

青春期起病的 17α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶缺陷症一例及文献复习

刘梦瑶¹, 刘 琰², 吴 静^{1*}

¹郑州大学第一附属医院小儿内科, 河南 郑州

²郑州大学第三附属医院妇科, 河南 郑州

收稿日期: 2025年11月1日; 录用日期: 2025年11月24日; 发布日期: 2025年12月2日

摘 要

目的: 探讨 17α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶缺陷症(17α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency, 17-OHD)患者的临床表现、实验室检查、治疗及预后。方法: 回顾性分析1例初期疑诊为原发性醛固酮增多症的17-OHD患者的临床资料, 并复习相关文献。结果: 患儿, 社会性别女, 14岁9月时剧烈运动后出现肌肉酸痛、乏力纳差并进行性加重, 外院测血压峰值180/110mmHg, 血钾及卧位肾素水平降低, 卧位醛固酮/肾素浓度升高, 肾上腺CT示双侧肾上腺增生, 疑诊原发性醛固酮增多症。15岁2月时因无月经初潮至我院就诊发现晨8点促肾上腺皮质激素、孕烯醇酮、11-脱氧皮质酮、皮质酮升高, 晨8点皮质醇、睾酮和雌二醇水平降低。全外显子分析发现患儿CYP17A1基因存在c985_987delTACinsAA和c.979_981delAAG杂合变异, 均为已知致病性突变, 确诊 17α -羟化酶缺陷症。经激素替代治疗和降压药物应用, 患儿目前血压控制良好。结论: 对于影像学发现双侧肾上腺增生的高血压患者, 即使青春期以后甚至成年发病, 仍应警惕先天性肾上腺皮质增生症的可能。

关键词

17α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶缺陷症, 先天性肾上腺皮质增生症, 低肾素性高血压, 原发性闭经

Pubertal Onset of 17α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency: A Case Report and Literature Review

Mengyao Liu¹, Yan Liu², Jing Wu^{1*}

¹Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

²Department of Gynecology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: November 1, 2025; accepted: November 24, 2025; published: December 2, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘梦瑶, 刘琰, 吴静. 青春期起病的 17α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶缺陷症一例及文献复习[J]. 亚洲儿科病例研究, 2025, 13(3): 11-18. DOI: 10.12677/acrp.2025.133003

Abstract

Objective: To investigate the clinical manifestations, laboratory features, treatment and prognosis of patients with 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency. **Methods:** Analyze the clinical data of a patient with 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency retrospectively who was initially suspected of primary aldosteronism and conduct a review in conjunction with relevant literature. **Results:** The patient was a girl who suffered from progressive myalgia, fatigue and poor appetite after strenuous exercise at the age of 14 years and 9 months. The peak blood pressure was 180/110 mmHg, which was measured in the external hospital, and the blood potassium and recumbent renin levels decreased, while the recumbent aldosterone/renin concentration increased. Adrenal CT showed bilateral adrenal hyperplasia, and then primary aldosteronism was suspected. She came to our hospital because of amenorrhoea at the age of 15 years and 2 months. Then we found that the levels of adreno-cortico-tropic-hormone at 8 am, pregnenolone, 11-deoxycorticosterone and corticosterone increased while the levels of cortisol at 8 am, testosterone and estradiol decreased. The whole exome sequencing showed that there were compound heterozygous mutations of c985_987del-TACinsAA and c.979_981delAAG in CYP17A1 gene in this patient, both of which were known as pathogenic mutations, and she was diagnosed as 17 α -hydroxylase deficiency. The blood pressure of the patient is well controlled after hormone replacement therapy and the application of hypotensive drugs. **Conclusion:** For hypertensive patients with bilateral adrenal hyperplasia, we should pay attention to the possibility of rare subtypes of congenital adrenal hyperplasia even though they come to clinic in adolescence or adulthood.

