

# 先天性腎上腺增生症與腎上腺皮質腫瘤：病例報告及文獻回顧

沈振榮 鄭弘美 周劍文 李賢雄\* 邱文祥\*\*

奇美醫學中心 內科部內分泌科 \*\*外科部泌尿外科

\*金車股份有限公司 員山研究所

## 摘要

在先天性腎上腺增生的病患中，發生腎上腺腫瘤的機會比一般人高，而且發生機率隨年齡上升而增加，根據統計，約有 82 % 同型合子和 45 % 的異型合子會發生腎上腺腫瘤。本文報導一名 39 歲女性因近日腹痛加劇至本院就醫，發現一腎上腺腫瘤。病人現有一個 9 歲的女兒，疑似罹患 21-hydroxylase 缺陷合併單純男性化的先天性腎上腺增生症。這個病人無庫欣氏樣的外觀，沒有高血壓，僅出現輕微下腹部多毛而無其他男性化特徵。抽血檢查病患睪固酮僅稍高，而 17-OHP 在正常範圍。影像檢查發現右側有一腹膜後腫瘤，直徑達 12-13 公分。病人接受剖腹術切除腫瘤，其病理報告是腎上腺皮質腺瘤。病人和女兒血液接受基因分析檢查，證實是先天性腎上腺增生症的帶因者和患者，並發現一罕見而且可能是新型的基因突變。由於先天性腎上腺增生症可能是人類性染色體外最常見的一種隱性遺傳，但相對似乎常被忽略，而此症患者不只可能遺傳，日後發生腎上腺腫瘤的機會也較高。本文提出此病例，並回顧文獻，以茲參考。

關鍵詞：腎上腺增生 (Adrenal hyperplasia)

腎上腺腫瘤 (Adrenal tumor)

基因突變 (Mutation)

男性化 (Virilization)

多毛症 (Hirsutism)

## 前言

腎上腺皮質在長期受到刺激的狀況下，較容易產生無臨床症狀的腫瘤 (silent adrenal tumors)。根據文獻報導 1,2，在先天性腎上腺增生 (congenital adrenal hyperplasia) 的病患中，發生腎上腺腫瘤的機會比一般人高，且發生機率隨年齡上升而增加；其中約有 82% 同型合子 (homozygote) 和 45% 的異型合子 (heterozygote) 會發生腎上腺腫瘤 1,2。這些腫瘤大部分是良性，但大小不一，且大多是意外發現者為多。這些腫瘤可能逐漸變大，並對周遭組織或器官造成壓迫或損傷。不過他們對皮質醇治療反應不錯，在接受適當內科治療後，腫瘤通常會變小，而不必手術切除 1,2。因此，對於意外發現的腎上腺腫瘤都應特別注

意病患是否合併 CAH 的狀況，因為這會影響病患診斷、處置、與預後。此外 CAH 會透過遺傳而影響後代子孫，由於 CAH 帶因者可能是人類性染色體外最常見的一種隱性遺傳<sup>3,4</sup>，CAH 帶因者婚後生育出 CAH 患者的機會也較高，因此針對 CAH 帶因者和其配偶進行適當的基因分析是必要的。雖然 CAH 患者可能出現各種併發症，但 CAH 患者似乎常未得到完整明確的診斷，尤以 CAH 帶 7 因者之診斷率更顯偏低<sup>5</sup>。目前已可使用基因分析快速且正確的診斷，透過羊水細胞或絨毛細胞的基因分析也可作產前診斷，使 CAH 的治療更形完善！本文提出此一病例，探討 CAH 的診斷和處理，並回顧文獻及國內相關研究，以茲參考。

#### 病例報告

這是一名 39 歲女性，自從 3 星期以來，感受到斷斷續續的腹部疼痛，並有逐漸腹脹，全身無力，食慾不振和體重減輕（1 個月內 3 公斤）等狀況，而於近日腹痛急性加劇，故至本院急診就醫。回朔病患過去病史，除了數年來有月經不規則，不易受孕等狀況，並無其他特別疾病。病患平時和懷孕時，亦無服用特別藥物。

