

# 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症临床特点分析

江秋燕 任跃忠

先天性肾上腺皮质增生症是由基因缺陷所致的肾上腺皮质多种类固醇激素合成酶活性先天性缺乏引起的一组常染色体隐性遗传性疾病。由于肾上腺皮质激素合成有关酶缺陷,皮质醇合成部分或完全受阻,使下丘脑-垂体的促肾上腺皮质激素释放激素-促肾上腺皮质激素代偿分泌增加,导致肾上腺皮质增生<sup>[1]</sup>。本病新生儿发病率在欧美地区约为1:15 000~1:16 000<sup>[2]</sup>。根据阻断的酶缺乏严重程度及阻断的部位不同,可出现不同程度的肾上腺皮质功能低下及性分化异常。17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症是先天性肾上腺皮质增生症中少见的类型。自1966年由Biglieri等<sup>[3]</sup>报道第1例17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症患者至今,全世界仅报道约200余例。本次研究旨在分析17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症患者的临床特点,提高对17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症的认识和诊疗水平。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 通过维普及万方资料库搜集从1989至2015年我国公开报道的17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症的病例资料共计78例<sup>[4]</sup>。其社会性别均为女性。74例检测过外周染色体核型,34例为46XX,40例为46XY;就诊年龄4~36岁,平均(20.14 $\pm$ 8.23)岁;成年患者身高153~180 cm,平均(164.24 $\pm$ 9.19)cm。11例记录婚姻状况,其中4人已婚。

1.2 临床症状 共收集78例病例,其中以高血压、乏力、闭经三个主要症状就诊的患者有68例,肾上腺危象1例,脑出血1例,发作性双手抽搐1例。记录月经情况共69例,其中3例为继发性闭经、66例为原发性闭经。32例测定了骨龄,骨龄全部延迟,且均有不同程度的骨质疏松。77例外生殖器为幼稚女型,

其中1例部分型联合缺陷患者外生殖器为两性畸形。54例乳房未发育,9例乳房发育不良。21例色素沉着,9例无色素沉着。

1.3 监测指标 影像学检查行肾上腺增强CT检查。实验室检查及基因测定血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素、肾素水平、性激素水平、睾酮水平、雌二醇水平、雌二醇水平、17羟孕酮测定。部分患者行促肾上腺皮质激素兴奋试验;部分患者行相关基因检测。

## 1.4 治疗

1.4.1 药物治疗 所有患者均选用糖皮质激素治疗,1例选用甲泼尼龙片,8例选用氢化可的松,20例选用泼尼松,其余均选用地塞米松,地塞米松为首选糖皮质激素。25例核型为46XX的患者使用雌激素替代治疗,其中12例雌孕激素人工周期替代治疗,14例核型为46XY的患者应用雌激素替代治疗。

1.4.2 手术治疗 26例核型为46XY的患者均行开腹或腹腔镜下性腺切除术。

## 2 结果

2.1 影像学检查 所有40例46XY核型的患者均不能探及子宫和卵巢,其中27例46XY核型的患者在腹腔或者腹股沟及大阴唇内探及到隐睾。34例46XX型患者其中8例未探及子宫卵巢,其余可探及幼稚子宫及发育不良的卵巢。47例行肾上腺增强CT,均提示有双侧肾上腺增生。

2.2 实验室检查及基因测定 59例患者行血浆皮质醇测定,其中58例偏低,1例正常。对应的促肾上腺皮质激素测定全部升高。33例行肾素水平测定,其中32例肾素偏低,1例正常,58例行性激素水平测定,睾酮水平全部偏低,52例雌二醇水平偏低,6例雌二醇水平在正常低值。18例行17羟孕酮测定,其中9例正常,9例偏低。10例行促肾上腺皮质激素兴奋试验,均不被激发。4例行基因检测,分别是:CYP17A1基因第6号外显子1045位出现T>A突变及1047位碱基缺失;CYP17A1基因第6号外显子329位

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.01.030

作者单位:315202 浙江宁波,宁波市第七医院(宁波市镇海区人民医院)内分泌科(江秋燕);浙江大学医学院附属第二医院内分泌科(任跃忠)

通讯作者:任跃忠,Email:jiangqiuyan@163.com

密码子TAC同时发生突变,一是T突变为A,二是C缺失,即329位密码子由TAC纯合突变AA,造成以后密码子的移码突变;CYP17A1基因第6号外显子发生插入缺失突变1045T-A,1047Tdel 标记为Y329K,418X;SRY基因阴性。