Keywords

17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency, Congenital Adrenal Hyperplasia, Hyporenin Hypertension, Primary Amenorrhea

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组由于编码肾上腺皮质激素合成过程中的某种酶的基因缺陷,导致皮质激素合成障碍所引起的常染色体隐性遗传病。其中 17 α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶缺陷症(17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency, 17-OHD)是 CAH 的一种罕见类型,自 Biglieri [1]于 1966 年报道了首例 17-OHD 患者至今,全球已有 500 余例病例报道[2]。17-OHD 在活产婴儿中发病率为 1/100,000~1/50,000,约占 CAH 的 1% [2]-[4],我国具体患病率不详,有研究称 17-OHD 可能是我国第二常见的 CAH 类型[5],首都儿科研究所陈晓波教授团队单中心资料显示 17-OHD 发病率占 CAH 的 5.3%,高于该中心 11 β -羟化酶缺陷症[6]。由于临床罕见且症状不典型,易延迟诊断和误诊。现报道一例青春期发病的 17-OHD 患者,旨在拓展对 17-OHD 的认识,提高对其的诊疗能力。

2. 病例资料

2.1. 一般资料

现病史:患儿,社会性别女,15 岁 2 月龄,因“发现低血钾、血压升高 5 个月余,无月经初潮”于

我院就诊。5月余前患儿剧烈活动后出现全身肌肉酸痛,余无不适,未在意,未予诊治。休息1周后上述症状进行性加重,伴恶心、呕吐,于外院住院治疗。住院期间测患儿血压高,峰值可达180/110 mmHg(II期、3级)。多次查血清钾离子水平明显降低,血清钠离子水平升高。血气分析正常,无酸碱失衡。卧位肾素水平1.364 pg/ml(4~24 pg/ml),血管紧张素II 73.681 pg/ml(25~129 pg/ml),醛固酮124.78 pg/ml(410~160 pg/ml),卧位醛固酮(ng/dl)/肾素浓度(ng/L)升高。心肌酶:肌红蛋白水平 > 1200 ng/ml(0~106 ng/ml),肌酸激酶70,940 U/L(40~200 U/L)乳酸脱氢酶1995 U/L(120~250 U/L)。余肾功能、甲功三项等未见明显异常。心脏超声:左室舒张功能减退,心包腔积液。动态心电图:窦性心动过速,心率快时可伴T波改变,心率变异性分析偏低。肾上腺CT:双侧肾上腺弥漫性增生。外院诊断1.横纹肌溶解综合征;2.原发性醛固酮增多症?3.心脏损伤。建议行肾上腺手术,家属拒绝。院外规律口服螺内酯片、贝那普利片和氯化钾缓释片(具体不详),未规律监测血压及血电解质。现仍无月经初潮,外院查性激素六项:促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH) 80.52 IU/L(3.5~12.5 IU/L)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 43.26 IU/L(2.4~12.6 IU/L)、雌二醇 < 18.4 pmol/L(45.4~854 pmol/L),睾酮 < 0.09 ng/ml(0.11~0.57 ng/ml),孕酮20.9 nmol/L(0.67~39.43 nmol/L)。子宫彩超:盆腔内膀胱后方条索状低回声,双附件区域可及范围20 mm×8 mm(右),19 mm×8 mm(左)疑似卵巢组织回声,考虑始基子宫可能。染色体核型:46,XX。未予治疗,为求进一步诊治于我院就诊。

个人史及喂养史:患儿系第2胎第2产,足月顺产,无产伤、窒息史。出生体重2.95 kg(-0.62 SD),出生身长不详。生后母乳喂养,智能发育与同龄儿相符。

家族史:父母健康,非近亲婚配。1哥体健,祖母因“高血压”去世,具体不详。家族中无遗传病史。

体格检查:身高153 cm(-1.32 SD),体重55.0 kg(+0.63 SD),体型偏胖,BMI 23.5 kg/m²,位于超重临界低值。血压150/94 mmHg(II期、1级),双侧乳房外观Tanner IV期,无腋毛、阴毛、痤疮、多毛等,无黑棘皮、皮肤紫纹等。余心肺腹、神经系统查体未见明显异常,外生殖器外观正常,与社会性别相符,神志清,精神可。

