

1例非典型21-羟化酶缺乏型先天性肾上腺皮质增生症的临床与遗传分析

王 婧, 王 丹, 刘海明, 王 瑶, 徐谷根, 陈 波*, 曾可静*

暨南大学附属广东省第二人民医院内分泌科, 广东 广州

收稿日期: 2026年8月17日; 录用日期: 2026年9月11日; 发布日期: 2026年9月18日

摘 要

目的: 探讨非典型21-羟化酶缺乏型先天性肾上腺皮质增生症(CAH)的临床特征、诊断策略及个体化治疗方案。方法: 回顾性分析1例以月经不调、继发闭经及高雄激素血症为主要表现的成年女性患者的临床资料, 检测其血清激素水平(含皮质醇节律)、肾上腺影像学特征及CYP21A2基因Sanger测序结果, 并于个体化糖皮质激素替代及代谢干预, 随访评估疗效。结果: 患者血清17 α -羟孕酮(>30 ng/mL)、雄烯二酮(>10 ng/mL)及睾酮(1.86 ng/mL)显著升高; 皮质醇节律示8am 6.879 μ g/dL (正常偏低)、4 pm 8.49 μ g/dL、0 am 3.10 μ g/dL, 促肾上腺皮质激素(ACTH)为29.49 pg/mL (正常高限), 24小时尿游离皮质醇高达1198.56 μ g/24 h (参考50~437); 肾上腺CT示左侧肾上腺结合部增粗。基因检测示患者CYP21A2基因c.293-13A>G杂合致病变异, 其配偶CYP21A2基因筛查阴性。予氢化可的松(模拟生理节律)联合二甲双胍治疗后, 患者雄激素水平下降, 月经周期恢复。结论: 非典型CAH临床表现隐匿, 易与多囊卵巢综合征混淆。基因检测结合激素谱及肾上腺影像是确诊金标准。针对杂合突变但临床表现显著者, 需警惕其他修饰基因或体细胞嵌合影响, 个体化激素替代联合代谢管理可显著改善预后。

关键词

先天性肾上腺皮质增生症, 21-羟化酶缺乏, 高雄激素血症, CYP21A2基因, 肾上腺影像

Clinical and Genetic Analysis of One Case of Atypical Congenital Adrenal Hyperplasia with 21-Hydroxylase Deficiency

Jing Wang, Dan Wang, Haiming Liu, Yao Wang, Gugen Xu, Bo Chen*, Kejing Zeng*

Department of Endocrinology, Guangdong Second Provincial General Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: August 17, 2026; accepted: September 11, 2026; published: September 18, 2026

*共同通讯作者。

文章引用: 王婧, 王丹, 刘海明, 王瑶, 徐谷根, 陈波, 曾可静. 1例非典型21-羟化酶缺乏型先天性肾上腺皮质增生症的临床与遗传分析[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(5): 36-40. DOI: 10.12677/jcpm.2026.55300

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics, diagnostic strategy, and individualized treatment approach for atypical congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. **Methods:** Clinical data of an adult female patient presenting with menstrual irregularities, secondary amenorrhea, and hyperandrogenism were retrospectively analyzed. Serum hormone profiles (including cortisol rhythm), adrenal imaging, and CYP21A2 gene Sanger sequencing were performed. Individualized glucocorticoid replacement therapy and metabolic intervention were administered, with follow-up evaluation. **Results:** The patient showed markedly elevated serum 17 α -hydroxyprogesterone (>30 ng/mL), androstenedione (>10 ng/mL), and testosterone (1.86 ng/mL). Cortisol rhythm revealed 8 am cortisol of 6.879 μ g/dL (at lower normal limit), 4 pm cortisol of 8.49 μ g/dL, and 0 am cortisol of 3.10 μ g/dL; ACTH was 29.49 pg/mL (upper normal limit); 24-hour urinary free cortisol was 1198.56 μ g/24 h (reference 50-437). Adrenal CT demonstrated thickening of the left adrenal junction. Genetic testing identified a heterozygous c.293-13A>G pathogenic variant in the CYP21A2 gene; the patient's spouse tested negative for CYP21A2 variants. After treatment with hydrocortisone (simulating physiological rhythm) combined with metformin, androgen levels decreased and the menstrual cycle recovered. **Conclusion:** Atypical CAH has insidious clinical manifestations and is easily misdiagnosed as polycystic ovary syndrome. Genetic testing combined with hormone profiling and adrenal imaging constitutes the gold standard for diagnosis. For heterozygous mutation carriers with significant clinical phenotypes, the possibility of other modifying genes or somatic mosaicism should be considered. Individualized hormone replacement combined with metabolic management can significantly improve prognosis.