病人現有一個 9 歲的女兒，其出生史是一個 32 週的早產兒，出生時因生殖器外觀混淆（ambiguous genitalia），檢查並無睪丸的存在；進一步檢查，染色體檢定是 46-XX 女性，SRY 基因是陰性。17-羥化黃體素

（17-hydroxyprogesterone，簡稱 17-OHP）是 778 ng/dL，比正常值高（青春前期正常值是 7-153 ng/dL）。因此病人的女兒出院診斷為疑似類固醇 21-羥化缺陷（21-hydroxylase deficiency），合併單純男性化的先天性腎上腺增生症。病患和其父母，丈夫並無生殖器或性別異常的問題。

這個病人平日並無噁心或厭食的問題，肥胖指數 BMI: 21.2kg/m<sup>2</sup>，沒有過胖或瘦弱病史，外觀上並未出現庫欣氏樣（Cushingoid）的外表，沒有高血壓，沒有臉部充血狀或月亮臉，也無水腫或其他腎上腺皮質醇過多的徵像，僅下腹部體毛稍多，而無其他男性化特徵。

實驗室檢查資料：血色素：12.6 g/dl；血容比：38.1%；白血球：11100/ $\mu$ L；血小板：365 $\times$ 10<sup>6</sup>/ $\mu$ L；肌酸干：0.61 mg/dL；空腹血糖：101.3 mg/dL；鈉離子 139 mEq/L；鉀離子：3.93mEq/L；病患睪固酮（testosterone）稍高，術前 87ng/dL，術後是 15 ng/dL（正常女性：

13-76 ng/dL）；DHEA-S 也稍高，術前是 539  $\mu$ g/dL；術後是 116  $\mu$ g/dL（正常女性：195-507 ug/dL）。但術前 17-OHP 是 93 ng/dL，在正常值範圍內（正常：濾泡期 4-102，黃體期 126-428）。尿中 VMA，Catecholamine 皆在正常值範圍內。由於病人以急性腹痛表現，入院後直接接受外科手術治療，術前病人並未接受完整的內分泌抽血檢查，術後皮質醇（cortisol），醛固酮（aldosterone），皮促素（ACTH）血漿濃度皆在正常值。

腹部超音波、電腦斷層和核磁共振掃描進一步發現，病人右側有一個巨大的單側腹膜後腫瘤，最大直徑約 12-13 公分（圖一、二、三）。腹部血管攝影也顯示病人右側有一個血液灌流豐富的腫瘤（圖四），並有廣泛性出血的現象。

病人接受剖腹術切除腫瘤，確定是腎上腺腫瘤；其病理報告此一腹膜後腫瘤，重量是 643.5 克，大小是 13x12x8 公分（圖五）。腫瘤外圍是平順華亮的，連續切片顯現暗黑色，出血的切面。顯微鏡檢查腫瘤本身呈廣泛性壞死，充斥著大型多角狀細胞，其細胞質是嗜酸性，細胞核較小，並無血管或包膜侵犯的現象，也無異型細胞或細胞分裂的活性存在（圖六）。免疫組織染色法顯示具有 cytokeratin 的免疫活性，但是沒有 chromogranin 或者 synaptophysin 的活性。病理結果顯示是一個良性的腎上腺皮質腺瘤，並排除嗜鉻細胞瘤（pheochromocytoma）的可能性。

病人和女兒血液接受基因分析檢查，發現在第六對染色體之 6p21.3 處有密碼序列出現刪除型突變（deletion mutation），位置在 codon 704-714, del GAGACTAC (or GTAGTCTC)。基因圖譜列於圖七。從基因分析證實病人和其女兒是先天性腎上腺增生症的帶因者（即 heterozygote）和患者（即 homozygote），並發現此一罕見之基因異常與常見的基因突變位置不同，可能是新型的突變。

