

• 慢病专题:代谢性疾病 •

男性非典型 21-羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症 1 例^{*}

江 鑫,王小翠,陈崇鑫,张 瑞,杨 静[△]

(陆军军医大学第二附属医院内分泌科,重庆 400037)

[摘要] 非典型 21-羟化酶缺乏症是一类罕见的常染色体隐性遗传性疾病,由于临床症状不如经典型严重,尤其是男性患者更缺乏典型临床症状,在疾病早期常被忽视,最终部分男性患者成年后身材矮小和(或)伴睾九肾上腺残余、不育的结局。该院 2022 年 1 月收治 1 例被诊断为 21-羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症(非典型)的男性患者,由于其儿童期出现的肾上腺功能早现表现未能及时诊治,最终成年期身材矮小并伴重度弱精症。提醒临床医生在儿童期出现的肾上腺功能早现情况需考虑这类疾病的可能,越早实施诊治或许可让患者实现正常的生长、发育,达到正常的生育能力,拥有更高的生活质量。

[关键词] 先天性肾上腺皮质增生症; 非典型 21-羟化酶缺乏; 男性; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.010

中图法分类号:R586

文章编号:1009-5519(2025)11-2557-03

文献标识码:A

A case of male atypical 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia^{*}

JIANG Xin, WANG Xiaocui, CHEN Chongxin, ZHANG Rui, YANG Jing[△]

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical

University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Atypical 21-hydroxylase deficiency is a rare autosomal recessive genetic disorder. Because its clinical symptoms are less severe than those of the classic form, especially in male patients who lack typical clinical symptoms, it is often overlooked in the early stages of the disease. Some male patients ultimately develop short stature and/or testicular adrenal remnants and infertility in adulthood. In January 2022, our hospital admitted a male patient diagnosed with congenital adrenal hyperplasia(atypical) due to 21-hydroxylase deficiency. Because his premature adrenal insufficiency in childhood was not promptly diagnosed and treated, he ultimately developed short stature and severe asthenospermia in adulthood. Clinicians are reminded to consider the possibility of this disease in cases of premature adrenal insufficiency in childhood. Early diagnosis and treatment may allow patients to achieve normal growth and development, normal fertility, and a higher quality of life.

[Key words] Congenital adrenal hyperplasia; Atypical 21 hydroxylase deficiency; Male; Case report

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一组常染色体隐性遗传疾病,由于遗传缺陷导致类固醇激素合成途径中一些必要的酶缺乏所致。90%以上的 CAH 患者均因 21-羟化酶缺陷所致^[1-3],即目前所说的 CYP21A2 基因缺陷。

21-羟化酶缺乏时 17-羟孕酮不能转化为 11-脱氧皮质醇导致皮质醇合成减少,使促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌增加。ACTH 增多引起的肾上腺刺激导致雄激素生成增加。疾病的严重程度与突变对酶

活性的损害程度有关,非典型 CAH 患者的 21-羟化酶活性尚存 20%~50%,而经典型 CAH 患者只有 0%~2%。因此,非典型 CAH 患者没有盐耗症状,生化表现也弱于经典型 CAH 患者,在疾病早期往往容易被忽视。在儿童期,无论男性或女性非典型 CAH 患者均可能表现为雄激素过多症的体征,如单纯性阴毛早发育、痤疮、生长加速伴儿童期身材较高等。但在青春期及成年期女性患者中大部分患者会因痤疮、多毛症、月经不规则就诊,最终诊断为非典型 CAH,

^{*} 基金项目:重庆市自然科学基金项目(CSTB2024NSCQ-KJFZMSX0059)。

作者简介:江鑫(1995—),硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、骨质疏松等多种内分泌代谢性疾病的诊治及临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangjingnfm@163. com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.1001.016\(2025-09-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250912.1001.016(2025-09-12))