2.2. 检查

实验室检查:骨碱性磷酸酶225 U/L(<200 U/L)。晨8点促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH) 147.00 pg/ml(7.0~61.1 pg/ml),同期皮质醇 < 1.00 ug/dl(5~25 ug/dl)。激素类固醇质谱分析:孕烯醇酮4923 pg/ml(220~2100 pg/ml),孕酮1.67 ng/ml(≤12.1 ng/ml),11-脱氧皮质酮4604 pg/ml(<300 pg/ml),皮质酮185.59 ng/ml(0.18~19.7 ng/ml),硫酸脱氢表雄酮0.3 ng/ml(170~3430 ng/ml),雄烯二酮221 pg/ml(770~2250 pg/ml),睾酮0.6 pg/ml(70~750 pg/ml),雌二醇2.3 pg/ml(15~85 pg/ml)。动态血压监测:白天平均血压164/107 mmHg,峰值200/142 mmHg;夜间平均血压145/92 mmHg,峰值169/114 mmHg,全天平均血压159/103 mmHg,全天、白天、夜间血压平均值、负荷值均增高。血常规、肝功能、肾功能、心肌酶、电解质、血脂、B型钠尿肽前体、血气分析、24小时尿量、眼底和眼压检查均正常。

影像学检查:肾上腺CT示双侧肾上腺增粗,均匀强化,考虑增生。左侧髋部X线示股骨近端部检查骨质疏松。余心脏、肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、腹膜后淋巴结超声未见明显异常。

基因分析:在知情同意前提下采集患儿及其父母外周血,行全外显子分析【郑州大学第一附属医院遗传与产前诊断中心】,结果提示患儿为CYP17A1基因c.985_987delTACinsAA(p.Y329fs)和c.979_981delAAG(p.K327del)复合杂合变异个体。其中p.Y329fs变异来自父亲,p.K327del变异来自母亲,均为已知致病性变异,导致酶活性的完全丧失。

2.3. 诊断与鉴别诊断

根据临床表现、晨8点ACTH水平升高、同期皮质醇水平降低、类固醇激素水平异常、肾上腺CT、

染色体核型分析以及基因分析结果，确诊为 17-OHD。

2.4. 治疗

给予苯磺酸氨氯地平片每天 5 mg 和贝那普利片每天 10 mg 联合降压，目标血压为降至同年龄、性别、身高青少年第 90 百分位以下；口服螺内酯片每天 20 mg，拮抗 11-脱氧皮质酮的盐皮质激素活性；氢化可的松片早 10 mg，晚 5 mg，抑制过多的 ACTH 分泌引起的 11-脱氧皮质酮蓄积；骨化三醇胶丸每天 1 粒，口服 20 天，停用 10 天，治疗骨质疏松；双环醇片每天 75 mg，分 3 次口服，降低转氨酶水平。

2.5. 治疗结果、随访与转归

入院治疗 9 天后，患儿血压降至 142/80 mmHg (II 期、1 级)，肝功能改善，谷丙转氨酶降至 42 U/L。治疗 5 个月后查子宫彩超：子宫容积 0.39 ml，左侧卵巢 0.94 ml，右侧卵巢 1.05 ml，加服戊酸雌二醇片每天 1 mg。16 岁时血压控制不佳，收缩压波动于 130~140 mmHg，舒张压波动于 90~95 mmHg，调整氢化可的松片为早晚各口服 10 mg，苯磺酸氨氯地平片每天 10 mg，分 2 次口服，螺内酯片每天 40 mg，分 2 次口服。治疗 15 个月复查子宫彩超：子宫容积 2.76 ml，左侧卵巢 2.03 ml，右侧卵巢 2.35 ml。患儿现身高 161.6 cm (+0.26 SD)，体重 69 kg (+2.12 SD)，血压控制良好，动态血压监测：白天平均血压 120/67 mmHg，峰值 147/89 mmHg；夜间平均血压 119/71 mmHg，峰值 136/83 mmHg，全天平均血压 120/68 mmHg。随访期间血钾维持在正常水平。

