



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.020

• 病例报告 •

CYP21A2 基因突变致女性假两性畸形一例

朱增哲 陈静 乐文竹 王宏 张本平 胡蜀红 周新荣

[关键词] 女性假两性畸形; 先天性肾上腺皮质增生; 21-羟化酶缺乏

[中图分类号] R586.9

[文献标识码] B

患者,42岁,社会性别男,已婚,未育,因“体检发现肾上腺肿物1周余”于2022年11月2日就诊于我院。患者2022年10月22日于当地医院体检,行腹部超声检查发现肾上腺肿块,CT检查提示双侧肾上腺结节灶,无明显不适症状,为求进一步诊治,来我院就诊,以“肾上腺肿物”收入院。患者30年前行尿道下裂手术,父母为近亲结婚,母亲孕期无特殊药物接触史。体格检查:身高150 cm,体重54.5 kg, BMI 24.2 kg/m², 血压120/80 mmHg, 身材矮小,男性外观,无喉结,余第二性征(声音、胡须、体毛、阴毛分布等)趋于男性化,乳房无发育,腹部未触及明显包块,无压痛及叩击痛。阴茎短小,阴囊空虚,未触及睾丸(图1)。入院后完善相关检查:血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、前列腺肿瘤标志物、生长激素、胰岛素样生长因子检查结果均正常。24 h 尿钾 26.71 mmol/24 h (25 ~ 125 mmol/24 h, 括号内为正常参考值范围,以下相同);重要内分泌实验室检查结果:17 羟孕酮 >60.0 nmol/L (3.5 ± 1.2 nmol/L), 促卵泡激素 <0.20 mIU/ml (1.27 ~ 19.26 mIU/ml), 促黄体激素 <0.20 mIU/ml (1.24 ~ 8.62 mIU/ml), 孕酮 7.83 ng/ml (0.14 ~

2.06 ng/ml), 雌二醇 27 pg/ml (≤47 pg/ml), 泌乳素 15.50 ng/ml (2.64 ~ 13.13 ng/ml), 睾酮 3.43 ng/ml (1.75 ~ 7.81 ng/ml), 游离睾酮指数 (FTI/FAI) 65.4% (24.3% ~ 110.2%), 游离睾酮 0.332 nmol/L (0.110 ~ 0.660 nmol/L), 雄烯二酮 >35.0 nmol/L (3.7 ± 0.9 nmol/L), 脱氢表雄酮 8 330 nmol/L (5 723 ± 2 380 nmol/L), 促肾上腺皮质激素 200.2 (7.2 ~ 63.3 pg/ml), 皮质醇 (8AM) 47.3 μg/L (60.2 ~ 184 μg/L), 活性肾素浓度 28.2 μIU/ml (立位 4.4 ~ 46.1 μIU/ml, 卧位 2.8 ~ 39.9 μIU/ml), 醛固酮 184 pg/ml (立位 0 ~ 353 pg/ml, 卧位 0 ~ 236 pg/ml)。促性腺激素释放激素 (GnRH) 兴奋试验及人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 刺激试验结果均为阴性。影像学检查结果:睾丸彩超结果提示 1. 双侧阴囊小; 2. 阴囊内未探及睾丸回声。肾上腺 MRI 结果提示双侧肾上腺区结节, 右侧大小约 28 mm × 23 mm, 左侧大小约 17 mm × 12 mm (图2)。盆腔 MRI 结果提示膀胱直肠间可见子宫, 未见明确精囊腺信号。双侧阴囊脂肪填充, 未见明显睾丸信号 (图3)。染色体核型分析:46XX, del(15)(p11)。基因检测突变位点 (图4): CYP21A2, 6p21.33, NM000500.7: Intron2:c.293-13C>G:p. 及