得到较为及时的治疗。而男性患者则很难与单纯男性发育特征鉴别,导致儿童期出现的单纯性阴毛早发育等肾上腺功能早现情况被忽视,最终出现身材矮小。非典型 CAH 男性患者青春期后通常表现为痤疮或不育,无症状者(杂合子的携带者)可能因家庭成员患病而得到诊断。尽管认为大多数非典型 CAH 男性患者睾丸功能和生育力正常,但部分患者确实存在睾丸肾上腺残余和不育^[4]。由于男性患者较女性患者发病更为隐匿,临床医生易忽视这类人群,导致误诊及延误诊治。因此,重视儿童期出现的单纯性阴毛早发育等肾上腺功能早现情况、提高对非典型 CAH 的关注以便及时诊治对提高这类患者生活质量具有重要的临床意义。本院收治 1 例诊断为 21-羟化酶缺乏性 CAH(非典型)的男性患者,由于其儿童期出现的肾上腺功能早现表现未能及时诊治,最终成年期身材矮小并伴重度弱精症,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,35 岁,因体检发现双侧肾上腺增生半个月于 2022 年 1 月收入院。入院前半个月患者到本院行肾上腺平扫联合增强 CT 提示“双肾上腺弥漫增粗,考虑皮质增生可能,合并左肾上腺多发小腺瘤待排”,无满月脸、水牛背、向心性肥胖、体重增加、紫纹、多血质外貌、痤疮、性欲减退及亢进、阴毛脱落、多毛、毛发浓密、阵发性剧烈头痛、面色苍白、大汗淋漓、恶心、呕吐、视物模糊、复视、心前区紧迫感、焦虑、恐惧感等。入院查体:体温 36.3℃,脉搏 74 次/分,呼吸频率 20 次/分,血压 105/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高 153 cm,体重 56 kg。右侧面部皮肤瘢痕处有色素沉着,四肢关节伸面皮肤颜色稍深,心、肺、腹、外生殖器、神经系统查体均未见明显异常。为了进一步明确患者肾上腺增生有无临床意义,进行相关实验室检查。其中血液生化、尿液、粪便等常规检查均正常,内分泌相关激素检测结果见表 1~3。由于患者皮质醇水平低,ACTH 水平高,故进一步进行快速 ACTH 兴奋试验,静脉推注 ACTH 2 h 后患者皮质醇水平小于 500 nmol/L,提示存在原发性肾上腺皮质醇功能减退症。见表 4。针对原发性肾上腺皮质功能减退的病因,进一步查胸部 CT、结核菌素试验、输血前检查、抗核抗体、甲状腺抗体、血糖等均未见明显异常,暂时排除肾上腺结核、自身免疫、人类免疫缺陷病毒感染、肾上腺放疗或手术损伤等病因,考虑存在某些皮质激素合成代谢酶缺乏或遗传性疾病,故进一步进行其他性激素(游离睾酮、17-羟基孕酮、雄烯二酮等)和尿 17 羟皮质酮检测,协助判断肾上腺皮质激素合成过程中有无异常节点,并进行男性生殖器彩色多普勒超声、精液分析寻找相关诊断线索。患者雄烯二酮及 17 α -羟基孕酮水平明显升高。见表 5。男性生殖器彩色多普

勒超声:(1)双侧睾丸测值偏小;(2)双侧附睾二维及彩色多普勒超声未见明显异常。精液分析:重度弱精症。进一步回顾患者生长、发育史发现其 9 岁出现阴毛,10 岁左右遗精和勃起,小学期间身高高于同龄人,13 岁停止长高,约 20 岁出现胡须、腋毛生长。家族史中父母身高约 153 cm,家族中堂姐(曾祖父哥哥的玄孙女)有多毛、男性化、不孕不育等,亲姐姐不足 1 岁去世(有无两性畸形不详)。患者接受了外周血全外显子组检测,最终诊断为患有 21-羟化酶缺乏性 CAH(非典型)。基因名称为 CYP21A2 杂合型,染色体位置为 Chr6:32007203,突变位点为 NM_000500.7:c.518T>A,基因亚区为 EX4/CDS4。由于患者目前没有生育需求,故暂无特殊治疗,建议定期复查皮质醇水平预防出现肾上腺危象,定期进行骨密度测量以监测有无骨质丢失。

