

· 病例报告 ·

## 新生儿呕吐:一种新的甲状腺激素抵抗综合征表型

楚闪闪,王旭\*,周巧利,顾威

南京医科大学附属儿童医院内分泌科,江苏 南京 210008

**[摘要]** 目的:报道1例以生后频繁呕吐为表型的甲状腺激素抵抗综合征(resistance to thyroid hormone syndrome, RTH)的新生儿,探讨该疾病的诊断和治疗方法。方法:选取2019年9月于南京市儿童医院就诊的1例患儿,以呕吐为首发症状,检测患儿的甲状腺功能,收集患儿的临床资料,采集患儿及父母静脉血5 ml,对患者及其家人进行全外显子组基因检测,并进行后期随访。结果:患儿TR $\beta$ 基因第10外显子存在变异,变异为c.1303C>T(编码区第1303号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶),导致氨基酸改变p.H435Y(第435号氨基酸由组氨酸变异为酪氨酸),为错义突变。给予患儿盐酸普萘洛尔片,每次1.5 mg口服,每8 h 1次,治疗1个月后患儿TSH降至3.01  $\mu$ U/mL,停盐酸普萘洛尔,患儿1岁时随访提示患儿生长发育及各项生理指标处于正常水平。结论:新生儿呕吐可作为一种新的新生儿RTH表型,对于生后频繁呕吐的新生儿,需动态监测甲状腺功能,如存在甲状腺激素抵抗现象,对TR $\beta$ 基因进行全外显子测序可有助于诊断。

**[关键词]** 呕吐;甲状腺激素抵抗综合征;全外显子测序;TR $\beta$ 基因

**[中图分类号]** R722.11

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2022)10-1495-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20221024

甲状腺激素抵抗综合征(resistance to thyroid hormone syndrome, RTH)是甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)基因突变导致的罕见综合征。根据突变受体亚型不同,可分为TR $\alpha$ 基因突变致RTH和TR $\beta$ 基因突变致RTH。其中,RTH患者的临床表现存在高度异质性,可表现为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退或者二者症状同时出现。既往研究中,已有TR $\beta$ 基因新发突变所致RTH的报道,但是既往报道的患者/患儿的发病年龄偏大,本文对1例年龄为48 d,以频繁呕吐为首发表型,由TR $\beta$ 基因新发变异导致的RTH患儿的临床特征、实验室检查资料、随访结果以及基因检测结果进行总结报道,以指导临床。

### 1 病例资料

患儿,女,出生后即出现频繁呕吐,为奶液,食欲正常,大小便量正常。患儿系第2胎第2产,孕36周早产,出生体重2.95 kg,患儿父母及哥哥体健,无甲状腺疾病史。患儿出生后第7天血拓片筛查促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)为

12.03  $\mu$ U/mL,第23天召回复查TSH为12.57  $\mu$ U/mL。未予以特殊处理。

该患儿48 d时入院,体温36.8  $^{\circ}$ C,心率140次/min,呼吸25次/min,体重4.9 kg,身高55 cm,颈围20 cm,双眼球无突出,甲状腺未触及肿大。入院查甲状腺功能(罗氏公司,德国)提示:三碘甲状腺氨酸(TT3)4.89 nmol/L(正常范围:1.42~3.80 nmol/L);游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)17.70 pmol/L(3.69~8.46 pmol/L);甲状腺素(TT4)263.4 nmol/L(76.6~189.0 nmol/L);游离甲状腺素(FT4)72.3 pmol/L(12.3~22.8 pmol/L);TSH 5.79  $\mu$ U/mL(0.70~5.97  $\mu$ U/mL);抗甲状腺过氧化物酶抗体(Tpo-Ab)7.96 U/mL(0~13 U/mL);甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)<10 U/mL(0~38 U/mL);促甲状腺受体抗体(TR-Ab)0.30 U/L(<1.75 U/L);甲状腺超声提示:右叶横径9 mm,前后径8 mm;左叶横径10 mm,前后径9 mm;峡部前后径2.5 mm;甲状腺形态饱满,包膜完整,腺内回声均匀,甲状腺内未见明显异常血流显示;垂体核磁提示:垂体高度约为5.6 mm,前后叶信号未见明显异常(图1)。

患儿入院后完善血常规、血生化、细胞免疫等检查。实验室指标检测严格执行质量保证/质量控制(QA/QC),严格遵守实验室的标准化操作程序(SOPs),保证所得结果的重现性和稳定性。采集患

