

# · 病例报告 ·

## 21-羟化酶缺陷症一例

路静芬 许莹 杨雁

〔关键词〕 先天性肾上腺增生； 21-羟化酶； 17 羟孕酮； 促肾上腺皮质激素兴奋试验； 21-羟化酶的编码基因 A2

患者,男,35 岁,因“发现肾上腺增生 14 年,婚后不育 4 年”于 2018 年 12 月 23 日就诊于华中科技大学同济医学院附属同济医院(以下简称武汉市同济医院)。患者 14 年前因双侧腰部不适在武汉市同济医院行腹部 CT 检查结果显示:1. 右侧肾上腺肿块,2. 左侧肾上腺结节状增生。当时无肢体软瘫、心悸、高血压等表现,血液生化、血尿儿茶酚胺、皮质醇检查结果均正常,肾素  $4.34 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  ( $0.60 \sim 4.30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ),括号内为正常参考值范围,以下相同),血管紧张素 II 和醛固酮正常,尿 17 酮皮质类固醇(17-KS)  $90.0 \text{ mg}/24 \text{ h}$  ( $6.0 \sim 25.0 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ),尿 17 羟皮质类固醇(17-OHCS)正常。于当年行右侧肾上腺肿瘤切除术,术中见肿瘤大小约  $4 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ ,病理检查结果显示右侧肾上腺皮质腺瘤。2018 年 11 月患者肾上腺增强 CT 检查结果显示双侧肾上腺增粗,可见占位,左侧肾上腺大小约  $4.5 \text{ cm} \times 2.8 \text{ cm}$ ,边界清晰,右侧肾上腺大小约  $2.5 \text{ cm} \times 1.7 \text{ cm}$ ,内见斑片状脂性密度影。肾素、血管紧张素、醛固酮、皮质醇、尿 17-OHCS、血儿茶酚胺、血液生化检查结果均正常,尿 17-KS  $131.8 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 。2018 年 11 月 23 日于武汉市同济医院行左侧肾上腺肿瘤切除术。病理检查结果显示(左侧)肾上腺皮质结节状增生伴腺瘤样结节形成。术后口服强的松片  $20 \text{ mg}$ ,每日 1 次。4 年前非近亲结婚,婚后不育,于外院精液常规检查结果未见精子。否认其他病史。入院体格检查:  $T 36.4^\circ\text{C}$ ,  $P 84 \text{ 次/分}$ ,  $R 14 \text{ 次/分}$ ,  $Bp 139/89 \text{ mmHg}$ 。身高  $160 \text{ cm}$ ,上部量  $82 \text{ cm}$ ,下部量  $78 \text{ cm}$ ,体重  $67 \text{ kg}$ ,毛发分布无异常,皮肤未见紫纹,无库欣面容,心、肺、腹未及明显异常,乳房及外生殖器外观未见明显异常。辅助检查:2018 年 11 月 8 日外院查卵泡刺激素(FSH)  $51.4 \text{ mIU/ml}$  ( $1.4 \sim 18.1 \text{ mIU/ml}$ ),黄体生成素(LH)  $< 0.07 \text{ mIU/ml}$  ( $1.50 \sim 9.30 \text{ mIU/ml}$ ),泌乳素(PRL)  $28.13 \text{ ng/ml}$  ( $2.10 \sim 17.70 \text{ ng/ml}$ ),雌二醇( $E_2$ )  $51.1 \text{ pg/ml}$  ( $< 39.8 \text{ pg/ml}$ ),睾酮(T)  $979.91 \text{ ng/ml}$  ( $241.00 \sim 827.00 \text{ ng/ml}$ )。初步诊断:先天性肾上腺增生症(CAH),21-羟化酶缺陷症(21-OHD)可能性大。入院后查血浆肾素活性  $151.1 \text{ mU/L}$  ( $2.8 \sim 39.9 \text{ mU/L}$ ),醛固酮  $27.4 \text{ ng/dl}$  ( $0 \sim 23.6 \text{ ng/dl}$ ),血清促肾上腺皮质激素( ACTH)  $142.1 \text{ pmol/L}$  ( $1.6 \sim 13.9 \text{ pmol/L}$ ),皮质醇( $8:00 \text{ am}$ )  $30.77 \text{ } \mu\text{g/L}$  ( $60.20 \sim 184.00 \text{ } \mu\text{g/L}$ )。性激素:孕酮(P)  $21.55 \text{ ng/ml}$  ( $0.14 \sim 2.06 \text{ ng/ml}$ ),FSH  $0.90 \text{ mIU/ml}$  ( $1.27 \sim 19.26 \text{ mIU/ml}$ ),

