

# 新复合杂合基因突变致非经典 21-羟化酶缺陷症 1 例报告并文献复习

祁梦梦<sup>1</sup> 王雪梅<sup>2</sup> 刘云婷<sup>3</sup> 王倩<sup>1</sup> 辛倩玉<sup>1</sup> 林华<sup>1</sup> 吕文山<sup>1</sup> 杨丽丽<sup>4</sup>

(1 青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛 266003; 2 青岛大学附属医院内科学教研室;

3 北京迈基诺基因科技股份有限公司医学检验所; 4 青岛大学附属医院市南区门诊)

**[摘要]** 目的 报道 1 例非经典 21-羟化酶缺陷症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)患者的基因类型, 丰富该类疾病的遗传数据库。方法 收集我院收治的 1 例非经典 21-OHD 患者临床资料, 结合基因测序结果, 以明确诊断。采集其亲属外周血, 针对 CYP21A2 进行高通量基因测序, 并结合相关文献进行复习。结果 患者, 女, 16 岁, 临床表现为阴蒂肥厚, 无月经来潮, 多毛、痤疮, 青春前期身体呈生长加速现象, 骨龄提前。基因检测结果显示, CYP21A2 基因有两个复合杂合变异[错义突变 c.1451G>A(p:R484Q), 缺失突变 deletion exon 1~3]。通过对其家系进行测序, 发现错义突变 c.1451G>A(p:R484Q)来自于其外祖父及母亲, 而缺失突变 deletion exon 1~3 来自于其祖母和父亲。结论 发现了 1 例新复合杂合基因突变致非经典 21-羟化酶缺陷症患者, 丰富了 21-OHD 致病突变数据库, 有助于提高临床医师对该病的认识。

**[关键词]** 肾上腺增生, 先天性; 类固醇 21-羟化酶; CYP21A2 基因; 非经典 21-羟化酶缺乏症; 高通量核苷酸序列分析; 突变

**[中图分类号]** R586.22; R394

**[文献标志码]** A

**NON-CLASSIC 21 HYDROXYLASE DEFICIENCY CAUSED BY NEW COMPOUND HETEROZYGOUS MUTATIONS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW** QI Mengmeng, WANG Xuemei, LIU Yunting, WANG Qian, XIN Qianyu, LIN Hua, LYU Wenshan, YANG Lili (Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To report the genetic information of a patient with non-classic 21 hydroxylase deficiency (21-OHD) for enriching the genetic database of this disease. **Methods** The clinical data and gene sequencing results of a patient with non-classic 21-OHD admitted to our hospital were collected. The patient's relatives underwent high-throughput CYP21A2 gene sequencing using peripheral blood. At the same time, a literature review was performed. **Results** This 16-year-old female patient presented with clitoral hypertrophy, primary amenorrhea, hirsutism, acne, and growth acceleration during pre-puberty with advanced bone age. Gene testing results showed that the CYP21A2 gene had two compound heterozygous mutations: A missense mutation, c.1451G>A (p:R484Q); and a deletion mutation, deletion exon 1-3. Her relatives' sequencing results indicated that the missense mutation c.1451G>A (p:R484Q) originated from her maternal grandfather and mother, and the deletion mutation deletion exon 1-3 inherited from her paternal grandmother and father. **Conclusion** We discovered a case of non-classic 21-OHD caused by new compound heterozygous gene mutations, which enriched the pathogenic mutation database of 21-OHD and could help improve clinicians' understanding of the disease.

**[KEY WORDS]** Adrenal hyperplasia, congenital; CYP21A2 gene; Steroid 21-Hydroxylase; Nonclassical 21 hydroxylase deficiency; High-throughput nucleotide sequencing; Mutation

21-羟化酶缺陷症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)是先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)的最为常见类型, 大约占 95%<sup>[1-2]</sup>。21-OHD 因皮质醇(CORT)合成所必需的酶缺陷导致 17-羟孕酮、雄烯二酮、孕酮等性激素水平升高所致<sup>[3]</sup>。21-OHD 可进一步分为经典型和非经典型, 其中非经典型临床表现较轻, 容易被误诊和漏诊。但非经典型的发病率在 21-OHD 临床

谱中最高, 普通人群的发病率高达 0.1%<sup>[4]</sup>。在雄激素过多的女性中, 非经典型 21-OHD 的全球患病率更高达 4.2%<sup>[5]</sup>。非经典 21-OHD 患者多具有多毛症、闭经、多囊卵巢综合征、月经紊乱和不育等的临床特征<sup>[6-7]</sup>, 如父母双方均为非经典 21-OHD 患者, 后代患严重 21-OHD 的概率更高<sup>[8-9]</sup>。本文对 1 例非经典型 21-OHD 中的迟发型患者的表型和基因型进行分析, 以期提高临床医师对该病认识。

## 1 临床资料

患者, 女, 16 岁。家长发现患者 10 岁时面部出

**[收稿日期]** 2023-08-19; **[修订日期]** 2023-10-14

**[基金项目]** 山东省自然科学基金项目(ZR2017MH069)

**[通讯作者]** 杨丽丽, Email:15969800319@163.com

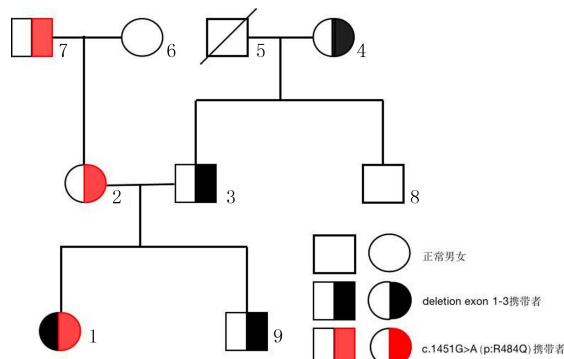
现小须,十二岁时身高增长快速,但自此以后身高增长速度减缓。患者 13 岁时因面部出现痤疮、乳腺未发育、无月经来潮于他院就诊,检查示促肾上腺皮质激素(ACTH)19.97 ng/L,CORT 416.8 nmol/L,染色体核型分析为 46,XX,考虑为 21-OHD 可能,建议完善相关基因检测以明确诊断,患者及家属未积极配合。

2021 年 2 月,患者因多毛 6 年、面部痤疮 3 年、乳腺未发育以及无月经来潮来我院就诊,门诊以 CAH 收入内分泌科。体格检查:神志清,精神可,面色黝黑,面部有胡须、痤疮。甲状腺 II 度肿大。乳房 I 期。阴毛 III 期,阴蒂肥厚。

入院后完成电解质及性腺、甲状腺、肾上腺以及垂体相关激素等检查。其中,性激素测定显示泌乳素 644.70 mU/L,雌二醇 722.60 pmol/L,促黄体生成激素 1.07 U/L,促卵泡生成素 3.14 U/L,孕酮 13.58 nmol/L,睾酮 16.35 nmol/L,血 17 $\alpha$ -羟基孕酮 91.51  $\mu$ g/L,血脱氢表雄酮 11.85  $\mu$ g/L。甲状腺功能检查示抗甲状腺球蛋白抗体 <10.00 kU/L,促甲状腺激素 2.68 mU/L,游离三碘甲状腺原氨酸为 6.97 pmol/L,游离甲状腺素 19.50 pmol/L,抗甲状腺过氧化物酶抗体 <9.00 kU/L。肾上腺和垂体相关激素:ACTH(8:00)54.49 ng/L,CORT(24:00)45.4 nmol/L。鞍区(垂体)MR 平扫+单脏器薄层扫描示垂体饱满。肾上腺 CT 薄层平扫(轴位)示双侧肾上腺增粗,考虑肾上腺皮质增生可能性大;经腹部多普勒超声检查示子宫轮廓偏小;右侧卵巢约 4.0 cm $\times$ 1.6 cm 大小,内部回声未见异常;左侧卵巢约 2.4 cm $\times$ 0.9 cm 大小,内见一约 2.1 cm $\times$ 1.1 cm 大小较大卵泡。根据患者的临床症状、体格检查以及辅助检查等结果,考虑为 CAH。

为明确诊断,指导治疗,采集患者血液,行全外显子测序,结果显示 CYP21A2 基因有复合杂合突变[错义突变 c.1451G>A(p;R484Q),缺失突变 deletion exon 1~3],这种复合杂合突变以前未见相关文献报道,患者确诊为非典型 21-OHD。征得其亲属同意,采集外周血针对 CYP21A2 进行高通量基因测序,结果显示,其外祖父及母亲携带 c.1451G>A(p;R484Q)等位基因,而其祖母、父亲及弟弟均为 deletion exon 1~3 号外显子杂合缺失携带者(图 1)。

患者给予地塞米松 0.75 mg 每日 1 次替代治疗,次日复查 ACTH 以及 CORT,结果显示 ACTH 2.21 ng/L,CORT 18.60 nmol/L。患者状态良好,调整地塞米松用量为 0.375 mg,每日 1 次,于次日



1:先证者,2:先证者母亲,3:先证者父亲,4:先证者祖母,5:先证者祖父,6:先证者外祖母,7:先证者外祖父,8:先证者父亲哥哥,9:先证者弟弟

图 1 患者家系图

再次进行 ACTH 及 CORT 复查,结果显示 ACTH 73.30 ng/L,CORT 76.20 nmol/L,调整地塞米松用量为 0.75 mg 每日 1 次。患者病情改善,出院治疗。患者出院后定期复查性激素 6 项及 ACTH、CORT 水平,及时调整治疗方案。患者于规律服药 2 个多月后月经来潮,后患者月经规律,周期约为 28 d,并且患者面部多毛、痤疮问题明显改善。

## 2 讨 论

CAH 是一组异质性先天性疾病,该病的发生主要是由肾上腺皮质激素合成中酶缺陷所致 CORT 合成不足,继发下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素和垂体 ACTH 代偿分泌增加所造成。CAH 属常染色体隐性遗传病,其中 21-羟化酶缺乏最常见,约占 95% 以上。21-OHD 是导致新生儿生殖器官缺陷的最常见原因,可根据患者 17-羟孕酮的水平分为经典型和非典型<sup>[10-12]</sup>。经典型又可进一步分为失盐型和单纯男性化型<sup>[13-14]</sup>。经典型患者具有肾上腺功能不全并伴有不同程度的男性化的典型临床表现,血清 17-羟孕酮水平超过 242 nmol/L;而非典型患者的临床症状不典型,血清 17-羟孕酮水平也在正常水平之内,常被误诊为多囊卵巢综合征<sup>[2]</sup>。非经典 21-OHD 以青春期前出现多毛、痤疮、身体生长加速和骨龄提前为典型表现,其中女性患者很容易被漏诊和误诊<sup>[6,15]</sup>。本例患者即为长期漏诊的非经典 21-OHD 的迟发型。随着分子诊断技术的进展,目前研究发现,在高雄激素的患者中非经典 21-OHD 的患病率高达 2.5%<sup>[16]</sup>。因此,应提高对女性青春后期高雄激素者的关注,及时诊断和治疗,以避免漏诊和误诊。比如本例患者就诊时已经处于青春后期且骨骺已经闭合,提示及时的诊断和治疗可以提高

21-OHD 患者的身高<sup>[16-17]</sup>。

21-OHD 患者临床表现差异很大,常需基因检测才能确诊<sup>[18]</sup>。本例患者的基因检测结果显示,其 CYP21A2 基因存在 exon 1~3 杂合缺失和杂合错义突变[c.1451G>A(p.R484Q)]。经由家系验证,exon 1~3 缺失遗传自父亲。该突变最早由 NOR-DENSTRÖM 等<sup>[19]</sup>报道,本例患者为 CYP21A2 基因 1~3 外显子纯合缺失,该缺失可致 CYP21A2 蛋白富含疏水氨基酸亮氨酸的 N 端及部分螺旋结构缺失,致使 21-羟化酶活性完全缺失,可导致患儿死亡<sup>[20]</sup>。经询问家族史,其母亲曾生育 2 名婴儿,但因顽固性呕吐和严重电解质紊乱伴高 17-羟孕酮血症,分别于生后第 40、50 天死亡。CYP21A2 基因 c.1451G>A(p.R484Q)最早由 SPEISER 等<sup>[21]</sup>报道,他们先后发现一对疑似 21-羟化酶中度缺乏致阴茎/阴蒂早期发育以及阴毛增长迅速的兄妹。基因检测结果显示患儿存在 c.518T>A(p.I173N)和 c.1451G>A(p.R484Q)复合杂合突变。ONO 等<sup>[22]</sup>发现,R484 与 CYP21A2 蛋白 J 螺旋的 D322 位点相互影响,且在 A-螺旋中具有稳定偶极螺旋结构的作用。通过结合液相色谱-电喷雾串联质谱技术对体外细胞进行相关检测,结果发现 c.1451G>A(p.R484Q)突变细胞株 CYP21A2 酶活性降至野生型的 3.8%<sup>[23]</sup>。因此,SPEISER 等<sup>[21]</sup>报道的先证者兄妹携带的两种错义突变所产生的蛋白均保留一定的酶的活性,与生化实验室所测其 21-羟化酶中度缺乏结果相符。21-OHD 是一种常染色体隐性遗传病,其表型取决于 CYP21A2 酶残存活性。