**[基金项目]** 南京市博士后科研资助计划

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:sepnine@njmu.edu.cn

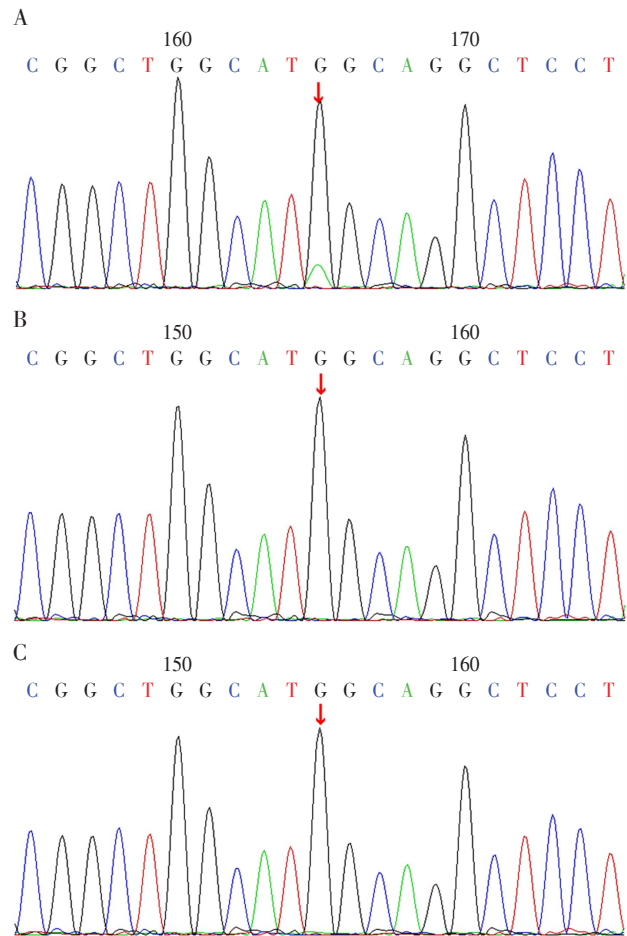


图1 甲状腺超声图像

儿及父母静脉血 5 mL, 委托北京迈基诺医学检验所对患者及其家人进行全外显子组基因检测, 进一步采用 Sanger 测序验证, 并同时检测父母相应变异位点, 分析变异来源。在 1000 genomes (千人基因组)、ESP6500 (NHLBI Exome Sequencing Project)、EXAC (The Exome Aggregation Consortium) 和 EXAC-EAS (EXAC 约 4 000 东亚人数据) 查询变异情况, 根据美国医学遗传学与基因组学会 (ACMG) 发布的变异解读指南进行致病性分析。

患儿入院后完善血常规、血生化、细胞免疫等实验室检查。结果提示: 患儿各项生理指标处于正常水平 (表 1)。基因测序结果显示: 患儿 TR $\beta$  基因第 10 外显子存在变异, 变异为 c.1303C > T (编码区第 1 303 号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶), 导致氨基酸改变 (p.H435Y, 第 435 号氨基酸由组氨酸变异为酪氨酸), 为错义突变。根据 ACMG 指南, 该变异初步判定为疑似致病性变异 (likely pathogenic)。经家系验证分析, 患儿父亲和患儿母亲该位点均无变异 (图 2)。此变异为自发突变 (PS2), 在正常人群数据库中为低频变异 (PM2); 生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen\_2、MutationTaster、GERP++、REVEL 分别预测为有害、有害、有害、有害、有害 (PP3), HGMD 数据库未有该位点的相关性报道。根据患儿临床表现及基因检测结果, 该患儿诊断为 RTH。

患儿住院 1 周, 呕吐症状好转后出院, 住院期间及出院后予以盐酸普萘洛尔片, 每次 1.5 mg 口服, 每 8 h 1 次。出院 1 个月后随访患儿, 偶有吐奶, 复查甲状腺功能提示: TT3 4.58 nmol/L; FT3 18.64 pmol/L; TT4 276.00 nmol/L; FT4 78.77 pmol/L; TSH 3.01  $\mu$ U/mL; Tpo-Ab 9.49 U/mL; Tg-Ab < 10.0 U/mL, 心率约 120 次/min, 停用盐酸普萘洛尔片。出院 11 个月后随访患儿, 患儿 1 岁, 无呕吐, 大便 1~2 次/d, 身高 75 cm, 体重 10 kg,



A: 患儿杂合变异 (c.1303C > T); B: 患儿父亲无变异; C: 患儿母亲无变异。

图2 TR $\beta$  基因 c.1303 位点 Sanger 测序图

可扶走, 会表达 2~3 字词, 双眼球无突出, 甲状腺未触及肿大, 复查甲状腺功能提示: FT3 8.15 pmol/L; FT4 36.79 pmol/L; TSH 4.29  $\mu$ U/mL; Tpo-Ab 0.00 U/mL; Tg-Ab 0.54 U/mL, 心率约 110 次/min。患儿治疗前后甲功变化见图 3。复查血常规、血生化、细胞免疫等生理指标, 结果提示: 患儿各项生理指标处于正常水平 (表 1)。