Keywords

Congenital Adrenal Hyperplasia, 21-Hydroxylase Deficiency, Hyperandrogenism, CYP21A2 Gene, Adrenal Imaging

Copyright © 2026 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)是一组因肾上腺皮质激素合成通路关键酶缺陷所致的常染色体隐性遗传病, 其中 21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)占 90%~95% [1]。该病源于 CYP21A2 基因致病变异, 导致 17-羟孕酮(17-OHP)蓄积及雄激素合成异常增多 [2]。临床呈高度异质性: 经典型常在新生儿期出现失盐危象或外生殖器男性化; 而非典型(晚发型)患者常于青春期或成年后发病, 表现为月经稀发、闭经、多毛、痤疮及不孕, 极易误诊为多囊卵巢综合征(PCOS) [3]。随着分子诊断技术普及, 基因检测已成为精准分型、遗传咨询及指导生育决策的核心手段 [4]。本文报道 1 例成年女性非典型 21-OHD, 结合其详细的激素节律、影像学及家系基因筛查结果, 探讨其临床特点及诊疗策略, 以提高临床医生对该病的鉴别能力。

2. 病例介绍

2.1. 一般资料

患者张东霞, 女, 30 岁, 因“反复月经不规律 10 余年, 停经 2 年”于 2025 年 9 月 2 日入院。

2.2. 现病史

患者自 17 岁月经初潮后即出现周期紊乱, 经期 3~5 天, 经量稀少, 曾间断服用“中药”调理, 效果不佳。2 年前完全停经, 无潮热、盗汗等不适。病程中反复发作痤疮及多毛。外院查血清睾酮及 17-OHP 显著升高, 曾予“二甲双胍、雌二醇地屈孕酮片、地塞米松、阿司匹林”治疗, 出现阴道不规则流血后停药。为求进一步诊治至我院。

2.3. 既往史及家族史

婚后反复尿路感染史。否认高血压、糖尿病史。父母及一弟体健, 否认近亲婚配, 家族中无类似疾病史。

2.4. 体格检查

体温 37.7℃, 脉搏 114 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 133/93 mmHg。发育正常, 神清。全身皮肤可见散在痤疮, 面部多毛。心肺腹查体未见明显异常。妇科专科查体: 阴蒂轻度肥大, 余未见异常。

2.5. 辅助检查

2.5.1. 性激素及肾上腺激素

2025-09-02: 睾酮 1.86 ng/mL ↑ (参考 < 0.75); 17 α -羟孕酮 > 30 ng/mL ↑; 雄烯二酮 > 10 ng/mL ↑; 硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S) > 1000 μ g/dL ↑。

2.5.2. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴节律

2025-09-03~04: 8 am 皮质醇 6.879 μ g/dL (参考 4.26~24.85 或 5~25, 处于正常偏低水平); 4 pm 皮质醇 8.49 μ g/dL (参考 2.9~17.3); 0 am 皮质醇 3.10 μ g/dL (参考 0~6.7)。8 am ACTH 29.49 pg/mL (参考 3~32, 处于高限); 4 pm ACTH 7.85 pg/mL (参考 7.2~63.4); 0 am ACTH 4.05 pg/mL。24 小时尿游离皮质醇(UFC): 1198.56 μ g/24 h (参考 50~437, 显著升高)。

2.5.3. 糖代谢

空腹胰岛素 108.4 μ U/mL ↑, 餐后 2 小时血糖 12.09 mmol/L ↑, 提示严重胰岛素抵抗及糖耐量异常。

2.5.4. 肾上腺影像

腹部增强 CT 示: 左侧肾上腺结合部增粗, 增强扫描呈均匀强化; 右侧肾上腺未见异常。

2.5.5. 基因检测

患者 CYP21A2 基因 Sanger 测序检出 c.293-13A>G 杂合突变(剪接位点变异), 为致病性变异。患者配偶扩展性携带者筛查示: CYP21A2 基因未见具有临床意义的变异; 检出 G6PD 基因 c.1388G>A (p.R463H) 半合子变异(蚕豆症)及 DNAH11 基因杂合变异(原发性纤毛运动障碍携带者)。

3. 诊疗经过

入院后完善上述检查。鉴于患者存在尿路感染史及发热, 予头孢他啶抗感染。内分泌治疗方面, 停用长效地塞米松, 改为醋酸氢化可的松片, 模拟生理分泌节律给药(早 20 mg, 午 10 mg, 晚 5 mg), 并根据血清 17-OHP 及睾酮水平动态调整。同时联合二甲双胍缓释片(0.5 g bid)改善胰岛素抵抗。嘱患者低 GI 饮食, 加强运动。治疗期间监测血压及电解质, 予 VTE 风险评估并预防。

