

FLRT3 基因突变致先天性促性腺功能减退症 1 例报道并文献复习

王爱萍, 周焕珍, 陈星宇

昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心 云南昆明

【摘要】目的 报道 1 例 FLRT3 基因新发杂合变异导致先天性促性腺功能减退症病例。**方法** 回顾分析 1 例先天性促性腺功能减退症患儿的临床资料, 并检索相关文献, 总结其基因型及临床特点。**结果** 患儿女, 16 岁, 存在无月经初潮表现。基因分析显示患儿 FLRT3 基因有一个新发杂合变异 c.1484T>C (p.V495A), 为错义变异。**结论** 许多基因突变与先天性促性腺功能减退症有关, 尤其应注意关注“FGF8 表达合成基因组”基因的突变。

【关键词】 FLRT3 基因; 先天性促性腺功能减退症; 突变; 文献复习

A case of Congenital hypogonadotropic hypogonadism caused by FLRT3 gene mutation report and literature review

Aiping Wang, Huanzhen Zhou, Xingyu Chen

Children's Growth and Development Management Center, Kunming First People's Hospital, Kunming, Yunnan China

【Abstract】Objective: To report a case of congenital hypogonadotropic hypogonadism with a new heterozygous variation in FLRT3 gene. **Method** The clinic data of congenital hypogonadotropic hypogonadism in a child were retrospectively analyzed, the related literatures were reviewed and its clinical features and genotypes were summarized. **Results** A girl, sixteen years old, had no menarche. Gene analysis showed that there was a new heterozygous variation in the FLRT3 gene of the girl, c.1484T>C (p.V495A), which was missense variants. **Conclusions** A number of genes are associated with congenital GnRH deficiency, and need pay attention to variation in the FGF8 synexpression.

【Keywords】 FLRT3 Gene; Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism; Mutation; Literature Review

先天性促性腺功能减退 (congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH) (MIM146110) 与促性腺激素释放激素 (GnRH) 缺乏和或抵抗有关, 是一种非常罕见的遗传性疾病, 特征表现为青春期发育异常和青春期不育^[1]。CHH 合并嗅觉缺失即被命名为 Kallmann 综合征 (KS) (MIM308700), CHH 也会合并其他一些表型, 例如单侧肾不发育、骨骼发育异常、中线畸形和听力丧失。随着基因诊断技术的发展, 已经发现许多导致 CHH 的基因突变, 其中 GnRH 受体基因就报道过至少 25 种突变^[2]。本研究报道 1 例由 FLRT3 基因突变导致的先天性促性腺功能减退症, 并通过文献复习介绍此病的致病基因、临床表现、诊断及治疗建议。

1 病例资料

患儿来自于昆明市第一人民医院儿童生长发育管理中心, 女, 16 岁, 主因无月经初潮就诊。患儿 2 年前出现乳房发育, 伴有生长加速及外阴分泌物, 无月

经初潮, 无运动、智力及语言发育落后, 无听力及视力异常, 无嗅觉及味觉异常, 否认有反复发热、腹泻或其他慢性病史, 为进一步诊治, 遂就诊于我院门诊, 平素精神、饮食可, 睡眠可, 大小便正常。出生史: G1P1, 38 周, 顺产, 出生体重 3.2Kg, 出生身长 50 厘米, 母孕期产检无异常, 出生否认窒息抢救史, 否认重度黄疸史。个人史: 生后母乳喂养, 吃奶可, 无喂养困难, 6 月添加辅食, 辅食添加顺利, 现食普食, 食欲可。2 月抬头, 6 月会坐, 8 月会爬, 12 月会走, 12 月会说话, 6 月出牙, 2.5 岁出齐。家族史: 父亲身高 162cm, 母亲身高 150cm, 遗传靶身高 149.5cm。父母均为傣族, 否认近亲结婚, 智力和面容正常, 否认家族内分泌及遗传代谢病史, 否认性腺功能低下病史, 母亲月经初潮年龄 12 岁, 父亲身高突增年龄 13 岁。查体: T36.2℃, P92 次/分, R16 次/分。一般情况及反应可, 神志清楚, 对答切题, 无特殊面容, 全身无皮