## 2 讨论

RTH 是由于 TR $\alpha$  基因或 TR $\beta$  基因突变导致的罕见综合征, 在 4 万~5 万人中有 1 例发生<sup>[1-2]</sup>。第 1 例 RTH 是由 Refetoff 等在 1967 年报道, 研究至今, 全世界大约有 1 000 个家庭出现了 3 000 例病例。RTH 的临床表现多样, 部分患者完全无症状, 有些患者可能表现出甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 升高的迹象, 如心动过速和多动症, 还有些患者表现出 TH 减少的症状, 如生长迟缓和学习障碍<sup>[3]</sup>。新生儿 RTH 报道很少, 尤其是合并频繁呕吐的 RTH 尚未见

表1 患儿实验室检查参数

指标	正常范围	初诊	1岁复诊	复诊较初诊变化
血常规				
白细胞计数( $\times 10^9$ 个/L)	4~10	10.9	8.2	降低
淋巴细胞百分比(%)	20~40	64.4	57.5	降低
中性粒细胞百分比(%)	50~70	24.4	29.2	增高
红细胞计数( $\times 10^{12}$ 个/L)	3.5~5.5	4.16	5.46	增高
血红蛋白浓度(g/L)	110~160	113	125	增高
血小板计数( $\times 10^9$ 个/L)	100~300	471	467	降低
血生化				
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	5~40	24	43	增高
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	5~40	38	34	降低
磷酸肌酸激酶(U/L)	50~400	64	258	增高
肌酸酶同功酶(U/L)	0~24	42	35	降低
总蛋白(g/L)	60~80	53.7	64.1	增高
白蛋白(g/L)	35~55	41.0	44.6	增高
球蛋白(g/L)	20~29	12.7	19.5	降低
葡萄糖(mmol/L)	3.8~6.2	4.91	4.41	降低
总胆红素( $\mu$ mol/L)	5.1~17.1	20.7	3.4	降低
直接胆红素( $\mu$ mol/L)	0~6	7.7	1.6	降低
间接胆红素( $\mu$ mol/L)	1.7~13.7	13.0	1.8	降低
尿素(mmol/L)	2.9~8.2	1.4	3.2	增高
肌酐(mmol/L)	30~104	17	18	增高
甘油三酯(mmol/L)	0.56~1.69	1.06	2.65	增高
总胆固醇(mmol/L)	2.33~5.69	2.62	2.95	增高
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.78~2.00	0.96	0.79	降低
淋巴细胞分析				
T淋巴细胞(%)	59~84	66.19	53.19	降低
T辅助/诱导淋巴细胞(%)	31~60	35.64	31.43	降低
T抑制/杀伤淋巴细胞(%)	13~38	30.06	18.44	降低
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> 细胞(%)	0~3	1.00	0.09	降低
NK细胞(%)	6~27	15.75	11.01	降低
B淋巴细胞(%)	7~22	16.81	29.79	增高
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值	0.9~3.6	1.2	1.7	增高

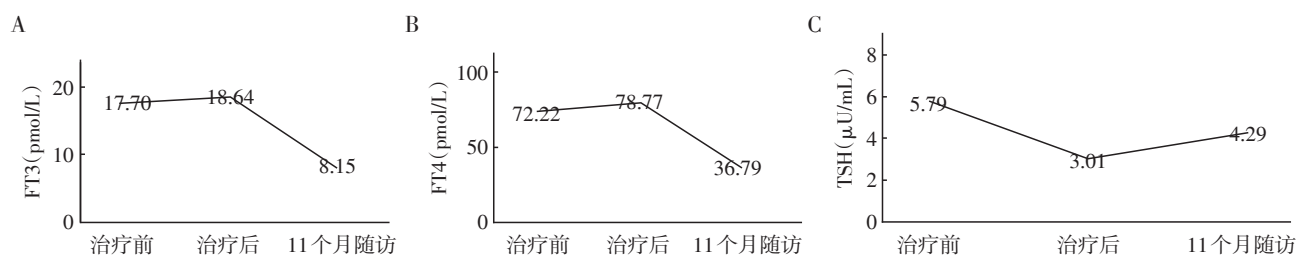


图3 患儿治疗前后甲状腺功能的改变

报道。在此,本文报告1例RTH合并呕吐的新生儿病例。

该新生儿出生后2次足跟血拓片筛查未通过(TSH > 10  $\mu$ U/mL),未予以特殊处理,生后有频繁

吐奶,来本院查甲状腺功能全套提示TT3、FT3、TT4、FT4增高,TSH未受抑制,处于正常高限,Tpo-Ab、Tg-Ab和TR-Ab阴性,甲状腺超声提示甲状腺发育正常,MRI提示垂体大小正常,其余各项指标处于正