与其他先天性疾病不同的是,CAH 目前已经有确切的药物进行治疗,甚至可以进行产前治疗<sup>[24]</sup>。2018 年 The Endocrine Society(TES)针对该病发布了第二版《类固醇 21-羟化酶缺乏导致的先天性肾上腺皮质增生症指南》。该指南建议不能仅依靠彩超进行性别诊断,为保险起见,还需对母亲血液进行 Y 染色体 DNA 的基因筛查,确诊为 21-羟化酶缺乏的女性胎儿,再对其进行治疗<sup>[25]</sup>。对于经典型患者,从婴儿时期即给予盐皮质激素和氯化钠治疗,有助于减少糖皮质激素的治疗剂量,并维持患儿正常生长。无症状的非经典患者可以不予治疗,但若有骨龄提前、性早熟、明显男性化、不孕或不育等表现,也建议予以糖皮质激素治疗。对于非经典 21-OHD 女性患者来说,如果替代治疗时用药不规律,或盲目停止用药,会使患儿男性化程度进一步加重<sup>[26]</sup>。

综上所述,本文通过对 1 例非典型 21-OHD 中

的迟发型患者的诊疗经过进行回顾,并进行相关文献复习,发现了 CYP21A2 基因一种新的复合杂合突变,进一步丰富了 21-OHD 致病突变数据库,有助于提高临床医师对该病的认识,避免此类疾病的漏诊和(或)误诊。早期确诊并对患者进行规范治疗,可以显著改善患者预后。

作者声明:祁梦梦、王雪梅、吕文山、杨丽丽参与了研究设计;祁梦梦、刘云婷、王倩、辛倩玉、林华参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN H L, SPEISER P W, AHMED S F, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management[J]. *Endocr Rev*, 2022,43(1):91-159.
- [2] JHA S, TURCU A F. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: What do endocrinologists need to know? [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021,50(1):151-165.
- [3] MERKE D P, AUCHUS R J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2020,383(13):1248-1261.
- [4] WHITE P C, SPEISER P W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Endocr Rev*, 2000,21(3):245-291.
- [5] CARMINA E, DEWAILLY D, ESCOBAR-MORREALE H F, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women[J]. *Hum Reprod Update*, 2017,23(5):580-599.
- [6] MATHESON E, BAIN J. Hirsutism in women[J]. *Am Fam Physician*, 2019,100(3):168-175.
- [7] NTALI G, CHARISIS S, KYLAFI C F, et al. The way toward adulthood for females with nonclassic congenital adrenal hyperplasia[J]. *Endocrine*, 2021,73(1):16-30.
- [8] NEW M I, GHIZZONI L, MEYER-BAHLBURG H, et al. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia[J]. *Fertil Steril*, 2019,111(1):13-20.
- [9] LIVADAS S, BOTHOU C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCAH): A patient-oriented approach [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:366.
- [10] NEW M I. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006,91(11):4205-4214.
- [11] MANOLI I, KANAKA-GANTENBEIN C H, VOUTETAKIS A, et al. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: Factors influencing the outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002,57(5):669-676.

[12] DELLE PIANE L, RINAUDO P F, MILLER W L. 150 years of congenital adrenal hyperplasia: Translation and commentary of De Crecchio's classic paper from 1865[J]. *Endocrinology*, 2015,156(4):1210-1217.

[13] PARAJES S, LOIDI L, REISCH N, et al. Functional consequences of seven novel mutations in the *CYP11B1* gene: Four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11  $\beta$ -hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(2):779-788.

[14] SHERMAN S L, ASTON C E, MORTON N E, et al. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency[J]. *Am J Hum Genet*, 1988,42(6):830-838.

[15] BAGATIN E, ROCHA M A D D, FREITAS T H P, et al. Treatment challenges in adult female acne and future directions [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021,14(6):687-701.