作者简介: 王爱萍 (1978-) 女, 云南昆明, 主任医师, 主要研究方向: 儿童生长发育相关性疾病的诊治

疹, 浅表淋巴结无肿大, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射存, 咽 (-), 颈抗 (-), 甲状腺无肿大, 三凹征 (-)、呼吸平稳、双肺呼吸音粗, 未闻及干湿罗音, 心律齐, 心音有力, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹软, 不胀, 肝脾未触及, 肠鸣音正常, 脊柱及四肢骨骼无畸形, 生理反射存在, 病理反射未引出。专科情况 (图-1): 身高 149.3cm, 体重 38kg, 双乳 Tanner 分期 5 期, 阴毛 Tanner 分期 5 期。辅助检查: 性腺六项提示: 促黄体生成素 5.33IU/L, 促卵泡生成素 5.55 IU/L, 促黄体生成素/促卵泡生成素 1.14, 垂体泌乳素 723 mIU/L, 雌二醇 153.8pmol/L, 孕酮 2.46 nmol/L, 总睾酮 1.52 nmol/L。甲胎蛋白 4.19ng/ml, 癌胚抗原 2.5 ng/ml, 绒毛膜促性腺激素 0.1 mIU/ml。肾上腺功能正常, 甲状腺功能正常, 肝功、肾功、心肌酶及电解质正常, 17 α -羟基孕酮正常, 外周血细胞染色体核型分析 46, XX。骨龄片提示骨龄 16 岁。腹部 B 超正常。乳腺 B 超提示右乳区探及乳腺组织, 前后径约 1.3cm, 左乳区探及乳腺组织, 前后径约 1.3cm。子宫附件 B 超提示子宫 3.1 \times 2.3 \times 0.8cm (始基子宫), 形态未见异常, 表面光滑, 内部回声均。左侧卵巢 2.5 \times 1.3 \times 0.9 cm (容积 1.5 毫升), 形态未见明显异常, 边界清, 内部可见多个卵泡, 大者约 0.5 \times 0.3cm。右侧卵巢显示大小约 1.8 \times 1.2 \times 0.7cm (容积 0.8 毫升), 形态未

见明显异常, 边界清, 内部可见细小卵泡。垂体 MRI 平扫及增强扫描示: 蝶鞍无扩大, 形态未见异常。垂体体积约为 5.3mm \times 9.2mm \times 13mm, 垂体信号均匀, 神经垂体显示正常, 平扫及增强未见异常信号; 垂体柄居中, 形态、信号未见异常; 双侧海绵窦、视交叉未见异常。结合患儿 16 岁, 无月经初潮, 子宫 B 超提示始基子宫, 促性腺激素及雌二醇水平低, 考虑促性腺功能减退症, 在征求家长及患儿知情同意后, 留取患儿及父母新鲜外周血样本送由北京迈基诺医学检验所应用安捷伦外显子芯片捕获及高通量测序方法检测医学全外显子筛查中包括的全部基因的外显子突变情况。患儿血样本分析到 FLRT3 基因有一个杂合突变: c.1484T>C (编码区低 1484 号核苷酸由胸腺嘧啶变异为胞嘧啶), 导致氨基酸改变 p.V495A (第 495 号氨基酸由缬氨酸变异为丙氨酸), 为错义突变, 根据 ACMG 指南, 该变异初步判定为临床意义未明 (Uncertain)。HGMD 数据库未有该位点的相关报道; Clinvar 数据库无该位点致病性分析结果; 经家系验证分析, 受检人之父该位点杂合变异, 受检人之母该位点无变异; 在正常人群数据库中的频率为 0.00020; 生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP++、REVEL 分别预测为良性、良性、有害、有害、良性。



图 1 患儿照片

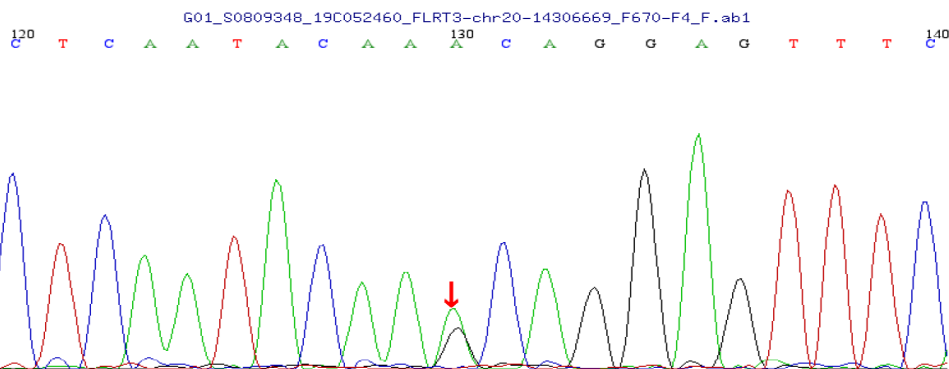


图 2 患儿 FLRT3 基因测序图 (c.1484T>C, p.V495A)