常范围。全外显子组基因检测提示患儿TR $\beta$ 基因第10外显子错义变异,编码区第1303号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶,导致第435号氨基酸由组氨酸变异为酪氨酸。患儿父亲和母亲该位点均无变异,此变异为自发突变。

TH在体内通过与3个高度同源TR亚型(TR $\alpha$ 、TR $\beta$ 1和TR $\beta$ 2)结合发挥作用,而TR由2个人类TR $\alpha$ 基因(位于17q11.2)或TR $\beta$ 基因编码(位于3p24.2)。TR的组织分布不同,TR $\alpha$ 主要在骨骼肌表达;而垂体和下丘脑主要表达TR $\beta$ ,涉及此亚型突变的RTH通常表现为下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈缺陷,在TH增加时TSH未被抑制。国内曾报道患儿TR $\beta$ 基因第10外显子变异,并指出TR $\beta$ 基因绝大多数为点突变<sup>[4-5]</sup>,且集中以第9、10外显子变异报道为主。成人RTH患者的临床诊断表现中,甲状腺肿是最常见的,其次是高血压<sup>[6]</sup>,儿童RTH患者的临床表现具有一定的可变性,并没有新生儿在出生时或以后出现甲状腺肿<sup>[7]</sup>。本例报道是中国人人群中首次报道TR $\beta$ 基因c.1303突变的病例,该病例发病年龄小,为新生儿发病,且以呕吐为主要表现。因此,推测该例患儿呕吐可能是突变的TR $\beta$ 基因和正常TR $\alpha$ 基因引起患者甲状腺功能亢进的表现。

此外,既往一项欧洲的研究表明,6例新生儿RTH中有4例在当地由先天性疾病筛查中诊断出来,同时他们计算了当地(西班牙巴斯克地区)新生儿筛查项目检测到的RTH的发病率,每18750个活产新生儿中就有1例<sup>[8]</sup>。本文报道的这例新生儿出生后筛查TSH增高,也提示存在甲状腺疾病的可能。

目前还没有方法来治疗RTH患者甲状腺受体的缺陷,关于甲状腺药物治疗,研究主张只有存在明显症状的患者才应该接受甲状腺药物治疗,特别是在幼儿中,治疗需要仔细监测,以避免生长迟缓和/或认知退化<sup>[7]</sup>。本例患儿住院期间及出院后并没有服用抗甲状腺药物,仅予以 $\beta$ 受体阻滞剂盐酸普萘洛尔片口服,呕吐症状明显好转,1个月后复查甲状腺功能,TSH降至3.01  $\mu$ U/mL,心率120次/min左右,停用盐酸普萘洛尔片,对患儿进行随访,1岁时生长发育和神经行为发育正常,各项生理指标也处于正常水平。

本例患儿为中国人人群中首次报道TR $\beta$ 基因c.1303突变的病例。更重要的是,这是首例以呕吐

为RTH主要表现的新生儿。如果对RTH这种疾病不熟悉,在发现患儿TH水平升高时,很可能会将其误诊为甲状腺功能亢进症<sup>[9]</sup>,重点强调该类疾病患儿TSH水平不降低,此外,对于新生儿,呕吐可作为一种新的RTH表型,对于生后频繁呕吐的新生儿,需动态监测甲状腺功能,如存在甲状腺激素抵抗现象,对TR $\beta$ 基因进行全外显子测序可有助于诊断。

#### [参考文献]

- [1] REFETTOFF S, DUMITRESCU A. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007, 21(2):277-305
- [2] POHLENZ J, WEISS R E, MACCHIA P E, et al. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11):3919-3928
- [3] MA S, HU M, YANG H, et al. Periodic paralysis as a new phenotype of resistance to thyroid hormone syndrome in a Chinese male adult [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2):349-352
- [4] DUMITRESCU A M, REFETTOFF S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(7):3987-4003
- [5] REFETTOFF S, WEISS R, USALA S. The syndromes of resistance to thyroid hormone [J]. *Endocr Rev* 1993, 14(3):348-399
- [6] BOTTCHEER Y, PAUFLER T, STEHR T, et al. Thyroid hormone resistance without mutations in thyroid hormone receptor beta [J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(6):CS67-CS70
- [7] ANA C, CECILIA O M, PATRICIA P, et al. Variable clinical presentation and outcome in pediatric patients with resistance to thyroid hormone (RTH) [J]. *Endocrine*, 2012, 41(1):130-137
- [8] VELA A, PÉREZ-NANCLARES G, RÍOS I, et al. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(8):941-949
- [9] 党萍萍, 奚悦, 金婷, 等.  $\beta$ 型甲状腺激素抵抗综合征患者临床特点分析 [J]. *中国全科医学*, 2020(36):4635-4639

[收稿日期] 2021-05-04

(责任编辑:蒋莉)