LH  $0.42 \text{ mol/ml}$  ( $1.24 \sim 8.62 \text{ mol/ml}$ );PRL  $16.97 \text{ ng/ml}$  ( $2.64 \sim 13.13 \text{ ng/ml}$ ), $E_2$   $45 \text{ pg/ml}$  ( $\leq 47 \text{ pg/ml}$ ),T  $1.92 \text{ ng/ml}$  ( $1.75 \sim 7.81 \text{ ng/ml}$ )。17 羟孕酮(17-OHP)  $519.00 \text{ nmol/L}$  ( $0.94 \sim 6.58 \text{ nmol/L}$ ),硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)  $9720 \text{ nmol/L}$  ( $3350 \sim 8142 \text{ nmol/L}$ ),雄烯二酮  $170.0 \text{ nmol/L}$  ( $1.7 \sim 16.7 \text{ nmol/L}$ )。阴囊超声检查结果示左、右侧睾丸大小分别为  $3.5 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm}$ 、 $3.1 \text{ cm} \times 1.4 \text{ cm}$ ,实质回声均匀,内未见局限性异常。中剂量地塞米松抑制试验结果:试验前 T  $3.13 \text{ ng/ml}$ ,17-OHP  $499.50 \text{ nmol/L}$ ;试验后 T  $0.74 \text{ ng/ml}$ ,17-OHP  $11.80 \text{ nmol/L}$ ,T 抑制率为  $76.36\%$ ,17-OHP 抑制率为  $97.64\%$ ,提示雄激素、孕酮为肾上腺来源。ACTH 兴奋试验结果见表 1,可见 17-OHP、DHEAS、雄烯二酮等肾上腺激素前体物质在基线水平明显升高,尤其 17-OHP 水平远高于 21-OHD 诊断标准,且 3 者对 ACTH 刺激仍有一定反应性,提示 21-OHD。进一步行 21-羟化酶的编码基因(CYP21) A2 基因检测发现,患者 CYP21A2 基因外显子(EXON)1、3、4 存在大片段杂合缺失,EXON 3 附近的内含子变异:c.293 13C>A 纯合突变;EXON 4 上错义变异:c.518T>A(p. Ile173Asn)纯合突变。基因测序结果见图 1。

表 1 ACTH 兴奋试验结果

时间	ACTH (pmol/L)	皮质醇 ( $\mu\text{g/L}$ )	17 羟孕酮 (nmol/L)	DHEAS (nmol/L)	T (ng/ml)	雄烯二酮 (nmol/L)
0 min	132.1	32.1	429.70	7900.00	2.74	156.00
60 min	630.8	34.88	513.20	7380.00	2.99	164.00
120 min	372.3	31.38	483.10	7920.00	2.82	146.00