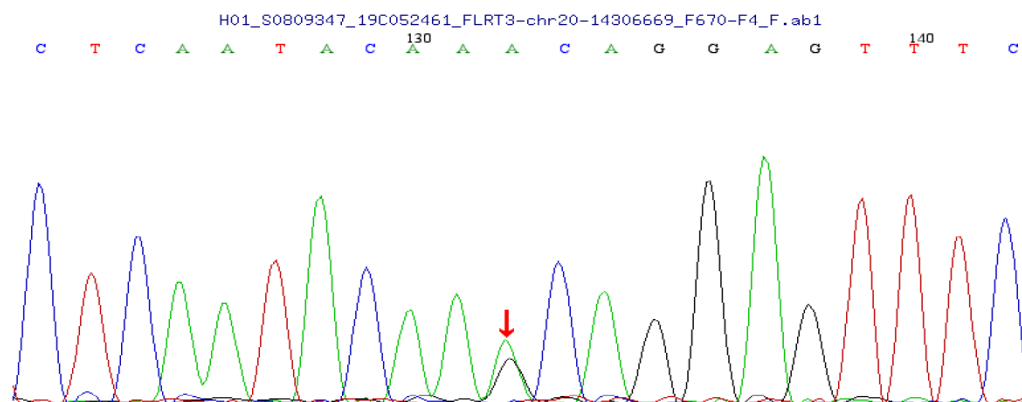


图3 父亲 FLRT3 基因测序图 (杂合突变)

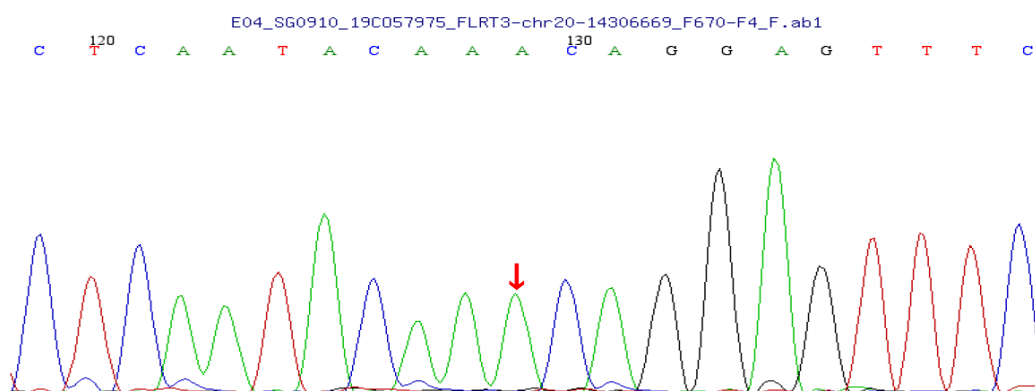


图4 母亲 FLRT3 基因测序图 (无突变)

2 文献复习并总结

2.1 基因突变与先天性性腺功能减退症

CHH 的突变基因大多是编码受体-配体对的基因 (GNRH1[促性腺激素释放激素受体; MIM138850]; GNRH1[促性腺激素释放激素 1; MIM152760]; PROKR2[前激动素受体 2; MIM607123]; PROK2[前激动蛋白 2; MIM6007002]; TACR3[速激肽受体 3; MIM162332]; TAC3[速激肽 3; MIM162330]); KISS1R[KISS1 受体; MIM604161]; KISS1[Kiss1 转移抑制因子; MIM603286]; FGFR1[成纤维生长因子受体 1; MIM136350] 和 FGF8[成纤维生长因子 8; MIM600483], 由此也可以看出, 大多数编码受体-配体对的基因均与 CHH 的分子通路有关。研究表明大多数编码 FGF 通路分子的基因在 CHH 中均发现了突变(例如 KAL1、HS6ST1、FGF8 和 FGFR1 基因)。在发育过程中表达和调控相似的一类基因集中在一起被称之为“FGF8 表达合成基因组”^[3]。这些基因不仅与 FGF8 具有相似的表达特性, 而且还能通过 FGFR1 发挥激动或者阻滞作用从而有效调控 FGF8 信号通路。既往报道在 30 名 CHH 的先证患者中有 27 名患者发生了基因