表 1 卧立位肾素血管紧张素醛固酮测定

体位	肾素/参考值 [ng/(mL·h)]	醛固酮/参考值 (pg/mL)	醛固酮/肾素 (ARR)
卧位	3.09/0.15~2.33	416.0/30.0~160.0	13.5
立位	5.24/0.10~6.56	527.9/70.0~300.0	10.1

表 2 皮质醇节律及 ACTH 测定

项目	8:00/ 参考值	16:00/ 参考值	24:00
皮质醇(nmol/L)	116.50/101.20~535.70	85.40/79.00~477.80	<27.60
ACTH(ng/L)	185.90/7.20~63.30		

表 3 儿茶酚胺代谢产物测定

项目	检测值	参考值
血浆甲氧基肾上腺素类物质(3 项)		
3-甲氧基酪胺(nmol/L)	<0.08	<0.18
甲氧基肾上腺素(nmol/L)	0.16	≤0.50
甲氧基去甲肾上腺素(nmol/L)	0.33	≤0.90
血浆儿茶酚胺(3 项)		
多巴胺(DA,pmol/L)	98.3	≤195.7
立位肾上腺素(E,pmol/L)	59.3	≤769.0
立位去甲肾上腺素(NE,pmol/L)	646.8	1 182.8~10 054.0

表 4 快速 ACTH 兴奋试验

时间	检测值(noml/L)
7:55	121.00
8:00(静脉推注 ACTH 25 U)	
8:30	102.20
9:00	114.70
10:00	122.60

表 5 其他性激素测定

项目	检测值	参考值
雄烯二酮(nmol/L)	122.42	1.40~6.63(男性 31~51 岁)
17 α -羟基孕酮(ng/mL)	>300.00	0.31~2.01(男性)
睾酮(pg/mL)	27.20	15.00~50.00(男性)

2 讨 论

CAH 是一组由先天性类固醇激素生物合成中某些酶缺乏引起的常染色体隐性遗传疾病,具有多种临床表现。CAH 的常见形式是由 21-羟化酶缺乏引起的。

21-羟化酶缺乏所致经典型 CAH 患者在新生儿期和婴儿早期出现肾上腺功能减退伴或不伴失盐或在这之后出现男性化,女性患者外生殖器的性别不清。这也是目前病情最严重的一种临床表现。而在非典型患者中酶活性降低但足以维持正常的糖皮质激素和盐皮质激素生成,随之而来的是产生过量雄激素。此时患者因性别不同和雄激素水平的差异而具有不同的临床表现。这类患者不存在新生儿期外生殖器性别不清,而是在新生儿期之后出现雄激素过多的体征。儿童期后期的临床特征包括单纯性阴毛早发育、痤疮和骨龄加速;青春期和成年女性表现为痤疮、多毛症和月经不规则^[4-6]。对男性而言,单纯表现为男性化的经典型与非典型 21-羟化酶缺乏症难以鉴别。二者均可出现于儿童期,表现为单纯性阴毛早发育或肾上腺功能早现,以及最终导致身材矮小。青春期后尽管认为大多数非典型男性具有正常的睾丸功能和正常生育力,但部分患者也可存在睾丸肾上腺残余和不育^[4,7-8]。无症状个体可能由于存在受累家庭成员而得到诊断。

