

TXNRD2基因突变致糖皮质激素缺乏1例并文献复习

武 华*, 孟晓波[#]

内蒙古自治区人民医院儿科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年10月17日; 录用日期: 2025年11月10日; 发布日期: 2025年11月19日

摘 要

目的: 报道1例家族性糖皮质激素缺乏(FGD)临床表现、诊治过程并进行文献复习, 以提高对FGD的认识。方法: 回顾性分析内蒙古自治区人民医院诊治的1例硫氧还蛋白还原2 (TXNRD2)基因突变致家族性糖皮质激素缺乏症患儿的临床资料, 并检索中国知网、万方数据库、PubMed、Cochrane Library, 总结TXNRD2基因突变致家族性糖皮质激素缺乏症特征及中国FGD患儿临床表现及基因类型。结果: 本例患儿, 男, 13岁以“皮肤颜色深13年, 加重3月”就诊, 患儿临床表现为皮肤弥漫性黏膜色素沉着, 以唇粘膜、四肢及指(趾)关节伸面及外生殖器为著, 血清实验室检查示: ACTH > 1250 pg/ml, 皮质醇1.62 ug/dl, 17羟孕酮0.33 ng/ml, 肾素-醛固酮、电解质水平正常, 无失盐表现, 初步诊断为原发性肾上腺皮质功能减退症; 为明确病因, 对患儿及其父母进行全外显子组基因测序, 结果显示患儿TXNRD2基因杂合突变, 22号染色体存在NM_006440.3:EX1-EX2 Del、NM_006440.3:c.949+1G>C变异, 结合患儿临床表现、实验室检查及基因检测结果考虑最终明确诊断为FGD; 文献复习发现FGD患儿临床表现多样, 除皮肤颜色色素沉着外, 还有出生后出现气促、发绀、低血糖、抽搐、间断呕吐等。结论: FGD患儿临床表现为皮肤黏膜色素沉着, 血清促肾上腺皮质激素水平升高, FGD患儿存在TXNRD2基因杂合突变, 国内尚无报道, 提高TXNRD2基因突变致FGD的认识。

关键词

家族性糖皮质激素缺乏症, 硫氧还蛋白还原2, 基因突变

A Case of Glucocorticoid Deficiency Caused by TXNRD2 Gene Mutation and Literature Review

Hua Wu*, Xiaobo Meng[#]

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 武华, 孟晓波. TXNRD2 基因突变致糖皮质激素缺乏 1 例并文献复习[J]. 亚洲儿科病例研究, 2025, 13(2): 5-10.
DOI: 10.12677/acrp.2025.132002

Abstract

Objective: To report the clinical manifestations, diagnosis, and treatment process of a case of Familial Glucocorticoid Deficiency (FGD) caused by a Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) gene mutation, and to conduct a literature review to enhance understanding of FGD. **Methods:** The clinical data of a child with FGD caused by a TXNRD2 gene mutation diagnosed and treated at the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital was retrospectively analyzed. Whole-exome sequencing (WES) was performed. Literature searches were conducted in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, PubMed, and Cochrane Library to summarize the characteristics of FGD caused by TXNRD2 mutations and the clinical manifestations and genotypes of FGD in Chinese children. **Results:** Present Case: A 13-year-old male presented with the chief complaint of "darkened skin for 13 years, worsened over 3 months". Clinical manifestations included diffuse cutaneous and mucosal hyperpigmentation, most prominent on the lips, extensor surfaces of the limbs and finger/toe joints, and external genitalia. Serum laboratory tests revealed: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) > 1250 pg/ml (markedly elevated), cortisol 1.62 µg/dl (markedly decreased), 17-hydroxyprogesterone 0.33 ng/ml (normal). Renin-aldosterone levels and electrolytes were normal, with no signs of salt wasting. The initial diagnosis was primary adrenal insufficiency. Genetic Testing: WES of the child and his parents revealed compound heterozygous mutations in the TXNRD2 gene on chromosome 22: NM_006440.3:EX1-EX2 Del and NM_006440.3:c.949+1G>C. Based on the clinical presentation, laboratory findings, and genetic results, a definitive diagnosis of FGD caused by TXNRD2 mutations was established. Literature Review: The literature review indicated that FGD children exhibit diverse clinical manifestations. Besides characteristic cutaneous and mucosal hyperpigmentation, symptoms such as postnatal respiratory distress (tachypnea, cyanosis), hypoglycemia, seizures, and recurrent vomiting can also occur. **Conclusion:** FGD is clinically characterized by cutaneous and mucosal hyperpigmentation, elevated serum ACTH, and low cortisol levels. This case represents the first reported instance in China of FGD caused by compound heterozygous TXNRD2 mutations (EX1-EX2 Del and c.949+1G>C). Enhancing awareness of FGD caused by TXNRD2 gene mutations is crucial for early diagnosis and precise management.