突变, 在 CHH 患者中每一种基因突变的发生率为 1%-4%。结合之前在 CHH 中已知的其他的 FGF 通路相关基因 (FGFR1、FGF8、KAL1 和 HS6ST1), 23% 的患者中至少有一种影响 FGF 通路的突变, FGF 通路对 GnRH 神经元的形成发挥着重要的作用。大多数的 CHH 先证患者表现出了嗅觉缺陷, 同时也表明了 FGF8 合成表达基因组在早期 GnRH 神经元发育中扮演着极其重要的角色。

(1) FGFR1 和 FGF8 基因突变

FGFR1 和 FGF8 基因突变已经被证实在 GnRH 神经元发育的 FGF8-FGFR1 信号传递中发挥着非常重要的作用。Falardeau 等^[4]在 FGF8 纯种鼠的下丘脑中发现了 GnRH 神经元的缺乏, 由此证实 FGF8 信号通路对 GnRH 神经元增殖的重要性。Chung 等^[5]后续的研究也证实了 FGF8 对 GnRH 神经元的形成和嗅觉系统的发育至关重要。Miraoui 等^[6]的研究发现 FGF8 还会影响到其他的一些组织, 例如耳朵、眼睛、肾脏和四肢, 所有这些组织在 CHH 中也有可能受累。Tsang 等^[7]研究指出 FGF8 合成表达基因与 FGF8 具有相似的表达特性, 并且它们编码的蛋白质能通过 FGFR1 有效调控

FGF8 信号通路。FGF8 调控剂(包括激动剂和阻滞剂)的改变有可能扰乱 FGF8 信号通路,从而导致 GnRH 神经元和嗅觉系统发育的异常。FGF8 信号通路的改变影响 GnRH 神经元发育的机制还不是很清楚,因为没有 GnRH 神经元祖细胞的标记物。众所周知,FGF8 是前脑和中脑后脑边界,也是迁移神经嵴和嗅觉干细胞神经元早期发育中的细胞有效存活因子。Kawauchi 等^[8]研究发现在 FGF8 敲除小鼠中观察到发育中的嗅觉上皮细胞的程序性死亡,因此,FGF8 信号通路作用的减弱会导致未成熟 GnRH 神经元祖细胞的消失。近来的研究还发现 FGF8 能维持基因表达的稳定性和嗅觉上皮前体细胞的增殖。因此,FGF8 信号的减弱会阻止祖细胞转变为 GnRH 神经元细胞^[9]。

(2) KAL1 和 HS6ST1 基因突变

KAL1(卡尔曼综合征 1 序列[MIM 300836])和 HS6ST1(硫酸乙酰肝素 6-O-磺基转移酶 1[MIM 604846])是两种已知在 CHH 中发生突变的基因,也是编码 FGF8-FGFR1 信号传导通路的重要组成部分。KAL1 基因,第一个在卡曼综合征(KS)中发现突变的基因,编码 anosmin-1(组织形成过程中基底膜和间质基质的组成部分),通过与 FGFR 的作用增强 FGF 信号传导。编码肝素磺基转移酶的 HS6ST1 基因也是 CHH 中突变的基因,这是基于线虫研究中发现乙酰肝素 6-O-硫酸化是体内 anosmin-1(组织形成过程中基底膜和间质基质的组成部分)功能所必须的^[10]。

(3) FLRT3 基因突变

除 FGRF1、FGF8、KAL1 和 HS6ST1 基因突变外,Miraoui 等^[11]的研究中还证实了在 CHH 患者中编码 FGF 分子通路的 FLRT3 基因的突变。我们报道的病例血样本也分析到 FLRT3 基因杂合突变,与 Miraoui 等的研究报道一致。FLRT3 基因编码一种跨膜细胞粘附蛋白,其特征是一族富含亮氨酸的重复序列和一个位于细胞外区域的纤连蛋白 III 结构区域,它的作用是通过增加 ERK 磷酸化来促进 FGF 信号通路的激活,此外 FLRT3 还可以调控大鼠神经元细胞的神经突生长。目前对 CHH 个体中 FLRT3 基因突变的鉴定可能为在 GnRH 生物学研究领域提供新的机会。