本例患者在儿童期后期具有单纯性阴毛早发育、痤疮、骨龄加速等表现,通过对家族史的进一步询问发现,有可疑 CAH 家族史,但未引起重视,未予以进一步诊治,本次因意外体检发现肾上腺增粗才得以进一步检查,最终确诊为非典型 CAH。其最终身高水平低于同龄人,且精液分析提示存在重度弱精症,这些均符合非典型 CAH 的临床表现,但由于起病隐匿,未能在疾病的早期得到诊治。提示对儿童期出现的单纯性阴毛早发育等肾上腺功能早现情况需提高对非典型 CAH 的关注。大约 2/3 的非典型 21-羟化酶缺乏症患者为复合杂合子并携带有存在于不同等位基因的重度和轻度突变。估计非典型 21-羟化酶缺乏症患者的子女出现重度(经典型)21-羟化酶缺乏症的总体风险为 2.5%,而出现非典型缺乏症的风险约为 15%^[9]。因此,对有生育需求的患者应考虑进行基因分型^[10-11],了解伴侣的基因型有助于评估这些风险。

对非典型 21-羟化酶缺乏症患者的治疗由于性别及所处年龄段不同而存在差异。儿童患者若具有雄激素过多症和会对成年身高产生不利影响的显著骨龄超前征象时建议首选氢化可的松进行治疗^[12]。对没有生育要求的成年女性患者,建议将口服避孕药或抗雄激素治疗作为雄激素过多症状(多毛症)的一线疗法^[13-14]。若无法耐受口服避孕药或抗雄激素治疗,可使用糖皮质激素治疗雄激素过多症状和调节月经周期^[15]。一般而言,对无生育需求的非典型男性患者无需特殊治疗。然而,对有睾丸肿块和(或)少精子症的男性,应给予糖皮质激素治疗直至不再有生育要求^[16]。

综上所述,非典型 21-羟化酶缺乏症是一类罕见的常染色体隐性遗传性疾病,由于临床症状不如经典型严重,尤其是男性患者更缺乏典型临床症状和体征,在疾病早期常被忽视,最终导致部分男性患者身材矮小、睾丸肾上腺残余和不育的结局。本例患者的诊治经验应让临床医生意识到在儿童期出现的单纯性阴毛早发育或肾上腺功能早现情况需考虑非典型 21-羟化酶缺陷症的可能,越早实施诊断和定期治疗也许可实现正常的生长、发育和社会认知,达到正常的生育能力,拥有更高的生活质量。

参考文献

[1] WHITE P C, SPEISER P W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Endocr Rev, 2000, 21(3):245.

[2] PANG S Y, WALLACE M A, HOFMAN L, et al. World-wide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Pediatrics, 1988, 81(6):866-874.

[3] SPEISER P W, WHITE P C. Congenital adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2003, 349(8):776.

[4] NEW M I. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11):4205.

[5] LARON Z, POLLACK M S, ZAMIR R, et al. Late onset 21-hydroxylase deficiency and HLA in the Ashkenazi population: a new allele at the 21-hydroxylase locus[J]. Hum Immunol, 1980, 1(1):55-66.

[6] KOHN B, LEVINE L S, POLLACK M S, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1982, 55(5):817-827.

[7] CHROUSOS G P, LORIAUX D L, SHERINS R J, et al. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency[J]. J Urol, 1981, 126(1):127-128.

院时,在标准化心衰用药基础上以中医扶阳理论为指导,益气固脱、回阳救逆为法,采用破格救心汤加减治疗;配方中也包括了熟地、黄芪、茯苓、炒白术及山药,共同促进脏腑功能及消除水肿,桂枝的引入有助于调节和平衡体内阳气,推动气血生成;治疗以扶阳为核心贯穿始终,安神定悸、健运中焦为辅,在内安心神的同时助阳气升发、驱邪外达,而后脏腑虚象逐渐显现,兼以补养气血,改善脏腑功能。经治疗后,患者症状体征及舌苔脉象均明显改善,辅助检查回示心脏收缩功能改善,EF 从 19.1% 上升至 34.0%,心功能提高且未出现肝肾功能损害等毒性反应,患者生活质量明显提高,半年内无再入院情况。中医扶阳理论及疗法显现出其在心脏疾病治疗上的显著效果,为相关疾病治疗提供宝贵经验。

参考文献

[1] 胡跃强. 基于扶阳思想论“五脏元真通畅,人即安和”[J]. 湖南中医杂志,2024,40(9):115-118.