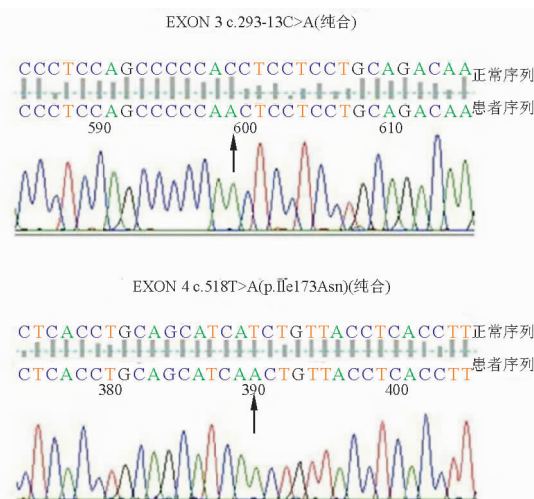


图 1 患者 CYP21A2 基因测序结果

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.021

作者单位:430050 湖北省武汉市第五医院内分泌科(路静芬、许莹); 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科(杨雁)

通讯作者:杨雁, E-mail: yangyan@tjh.tjmu.edu.cn

追问病史患者有儿童后期至青春期前生长发育加速,阴毛、腋毛早现,外生殖器未见明显异常,不伴有高血压,无恶心、呕吐等表现。结合上述检验及基因检测结果,诊断为 21-OHD 单纯男性化型。给予口服强的松片 5 mg,每日 1 次,门诊随访。

## 讨论

CAH 是最常见的常染色体隐性遗传病之一,临床上以 21-OHD 最为常见,占 CAH 的 90% ~ 95%<sup>[1-3]</sup>。21-OHD 是由于 CYP21 突变,致使 21-羟化酶部分或完全缺乏,皮质醇和醛固酮合成减少,垂体 ACTH 代偿性分泌增多促使双侧肾上腺增生。21-羟化酶反应底物 P 及 17-OHP 堆积,向旁路代谢致使雄激素合成增多,产生相应的临床症状。根据 21-羟化酶缺乏的程度不同分为经典型(包括失盐型和单纯男性化型)和非经典型(包括迟发型和隐匿型)。单纯男性化型一般无呕吐、腹泻、脱水、低血压、低血钠、高血钾等失盐表现,男性患者表现为外周性性早熟、阴毛早现、儿童早期生长加速伴骨龄提前、最终身高低于同龄人、睾丸和促性腺激素往往停留在青春期前水平和生育能力下降。女性患者有明显雄激素增多表现,如假两性畸形、多毛、痤疮、乳房不发育、闭经、不孕等,易于被发现<sup>[4]</sup>。基础 17-OHP 及 ACTH 兴奋实验是筛查和辅助诊断非经典型 21-羟化酶缺陷症的手段。国际内分泌学会指南指出 ACTH 兴奋试验 17-OHP 60 min > 300 nmol/L 提示经典型 CAH, 50 ~ 300 nmol/L 提示非典型 CAH, < 50 nmol/L 提示正常可能性大。中剂量地塞米松抑制试验 17-OHP 抑制率 > 90% 和 T 抑制率 > 70% 提示高雄激素为肾上腺来源。CYP21A2 基因检测对 21-OHD 有确诊价值,基因型和表型大部分有确定的相关性<sup>[5]</sup>。接近 95% 的 CYP21 基因突变包括缺失、复制及假基因上有的点突变异位至真基因,最终导致完全或部分性 21-羟化酶失活<sup>[6-8]</sup>。该患者 CYP21A2 基因 4 号外显子的 c. 518T > A (p. Ile173Asn) (纯合)变异为病理性变异位点。陈杰等<sup>[9]</sup>报道的 1 例成人单纯男性化型 21-OHD 合并无精症患者及李乐乐等<sup>[10]</sup>报道的 1 例以肾上腺意外瘤为首诊的 21-OHD 患者其 CYP21A 基因 4 号外显子变异与本例患者相同。在单纯男性化型患者中 c. 293-13C > G 和 Ile173Asn 突变最常见<sup>[11-13]</sup>。该型患者 21-羟化酶有 1% ~ 2% 生物活性,对肾上腺皮质激素合成影响比失盐型小<sup>[14]</sup>。21-OHD 的治疗原则是以糖皮质激素治疗为主,抑制 ACTH 分泌及垂体肾上腺轴的不良反馈,进一步达到抑制肾上腺源性高雄激素的目的,并依据性别、年龄、生长发育水平及个体需求给予个体化治疗。

