

文章编号 1006-8147(2020)06-0569-03

病例报告

非典型先天性肾上腺皮质增生症1例报告

张聪, 吴楚珊, 许庆玲, 张淑欣

(天津医科大学总医院儿科, 天津 300052)

关键词 非典型先天性肾上腺皮质增生; 21-羟化酶缺乏; CYP21A2 基因突变

中图分类号 R725.8

文献标志码 B

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组由于肾上腺皮质激素合成代谢过程中某种酶缺陷导致皮质醇合成障碍的疾病,属常染色体隐性遗传性疾病。CAH酶缺陷最常见的是21-羟化酶缺乏(21-OHD),占90%~95%^[1-2]。不同种族人群21-OHD的发病率不同,为1/20 000~1/7 787,杂合子发生率更可高达1:60^[3-6]。21-羟化酶由CYP21A2编码,CYP21A2基因同时存在有功能的CYP21A2真基因及无功能活性的CYP21A1P假基因,其外显子、内含子的同源性分别达98%和96%。21-OHD基因的突变主要是CYP21A1P转位到CYP21A2的序列,因此影响了功能基因的活性^[7]。CAH患者可表现为纯合基因突变或复合杂合基因突变,残存酶的活性不一,因此表型各异。复合杂合突变即不同等位基因的不同基因突变,其表型通常由其较轻的基因突变所决定^[7]。CAH根据21-OHD程度临床可表现为失盐型(salt-wasting form, SW)、单纯男性化型(simple virilizing form, SV)及非典型型CAH(non-classical congenital adrenal hyperplasia, NCCAH)。SW无残留酶活性,醛固酮、皮质醇完全缺乏,雄激素生成增多。出生后不久即可出现呕吐、拒食、脱水、酸碱失衡及电解质紊乱等肾上腺危象表现,若不及时诊治,死亡率高。SV女童出生时多有高雄激素血症。男童多表现为假性性早熟。NCCAH出生时无雄激素过多表现,多于儿童期、青春期或成人发病;发病率为1/1 000,10岁之前发病率占11%,10~40岁发病率占80%^[8-9]。NCCAH患者大多是由于CYP21A2基因复合杂合突变所致,临床表现复杂多样而且隐匿,容易漏诊而延误治疗。本例患儿CYP21A2基因检测到新复合杂合突变位点,现报告如下。

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC36400),天津市卫计委重点攻关研究项目(16KG123),天津市科技局科学技术普及项目(18KPHDSF00140)

作者简介 张聪(1990-),女,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:郑荣秀,E-mail: rzheng@tmu.edu.cn。

1 临床资料

1.1 临床特征与一般资料 患儿,女,14岁,13岁月经初潮,因月经稀发,量少不规则,毛发重,双乳腺不发育就诊。患儿系第2胎第2产,母孕期无特殊,足月顺产,生后一般情况可,无雄激素过多等表现。父母及姐姐体健,无类似患儿表现。查体:体温36.6℃,脉搏70次/min,呼吸20次/min,血压100/60 mmHg,身高162.7 cm,体重65 kg,体重指数(BMI)24.55 kg/m²。精神反应好,面部多痤疮,体型匀称,腋下皮肤颜色较深,双乳腺B1期,心肺腹查体未见异常,会阴区皮肤色素沉着,阴毛浓密,阴蒂肥大,外阴Tanner IV期。

1.2 实验室检查 肾上腺皮质功能:皮质醇(Cor)24.6 μg/dL(5~25 μg/dL),促肾上腺皮质激素(ACTH)45.7 pg/mL(0~46 pg/mL);17-羟基孕酮(17-OHP)42.27 ng/mL(儿童1~13岁,<2.32 ng/mL;卵泡期0.05~1.02 ng/mL,黄体期0.3~2.34 ng/mL,排卵期0.1~1.4 ng/mL,绝经期<0.93 ng/mL,孕后期2.28~9.24 ng/mL);双氢睾酮(DHT)117.9 pg/mL(23.5~116.0 pg/mL);雄烯二酮(AD)>10.0 ng/mL(0.3~3.3 ng/mL);性激素全项示睾酮(T)281.07 ng/dL(5~80 ng/dL),雌二醇(E2)58.82 pg/mL(卵泡期0~84 pg/mL,黄体期27~246 pg/mL,绝经后0~30 pg/mL),促卵泡生成素(FSH)1.69 IU/L(卵泡期3.03~8.08 IU/L,排卵期2.55~16.69 IU/L,黄体期1.38~5.47 IU/L),黄体生成素(LH)2.80 IU/L(卵泡期1.80~11.78 IU/L,排卵期7.59~89.08 IU/L,黄体期0.56~14.00 IU/L);电解质示钠146 mmol/L,钾4.6 mmol/L,氯109 mmol/L;空腹血糖4.6 mmol/L;血尿便常规、肝肾功能、甲状腺功能未见明显异常。染色体G带核型分析结果:46XX。