### 討論

先天性腎上腺增生症（Congenital adrenal hyperplasia, 簡稱 CAH）是一種家族性自體隱性遺傳，主要是腎上腺類固醇合成過程的某些酵素出現缺陷，使腎上腺皮質醇生成減少，而腦下垂體促素分泌增加，進一步刺激腎上腺增生所造成。根據文獻報導 6-8，目前 CAH 主要有六型，皆以自體隱性方式遺傳。典型的 CAH（classic CAH）較為罕見，盛行率約為 1/10000 到 1/15000 6-8，而症狀輕微的非典型 CAH（nonclassic CAH）患者盛行率約 0.06—1 % 6-8，在猶太人族群甚至高達 3.5%，因此 CAH 極可能是人類性染色體外最常見的一種隱性遺傳 3,4。根據本國研究從 1000 個男女各半的正常人抽血作基因分析，12 人是帶因者，即帶因率 1:87.5。台灣每年出生三十萬嬰兒時，約有 10-20 個嬰兒罹患嚴重型，因此我們不能輕忽此症！

大部分 CAH 患者是由於類固醇 21-羥化(steroid 21-hydroxylase, 簡稱 C450P21, CYP21)缺陷或功能障礙所造成，佔 90-95%；其次是 11-β hydroxylase 缺陷，佔 8-9% 左右 6-8。由於這些酵素出現缺陷，使腎上腺類固醇合成或代謝過程出現阻斷，於是腎上腺皮質醇的前驅物累積，並轉換成男性荷爾蒙。礦物質皮質醇（mineral-corticoid synthesis）的合成也會受到影響，造成電解質異常，甚至低血壓、休克昏厥。

傳統上 CAH 的臨床症狀可分為兩型：一、典型（classical）即嚴重型，出生時有性器官混淆症（ambiguous genitalia）。二、非典型（non-classical）即輕度者，是屬於持發型（late-onset）。典型的 CAH 患者通常在嬰幼兒時期即表現出來，症狀包括嚴重鹽分流失（salt-wasting crisis）、女性假性陰陽人（female pseudohermaphroditism）或女性男性化（virilization），若不治療可能會死亡。非典型的 CAH 患者通常在兒童晚期、青春期或成年早期才表現症狀，其表現多樣化，且嚴重度不一，包括性早熟、月經不規則、多毛症、青春痘和不孕症等。皮質醇和醛固酮（aldosterone）在典型 CAH 患者通常是嚴重不足，但在非典型

CAH 患者則不一定，可能正常或僅輕微不足。以本病例而言，病患本身僅表現輕微的症狀，包括月經不規則、不易受孕、和多毛症等徵象，並不易就此診斷；但是詳細詢問病史，卻可從家族史中找到線索：病患女兒是一典型 CAH 患者，其基因型是同型合子（homozygote），故病患本人可能是異型合子（heterozygote），即帶因者（carrier）。

在診斷方面，17-OHP 血中濃度具有重要臨床意義，但不能以血清 17-OHP 或睪固酮（testosterone）濃度作為 CAH 的診斷的唯一依據 1,2,6-9。雖然根據一些統計研究指出 6-9，典型的 CAH 患者其基礎 17-OHP 值常高於 10000 ng/dL，非典型的 CAH 患者其基礎 17-OHP 常高於 1000 ng/dL，CAH 帶因者常高於 100ng/dL，而正常人常小於 100 ng/dl；但正常人與 CAH 帶因者之基礎 17-OHP 值有很大的重複（overlap），即使在使用皮促素刺激後，亦是如此。因此不論是 CAH 帶因者之基礎 17-OHP 值或受皮促素刺激後之 17-OHP 值，皆不能賴以分辨是 CAH 帶因者或正常者 6-9。在本病例，由於病人以腹部急症（腫瘤破裂出血）表現，接受緊急手術，術前未能進行皮促素刺激試驗；術後病人皮質醇血漿濃度正常，基因分析有明確診斷，故並未進行皮促素刺激試驗。