本例患者虽先后两次行肾上腺病灶切除术,但有儿童后期至青春期前生长发育加速、阴毛早现症状,未予重视,且同性性早熟很容易被认为是正常生长现象而忽视。因此在发现肾上腺意外肿瘤、结节甚至增生时,应考虑到肾上腺轴与生殖轴之

间的密切联系。最终身高矮、肾上腺双侧病变、高雄性征、生育能力下降,结合 ACTH 水平明显升高,17-OHP、P、DHEAS、雄烯二酮水平明显升高尤其要考虑 CAH。在外生殖器畸形成型术前,也应注意生长发育及性征、生育方面的询问及体格检查,进行肾上腺轴上下游激素反馈分析及与性腺轴之间联系分析,最好与内分泌科成立多学科协作团队,发现潜在的内分泌疾病,避免不必要的手术治疗,更好地进行围手术期管理和激素规范应用。

## 参考文献

- [1] Haider S, Islam B, D' Atri V, et al. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(7): 2605-2610.
- [2] Milacic I, Barac M, Milenkovic T, et al. Molecular genetic study of congenital adrenal hyperplasia in Serbia; novel p. Leu129Pro and p. Ser165Pro CYP21A2 gene mutations [J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(11): 1199-1210.
- [3] Skordis N, Shammas C, Efstathiou E, et al. Endocrine profile and phenotype-genotype correlation in unrelated patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia [J]. Clin Biochem, 2011, 44(12): 959-963.
- [4] 伍学焱,郑俊杰. 男性不育症患者筛查 21-羟化酶缺陷症的必要性 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(30): 2372-2374.
- [5] Falhammar H, Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome [J]. Endocrine, 2015, 50(1): 32-50.
- [6] Kirac D, Guney AI, Akcay T, et al. The frequency and the effects of 21-hydroxylase gene defects in congenital adrenal hyperplasia patients [J]. Ann Hum Genet, 2014, 78(6): 399-409.
- [7] 王瑞芳,顾学范,叶军,等. 新生儿筛查的 21-羟化酶缺乏症 66 例表型及基因型研究 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(9): 679-685.
- [8] 王丽红,冯梅,薛晋杰,等. 21-羟化酶缺陷症 14 例临床和遗传学分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(20): 1563-1567.
- [9] 陈杰,王雄,崔元庆,等. 成人 21-羟化酶缺陷症合并无精症一例 [J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(9): 719-720.
- [10] 李乐乐,窦京涛,谷伟军,等. 以肾上腺意外瘤首诊的先天性肾上腺皮质增生症四例分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38): 3099-3101.
- [11] 黄际卫,唐宁,李伍高,等. Sanger 测序联合 MLPA 技术检测 21-羟化酶缺乏症基因缺陷及产前诊断 [J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(10): 981-983.
- [12] Liu SY, Lee CT, Tung YC, et al. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(2): 126-131.
- [13] Hong G, Park HD, Choi R, et al. CYP21A2 mutation analysis in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia using complementary methods: sequencing after long-range PCR and restriction fragment length polymorphism analysis with multiple ligation-dependent probe amplification assay [J]. Ann Lab Med, 2015, 35(5): 535-539.
- [14] 朱智峰,皇甫建,娜日松,等. 21-羟化酶缺陷症临床分析 [J]. 中国医刊, 2016, 51(2): 42-45.

(收稿日期:2019-06-06)

(本文编辑:余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊关于参考文献著录和核对的要求

请作者在投稿和修稿时,按《临床内科杂志》稿约参考文献著录格式要求著录参考文献。同时,参考文献必须由作者本人亲自阅读,并经书刊、光盘或网上查对核实过,避免出现差错。谢谢合作!