3. 讨论

17-OHD 是 17 α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶部分或完全失活，导致机体出现一系列与肾上腺相关激素失衡有关的临床表现的常染色体隐性遗传病。17 α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶，也称 P450c17 酶，具备双重酶活性，其中 17 α -羟化酶催化孕烯醇酮和孕酮分别羟化为 17-羟孕烯醇酮和 17 α -羟孕酮，最终生成皮质醇并维持糖皮质激素和盐皮质激素的体内平衡[7]。17 α -羟化酶活性丧失或下降导致类固醇依次经由孕烯醇酮、孕酮、11-脱氧皮质酮生成皮质酮而非皮质醇。11-脱氧皮质酮是一种盐皮质激素，活性略低于醛固酮，当其循环浓度由<20 ng/dL 上升至>300 ng/dL 即可使盐皮质激素受体饱和，导致机体出现 11-脱氧皮质酮过量介导的高血压和低血钾。皮质酮具有糖皮质激素活性，当其循环浓度由生理状态下的<400 ng/dL 上升至>40,000 ng/dL，即使 90%以上以非游离形式存在，也足以替代下降的皮质醇，因此机体不易出现肾上腺危象[8]。17, 20-碳链裂解酶反应的底物是 17 α -羟化酶反应的产物，包括 17-羟孕烯醇酮和 17 α -羟孕酮，在裂解酶作用下两底物分别转化为脱氢表雄酮和雄烯二酮，促进和维持机体正常性发育[7]。以双重酶活性丧失的程度和 17, 20-碳链裂解酶活性是否选择性丧失，分为完全型、部分型和孤立型。完全型 17-OHD 最常见，双重酶活性完全丧失。患者常出现乏力、软瘫、纳差、呕吐、萎靡、嗜睡、心律失常等低钾症状，头晕、头痛、心悸、晕厥、蛋白尿、血尿等高血压表现，与染色体核型无关的女性外生殖器外观、第二性征不发育、原发性闭经等性发育异常表现，当低血钾和高血压未及时治疗，可发展为肾功能不全、心力衰竭、肠梗阻等。部分型 17-OHD 少见，两种酶活性不完全缺失，患者临床表现异质度较大。46, XX 患者乳房 Tanner II~V 期，阴毛、腋毛稀疏或缺如，月经稀发、不规律、原发性或继发性闭经，复发性卵巢囊肿是部分型 17-OHD 的典型表现，46, XY 患者则多表现为生殖器模糊。高血压和低钾血症症状相对完全型较轻或缺如，患者血压一般低于 160/120 mmHg，个别患者血压可达 180/120 mmHg，血钾常在 3 mmol/L 以上，最低 2.8 mmol/L [3] [9]-[14]。孤立型 17-OHD 极少见，17 α -羟化酶活性正常，17, 20-碳链裂解酶活性丧失。因两种酶可协同促进肾上腺机能出现、性激素合成和性征发育，所以孤立型性发育异常表型相对较轻，血压和血电解质则完全不受影响。

17 α -羟化酶/17, 20-碳链裂解酶由 CYP17A1 基因编码, CYP17A1 基因位于染色体 10q24.3, 是细胞色素 P450 超基因家族 17 亚家族唯一的成员, 包括 8 个外显子和 7 个内含子, 全长 6.6kb, 编码 508 个氨基酸, 在人体肾上腺束状带、网状带及性腺组织, 包括卵巢卵泡细胞和睾丸间质细胞均有表达[2] [15]。目前已发现 140 多种突变类型(<http://www.hgmd.org/>), 多集中在第 6、8 号外显子区域, 我国以 c.985_987delTACinsAA(p.Y329Kfs)和 c.1459_1467del9(p.D487_F489del)两种突变类型最常见。这两种突变类型的纯合状态均导致编码蛋白失去重要功能区, 酶活性完全丧失[16] [17]。除 p.Y329fs 外, 本例患儿携带 c.979_981delAAG(p.K327del)突变, 位于 CYP17A1 基因第 6 外显子中, 属于缺失突变, 导致第 327 位的赖氨酸缺失。该突变类型曾被 Rosa 等学者首次报道, 实验发现其纯合突变导致在 COS1 细胞中表达的蛋白完全失活[18]。之后姚凤霞等学者首次在中国 17-OHD 患者中发现该突变, 并在文献中报道[13]。