Keywords

FGD, TXNRD2, Gene Mutation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

家族型糖皮质激素缺乏症(Familial Glucocorticoid Deficiency, FGD)是以单一皮质醇缺乏而醛固酮、肾素水平正常为特征的一种罕见常染色体隐性遗传病[1]; 1959年由Shepard[2]等首次报道; 发病率为1:1,000,000; 突出特点: 孤立的糖皮质激素缺乏、血清皮质醇非常低甚至测不出、血清ACTH极高、无失盐临床表现[3]; FGD患儿约70%的患者有明确的致病基因, 目前已报道的与FGD发病有关的基因主要有黑皮素受体2(melanocortin 2 receptor/ACTH receptor, MC2R)、黑皮素受体2辅助蛋白(MC2R accessory

protein, MRAP)、类固醇激素急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein)基因、微小染色体修复缺陷 4 同源基因(the mini chromosome maintenance-deficient 4 homolog gene, MCM4)基因, 其次还有参与氧化应激过程的相关基因烟酰胺核苷酸转氢酶(Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase, NNT)及硫氧还蛋白还原酶 2 (Thioredoxin reductase, TXNRD2)等相关基因[4]-[6]; 目前暂无 TXNRD2 基因关于该病相关流行病学数据, 国内暂无相关报道, 现报道 1 例就诊于内蒙古自治区人民医院基因检测诊断明确的 FGD 患儿的诊疗及随访经过, 并对国内外文献进行复习, 以进一步提高临床医师对本病的认识。

2. 资料分析

2.1. 病史资料

患儿, 男, 13 岁, 因“发现皮肤黑 13 年”, 于 2023 年 4 月 6 日入住我院儿科, 患儿出生后发现皮肤黑, 家长未给予处理; 3 月余前发现手关节伸面及面部唇周皮肤较前发黑, 后逐渐发现颈部、乳头、脚趾关节及生殖器皮肤较黑; 个人史: G1P1, 孕 38 周, 顺产, 否认窒息抢救史, 运动、语言发育与同龄儿相符; 既往无反复呼吸道感染病史, 否认家族遗传病史, 无近亲婚配史。

2.2. 入院查体

神清, 身材匀称, 面容正常, 全身皮肤弹性可, 可见弥漫性黏膜色素沉着, 以唇粘膜、四肢及指(趾)关节伸面及外生殖器为甚, 双侧乳晕周围皮肤颜色发黑, 双侧睾丸 8 ml, 阴茎长约 6 cm, 阴毛 PH1 期, 无腋毛。

2.3. 辅助检查

血常规、肝肾功、尿常规、肿瘤标记物: 大致正常; 血气分析: pH 7.37, 碳酸氢盐浓度 18.9, BE -5.72; 电解质: 钾 4.14 mmol/L, 钠 138.80 mmol/L, 氯 112.30 mmol/L; 肾上腺皮质功能: ACTH > 1250 pg/ml, 皮质醇 1.62 ug/dl, 17 羟孕酮 0.33 ng/ml, 双氢睾酮 1.19 nmol/L, 雄烯二酮 0.75 nmol/L, 硫酸脱氢表雄酮 0.47 ug/dl; 性激素: LH 4.87 mIU/ml, FSH 5.02 mIU/ml, 睾酮 253.57 ng/dl; 醛固酮测定(立卧位)、肾素: 均正常; 胰岛素样生长因子: 141.00 ng/ml; 类固醇质谱、极长链脂肪酸: 未见异常; 头颅核磁、垂体核磁: 未见异常; 肾上腺 CT: 未见明显异常密度影; 骨龄: 约 13 岁; 心脏彩超: 未见异常; 初步诊断为原发性肾上腺皮质功能减退症; 为明确病因, 经患儿父母知情同意和内蒙古自治区人民医院伦理委员会批准, 抽取患儿及其父母外周血 2 ml 送至深圳华大医院检验实验室进行全外显子基因测序, 结果显示患儿 TXNRD2 基因杂合突变, 22 号染色体存在 NM_006440.3:EX1-EX2 Del、NM_006440.3:c.949+1G>C 变异, 父亲为野生型, 母亲为杂合型, 该基因关联疾病为家族性糖皮质激素缺乏症(OMIM: 617825), 结合患儿临床表现及基因结果, 最终诊断为家族性糖皮质激素缺乏症(FGD); 治疗给予口服氢化可的松片(10 mg/片/次, 3 次/日), 后家长不规律复诊, 自行调整激素用量, 依从性差, 近期电话随访家长诉皮肤颜色无明显改变, 但患儿自诉活动耐力较前好转。

