



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.019

• 病例报告 •

男性 21 羟化酶缺乏症一例

李亚玲 袁刚 谢君辉

[关键词] 先天性肾上腺增生; 21 羟化酶缺乏症; 不育症

[中图分类号] R4 [文献标识码] B

患者,男,26 岁,因“发现无精症 4 月余”遂于 2018 年 10 月 26 日入院。患者婚后一直未育,4 个月前就诊于我院泌尿外科确诊为“无精症”,遂于我科进一步诊治。既往史:患者出生时,外生殖器发育正常,8 岁时出现第二性征发育,身高明显高于同龄人。成年后身高低于同龄人。家族史:家族成员发育正常,无不孕不育相关疾病史。体格检查:身高 156 cm,体重 67.5 kg, BMI 27.74 kg/m²,上部量 75 cm,下部量 81 cm。全身毛发分布正常,全身皮肤黏膜无色素沉着。左右睾丸长径分别为 2.6 cm、2.5 cm,阴毛少许,分布于阴茎周围,阴茎长约 5 cm, TannerⅢ期。实验室检查:血电解质、甲状腺功能、皮质醇(8AM、4PM、12MN)均无异常。促肾上腺皮质激素(ACTH)34.91 pmol/L(1.60 ~ 13.90 pmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同)。性激素全套:睾酮 6.59 ng/ml(1.75 ~ 7.81 ng/ml),泌乳素 11.05 ng/ml(2.64 ~ 13.13 ng/ml),雌二醇 62 pg/ml(≤47 pg/ml),促黄体激素 <0.20 mIU/ml(1.24 ~ 8.62 mIU/ml),促卵泡激素 0.13 mIU/ml(1.27 ~ 19.26 mIU/ml),孕酮 16.25 ng/ml(0.14 ~ 2.06 ng/ml),雄烯二酮 >35.0 nmol/L(3.7 ± 0.9 nmol/L),硫酸去氢表雄酮 21 600 nmol/L(5 735 ± 2 380 nmol/L),17 羟孕酮 >60.0 nmol/L(3.5 ± 1.2 nmol/L)。内胰岛素生长因子 1(IGF-1)127.0 ng/ml(434.0 ± 84.0 ng/ml);胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)正常。尿 17-羟皮质类固醇激素 51.52 μmol/24 h(8.30 ~ 27.70 μmol/24 h);尿 17-酮皮质类固醇激素 478.53 μmol/24 h(35.00 ~ 87.00 μmol/24 h);尿香草扁桃酸(VMA)、尿高香草酸、尿肾上腺素、尿去甲肾上腺素、尿多巴胺、血浆间甲肾上腺素、血浆去甲变肾上腺素均正常。精液常规:无精子症。影像学检查:肾上腺 MRI:双侧肾上腺增粗,左侧肾上腺区结节(图 1),考虑双侧肾上腺增生。垂体 MRI 检查结果未见异常。阴囊彩色超声检查结果:左侧精索静脉曲张,双侧睾丸体积偏小(左侧睾丸 2.6 × 1.5 cm、右侧睾丸 2.5 × 1.4 cm)。肾素-醛固酮检查结果:肾素、血醛固酮、醛固酮/肾素比值均正常。快速 ACTH 兴奋试验结果:ACTH 注射后血皮质醇水平无明显升高,提示肾上腺皮质功能减退,糖皮质激素储备功能不足。人绒毛膜促性腺激素(HCG)刺激试验(三日法)结果提示雄激素合成酶缺陷。胰岛素低血糖-促性腺激素释放激素(GnRH)复

合刺激试验见表 1。低血糖刺激后生长激素(GH) > 10 μg/L,可排除生长激素缺乏症,但由于长期高水平雄烯二酮和硫酸去氢表雄酮,反馈性抑制促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH),导致垂体惰性。染色体核型分析:核型 46XY。21-羟化酶(CYP21)基因检测结果提示患者 CYP21A2 基因第 2 号内含子存在 I2g 纯合突变(图 2)。结合患者病史和检查结果,考虑诊断为 CYP21 缺乏症(21-OHD)。治疗给予强的松 5 mg 每日 1 次口服。患者出院后未复诊,后失访。