1.3 影像学检查 采用CHN法进行骨龄评估,患儿骨龄15.9岁,较年龄差值2.0岁。子宫卵巢B超:子宫大小:33 mm×31 mm×11 mm,内膜厚约2.9 mm,右卵巢大小:33 mm×16 mm,内含数个囊泡,最大

13 mm×8 mm,左卵巢大小:28 mm×15 mm,内含数个囊泡,最大 7 mm×6 mm。肾上腺超声未见异常,心电图未见异常。

1.4 基因学检查 征得患者及家属同意行 CAH 相关基因检测,应用多重连接酶探针依赖扩增(MLPA)技术检测样本的 CYP21A2 基因各外显子,用正常人的 DNA 作为参照发现致病性基因突变。患儿 CYP21A2 基因两个杂合的致病突变见表 1; 来自母亲的等位基因杂合致病突变:CYP21A2,c.737A>C, p.(Lys246Thr), 该变异为错义突变(预计会使所编

码的蛋白质第 246位氨基酸由 Lys 变为 Thr)。HGMD 数据库未见文献报道,ESP6500siv2_ALL、千人基因组、dbSNP147 数据库均未见收录;生物信息学软件预测其致病性突变可能性大(图 1)。来自父亲的等位基因存在一个杂合致病突变,CYP21A2,c.1163A>G, p.(Asn388Ser),该变异为错义突变(预计会使所编码的蛋白质第 388位氨基酸由 Asn 变为 Ser)。HGMD 数据库未见文献报道,ESP6500siv2_ALL、千人基因组、dbSNP147 数据库均未见收录;生物信息学软件预测其致病性突变可能性大(图 2)。

表 1 患儿父母突变基因检测结果

基因	染色体位置	参考转录本	位置	cDNA 水平	蛋白水平	状态	父亲	母亲
CYP21A2	6P21.33	NM_000500.7	Exon6	737A>C	p.(Lys246Thr)	杂合	未检测到	杂合携带
CYP21A2	6P21.33	NM_000500.7	Exon9	1 163A>G	p.(Asn388Ser)	杂合	杂合携带	未检测到

