 降至 1.0 ± 0.4 ;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%发生乳腺疼痛。

本患儿入院初用螺内酯治疗6个月后,家长自觉效果不明显,且患儿有尿频症状,要求停药观察;观察1年后,因身高增长快速,复测骨龄进展明显,在患儿家长签署知情同意后,应用来曲唑联合螺内酯治疗;7个月后出现中枢性性早熟,予以加用GnRHa治疗,骨龄进展缓慢。至2019年4月共随访3年,身高增加30 cm,骨龄增加3岁,阴茎未再继续增大,睾丸容积增加至6 mL,阴茎勃起次数减少,攻击性行为改善,睾酮水平下降,未出现乳房发育及痤疮,血压、电解质均正常,继续进行随访。

3.4 患儿母亲基因特点及表现 该患儿母亲具有同样的基因突变,但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LH和FSH参与,单独激活LH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性腺上不表达或低表达LHCGR有关。

综上所述,本研究通过基因分析发现LHCGR基因第11外显子1723A>C突变(p. Ile575Leu)的非LH依赖的FMPP。患儿母亲虽然存在相同的杂合突变,但并无异常临床表现。本研究结果提示,对于男性外周性性早熟患者,要考虑到FMPP可能。

参考文献

- [1] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:325-328.
- [2] 王秋菊,沈亦平,邬玲仟,等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学:生命科学, 2017, 47(6): 668-688.
- [3] LAUE L, CHAN W Y, HSUEH A J, et al. Genetic

heterogeneity of constitutively activating mutation of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty[J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(6): 1906-1910.

- [4] LAUE L, WU S M, KUDO M, et al. Heterogeneity of activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in male-limited precocious puberty[J]. *Biochem Mol Med*, 1996, 58(2): 192-198.
- [5] 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.
- [6] 陈瑞敏,张莹,杨晓红,等. 家族性男性性早熟一家系LHCGR基因突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(6): 631-634.
- [7] 王敏,李敏,刘悦笙,等. LHCGR基因突变(Asp578His)致家族性男性性早熟1例临床特点及基因分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(11): 1159-1164.
- [8] ROSENTHAL S M, GRUMBACH M M, KAPLAN S L. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57(3): 571-579.
- [9] EUGSTER E A. Peripheral precocious puberty: causes and current management[J]. *Horm Res*, 2009, 71(Suppl 1): 64-67.
- [10] ALMEIDA M Q, BRITO V N, LINS T S, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(1):93-98.
- [11] SORIANO-GUILLÉN L, LAHLOU N, CHAUVET G, et al. Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):147-151.
- [12] LAUE L, JONES J, BARNES K M, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone, testolactone, and deslorelin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(1):151-155.
- [13] FURR B J. The development of Casodex (bicalutamide): preclinical studies[J]. *Eur Urol*, 1996, 29(Suppl 2):83-95.
- [14] 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.
- [15] KOR Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring[J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(2):275-278.
- [16] REITER E O, 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.