表 1 胰岛素低血糖-GnRH 复合刺激试验结果

项目	抽血时间(min)							
	-15	0	15	30	45	60	90	120
GH(ng/ml)	0.09	4.00	6.15	6.47	11.2	12.8	12.6	6.71
LH(mIU/ml)	0.10	0.10	0.46	0.56	0.55	0.42	0.41	0.33
FSH(mIU/ml)	0.04	0	0.22	0.6	0.57	0.62	0.61	0.83

注:正常参考值范围:GH:0.06 ~ 5.00 ng/ml;LH:1.24 ~ 8.62 mIU/ml;FSH:1.27 ~ 19.26 mIU/ml



图 1 患者 2018 年 10 月 27 日肾上腺 MRI 结果:双侧肾上腺增粗,左侧肾上腺区结节,如箭头所示

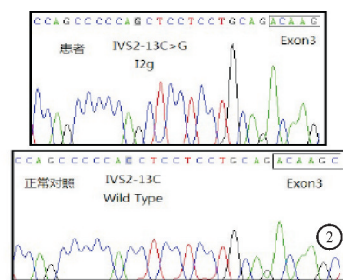


图 2 患者 CYP21 基因检测结果

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科

通讯作者:谢君辉,E-mail:junhui_xiexie@sina.com

讨 论

21-OHD 是先天性肾上腺增生症中最常见的一类,约占先

天性肾上腺增生症的 95%^[1],主要是由于 CYP21 的缺乏导致肾上腺糖皮质激素和(或)肾上腺盐皮质激素合成障碍而反馈性引起 ACTH 分泌增加,从而导致肾上腺增生、肾上腺来源的雄激素增多^[2]。在皮质激素合成过程中,CYP21 分别催化孕酮和 17-羟孕酮使其分别转化为 11-脱氧皮质酮和 11-脱氧皮质醇,后者再经 11- β 羟化酶转化分皮质酮和皮质醇^[3]。由于 CYP21 功能缺乏或不足,导致糖皮质激素和盐皮质激素不足,而雄激素合成增加。21-OHD 根据临床表现和激素水平可分为经典型(失盐型和单纯男性化型)和非经典型。21-OHD 是常染色体隐性遗传疾病,但女性发病率明显高于男性^[2]。

21-OHD 与 CYP21 等位基因有关。分子遗传分析结果表明,CYP21A2 基因的突变常由基因置换、大规模基因片段缺失和不平等的交换所致^[4]。常见的突变包括 P30L/V281L 突变、2 号外显子点突变等^[5]。P30L/V281L 突变常见于非经典型 21-OHD,2 号外显子点突变常见于经典型 21-OHD^[5]。New 等^[6]对 440 例非经典型 21-OHD 的患者研究发现,21-OHD 的突变基因型与其表型有一定的相关性,约 99% 的非经典型 21-OHD 患者基因型与表型一致,仅 1% 的非经典型 21-OHD 患者基因型和表型不一致。本例患者即是临床表型和基因型不一致,其临床表现为非经典型,然而基因检测为 2 号内含子点,由 C 突变为 G。

21-OHD 的临床表现和严重程度与 CYP21 等位基因变异导致 CYP21 活性降低的程度有关^[3,5]。失盐型 21-OHD 其酶活性完全消失,新生儿在出生 2 周内即可出现肾上腺危象危及生命^[3]。单纯男性化型 21-OHD 其酶活性仍保留 1%~2%,可合成少量的醛固酮而避免新生儿肾上腺危象的出现^[5,7]。非经典型 21-OHD 其酶活性可保留 20%~60%^[5],故临床症状较轻。本例患者 8 岁左右出现第二性征发育,身高明显高于同龄儿童,成年后身高明显低于与同龄人,提示存在性早熟。患者因男性第二性征和性功能没有明显异常,一直到婚后因“不育症”才就诊,发现“无精症”。起病比较隐匿,成年后才得以确诊。本病例还需与松果体钙化相鉴别,松果体可分泌褪黑素,松果体钙化导致褪黑素分泌异常时患者常出现睡眠障碍,并伴有头痛等神经系统疾病^[8];褪黑素分泌异常还可导致下丘脑-垂体-性腺轴分泌异常而表现出性早熟,性早熟常见于儿童或年轻人^[8-9]。非经典 21-OHD 患者主要表现为儿童时期的性早熟,骨龄超前,骨骺过早闭合而影响最终身高,男性患者通常其性功能不受影响,但雄激素过高可导致不育,因是男性患者,起病更为隐匿,成年后才得以就诊。女性患者则可出现性功能减退和月经紊乱如闭经、月经稀发、不孕等,相比而言,在青春期内有临床表现相对易确诊^[4,6]。