2.2 先天性性腺功能减退症的诊治:

男性表现为童声、小阴茎、无阴毛生长、小睾丸或隐睾、无精子生成,女性表现为乳腺不发育、幼稚外阴和原发闭经。因嗅球和嗅束发育异常,40-60%的先天性性腺功能减退症患儿可合并嗅觉丧失,不能识别气味。此外,患者还可出现面中线缺陷,如唇腭裂、

孤立肾、短指(趾)、并指(趾)、骨骼畸形或牙齿发育不良、超重或肥胖、镜像运动等。男性骨龄>12岁或生物年龄>14岁尚无第二性征出现和睾丸体积增大,睾酮水平低且促性腺激素(FSH 和 LH)水平低或“正常”。女性到 14 岁尚无第二性征发育和月经来潮,雌二醇水平低且促性腺激素水平(FSH 和 LH)水平低或“正常”,且找不到明确病因者,应考虑本病^[12]。我们报道的病例为女性,16 岁,无月经初潮,子宫为始基子宫,促性腺激素水平低,雌二醇水平低,与文献报道一致。男性患者治疗方案有 3 种,包括睾酮替代、促性腺激素生精治疗和脉冲式 GnRH 生精治疗。雄激素替代治疗可促进男性化,使患者能够完成正常性生活和射精,但不能产生精子;促性腺激素治疗可促进睾丸产生睾酮和精子;脉冲式 GnRH 治疗通过促进垂体分泌促性腺激素而促进睾丸发育。女性患者:无生育需求时,给予周期性雌孕激素联合替代治疗,促进第二性征发育,有生育需求时可行促性腺激素促排卵治疗或脉冲式 GnRH 治疗。

总之,CHH 主要表现为青春期发育异常和青春期不育,许多基因突变与 CHH 有关,对于临床诊断 CHH 的患儿需完善基因检测,除关注已知突变的基因,还应注意“FGF8 表达合成基因组”其他基因的突变。

参考文献

- [1] Bianco SD and Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009,5(10):569-576.
- [2] Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism [J]. Endocr Dev, 2016, 29:36-39.
- [3] Tsang M, Friesel R, Kudoh T, et al. Identification of Sef, a novel modulator of FGF signalling[J]. Nat Cell Biol. 2002,4(2):165-169.
- [4] Falardeau J, Chung WC, Beenken A, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(8):2822-2831.
- [5] Chung WC, Moyle SS and Tsai PS. Fibroblast growth factor 8 signaling through fibroblast growth factor receptor1 is required for the emergence of gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. Endocrinology ,2008, 149(10): 4997-5003.
- [6] Miraoui H, Dwyer A and Pitteloud N. Role of fibroblast

- growth factor (FGF) signaling in the neuroendocrine control of human reproduction[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 346(1-2): 37-43.
- [7] Tsang M, Friesel R, Kudoh T, et al. Identification of Sef, a novel modulator of FGF signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4 (2) : 165-169.
- [8] Kawauchi S, Shou J, Santos R, et al. Fgf8 expression defines a morphogenetic center required for olfactory neurogenesis and nasal cavity development in the mouse[J]. *Development*, 2005, 132 (23) : 5211-5223.
- [9] Tucker ES, Lehtinen MK, Maynard T, et al. Proliferative and transcriptional identity of distinct classes of neural precursors in the mammalian olfactory epithelium[J]. *Development*, 2010, 37 (15) : 2471-2481.
- [10] Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (28) : 11524-11529.
- [11] Hichem M, Andrew AD, Gerasimos PS, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92 (5) : 725-743.
- [12] 中华医学会内分泌学会性腺学组, 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识, *中华内科杂志*, 2015, 54 (8) : 739-744.

收稿日期: 2022 年 5 月 8 日

出刊日期: 2022 年 6 月 30 日

引用本文: 王爱萍, 周焕珍, 陈星宇, FLRT3 基因突变致先天性促性腺功能减退症 1 例报道并文献复习[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(4) : 41-45.
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220151

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS