

一例延误诊断的 11 β -羟化酶缺乏症患者 综合治疗 5 年情况分析

· 病例报告 ·

阮 雯, 姚 辉, 兰 天

基金项目: 武汉市 2022 年度知识创新专项曙光计划项目(编号:2022020801020570)

作者单位: 430056 武汉, 江汉大学医学院(阮 雯); 430016 湖北, 武汉儿童医院遗传代谢内分泌科(姚 辉, 兰 天)

作者简介: 阮 雯, 在读硕士研究生, 研究方向: 小儿遗传代谢内分泌学。E-mail: 1367572191@qq.com

通信作者: 姚 辉, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 小儿遗传代谢内分泌学。E-mail: yaohui1024@sina.com

[关键词] 11 β -羟化酶缺乏症; 男性性早熟; 延误诊断; 综合治疗

[中图分类号] R 58 [文章编号] 1674-3806(2022)11-1082-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.17

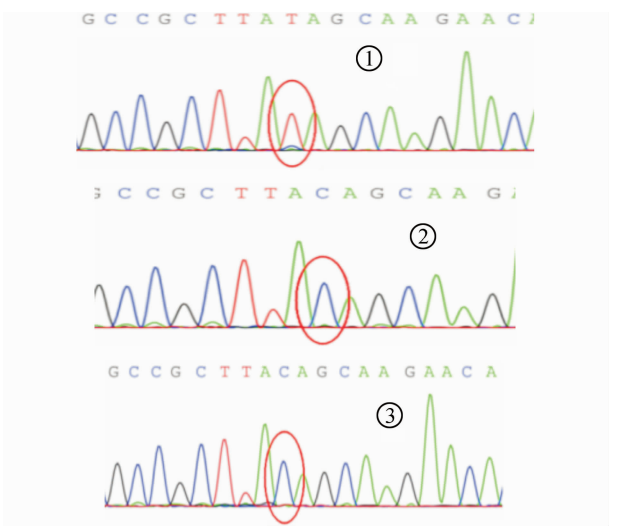
1 病例介绍

患者,男,2017 年 4 月 5 日(2 岁 7 个月时),主诉“发现外生殖器色素沉着伴阴茎增大 2 年余”。患儿自出生时发现外生殖器色素沉着,阴茎较同龄儿偏大,全身皮肤偏黑,平素无拒食、恶心、呕吐等不适,遂至武汉儿童医院门诊就诊。既往病史无特殊,父亲身高 173 cm,母亲身高 149.4 cm,遗传身高(167.4 $\pm$ 4)cm。体格检查:血压 96/57 mmHg,身高 100.5 cm(97 百分位),体重 17 kg(>97 百分位)。肤色偏黑,乳头、乳晕及外生殖器明显色素沉着,阴茎长 3.5 cm,直径 2 cm,右侧阴囊可触及大 5 cm $\times$ 3 cm 包块,左侧睾丸 2 ml。辅助检查:三大常规及生化功能正常,Na⁺ 138.1 mmol/L, K⁺ 4.27 mmol/L,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 175 pg/ml,皮质醇(cortisol, CORT) 8am 381.74 nmol/L,睾酮(testosterone, T) 0.32 ng/ml,肾素 0.75 μ IU/ml,17 α -羟孕酮(17 α -hydroxyprogesterone, 17-OHP) 11.18 ng/ml,雄烯二酮(androstenedione, AD) >10 ng/ml(见表 1)。染色体:46,XY。骨龄 8 岁(骨龄身高<3 百分位,距 3 百分位 19.4 cm)。性腺彩超示右侧阴囊区交通性鞘膜积液。肾上腺 CT 示双侧肾上腺增粗。初步诊断为先天性肾上腺皮质增生症,出院后予氢化可的松早 3 mg,中 2 mg,晚 3 mg 口服。1 个月后完善亚全外+MLPA 基因测序结果示,CYP11B1 处复合杂合突变:Exon1-6Del(Het)、c.395+1G>A(Hem,denovo 突变)。见图 1。结合检查结果,诊断为 11 β -羟化酶缺乏症(11 β -hydroxylase deficiency, 11 β -OHD)单纯男性化型。患儿于同年 10 月因“右侧睾丸交通性鞘膜积液”在武汉儿童医院行双鞘状突高位结扎术,后

定期随访。规律随访 4 年余后,患儿于 2022 年 1 月 26 日(7 岁 5 个月时)因“发现睾丸增大 2 个月余”,考虑以“11 β -OHD(单纯男性化型)、中枢性性早熟”收入院。体格检查:血压 107/59 mmHg,身高 132.1 cm(75~90 百分位),体重 32 kg(90~97 百分位),面容正常,阴茎长 4.2 cm,直径 1.9 cm,双侧睾丸 4 ml,无腋阴毛生长。辅助检查:生化常规检查正常,ACTH 179 pg/ml, T 0.21 ng/ml, 17-OHP 6.73 ng/ml, CORT 8am 138.69 nmol/L(见表 1)。以超高效液相色谱-质谱联用技术(UPLC-MS/MS)检测类固醇激素示:11-脱氧皮质酮 7.218 ng/ml、11-脱氧皮质醇 56.885 ng/ml, 11 β -雄烯二酮(11 β -hydroxyandrostenedione, 11OHAD) 0.755 ng/ml(参考范围 0.192~3.33 ng/ml), 11-酮睾酮(11-ketotestosterone, 11KT) 0.34 ng/ml(参考范围 0.05~0.606 ng/ml), 11-酮双氢睾酮(11-ketodihydroxytestosterone, 11DHKT) <0.05 ng/ml。促性腺激素释放激素激发试验:黄体生成素(LH)峰值=3.45 mIU/ml, 卵泡刺激素(FSH)峰值=13.17 mIU/ml, LH 峰值/FSH 峰值=0.26。患儿肾素、血管紧张素 II、醛固酮数值在正常范围内(见表 1)。肾上腺 CT+平扫示左侧肾上腺稍粗约 5 mm。双侧睾丸未见明显异常(左侧:2.2 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 1.3 cm,右侧:2.5 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 1.4 cm)。骨龄:12 岁(骨龄身高<3 百分位,距 3 百分位 6 cm)。24 h 血压监测:平均血压 90/54 mmHg。患儿初诊时根据阴茎增长等高雄激素表现及 17-OHP、AD 等激素水平升高以及基因结果等确诊为 11 β -OHD(单纯男性化型),出院后予氢化可的松 11.5 mg/(m²·d)口服对症治疗(早 3 mg,中 2 mg,晚 3 mg)。2017 年 11 月 15 日因骨龄身高明显受损,给予生长激素治疗,

2019 年 10 月因骨龄增长过快以及身高太低加用来曲唑治疗。随访近 5 年后患儿的骨龄与年龄差由初诊时 5 年余转为 4 年余,未进一步增加。使用生长激素后身高增长改善(见图 2)。血压一直处于正常水平。

表 1 患儿初诊及最后一次复诊情况对比			
项 目	初 诊	复 诊	参考范围
年龄	2 岁 7 个月	7 岁 5 个月	
骨龄	8 岁	12 岁	
身高 (cm)	100.5	132.1	
ACTH (pg/ml)	175	179	0~46
CORT8am (nmol/L)	381.74	138.69	145.4~619.4
17-OHP (ng/ml)	11.18	6.73	3 月~3 岁 1.7~4.0 3~14 岁 0.07~1.7
AD (ng/ml)	>10	2.62	0.6~3.1
T (ng/ml)	0.32	0.21	0~0.11
11-脱氧皮质酮 (ng/ml)	未测	7.218	0.09~0.34
11-脱氧皮质醇 (ng/ml)	未测	56.885	≤1.22
醛固酮 (pg/ml)	76.77	55.7	70~300
肾素 (μIU/ml)	0.75	5.92	4.2~45.6
血管紧张素 II (pg/ml)	83.39	59.37	50~120



①患者 c.395 +1G > A 的半合子突变; ②患者父亲 chr8 无突变; ③患者母亲 chr8 无突变

图 1 患者基因测序结果图

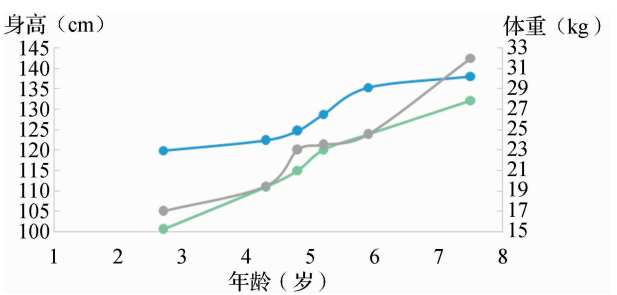


图 2 患儿年龄增长过程中身高与体重变化情况图

2 讨论

2.1 11β-OHD 是先天性肾上腺皮质增生症中仅次于 21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 的第二常见的类型(占 5%~8%),发病率约为