3. 文献检索及复习

1) 以中文“硫氧还蛋白还原 2、家族性糖皮质激素”, 英文以“TXNRD2、familial glucocorticoid deficiency”为关键词检索万方数据库、中国知网, 截止 2025 年 5 月, 未检索到中文文献, 共检索到 2 篇合格英文文献并获取全文, Rathil [7]等人报道了近亲结婚的克什米尔家族的 7 名成员, 其中 6 人在 0.1 至 10.8 岁之间被诊断为 FGD, 在这个大家系中, 发现 TXNRD2 基因存在一个终止增益突变 p.Y447X, 该基因编码线粒体硫蛋白 TXNRD2, 且该突变与疾病共分离; Supitcha [8]等人文献报道初始表现为右侧睾丸

未降及小阴茎, 性腺评估后, 二代测序 panel 进行遗传学分析, 检出 CYP11B1 基因意义未明杂合变异 (NM_000497.3:c.[1182C>G]; p.[(Asn394Lys)]); 后至 10 岁 3 月, 男孩, 表现为全身皮肤色素沉着, 持续 12~18 月乏力、频发上呼吸道感染且恢复困难, 检查发现 ACTH: 1070 mU/L 升高, 出现原发性肾上腺皮质功能减退症, 通过核心家系全基因组测序发现: 先证者携带 TXNRD2 基因纯合错义变 (NM_006440.5:c.1081G>A; 1081G>A.p.Val361Met; Val361Met), 未患病父母均为该变异杂合携带者。

2) 以中文“家族性糖皮质激素”为关键词检索万方数据库、中国知网、维普数据库, 截止 2025 年 5 月, 共检索到 8 篇中文文献并获取全文, 共报道 9 例 FGD 患儿, 其中男:女为: 1:3; 4 例临床表现为: 皮肤颜色加深(44.4%), 2 例表现为生后出现气促、发绀(22.2%), 1 例表现为低血糖(11.1%), 1 例表现为抽搐(11.1%), 1 例表现为呕吐(11.1%); 致病基因其中例 4 为 MC2R 基因突变, 3 例为 NNT 基因突变, 1 例为 MRAP 基因突变, 1 例为 CYP11B2 基因突变(具体见表 1), 但未检索到 TXNRD2 基因突变所致 FGD [8]-[14]。

Table 1. Chinese children diagnosed with “familial glucocorticoid”
表 1. 诊断为“家族性糖皮质激素”中国患儿

病例	性别	年龄	临床表现	致病基因
1	女	1 岁 10 月	皮肤色素加深 1 年 4 个月, 间断抽搐 4 次	NNT 基因突变
2	女	1 天	出生后 1 d 出现发绀、气促, 心率及血氧下降	MC2R 基因突变
3	男	9 天	生后出现气促, 伴发绀	MRAP 基因突变
4	男	2 月 13 天	发现皮肤色素沉着、体重增长缓慢及反复低血糖 2 月余	MC2R 基因突变
5	女	1 月 23 天	低血糖	MC2R 基因突变
6	女	1 岁 5 月	皮肤颜色深半年	NNT 基因突变
7	女	3 岁	流涕 2 d 抽搐 2 h	NNT 基因突变
8	女	5 岁 3 月	发现皮肤变黑 5 年余	MC2R 基因突变
9	男	1 月 16 天	呕吐 1 月	CYP11B2 基因突变

4. 讨论

本文报道了 1 例 FGD 患儿的表现和诊治经过, 结合文献复习, 该患儿是中国儿童中诊断 FGD 年龄最大者, 考虑由于患儿来自于牧区, 自认为皮肤颜色正常, 近年来活动耐力下降, 患儿家长开始重视就医。

原发性肾上腺皮质功能减退症(PAI)有多种病因, 包括感染、肿瘤、自身免疫、代谢因素和遗传因素等, 儿童 PAI 病因主要为遗传因素, FGD 在 PAI 中所占比例不足 10%; FGD 患儿临床表现无特征性, 婴儿早期或儿童期, 由于糖皮质激素不足, 最常见的是继发于低血糖的特征, 包括易激怒、震颤、嗜睡、营养不良和低血糖惊厥等; 年长儿童临床表现有多种特征, 包括色素沉着增加、反复感染、低血糖、嗜睡和休克[1]。