4. 结果

患者体温恢复正常。治疗期间监测血清 17-OHP 及睾酮, 睾酮由入院时 1.86 ng/mL 逐渐下降至 1.02

ng/mL。月经于治疗后第 45 天自行来潮，周期恢复至 35~40 天一次。痤疮及多毛症状减轻，血糖及胰岛素抵抗指标显著改善。

5. 讨论

本例患者以长期月经紊乱和高雄激素血症为首表现，血清 17-OHP > 30 ng/mL、ACTH 处于正常高限并伴肾上腺结合部增粗，CYP21A2 基因 c.293-13A>G 杂合突变，符合非典型 21-OHD 诊断。c.293-13A>G 是 21-OHD 患者中最常见的致病变异之一，在中国患者中检出率约 30.0% [5]。

值得注意的是，本例 24 小时尿游离皮质醇显著升高(正常上限近 3 倍)，与传统认知中 21-OHD 因皮质醇合成受阻而导致尿皮质醇正常的特征不完全一致。本例实验室采用化学发光免疫分析法(CLIA)检测尿游离皮质醇，该方法抗体可与肾上腺大量堆积的 17-OHP、21-脱氧皮质酮等皮质醇前体发生交叉反应，文献报道 17-OHP 对 CLIA 皮质醇检测交叉反应率可达 12.7%~18.3%。对此，我们分析可能原因包括：① 长期高 ACTH 刺激导致肾上腺皮质代偿性过度增生，部分增生组织出现功能自主化，分泌过多具有交叉免疫活性的皮质醇代谢物；② 实验室检测存在交叉反应(尿皮质醇测定 CLIA 方法受高浓度 17-OHP、21-脱氧皮质酮等前体代谢产物干扰，存在明显数值虚高)；③ 需警惕合并亚临床库欣综合征可能，但影像未见肾上腺占位，且 ACTH 未被完全抑制，不支持该诊断。这提示临床医生在解读 CAH 患者激素指标时需综合判断，避免孤立解读单项结果。

关于基因型 - 表型关联：患者仅为 CYP21A2 杂合突变，理论上常染色体隐性遗传杂合子不应出现典型临床表现。依据国外指南及国内人群基因研究，单纯 c.293-13A>G 杂合携带者通常仅存在轻度肾上腺激素合成缺陷，多数无明显高雄激素、月经紊乱等临床症状，仅应激状态下 17-OHP 轻度上升，极少出现晚发型 CAH 完整表型。推测本例表型突出可能原因包括：① 患者存在未被常规 Sanger 测序检出的大片段缺失或重排(需 MLPA 技术验证) [4]；② 其他修饰基因或表观遗传因素影响了残余酶活性；③ 高雄激素环境与胰岛素抵抗形成恶性循环，加重了临床表型。这一现象提示，对于临床高度怀疑 CAH 但测序仅见杂合突变的病例，应行多重连接依赖探针扩增(MLPA)检测以排除复杂重排 [4]。

鉴别诊断方面，需与 PCOS、肾上腺肿瘤、11 β -羟化酶缺陷症及库欣综合征相鉴别 [3]。本例肾上腺 CT 未见占位，且 17-OHP 极度升高，有力排除了肿瘤及 PCOS。

治疗方面，强调使用短效糖皮质激素(氢化可的松)模拟生理节律，避免长效制剂(地塞米松)对代谢的长期抑制。结合胰岛素增敏剂，可有效打断“高雄激素 - 高胰岛素”恶性循环，恢复排卵 [1]。

6. 结论

非典型 21-OHD 漏诊率高，精准诊断需整合激素节律、肾上腺影像及基因检测 [4]。对于杂合突变合并显著表型者，需进一步行基因拷贝数变异分析。个体化短效糖皮质激素替代联合代谢管理，能有效改善生殖及代谢结局，降低远期心血管风险。本例为同类患者的精准诊疗提供了参考 [1]。

声 明

本病例报道已取得患者本人书面知情同意，同意临床资料、检验及影像数据用于医学研究与论文发表，研究方案符合医学伦理相关要求。

基金项目

人工智能赋能下的糖尿病“五师共管”综合治疗模式构建研究。

参考文献

- [1] Speiser, P.W., Arlt, W., Auchus, R.J., Baskin, L.S., Conway, G.S., Merke, D.P., *et al.* (2018) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 4043-4088. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
- [2] 谭佳. 先天性肾上腺皮质增生症分析[J]. 云南医药, 2026, 47(1): 26-28.
- [3] 陈凯璧, 姚辉. 21-羟化酶缺乏症儿童青春期启动判断的研究[J]. 中国现代医生, 2026, 64(2): 117-120.
- [4] 李倩芸, 晏元龙. 先天性肾上腺皮质增生症基因诊断的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(1): 1-4.
- [5] 戴遥, 薛丽萍, 章诗琪, 等. CYP17A1 基因突变致先天性肾上腺皮质增生症一例报道并文献复习[J]. 中国全科医学, 2025, 28(6): 771-776.