本例患儿发病前有较为明确的诱发因素: 剧烈运动, 继而出现全身酸痛、乏力、纳差, 临床上需警惕低钾血症的可能。导致血钾降低的原因较多, 主要包括: (1) 钾的摄入不足; (2) 钾的排出过多: 胃肠道失钾, 库欣综合征、原发性醛固酮增多症、Liddle 综合征、Bartter 综合征、Gitelman 综合征、17-OHD 等导致的肾性失钾, 高温、剧烈活动后大量出汗导致的皮肤失钾; (3) 药物性失钾; (4) 钾分布异常: 甲亢、胰岛素应用等[19]。虽然皮肤排汗可失钾, 但汗液中含钾仅 9 mmol/L, 一般情况下不会引起严重低血钾。当缺乏胃肠道症状时, 肾性失钾为重度低钾血症最为常见的原因。当血钾 < 3.5 mmol/L, 24 小时尿钾 > 25 mmol/天时, 或血钾 < 3.5 mmol/L, 24 小时尿钾浓度 > 20 mmol/L 时, 即可证实肾性失钾。外院因诊疗条件限制无法在低血钾同期测定 24 小时尿钾, 该患儿来我院就诊时血钾已经恢复正常。经外院和本院多次测量患儿血压, 并进行动态血压监测证实高血压的存在。儿童和青少年继发性高血压较原发性常见, 主要见于肾脏疾病(肾实质疾病如肾小球肾炎、肾盂肾炎等和/或肾血管疾病)、心血管疾病(如主动脉缩窄等)、内分泌疾病(如原发性醛固酮增多症、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、17-OHD、嗜铬细胞瘤等)等[20]。根据临床诊断的一元论原则, 首先将低血钾和高血压考虑为一种疾病导致, 重点在原发性醛固酮增多症、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、17-OHD、11 β -羟化酶缺陷症等内分泌疾病和 Liddle 综合征等肾脏疾病中鉴别。外院在患儿低钾血症未纠正的情况下, 测卧位醛固酮水平正常, 卧位醛固酮/肾素浓度升高。本身低血钾会抑制醛固酮分泌, 因此, 一般将血钾纠正至正常范围后再进行立位醛固酮/肾素活性比值或浓度比值筛查, 诊断原发性醛固酮增多症有更高价值[21]。外院诊断原发性醛固酮增多症显然证据不足, 且原发性醛固酮增多症是肾上腺球状带分泌醛固酮增多, 对性发育过程无任何影响。因此当病变部位定位于肾上腺时, 需对其球状带、束状带及网状带所合成分泌的激素进行全面评估。

一般轻度低血钾(血钾 ≥ 3.0 mmol/L)患者耐受性较好, 往往可以缺乏临床表现, 仅在体检或疾病时偶然发现, 中至重度低血钾(血钾 < 3.0 mmol/L)可出现乏力、肌肉酸痛等表现[22]。重度低血钾时易诱发横纹肌溶解症, 结合该患儿肌红蛋白和肌酸激酶明显升高病史, 诊断可以确立。低钾血症导致横纹肌溶解症的可能机制如下: (1) 影响糖原合成, 导致肌细胞能量储备不足, 细胞钙超载, 影响肌动蛋白和肌球蛋白活性并激活细胞内蛋白酶, 导致肌肉破坏; (2) 引起细胞内钾大量外流, 肌肉收缩时细胞不能释放出足够的钾离子使血管扩张, 肌细胞缺血坏死; (3) 离子跨膜转运紊乱[23] [24]。文献中关于低血钾水平和横纹肌溶解症的发生报道不一, 有学者认为 17-OHD 患者血钾 < 2 mmol/L 时才易发生横纹肌溶解症[24], 与本例患儿表现相符, 亦有 17-OHD 患者血钾 > 2 mmol/L 诱发横纹肌溶解症的报道[3] [25]。

17-OHD 患者的高血压为低肾素性低醛固酮性高血压, 对单纯降压药的反应较差, 因显著升高的 11-脱氧皮质酮主要作用于肾远曲小管和集合管, 增加 K⁺的排泄和 Na⁺与水的重吸收, 同时增强血管平滑肌对缩血管物质的敏感性, 导致机体血压升高和血钾降低。升高的血压负反馈抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 导致肾素及醛固酮水平均低于正常范围。本例患儿卧位肾素水平下降, 但醛固酮水平正常, 可能与以下原因有关: (1) 11-脱氧皮质酮作为醛固酮前体, 其积聚促进醛固酮生成; (2) 肾上腺束状带可