大多数 FGD 病例 ACTH 抵抗是由于编码 ACTH 受体 MC2R 及 MC2R 辅助蛋白的基因变异所致, 但其分子病因学具有高度异质性, 近年研究发现, 参与细胞氧化还原平衡的蛋白质亦与该病相关。硫氧还蛋白还原酶(TXNRD)是一类含黄素的 NADPH 依赖性氧化还原酶, 其功能是将氧化的硫氧还蛋白(TXN)还原为活性状态, 这两种酶协同作用, 为多种反应提供还原当量; 研究证实, 哺乳动物体内存在三种 TXNRD 同工酶: TXNRD1 为胞质亚型, TXNRD2 为线粒体亚型, TXNRD3 主要分布于睾丸组织[15]。

其中 TXNRD2 是人类 25 种硒蛋白之一, 主要位于线粒体内, 是三种硫氧还蛋白还原酶之一, 以反平行同源二聚体的形式存在; TXNRD2 两个亚基的 N 端和 C 端在氧化还原活性中心发生功能性相互作用, 将电子从 NADPH/H⁺转移至硫氧还蛋白 2 (TXN2)及其他底物[16]。在线粒体内, 依赖 NNT 提供的 NADPH/H⁺的硫氧还蛋白系统和谷胱甘肽系统, 共同参与维持氧化还原稳态。

研究发现, 肾上腺皮质中 TXNRD2 mRNA 水平异常高, 这表明其在肾上腺组织中发挥重要作用; 在肾上腺皮质细胞特别是束状带中, 类固醇激素(如皮质醇)的合成发生在线粒体内, 将胆固醇转化为孕烯醇酮, 这一步由位于线粒体内膜上 P450_{scc} 酶催化, 并且需要类固醇生成急性调节蛋白将胆固醇从线粒体外膜转运到内膜; P450_{scc} 酶的活性以及胆固醇向线粒体内膜的转运过程高度依赖于线粒体内适当的氧化还原环境, TXNRD2 突变的情况下, 过度的氧化应激或异常的氧化还原状态直接损害 P450_{scc} 酶的活性, 最终结果是胆固醇向孕烯醇酮的转化受阻, 皮质醇合成严重不足[7] [17]。

据报道, 过氧化物酶 3 (Peroxiredoxin 3, PRDX3)是肾上腺皮质线粒体中关键的 H₂O₂ 清除酶, PRDX3 的过度氧化会导致类固醇生成减少。在清除 H₂O₂ 的过程中, 两个还原态的 PRDX3 亚基会转化为氧化态的二硫键连接二聚体, 随后通过 TXN2 还原再生, 而 TXN2 的还原依赖于 TXNRD2 提供的电子[18], 因此, PRDX3 与线粒体特异性 TXN2 和 TXNRD2 共同构成了抵御肾上腺线粒体呼吸链产生的 H₂O₂ 的主要防线。PRDX3 的过度氧化会导致其功能受损, 进而抑制肾上腺皮质的类固醇生成; 在 TXNRD2 突变的情况下, PRDX3 的还原过程受阻, 导致线粒体氧化应激积累, 可能是家族性糖皮质激素缺乏症(FGD)的重要致病机制之一。

此外, 氧化应激通过干扰胆固醇向线粒体内膜的转运进而阻碍类固醇生成, 而类固醇生成过程中, 由于类固醇合成途径中的电子泄漏, 也会诱导氧化应激; 皮质醇生成的最后一步由线粒体内的 CYP11B1 催化, 约占类固醇生成过程中 NADPH 指向活性氧生成的总电子流的 40% [17], 这一点, 再加上皮质醇产量高于醛固酮, 或许可以解释束状带对氧化应激的特殊易感性, 因此, TXNRD2 突变个体主要出现糖皮质激素缺乏。

总之, 我们报道了与人类肾上腺表型相关的 TXNRD2 突变病例, 这表明硫氧还蛋白系统在维持肾上腺皮质环境的氧化还原稳态中具有重要意义, 揭示了除 ACTH 信号缺陷外导致糖皮质激素缺乏的重要致病途径, 线粒体氧化还原调节的平衡控制着人类肾上腺的类固醇生成[19], 因此, 这一复杂的线粒体抗氧化剂网络的其他组分, 可能是导致未明确病因的肾上腺功能不全的潜在因素; 该病例存在缺陷由于患儿家长依从性差未行 ACTH 刺激试验, 患儿母亲基因检测提示为杂合携带者, 由于其无轻微临床表现, 故其母亲拒绝检测 ACTH 水平变化, 存在一定局限性。希望以后有更多的病例报道, 该病基因型更完善。