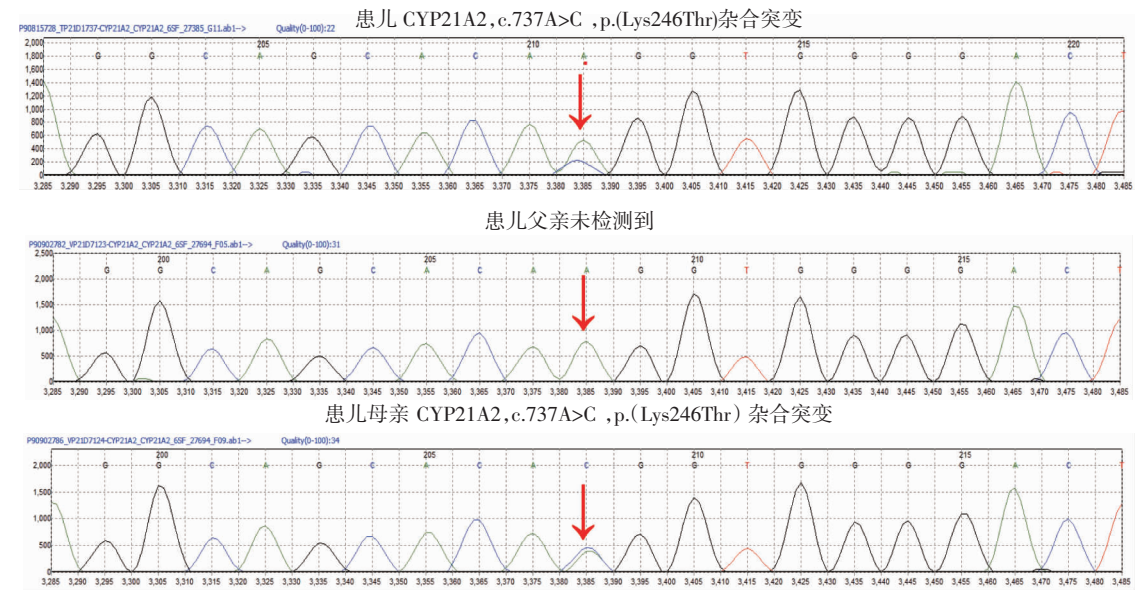


图 1 患儿突变基因 CYP21A2,c.737A>C ,p.(Lys246Thr)分析

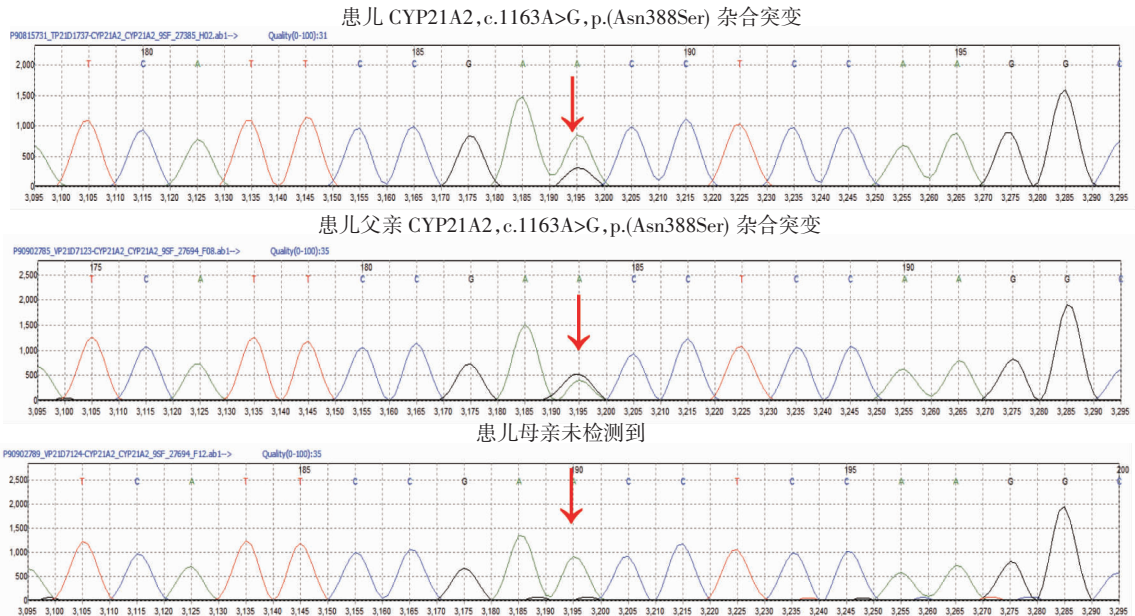


图 2 患儿突变基因 CYP21A2,c.1163A>G,p.(Asn388Ser)分析

1.5 诊断和治疗 目前结合患儿临床特点及遗传学检测,NCCAH 诊断明确,予氢化可的松和达英(炔雌醇环丙孕酮片)替代治疗,目前仍在随访中。

2 讨论

2.1 NCCAH 的诊断 NCCAH 因个体化差异大、临床表现不典型、复杂多样而隐匿,诊断比较困难。NCCAH 在不同年龄阶段表现不同,出生时无雄激素过多表现,婴幼儿一般也无临床表现,但也有报道阴毛最早发生于6个月婴儿^[8];儿童期 NCCAH 主要表现为阴毛早现、痤疮、生长加速、骨龄超前;青少年、成人主要表现为多毛、痤疮、月经不规律、不育等^[8,10]。患者以血清 17-OHP 升高为特征,血清皮质醇正常或在正常下限,ACTH 正常或临界高值。目前对新生儿应用放射免疫法检测血清 17-OHP 水平作为 21-OHD 的筛查正被逐渐推广。有研究表明,基础 17-OHP 即晨 6:00~8:00 空腹 17-OHP 检测可以作为 NCCAH 的筛查手段。但 17-OHP 筛查易受患儿胎龄、出生体重以及检查方法等因素影响^[8-9,11],因此仍需行 ACTH 激发试验进一步评估 NCCAH。ACTH 激发试验是诊断 NCCAH 的金标准。研究认为,给予 ACTH 激发试验后测定基础和 60 min 后 Cor、17-OHP 的水平,60 min 17-OHP 在 30~300 nmol/L (1 000~10 000 ng/dL)即提示 NCCAH^[12]。