2.3 所有糖皮质激素规律治疗的患者,血钾、血压均趋于正常,3例患者肾上腺较前缩小,雌激素替代的患者乳腺不同程度发育,雌孕激素人工周期替代治疗的患者有6例出现月经来潮。1例未治疗的患者15年以后出现恶性高血压眼底改变,慢性肾功能不全以及肾衰竭。

### 3 讨论

17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症是先天性肾上腺皮质增生症中少见的类型,CYP17A基因突变导致CYP17A功能缺陷,17 $\alpha$ -羟化酶缺乏使孕烯醇酮不能转化为17-羟孕烯醇酮和17-羟孕酮,从而不能生成足够的性激素及皮质醇,反馈性地导致促肾上腺皮质激素分泌过多引起双侧肾上腺皮质增生。同时因17 $\alpha$ -羟化过程受阻,孕酮等底物堆积,引起去氧皮质酮大量增加,而去氧皮质酮有强大的盐皮质激素类作用,促进潴钠排钾,出现低血钾、血容量增多,血压升高,从而抑制了肾素-血管紧张素系统。这一系列的作用,导致患者可出现皮质醇、雌二醇、睾酮、肾素水平低下,双侧肾上腺增生或占位。回顾文献,此类患者虽然血皮质醇水平明显偏低,却很少出现肾上腺危象。这是由于该类患者血清中醛固酮前体物质浓度升高(如11-去氧皮质酮和皮质酮),其中皮质酮有轻度糖皮质激素活性,因而皮质醇缺乏的症状较轻甚至无症状。

类固醇激素在骨量的维持及骨骼的生长发育方面有重要作用。雌激素可以增加骨骼的钙盐沉积,加速骨骺闭合<sup>[5]</sup>。而此类患者雌激素合成受损,必然会引起骨代谢异常,出现骨龄延迟或骨质疏松。性别分析:在胚胎发育的第七周,具有Y染色体胚胎的原始生殖嵴开始发育为细精管,形成睾丸<sup>[6]</sup>。当雄性激素睾酮缺乏时,睾丸发育受影响,停止在早期阶段,不能形成阴茎及阴囊,外阴呈现幼女型。但仍有少数男性基因型患者外生殖器为两性畸形外观,这可能是由于相应的酶缺乏的程度不同所致<sup>[7]</sup>。

17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症患者通常容易被误诊为临

床常见的原发性醛固酮增多症:原发性醛固酮患者常表现为高血压、低血钾,常规降压药治疗无效等临床特点,但性激素水平正常,无皮质醇低下,且无性发育不良。17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症往往因高血压、低血钾而就诊如查体时能关注阴毛、腋毛、乳房及外生殖器的异常特征,一般不难鉴别。本病的治疗包括两个方面,第一是糖皮质激素的替代治疗,目的是为了补充肾上腺分泌皮质醇的不足,抑制促肾上腺皮质激素过多释放,从而减少了去氧皮质酮等物质的分泌,削弱其潴钠排钾的作用,使血压下降并且纠正低血钾<sup>[8]</sup>。所以在治疗时需要重点考虑性别的差异,此类患者通常社会性别为女性,给予雌激素替代治疗促进女性第二性征发育。同时,适量的雌激素替代可促进骨骺闭合,尽可能增加骨量,减少骨的继续丢失。注意,对于染色体核型为46XY的患者需要寻找异位睾丸并且手术切除,避免发生异位睾丸发生恶变。

综上,在治疗17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症患者时应根据该患者的临床特点结合检测结果给予相应治疗,提高对17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症患者治疗的准确性。

### 参考文献

- 1 廖二元,莫朝辉.内分泌学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2007.841.
- 2 梁雪枫,刘雪.新生儿休克早期诊断的临床探讨[J].中国初级卫生保健,2005,19(7):87-88.
- 3 Biglieri EG,Herron MA,Brust N.17-hydroxylation deficiency in man[J].J Clin Invest,1966,45(12):1946-1954.
- 4 孙科,李素梅.先天性肾上腺皮质增生17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症1例报道[J].安徽医药,2014,18(11):2144-2145.
- 5 张胜利,王全平.雌激素在I型原发性骨质疏松症发病机制中作用的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,1999,5(1):86-88.
- 6 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第8版.人民卫生出版社,2015.354.
- 7 张皎月,陈璐璐.17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症一例[J].临床内科杂志,2014,31(2):134-134.
- 8 郝凤梅,田秦杰.染色体为46,XX的17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症8例临床分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(12):934-935.

(收稿日期 2016-08-24)

(本文编辑 蔡华波)