参考文献

- [1] 罗媛媛, 王志芳, 栗夏莲. 家族性糖皮质激素缺乏症研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(10): 888-892.
- [2] Shepard, T.H. (1959) Familial Addison's Disease; Case Reports of Two Sisters with Corticoid Deficiency Unassociated with Hypoadosteronism. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, **97**, 154-162. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010156002>
- [3] Uyangoda, K., Kamalanathan, P. and Mettananda, S. (2019) Familial Glucocorticoid Deficiency Presenting with Hyperpigmentation, Gigantism, and Motor Development Delay: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **13**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2206-5>
- [4] Maharaj, A., Maudhoo, A., Chan, L.F., Novoselova, T., Prasad, R., Metherell, L.A., et al. (2019) Isolated Glucocorticoid Deficiency: Genetic Causes and Animal Models. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **189**, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.02.012>
- [5] Heshmatzad, K., Mahdih, N., Rabbani, A., Didban, A. and Rabbani, B. (2020) The Genetic Perspective of Familial Glucocorticoid Deficiency: *In Silico* Analysis of Two Novel Variants. *International Journal of Endocrinology*, **2020**, Article ID: 2190508. <https://doi.org/10.1155/2020/2190508>

- [6] Prasad, R., Chan, L.F., Hughes, C.R., Kaski, J.P., Kowalczyk, J.C., Savage, M.O., *et al.* (2014) Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) Mutation Associated with Familial Glucocorticoid Deficiency (FGD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, E1556-E1563. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3844>
- [7] Patjamontri, S., Lucas-Herald, A.K., Martin, M., *et al.* (2023) Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) Variant as a Cause of Micropenis, Undescended Testis and Selective Glucocorticoid Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, **97**, 509-514.
- [8] 杨洪秀, 宋苗苗, 胡思翠, 等. 1例尼克酰胺转氢酶基因突变家族性糖皮质激素缺乏症的诊断[J]. 山东医药, 2022, 62(18): 86-88.
- [9] 袁高品, 张晓红, 张丰丰, 等. MC2R 基因变异致家族性糖皮质激素缺乏症 1例[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(2): 175-178.
- [10] 余颖芳, 陈安, 郑季彦, 等. 家族性糖皮质激素缺乏症 MRAP 突变新生儿一例病例报告[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(4): 294-298.
- [11] 高静, 刘晓景, 崔岩, 等. MC2R 基因变异致家族性糖皮质激素缺乏症 1型患儿 2例的临床特征与遗传学病因分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(12): 1526-1530.
- [12] 程思杰, 周巧利, 顾威. NNT 基因突变致家族性糖皮质激素缺乏症 1例并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(8): 605-607.
- [13] 王均林, 韩明英, 赵长娟, 等. 一例 NNT 基因变异致家族性糖皮质激素缺乏症 4型的临床与遗传学分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(7): 580-585.
- [14] 袁雪雯, 楚闪闪, 朱子阳, 等. 特殊类型肾上腺疾病 2例报告[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(1): 141-144.
- [15] Fradejas-Villar, N. (2018) Consequences of Mutations and Inborn Errors of Selenoprotein Biosynthesis and Functions. *Free Radical Biology and Medicine*, **127**, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.572>
- [16] Biterova, E.I., Turanov, A.A., Gladyshev, V.N. and Barycki, J.J. (2005) Crystal Structures of Oxidized and Reduced Mitochondrial Thioredoxin Reductase Provide Molecular Details of the Reaction Mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 15018-15023. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504218102>
- [17] Hanukoglu, I. (2006) Antioxidant Protective Mechanisms against Reactive Oxygen Species (ROS) Generated by Mitochondrial P450 Systems in Steroidogenic Cells. *Drug Metabolism Reviews*, **38**, 171-196. <https://doi.org/10.1080/03602530600570040>
- [18] Kil, I.S., Lee, S.K., Ryu, K.W., Woo, H.A., Hu, M., Bae, S.H., *et al.* (2012) Feedback Control of Adrenal Steroidogenesis via H₂O₂-Dependent, Reversible Inactivation of Peroxiredoxin III in Mitochondria. *Molecular Cell*, **46**, 584-594. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.05.030>
- [19] Rajamohan, S.B., Raghuraman, G., Prabhakar, N.R. and Kumar, G.K. (2012) NADPH Oxidase-Derived H₂O₂ contributes to Angiotensin II-Induced Aldosterone Synthesis in Human and Rat Adrenal Cortical Cells. *Antioxidants & Redox Signaling*, **17**, 445-459. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4176>