1/200 000~1/100 000^[1]。本病由编码 11β-羟化酶的 CYP11B1 基因突变导致 11β-羟化酶缺乏,造成肾上腺类固醇合成途径中的皮质醇、醛固酮产生减少, 11-脱氧皮质醇和 11-脱氧皮质酮升高,进一步导致血清肾素活性降低。近几年,临床对 21-OHD 进行了深入而广泛探讨,但对 11β-OHD 的认识相对局限,目前国内有部分案例分析提及 11β-OHD 的新发基因报道^[2-4],暂无长期综合分析的相关情况分析。11β-OHD 可分为经典型和非典型^[5]。经典型 11β-OHD 主要表现为外周性性早熟、女性外生殖器男性化,近 2/3 患者初诊时即伴有高血压。非典型 11β-OHD 患者占比较少,患者出生时大多正常,不会出现高血压。11-脱氧皮质醇是诊断 11β-OHD 最可靠的生化指标。本例患者出生即有相关临床表现,但未能及时就诊,因此延误诊断。本文回顾其综合分析的相关情况,为本病的治疗提供经验和参考。

2.2 11β-OHD 是由 CYP11B1 突变引起的一种常染色体隐性遗传病,基因编码 11β-羟化酶,缺乏该酶会导致底物 11-脱氧皮质醇和 11-脱氧皮质酮过度积累,11-脱氧皮质酮过量会导致低肾素性高血压^[6],而 11-脱氧皮质醇则被分流到雄激素途径,引起雄激素过量^[7]。在类固醇合成的过程中,11β-羟化酶可参与 3 个通路:(1)催化 11-脱氧皮质酮转化为醛固酮^[8],其特点为低肾素性高血压,约 2/3 患者伴有高血压^[9];(2)催化 11-脱氧皮质醇转化为皮质醇,在 ACTH 刺激下雄激素合成增加导致高雄激素血症^[10];(3)分别催化 AD 和 T 转化为 11OHAD 和 11β-羟-睾酮(11β-hydroxytestosterone, 11OHT)。11OHAD 和 11KT^[11],这几种类固醇激素称为 11-氧雄激素,参与患儿高雄激素的致病。本例患儿 11-氧雄激素水平均在正常偏低水平。

2.3 11β-羟化酶活性降低引起皮质醇合成受阻,11-脱氧皮质醇、11-脱氧皮质酮、17-OHP、AD、T 等前体产物堆积。如果仅检测 17-OHP、AD 及 T,易误诊为 21-OHD^[12]。两者主要的鉴别点为:11β-OHD 是低钾性高血压、血浆肾素活性低下;血 11-脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇升高。而 21-OHD 是高钾低钠和血浆肾素水平升高。本例患者初诊时血压、电解质均在正常范围内,肾素水平稍偏低,17-OHP 11.18 ng/ml,未检测 11-脱氧皮质酮水平,无法明确诊断是 21-OHD 还是 11β-OHD,最终基因检查得以确诊。因此除基因检测外,检测 11-脱氧皮质醇是 11β-OHD 诊断的关键。如果 1 次检测能检测出 3 条通路所涉及的多种类固醇激素水平,则有利于诊断。

2.4 目前国内外研究已经显示出 UPLC-MS/MS 检测 20 种类固醇水平的优势^[5,13]。最近一次随访中,以 UPLC-MS/MS 检测患儿类固醇激素水平显示:11-脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇均升高,经 11 β -羟化酶催化生成的下游皮质醇下降,说明由 11-脱氧皮质醇经 11 β -羟化酶生成皮质醇的通路受阻;AD 及 T 明显升高,但其下游 11OHAD、11KT 仍处在正常偏低水平,说明由 T、AD 经 11 β -羟化酶生成 11-氧雄激素的通路受阻,这两者均符合 11 β -OHD 的表现。检测 11-脱氧皮质醇是用于诊断的关键指标。随访过程中患儿血 11-脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇与 17-OHP 的波动趋势相似,这 2 项可能可以作为检测指标反映患儿治疗效果。超生理剂量(10~15 mg/m²)的氢化可的松替代治疗能抑制 ACTH 分泌,从而抑制 11-脱氧皮质酮及雄激素的过度分泌。目前国内尚无 11 β -OHD 诊治指南。本病治疗主要参考治疗 21-OHD,但 11 β -OHD 不能加用盐皮质激素治疗。本例患儿病初主要表现为高雄激素血症、骨龄超前、身高增长。患儿接受了氢化可的松 11.5 mg/(m²·d)替代治疗。因骨龄身高严重受损,预测成年终身高远远小于 3 百分位,加用了生长激素及芳香化酶抑制剂(来曲唑)。使用生长激素的前 2 年,年身高增长接近 10 cm。但正常剂量的氢化可的松联合生长激素治疗第 2 年骨龄增长 1 年半,考虑控制效果欠佳。在第 3 年患儿实际年龄 5 岁 2 个月,但骨龄已进展至 10 岁,骨龄身高明显落后(<3 百分位,距 3 百分位相差 8.6 cm),告知家长超说明书用药相关风险后加用来曲唑,后期骨龄增长速度放缓。在近 5 年的治疗中,患儿的骨龄与年龄差由初诊时 5 年余转为 4 年余,骨龄身高距离 3 百分位由初诊时 19.4 cm 降为 6 cm,明显改善骨龄身高的落后,激素水平较治疗前也有改善。此次因“睾丸增大至 4 ml”复诊,担心患儿存在中枢性性早熟,完善促性腺激素释放激素激发试验提示中枢性腺轴尚未完全启动,故暂不加用促性腺激素释放激素激动剂治疗,提示综合治疗对患儿的病情有明显改善。但由于患儿诊断延误,骨龄超前过多、骨龄身高受损严重,治疗仅能改善而不能完全追平落后的骨龄身高。因此,对于此类疾病要早诊断、早治疗,避免产生后续的骨龄超前、身高明显落后同龄儿、终身高抑制等表现。