[2] 崔玮璐,李梓宁,娄雨晴,等. 依据“阳化气,阴成形”理论探讨扶阳育阴法在心衰水肿中的应用[J]. 吉林中医药,2023,43(8):874-877.

[3] 黄观明,王菁菁,楚扬,等. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨扶阳抑阴法在心肌纤维化辨治中的应用[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(5):645-651.

[4] 柴松波,杜亚康,张淑娟,等. 扶阳通络法联合常规西医疗法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心力衰竭老年患者的疗效[J]. 中国医科大学学报,2024,53(6):531-535.

[5] 王科军,张秀荣,苏德成. 古代医家对慢性心衰病因病机的认识[J]. 吉林中医药,2011,31(8):711-712.

[6] 邓贤斌,陈路军,方艳琳,等. 破格救心汤的圆运动解析及临床应用拓展[J]. 中医药导报,2021,27(9):183-186.

[7] 李焕彬,陈法桂,陈铿,等. 破格救心汤对慢性心力衰竭大鼠 TNF- α 和 IL-10 水平的影响[J]. 新中医,2012,44(9):109-110.

[8] 朱弢,郑伟青,黄伟剑. 破格救心汤加减治疗急性心肌梗死 PCI 术后伴心源性休克疗效及对血清指标的影响[J]. 浙江中医杂志,2021,56(12):880-881.

[9] 腾占国,王小龙. 破格救心汤对急诊心脏骤停病人心肺复苏、氧化应激及血清 S100b、TNF- α 、IL-8 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(13):2026-2029.

[10] 于武华,钟凌云. 附子的强心作用及其机理研究进展[J]. 江西中医药,2021,52(3):77-80.

[11] 徐硕,梁晓丽,李琼,等. 中药附子的研究进展[J]. 西北药学杂志,2017,32(2):248-252.

[12] 贾雪岩,林华,沈玉巧,等. 附子新型炮制品中乌头类生物碱测定及其强心作用研究[J]. 药物评价研究,2016,39(2):224-229.

[13] 王胜林,董耀荣. 附子水煎液对心梗后心力衰竭大鼠血流动力学的影响[J]. 陕西中医,2007,28(6):745-748.

[14] 卢志强,张艳军,庄朋伟,等. 附子对急性心力衰竭大鼠血流动力学影响及其机制研究[J]. 中草药,2015,46(21):3223-3227.

(收稿日期:2025-02-15 修回日期:2025-07-11)

(上接第 2559 页)

[8] MORAN C, AZZIZ R, WEINTROB N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9):3451-3456.

[9] TIITINEN A, VÄLIMÄKI M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(6):2442-2445.

[10] BIDET M, BELLANNÉ-CHANTELOT C, GALANDPORTIER M B, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5):1570-1578.

[11] FINKIELSTAIN G P, CHEN W, MEHTA S P, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1):E161-E172.

[12] SPEISER P W, ARLT W, AUCHUS R J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11):4043-4088.

[13] WIEBE R H, MORRIS C V. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids[J]. Obstet Gynecol, 1984, 63(1):12-14.

[14] WILD R A, UMSTOT E S, ANDERSEN R N, et al. Adrenal function in hirsutism II. Effect of an oral contraceptive[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1982, 54(4):676-681.

[15] BIRNBAUM M D, ROSE L I. The partial adrenocortical hydroxylase deficiency syndrome in infertile women[J]. Fertil Steril, 1979, 32(5):536-541.

[16] MERKE D P, BORNSTEIN S R, AVILA N A, et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Ann Intern Med, 2002, 136(4):320-334.

(收稿日期:2024-08-11 修回日期:2025-06-23)