[16] WEINTROB N, DICKERMAN Z, SPRECHER E, et al. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: The effect of time of initiation of therapy on puberty and final height[J]. *Eur J Endocrinol*, 1997,136(2):188-195.

[17] HAUFFA B P, WINTER A, STOLECKE H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Klin Padiatr*, 1997,209(2):71-77.

[18] BAUMGARTNER-PARZER S, WITSCH-BAUMGARTNER M, HOEPPNER W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020,28(10):1341-1367.

[19] NORDENSTRÖM A, FALHAMMAR H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019,180(3):R127-R145.

[20] LAJIC S, NIKOSHKOV A, HOLST M, et al. Effects of missense mutations and deletions on membrane anchoring and enzyme function of human steroid 21-hydroxylase (P450c21)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999,257(2):384-390.

[21] SPEISER P W, DUPONT J, ZHU D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Invest*, 1992,90(2):584-595.

[22] ONO M, KASHIMADA K, MIYAI K, et al. In vitro enzyme assay of CYP21A2 mutation (R483Q) by a novel method using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS)[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2008,17(2):49-56.

[23] ROBINS T, BELLANNE-CHANTELOT C, BARBARO M, et al. Characterization of novel missense mutations in CYP21 causing congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007,85(3):247-255.

[24] HAAN E A, SERJEANTSON S W, NORMAN R, et al. Prenatal diagnosis and successful intrauterine treatment of a female fetus with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Med J Aust*, 1992,156(2):132-135.

[25] 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.

[26] 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.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 537 页)

[11] BAE S U, JEONG W K, BAEK S K. Single-port laparoscopic interval appendectomy for perforated appendicitis with a periappendiceal abscess[J]. *Ann Coloproctol*, 2016,32(3):105.

[12] 曲媛,刘丹,梁星池,等. 儿童复杂性阑尾炎不同治疗方式的临床研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2017,16(1):47-53.

[13] 王炳杰,简紫微,林必显,等. 儿童阑尾周围脓肿腹腔镜 I 期手术疗效分析[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022,43(1):35-39.

[14] 曹翔,杨浩华,陈涛. 腹腔镜与开放手术治疗阑尾周围脓肿临床对比评价[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019,6(25):25,27.

[15] 罗鹏程,康权. 小儿阑尾周围脓肿的诊治现状[J]. *外科(汉斯)*, 2022(2):37-42.

[16] 董翼,谈善军,方勇,等. 腹腔镜手术与保守方法治疗阑尾周围脓肿的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018,21(12):1433-1438.

[17] LI P, HAN Y, YANG Y, et al. Retrospective review of laparoscopic versus open surgery in the treatment of appendiceal abscess in pediatric patients: Laparoscopic versus open surgery for appendiceal abscess[J]. *Medicine*, 2017,96(30):e7514.

[18] 张贵平. 儿童急性化脓性阑尾炎穿孔继发腹盆腔多发脓肿的腹腔镜下探查治疗术应用分析[J]. *中外医疗*, 2021,40(9):58-60,63.

[19] 罗鹏飞,林国乐,李军. 腹腔镜与开放手术治疗阑尾周围脓肿临床对比研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2017,37(9):1035-1038.

[20] 黄世旺,詹庆华. 腹腔镜与开腹阑尾切除术治疗阑尾周围脓肿的研究[J]. *中国内镜杂志*, 2013,19(2):167-169.

[21] 杨士国,余晓燕,何威. 三孔腹腔镜治疗阑尾周围脓肿的临床效果和安全性研究[J]. *黑龙江中医药*, 2020,49(3):66-67.

[22] 焦宇文,傅跃,高官壮,等. 不同方式治疗阑尾周围脓肿的临床效果观察[J]. *手术电子杂志*, 2022,9(6):21-25.

[23] 蔡宝,徐冰,胡耀宗,等. 合并粪石的小儿阑尾周围脓肿一期腹腔镜手术 20 例[J]. *安徽医药*, 2019,23(8):1635-1636.

[24] 陈潮棋,林振华,吴志清,等. 小儿阑尾周围脓肿的微创治疗体会[J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2021,9(4):275-276.

[25] MENTULA P, SAMMALKORPI H, LEPPÄNIEMI A. Laparoscopic surgery or conservative treatment for appendiceal abscess in adults? A randomized controlled trial[J]. *Annals of Surgery*, 2015,262(2):237-242.

(本文编辑 范睿心 厉建强)