能也存在醛固酮合成酶,受 ACTH 调节,在过量 ACTH 作用下,醛固酮生成增加,且 P450c17 酶活性越低,醛固酮合成酶活性可能越活跃[26];(3) 皮质醇本身具有一定盐皮质激素活性,使皮质醇与醛固酮水平之间存在负相关;(4) 高水平的盐皮质激素前体可能会干扰醛固酮的免疫测定,导致醛固酮水平的假性升高[27]。17-OHD 患者出现肾素、醛固酮水平正常或升高的现象在实际临床中并不罕见。Yamakita 等学者报道的 31 例 17-OHD 患者,9 例血浆醛固酮水平升高[26]。陈晓波教授团队报道的 6 例 17-OHD 患者中仅 1 例出现肾素水平的明显下降,2 例肾素水平正常,3 例升高,4 例患者醛固酮水平正常或升高[6]。肾素、醛固酮的非典型变化是诊断 17-OHD 的难题之一,不建议因实验室检查无肾素、醛固酮水平的同步下降而排除 17-OHD 诊断,如临床高度可疑,应进一步进行 ACTH、皮质醇、性激素六项等相关检查明确病因。高血压分级、低钾血症程度和年龄是影响 17-OHD 患者器官损害严重程度的独立危险因素[28],本例患儿首次住院期间发现重度高血压和低钾血症,出现心脏损害和肾脏损害。经治疗血压降至正常,血钾维持稳定,心脏和肾脏功能随即恢复正常。高血压和低钾血症是 17-OHD 常见症状,王含必等学者[29]曾总结 48 例完全型 17-OHD 患者,其中 12 例 46,XX 患者中有 11 例(91.67%)出现高血压,血清钾离子水平为 2.6 ± 0.7 mmol/L;36 例 46,XY 患者中均(100%)出现高血压,血清钾离子水平为 2.8 ± 0.7 mmol/L。Manna Zhang 等学者[9]曾报道来自中国 23 个家庭的 26 例 17-OHD 患者,24 例(92.31%)出现高血压和低钾血症,血压最高可达 200/130 mmHg,其中包括 1 例部分型 17-OHD。但前者总结病例中仍有 1 例血压正常,Manna Zhang 等学者总结病例中有 2 例完全型患者血压正常。此外,据报道 10%~15%的 17-OHD 患者血压正常,无论其临床表型为部分型还是完全型[30] [31]。除 CYP17A1 突变导致 P450c17 酶本身活性程度改变外,环境、饮食、靶组织对 11-脱氧皮质酮敏感性不同、表观修饰对于 CYP17A1 基因转录及表达的复杂调控机制等均影响机体血压调节[4] [30]。有文献报道 1 例血压正常的完全型 17-OHD 患者,血钾也在正常范围[4]。该患者有一基因型完全相同的姐姐,出现高血压和低钾血症,同时姐姐的 11-脱氧皮质酮、FSH、LH 水平均明显高于妹妹。除上述差异外,两患者均以原发性闭经和第二性征未发育就诊,均出现幼稚型女性外生殖器外观、骨质疏松等表现。姐妹间表型的差异说明 17-OHD 的临床表型差异较大,且与基因型之间的关系尚未完全明确,即使基因型相同,生活环境和饮食习惯类似,也可能出现不同程度的临床表现,即使基因突变导致酶活性完全丧失也是如此。

本例患儿本身体型肥胖,乳房外观 Tanner IV 期,与年龄基本相符,外生殖器外观正常,早期无明显性发育延迟或异常的表征提示,因此直至青春晚期因仍无月经初潮就诊。患儿初次于外院就诊时发现重度高血压和低钾血症,多次查血钾均 <2.5 mmol/L,倾向于完全型 17-OHD 诊断。其乳房发育可能是因为:(1) 虽雌激素合成受阻,但患儿体内雄激素水平也较低,雌/雄激素比例失调导致乳房发育;(2) 17,20-碳链裂解酶存在 5%~8%酶活性便可促进第二性征发育,尤其是启动 46,XX 17-OHD 患者乳房发育,而诱导子宫发育的酶活性阈值可能更高[3] [32]。

17-OHD 的治疗主要是通过激素替代。糖皮质激素的补充使 ACTH 对 11-脱氧皮质酮的促进生成作用减弱,进而实现降压和维持血钾的作用,建议低剂量终身维持。若仅靠糖皮质激素无法完全控制高血压,可适当添加盐皮质激素受体拮抗剂辅助降压,ACEI 类药物、钙离子通道阻滞剂也可应用。除糖皮质激素替代外,本例患儿在治疗过程中加用雌激素,以维持性征和获得正常的骨代谢。随访过程中,在雌激素作用下子宫和卵巢体积不断增大。但 46,XX 患者一般无生育能力,仅少数部分型患者可通过辅助生殖技术成功受孕。