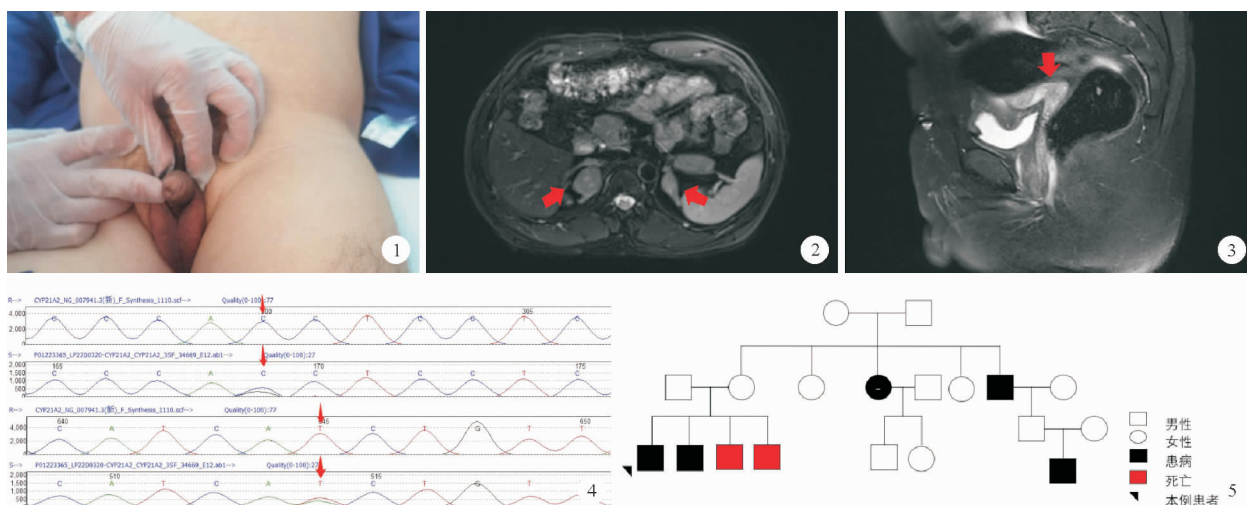


图1 患者外生殖器表现为男性, 阴茎短小, 阴囊小, 未触及睾丸 图2 肾上腺 MRI 结检查果: 红色箭头示双侧肾上腺结节, 右侧大小约 28 mm × 23 mm, 左侧大小约 17 mm × 12 mm 图3 盆腔 MRI 检查果: 矢状位图像可见膀胱直肠间存在“7”字型子宫形态 (红色箭头所示) 图4 患者基因检测结果: 红色箭头示基因突变位点 图5 患者家系图

作者单位: 430000 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 (朱增哲、陈静、乐文竹、张本平、

胡蜀红、周新荣), 心血管内科 (王宏)

通讯作者: 周新荣, E-mail: zhouxinrong8@126.com

Extron4:c. 518T>A;p. (Ile173Asn)。综合患者病史、体格检查及辅助检查结果,诊断为性发育异常:46XX 女性假两性畸形,21 羟化酶缺乏。我们对患者家族史进行详细询问后发现其存在家系遗传,两个兄弟出生后不久夭折,姨妈、舅舅也患有该病,符合常染色体隐性遗传(图 5)。患者目前予地塞米松治疗,补充生理所需皮质醇,生活上无障碍,电解质检查结果正常。患者虽然存在子宫,但未见明确卵巢、输卵管结构,子宫较小,并非正常成人子宫形态,不具备生殖能力,且患者适应“男性”性别 42 年,故目前依旧保持社会男性性别,未行矫形手术。

讨 论

先天性肾上腺增生(CAH)是一组由编码皮质激素合成途径的必需酶基因突变,致肾上腺皮质类固醇激素合成障碍所引起的疾病,呈常染色体隐性遗传,是引起两性畸形最常见的病因,其中 21 羟化酶缺乏(21OHD)最多见,约占所有 CAH 的 90%^[1]。

人的 21 羟化酶由 6 号染色体 p21.3 的 CYP21A2 基因编码,据人类基因突变数据库统计,全球已报道了近 300 种不同的突变^[11]。研究表明,CYP21A2 基因的 intron2 末端前第十三个碱基点突变(c. 293-13A/C>G)是中国人最常见的突变,约占所有 21OHD 患者的 42.5%^[9],其次是 Extron4 中的错义突变(c. 518T>A,Ile173Asn),在中国 21OHD 患者中的发生频率约为 12.7%~20.0%^[9-10],而在单纯男性化型患者中,发生频率高至 29.1%。c. 293-13A/C>G 突变可导致 RNA 剪接异常,使所编码的蛋白质发生紊乱而丧失正常功能^[8];c. 518T>A,Ile173Asn 使得所编码的蛋白质第 173 位氨基酸由异亮氨酸(Ile)变为天冬酰胺(Asn),导致 21 羟化酶活性降低,残留约 1%~2% 酶活性^[6]。本例患者基因突变为 Intron2:c. 293-13C>G;p 及 Extron4:c. 518T>A;p,是人群中最常见的两种突变类型。