基因诊断在 NCCAH 诊断中具有非常重要的意义。CYP21A2 基因突变是引起 21-OHD 的主要原因,国内 CYP21A2 最常见的是点突变 p.Ile172Asn,占 36%;其中 SW 最常见的是缺失突变 Del,占 44.4%;SV 最常见的是点突变 p.Ile172Asn,占 44.2%;NCCAH 最常见的是点突变 p.Pro30Leu,占 37.5%^[4,13-15]。不同种族人群 CYP21A2 基因突变率不同,相比我国,白种人 NCCAH 最常见的是点突变 p.Val281Leu,突变频率占 45%~60%。根据基因突变严重程度分组预测 21-OHD 临床表现:SW 阳性率 81.8%,阴性率 96.2%;SV 阳性率 94.1%,阴性率 80.0%;NCCAH 阳性率 88.9%,阴性率 100%;平均阳性率高达 88.3%,阴性率 92.1%^[4]。因此 21-OHD 临床表现与 CYP21A2 基因突变类型有相关性^[4-5]。临床诊疗过程中发现患者存在基因突变后,应该对其父母以及家系中具有携带风险的个体进行突变点的检测,以发现携带者,这对于先证者家系的遗传咨询具有重要的临床价值。

本例患儿青春期发病,以月经稀发,量少不规则,毛发重,痤疮,双乳腺不发育为首发症状,血 17-OHP、T、DHT、AD 水平升高,血清皮质醇在正常下限,ACTH 处于临界高值,骨龄评估较实际年龄大 2 岁。基因

检测提示患儿 CYP21A2 基因两个杂合的致病突变 Lys246Thr、Asn388Ser,数据库未见文献报道,该突变为新发突变位点,经生物信息学软件预测其致病性突变可能性大。结合患儿临床特点、实验室检查及遗传学检测,NCCAH 诊断明确。

2.2 NCCAH 的治疗 目前指南建议 NCCAH 患者应用糖皮质激素(glucocorticoid,GC)治疗仅限于高雄激素血症引起的后果:未停止生长个体呈现阴毛早现伴骨龄和生长加速,对青春发育和成年身高产生明显负面影响。应激时一般不需额外补充 GC。严重痤疮和多毛等,GC 一般无效,建议只作对症治疗;对于已达成成年身高青春期女性患者,口服避孕药能经抑制雄激素在卵巢中合成和增加肝性激素结合蛋白的合成,改善痤疮和多毛。GC 应用过程中需严密监测,过量会抑制儿童生长并导致医源性库欣综合征,不足会使雄激素过多,骨龄进展加速。17-OHP 浓度可作为评估疗效的生化指标之一,临床公认维持血 17-OHP 在稍高于正常的范围^[2,16]。

对于长期接受 GC 治疗的患儿生长激素可有效增加患儿身高。接近青春发育期的患儿,要关注第二性征的变化,高水平的性激素对下丘脑促性腺激素释放激素神经元的长期作用,致使 CAH 患儿可由外周性性早熟转变为中枢性性早熟。若出现此类情况,可以应用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗,改善性早熟儿童的终身高,抑制骨龄的快速进展。此外 21-OHD 女性患者必要时需予性激素治疗,促进子宫和卵巢发育,维持正常月经,提高性功能和生育能力。

本例患儿青春期女性,已达成成年身高,同时发育受限,予氢化可的松口服抑制高雄激素血症,口服避孕药达英抑制雄激素在卵巢中合成和增加肝性激素结合蛋白的合成,改善痤疮和多毛。定期复查肾上腺皮质功能、性激素水平、17-OHP、T 等指标观察病情变化,目前密切随访中。

相关研究表明,未发现或未予治疗的 NCCAH 患儿发生肥胖和胰岛素抵抗的比例更高;新陈代谢后遗症和心血管疾病的比例也更高;动脉内膜中层厚度增加的风险更高,可能与间歇性医源性高糖皮质激素和继发性胰岛素抵抗有关。应用二甲双胍可以改善糖耐量,同时也能使 17-OHP、睾酮、AD 和脱氢表雄酮下降。此外,骨密度降低和骨质疏松症不是一个恒定的发现,可能取决于性别、应用 GC 的类型或剂量^[17]。