4. 结论

17-OHD 可防可治,正确诊断及治疗是改善生存质量的关键。该患儿曾因考虑醛固酮增多症于外院建议行肾上腺手术,若盲目进行手术治疗,术后引发医源性肾上腺皮质功能减退或肾上腺危象的风险极大。

对于影像学发现双侧肾上腺增生的患者，即使青春期以后甚至成年发病，仍应警惕先天性肾上腺皮质增生症罕见亚型的可能。

声 明

已通过我院伦理委员会批准，批准号码 2022-KY-1398。

参考文献

- [1] Biglieri, E.G., Herron, M.A. and Brust, N. (1966) 17-Hydroxylation Deficiency in Man. *Journal of Clinical Investigation*, **45**, 1946-1954. <https://doi.org/10.1172/jci105499>
- [2] Li, J., Zhang, Q., Chen, J., Fu, X., Yang, J. and Liu, L. (2022) Case Report: 17 α -Hydroxylase Deficiency Due to a Hotspot Variant and a Novel Compound Heterozygous Variant in the CYP17A1 Gene of Five Chinese Patients. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 935191. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.935191>
- [3] Costa-Santos, M., Kater, C.E. and Auchus, R.J. (2004) Two Prevalent *cyp17* Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 49-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031021>
- [4] Espinosa-Herrera, F., Espín, E., Tito-Álvarez, A.M., Beltrán, L., Gómez-Correa, D., Burgos, G., *et al.* (2019) A Report of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 17 α -Hydroxylase Deficiency in Two 46, XX Sisters. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 24-29. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650342>
- [5] Wei, J., Wei, J., Li, W., Bi, Y. and Wei, F. (2006) Genotyping of Five Chinese Patients with 17 α -Hydroxylase Deficiency Diagnosed through High-Performance Liquid Chromatography Serum Adrenal Profile: Identification of Two Novel CYP17 Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 3647-3653. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0153>
- [6] 宋福英, 刘子勤, 刘颖, 等. 儿童 17 α -羟化酶/17, 20 碳链裂解酶缺陷症 6 例临床及 CYP17A1 基因突变分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 609-612.
- [7] Auchus, R.J. (2001) The Genetics, Pathophysiology, and Management of Human Deficiencies of P450c17. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **30**, 101-119. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(08\)70021-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(08)70021-5)
- [8] Auchus, R.J. (2017) Steroid 17-Hydroxylase and 17, 20-Lyase Deficiencies, Genetic and Pharmacologic. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **165**, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>
- [9] Zhang, M., Sun, S., Liu, Y., Zhang, H., Jiao, Y., Wang, W., *et al.* (2015) New, Recurrent, and Prevalent Mutations: Clinical and Molecular Characterization of 26 Chinese Patients with 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **150**, 11-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.007>
- [10] 陶红, 陆召麟, 张波, 等. 17 α -羟化酶/17, 20-裂解酶缺陷症的临床特点及长期随访资料分析[J]. 中华内科杂志, 2005(6): 442-445.
- [11] Tian, Q., Zhang, Y. and Lu, Z. (2008) Partial 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency-Clinical Report of Five Chinese 46, XX Cases. *Gynecological Endocrinology*, **24**, 362-367. <https://doi.org/10.1080/09513590802194051>
- [12] Jiang, S., Xu, Y., Qiao, J., Wang, Y. and Kuang, Y. (2022) Reproductive Endocrine Characteristics and *in Vitro* Fertilization Treatment of Female Patients with Partial 17 α -Hydroxylase Deficiency: Two Pedigree Investigations and a Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 970190. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.970190>
- [13] Yao, F., Huang, S., Kang, X., Zhang, W., Wang, P. and Tian, Q. (2012) CYP17A1 Mutations Identified in 17 Chinese Patients with 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency. *Gynecological Endocrinology*, **29**, 10-15. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705373>
- [14] Xia, Y., Shi, P., Xia, J., Zhang, H., Xu, L. and Kong, X. (2021) Novel Mutations of the CYP17A1 Gene in Four Chinese 46, XX Cases with Partial 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency. *Steroids*, **173**, Article ID: 108873. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108873>
- [15] Winter, J.S.D., Couch, R.M., Muller, J., Perry, Y.S., Ferreira, P., Baydala, L., *et al.* (1989) Combined 17-Hydroxylase and 17, 20-Desmolase Deficiencies: Evidence for Synthesis of a Defective Cytochrome P450_{c17}. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **68**, 309-316. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-309>
- [16] Xue, L., Han, B., Chen, L., Pan, C., Zhu, H., Liu, B., *et al.* (2013) Identification of a Novel Mutation in CYP17A1 Gene. *Translational Research*, **161**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.08.007>
- [17] Xu, S., Hu, S., Yu, X., Zhang, M. and Yang, Y. (2016) 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 339-344. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6029>