综上所述,本例患儿在延误诊断后使用氢化可的松联合生长激素、来曲唑治疗近 5 年后,患儿骨龄身高明显改善,血压控制在正常水平,无明显不良反应,显示出综合治疗的优势。11 β -OHD 是一种需要终身治疗的疾病,需要结合临床表现、激素水平等进行诊

断,且需与 21-OHD 相鉴别。11-脱氧皮质醇是用于诊断的关键指标,但对于随访治疗中 11-脱氧皮质醇控制在何种水平尚无明确结论,可进一步研究将患儿 11-脱氧皮质醇控制在较低水平,疗效是否会更好。如果诊断延误或治疗不当,会造成外周性性早熟继而中枢性性早熟、矮小、性腺内肾上腺残余基瘤及生殖功能受损等表现,应早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] Polat S, Kulle A, Karaca Z, et al. Characterisation of three novel CYP11B1 mutations in classic and non-classic 11 β -hydroxylase deficiency[J]. Eur J Endocrinol, 2014,170(5):697-706.
- [2] 袁文华,陈晓昕,刘 鹏,等. CYP11B1 基因移码突变致 11 β -羟化酶缺乏症 1 例报告[J]. 医药前沿,2017,7(13):228-229.
- [3] 张慧玲,张前军,林 戈,等. 一例由 23 个碱基重复突变导致的 11 β -羟化酶缺陷病例报道[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(7):606-608.
- [4] 吴 蔚,王金玲,陈秀琴,等. CYP11B1 基因复合杂合突变致 11 β -羟化酶缺乏症一例[J]. 中华医学遗传学杂志,2016,33(5):738-740.
- [5] 张曼娜,李小英. 11 β -羟化酶缺陷症研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2011,31(1):66-68.
- [6] Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review[J]. J Hum Hypertens, 2018,32(2):150-157.
- [7] Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders[J]. Endocr Rev,2011,32(1):81-151.
- [8] Menabò S, Polat S, Baldazzi L, et al. Correction: congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations[J]. Eur J Hum Genet, 2020,28(5):692.
- [9] 许岭翎,陆召麟,戴为信,等. 11 β -羟化酶缺陷症 9 例临床特征与治疗分析[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(7):519-522.
- [10] 刘 贺,刘福强,侯新国,等. CYP11B1 基因新突变致 11 β -羟化酶缺陷症 1 例家系研究[J]. 山东大学学报(医学版),2017,55(9):85-89.
- [11] Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, et al. 11-oxygenated androgens in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020,16(5):284-296.
- [12] 黄奇彬,王 曦,高寅洁,等. 第 533 例父母近亲结婚-身材矮小-高血压-双肾上腺增粗-醛固酮升高[J]. 中华医学杂志,2021,101(11):817-820.
- [13] 兰 天,姚 辉,丰利芳,等. 类固醇激素对 21-羟化酶缺乏症患者随访价值的研究[J]. 中华检验医学杂志,2022,45(3):289-295.

[收稿日期 2022-07-01][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

阮 雯,姚 辉,兰 天. 一例延误诊断的 11 β -羟化酶缺乏症患儿综合治疗 5 年情况分析[J]. 中国临床新医学,2022,15(11):1082-1084.