参考文献:

- [1] Alstrom C H, Hallgren B, Nilsson L B, et al. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree[J]. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl*, 1959, 129(1):1
- [2] Cruz-Aguilar M, Galaviz-Hernández C, Hiebert-Froese J, et al. A nonsense ALMS1 mutation underlies alström syndrome in an extended Mennonite kindred settled in North Mexico[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(6):397
- [3] Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1):1
- [4] Waldman M, Han J C, Reyes-Capo D P, et al. Alström syndrome: renal findings in correlation with obesity, insulin resistance, dyslipidemia and cardiomyopathy in 38 patients prospectively evaluated at the NIH clinical center[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 125(1/2):181
- [5] Álvarez-Sm Á, Castro-Ss C, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives[J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 21(8):171
- [6] Priya S, Nampoothiri S, Sen P, et al. Bardet-Biedl syndrome: genetics, molecular pathophysiology, and disease management[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2016, 64(9):620
- [7] 蔡清霞, 常国营, 丁宇, 等. 儿童 Alstrom 综合征 1 例报告及文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(4):278
- [8] Marshall J D, Muller J, Collin G B, et al. Alström syndrome: mutation spectrum of ALMS1[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(7):660
- [9] Tsai M C, Yu H W, Liu T, et al. Rare compound heterozygous frameshift mutations in ALMS1 gene identified through exome sequencing in a taiwanese patient with alström syndrome[J]. *Front Genet*, 2018, 9:110
- [10] 匡蕾, 王炜, 叶山东, 等. Alstrom 综合征一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(3):189
- [11] Casey J, Mcgettigan P, Brosnahan D, et al. Atypical Alstrom syndrome with novel ALMS1 mutations precluded by current diagnostic criteria[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(2/3):55
- [12] Manara R, Citton V, Maffei P, et al. Degeneration and plasticity of the optic pathway in Alström syndrome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(1):160
- [13] 张倩文. Alstrom 综合征的发病机制及诊治进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(1):59

(2020-06-18 收稿)

(上接第 571 页)

参考文献:

- [1] 韩连书. 先天性肾上腺皮质增生症诊治现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(6):410
- [2] 罗飞宏. 先天性肾上腺皮质增生症诊断治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(8):564
- [3] Papadakis G, Kandaraki E A, Tseniklidi E, et al. Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: distinct characteristics and common findings. a systematic review[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:388
- [4] Zhang B, Lu L, Lu Z. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2):481
- [5] Kopacek C, Prado M J, da Silva C, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2019, 95(3):282
- [6] Güran T, Tezel B, Gürbüz F, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in turkey: a pilot study with 38,935 Infants[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(1):13
- [7] 张晓青, 王丽丽, 余永国, 等. 21-羟化酶缺乏症患者基因突变分析[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2014, 2:55
- [8] Livadas S, Bothou C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia: a patient-oriented approach[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:366
- [9] Kurtoglu S, Hatipoğlu N. Non-classical congenital adrenal hyperplasia in childhood[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(1):1
- [10] Akhtar N, Hayat Z, Bari A. Female pseudo hermaphroditism; late onset congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30(3):458
- [11] Chesover A D, Millar H, Sepiashvili L, et al. Screening for nonclassical congenital adrenal hyperplasia in the era of liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4(2):1
- [12] 梁雁, 罗小平. 非经典先天性肾上腺皮质增生症诊治现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(6):418
- [13] Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia[J]. *Endocrinol Invest*, 2011, 34:660
- [14] 谢波波, 陈少科, 范歆, 等. 33 例先天性肾上腺皮质增生症患者 CYP21A2 基因突变研究. 第十四次全国医学遗传学学术会议书面交流[C]. 北京: 中国学术期刊电子出版社, 2015:307
- [15] Falhammar H, Nordenstrom A. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome[J]. *Endocrine*, 2015, 50:32
- [16] 林小梅, 吴本清, 黄进洁, 等. 先天性肾上腺皮质增生症 1 例 CYP21A2 基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(11):942
- [17] Macut D, Zdravkovic V, Bjekic-Macut J, et al. Metabolic perspectives for non-classical congenital adrenal hyperplasia with relation to the classical form of the disease[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:681

(2020-05-01 收稿)