- [18] Rosa, S., Duff, C., Meyer, M., Lang-Muritano, M., Balercia, G., Boscaro, M., *et al.* (2007) P450c17 Deficiency: Clinical and Molecular Characterization of Six Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1000-1007. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1486>
- [19] Unwin, R.J., Luft, F.C. and Shirley, D.G. (2011) Pathophysiology and Management of Hypokalemia: A Clinical Perspective. *Nature Reviews Nephrology*, **7**, 75-84. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.175>
- [20] de Simone, G., Mancusi, C., Hanssen, H., Genovesi, S., Lurbe, E., Parati, G., *et al.* (2022) Hypertension in Children and Adolescents. *European Heart Journal*, **43**, 3290-3301. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac328>
- [21] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 727-736.
- [22] Knochel, J.P. (1982) Neuromuscular Manifestations of Electrolyte Disorders. *The American Journal of Medicine*, **72**, 521-535. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90522-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90522-8)
- [23] Zavatto, A., Concistrè, A., Marinelli, C., *et al.* (2015) Hypokalemic Rhabdomyolysis: A Rare Manifestation of Primary Aldosteronism. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **19**, 3910-3916.
- [24] Allison, R.C. and Lawrence Bedsole, D. (2003) The Other Medical Causes of Rhabdomyolysis. *The American Journal of the Medical Sciences*, **326**, 79-88. <https://doi.org/10.1097/00000441-200308000-00005>
- [25] Chen, H., Yuan, K., Zhang, B., Jia, Z., Chen, C., Zhu, Y., *et al.* (2019) A Novel Compound Heterozygous CYP17A1 Variant Causes 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 996. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00996>
- [26] Yamakita, N., Murase, H., Yasuda, K., Noritake, N., Mercado-Asis, L.B. and Miura, K. (1989) Possible Hyperaldosteronism and Discrepancy in Enzyme Activity Deficiency in Adrenal and Gonadal Glands in Japanese Patients with 17 α -Hydroxylase Deficiency. *Endocrinologia Japonica*, **36**, 515-536. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.36.515>
- [27] Hinz, L., Pacaud, D. and Kline, G. (2017) Congenital Adrenal Hyperplasia Causing Hypertension: An Illustrative Review. *Journal of Human Hypertension*, **32**, 150-157. <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0002-5>
- [28] Zhao, Z., Lu, L., Wang, O., Wu, X., Sun, B., Zhang, W., *et al.* (2022) High Incidence of Hypertension-Mediated Organ Damage in a Series of Chinese Patients with 17 α -Hydroxylase Deficiency. *Endocrine*, **76**, 151-161. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02966-w>
- [29] 王含必, 田秦杰, 孙爱军, 等. 完全型 17 α 羟化酶缺乏 48 例临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2012(7): 518-521.
- [30] Bee, Y.M., Manju, C., Papari-Zareei, M. and Auchus, R.J. (2011) Phenotypic Variation in a Chinese Family with 46, XY and 46, XX 17 α -Hydroxylase Deficiency. *Gynecological Endocrinology*, **28**, 322-325. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.631625>
- [31] Wang, Y., Zhao, Y., Zhou, G. and He, B. (2014) CYP17A1 Gene Mutations and Hypertension Variations Found in 46, XY Females with Combined 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency. *Gynecological Endocrinology*, **30**, 456-460. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.895980>
- [32] Yanase, T., Simpson, E.R. and Waterman, M.R. (1991) 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency: From Clinical Investigation to Molecular Definition. *Endocrine Reviews*, **12**, 91-108. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-1-91>