男性非经典 21-OHD 患者肾上腺来源的雄激素过多而引起的症状较轻,往往不易被发现,常因成年后不育而就诊。目前有研究认为造成男性 21-OHD 患者生育能力下降的最主要因素是睾丸肾上腺残余瘤(TARTs),其次是促性腺激素分泌被负反馈抑制,这两种因素均可导致睾丸功能的损伤,最终影响生精功能^[10]。而睾丸肾上腺残余瘤是男性 21-OHD 患者不育和性腺功能受损的常见原因^[11]。通过 Pubmed 查阅男性 21-OHD 不育病例报道,绝大多数患者都存在睾丸肾上腺残余瘤。而这些报道中单纯的 21-OHD 无睾丸残余瘤患者仅有数例报道。本例

为非经典 21-OHD 患者且无睾丸残余瘤。

Bouvattier 等^[12]对 2011~2014 年间确诊的 219 例男性 21-OHD 患者分析发现无精症患者约占 42%。而另一项研究发现,在先天性肾上腺增生的男性患者中,与正常成年男子相比,精子的整体参数较差,而男性非经典 21-OHD 患者治疗不育的目标主要是改善精子质量^[13]。对于非经典 21-OHD 患者应尽早补充肾上腺皮质激素,以抑制 ACTH 的分泌,从而抑制肾上腺分泌过多的雄激素,使促性腺激素分泌正常,恢复睾丸生精和卵巢排卵功能。青少年和成人非经典 21-OHD 应用糖皮质激素替代治疗,如强的松(每日 5.0~7.5 mg,分 1~2 次口服)、强的松龙(每日 3~7 mg,分 1~2 次口服)或地塞米松(每日 0.25~0.50 mg 口服)^[14]。糖皮质激素治疗过程中需注意患者性激素水平,随时调节糖皮质激素的剂量。

目前国内外关于非经典 21-OHD 的病例报道并不少见,但主要以儿童、成年女性多见,成年男性的报道相对较少。本例患者初诊时以“无精症”就诊于泌尿外科,后转内分泌科经过一系列的检查排除,确诊为非经典 21-OHD。非经典 21-OHD 的男性患者由于出生时没有典型的外生殖器异常表现而易漏诊,大多数患者因成年后身高低于同龄人或不育而就诊。通过对本病例的报道及相关文献的复习,建议在成年男性不育患者的诊疗过程中提高对 21-OHD 的认识,可避免误诊及漏诊,同时能予以早期干预提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet, 2005, 365(9477):2125-2136.
- [2] Reisch N. Review of Health Problems in Adult Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(2-03):171-177.
- [3] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, 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.
- [4] Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 165(Pt A):2-11.
- [5] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia [J]. N Engl J Med, 2003, 349(8):776-788.
- [6] New MI. Extensive clinical experience; nonclassical 21-hydroxylase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11):4205-4214.
- [7] Amor M, Parker KL, Globerman H, et al. Mutation in the CYP21B gene (Ile-172-Asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(5):1600-1604.
- [8] Patel S, Rahmani B, Gandhi J, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions [J]. Int J Neurosci, 2020, 130(5):464-475.
- [9] Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management [J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(2):163-172.
- [10] King TF, Lee MC, Williamson EE, et al. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(6):830-836.
- [11] Dumic M, Duspára V, Grubic Z, et al. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia-cross-sectional study of 51 Croatian male patients [J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(10):1393-1404.
- [12] Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6):2303-2313.
- [13] Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5):1665-1670.
- [14] El-Maouche D, Arlt W, Merke D P. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet, 2017, 390(10108):2194-2210.

(收稿日期:2020-06-18)

(本文编辑:高婷)