21 羟化酶负责将 17-羟孕酮(17OHP)转化为 11-脱氧皮质醇,将孕酮转化为脱氧皮质酮。由于 21-羟化酶功能障碍,皮质醇生物合成途径被阻断,导致前体的积累,其中最显著的是 17OHP,因此 17OHP 也被用于 21OHD 的诊断^[2]。这些前体可以通过旁路途径转化为雄激素。

CAH 根据临床严重程度分为 3 种类型:(1)失盐型:因其 21 羟化酶活性完全缺乏^[6],除了有男性化表现,还有醛固酮缺乏的特征^[2]。(2)单纯男性化型:单纯男性化型患者残留 1%~2% 的酶活性^[6],可产生足够的醛固酮,男性可出现进行性阴茎增大和睾丸小,女性出现阴蒂增大,多毛症,男性型秃发,月经异常和不育,表现为两性畸形^[3]。(3)非经典型:保留 20%~60% 的酶活性^[7],可以产生足够的醛固酮,只有轻度雄激素过多的临床表现,女性患者在出生时外生殖器正常或轻度阴蒂肥大,没有外生殖器两性畸形^[2]。

实验室检查可发现 17OHP、促肾上腺皮质激素(ACTH)、血浆肾素活性(PRA)、雄激素、尿 17 酮类固醇水平升高,皮质醇降低、醛固酮降低。其中 17OHP 对 21OHD 诊断有重要意义,当 17OHP>30 nmol/L 提示 21 羟化酶缺乏^[7,11]。影像学检查

有助于判断内生殖器官与外生殖器官的一致性,女性假两性畸形患者一般存在女性内生殖器官,影像学检查可发现子宫、卵巢、输卵管、阴道等女性内生殖器官结构,而不存在睾丸、精索、精囊、输精管等男性生殖器官。另外,CT、MR 检查发现肾上腺增生对疾病诊断也有重要意义,不少患者是由于发现肾上腺增生后确诊为 21OHD。21OHD 患者有男性化表现,染色体核型鉴定可明确其染色体性别,对疾病诊断有重要意义^[4,11]。

21OHD 的治疗涉及儿科、内分泌、泌尿外科、心理科等多学科合作,包括药物治疗和手术治疗两方面,糖皮质激素是 21OHD 治疗的主要手段^[4]。确诊的患者应尽早行手术矫正治疗,应遵从染色体检查结果及患者、家属意愿,尽早帮助患者行性别选择,减轻心理社会压力。

本例患者因 CYP21A2 基因突变,导致 21 羟化酶缺乏,但仍有残留 21 羟化酶活性,故表现为单纯男性化型。该患者患病与其父母近亲结婚有关,其家系存在明显遗传。因此,早期识别 21OHD 导致的女性假两性畸形尤为重要,尽早纠正性别畸形,提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108409 infants[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1):22.
- [2] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2017, 390(10108):2194-2210.
- [3] Carvalho B, Marques CJ, Santos-Silva R, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: An Update on Genetic Analysis of CYP21A2 Gene[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(7):477-481.
- [4] Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients[J]. J Clin Endocr Metab, 2010 95(11):5110-5121.
- [5] Jaresch S, Kornely E, Kley HK, et al. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocr Metab, 1992 74(3):685-689.
- [6] Baronio F, Ortolano R, Menabò S, et al. 46, XX DSD due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18):4605.
- [7] 潘萍,杨冬梓.先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷新指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(11):818-821.
- [8] Ma D, Chen Y, Sun Y, et al. Molecular analysis of the CYP21A2 gene in Chinese patients with steroid 21-hydroxylase deficiency[J]. Clin Biochem, 2014, 47(6):455-463.
- [9] Su L, Yin X, Cheng J, et al. Clinical presentation and mutational spectrum in a series of 166 patients with classical 21-hydroxylase deficiency from South China[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486:142-150.
- [10] Xu J, Li P. Identification of novel and rare CYP21A2 variants in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Clin Biochem, 2019, 68:44-49.
- [11] 胡嫚丽,陈静,李玉凯,等.单纯男性化型 21-羟化酶缺陷症 5 例[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(10):711-713.

(收稿日期:2021-07-14)

(本文编辑:余晓曼)