由於病患女兒未曾接受詳細基因檢查分析，我們對病患和其女兒進行基因分析，發現在第六對染色體之 6p21.3 處有密碼序列出現刪除型突變，位置在 codon 704-714，delGAGACTAC (or GTAGTCTC)。從基因分析，證實病人和其女兒是先天性腎上腺增生症的帶因者和患者。到目前為止的文獻記載 3-5，世界上發生在活性類固醇 21-羥化基因變異有 56 種，包括假性基因的 15 個突變處。本病人家族出現此一罕見之基因突變，其位置並不在文獻記載的 56 種中，可能是新型的基因突變，對 CAH 的研究別具意義。而這也證實唯有基因分析才可以正確檢查出來帶因者，目前也可以用羊水細胞或絨毛細胞作產前診斷。

不同的突變處造成催化活性的減少，這些活性的催化能力減少的程度，直接影響膽固醇轉化無法依醛固酮、皮質醇、男性素之平均路徑進行，造成 CAH 患者有差異的臨床表現 3-5。這點再次說明：基礎之 17-OHP 值或受皮促素刺激後之 17-OHP 值，皆不能賴以診斷 CAH 或分辨是 CAH 帶因者或正常者。

CAH 患者其腎上腺皮質較容易產生無臨床症狀的腫瘤（silent adrenal tumors），不論其基因型是同型合子或異型合子皆然。根據 Jaresch 等學者統計 39 位 CAH 患者 2，在先天性腎上腺增生的病患中，發生腎上腺腫瘤的機會比一般人高，其中約有 82% 同型合子和 45% 的異型合子會出現腎上腺腫瘤。而 Jaresch 等人亦發現，腫瘤大小和血清 17-OHP 或睪固酮濃度並無相關性，因此不能以血清 17-OHP 或睪固酮濃度作為 CAH 的診斷或治療效果的追蹤與評估，同時這也暗示 CAH 患者合併腎上腺皮質腫瘤時，常是無臨床症狀。以本病患而言，其腎上腺皮質腫瘤已達 12-13 公分時，始因腫瘤破裂出血，表現出症狀而來就醫。因此，對於意外發現的腎上腺腫瘤都應特別注意病患是否合併 CAH 的狀況，因為這會影響病患診斷、處置、與預後，也會透過遺傳而影響後代子孫。

至於病理機轉方面，皮促素分泌過度

(ACTH hypersecretion) 在腎上腺增生和腎上腺腫瘤形成的機轉中，似乎扮演重要角色。的確，在典型 CAH 患者中，其皮促素分泌明顯增加，然而在非典型 CAH 患者，並無明顯皮促素分泌過度的現象 10-12。Huerta 等人研究亦指出，以皮促素刺激 24 位非典型 CAH 患者，僅 4.1% 皮質醇濃度升高，29.2% 出現 11-脫氧皮質醇 (11-deoxycortisol) 濃度升高的狀況，因此認為腎上腺皮質對皮促素刺激的過度敏感化 (adrenocortical hyper-responsivity) 可能是腎上腺皮質增生的重要原因之一 12。所以 CAH 帶因者或患者較容易產生無臨床症狀的腎上腺皮質腫瘤，其真正致病機轉仍值得研究，而其血中皮促素濃度僅能參考，不能做為診斷或治療效果的追蹤與評估。

在治療方面，CAH 合併腎上腺皮質腫瘤時，若無臨床症狀或惡性化徵像時，並不主張手術介入治療；除非是功能性腫瘤 (functional tumor)，有臨床症狀，或腫瘤過大 (大於 4 公分以上) 7,8。因為根據文獻報告 1,2,7,8，CAH 合併腎上腺皮質腫瘤時，絕大多數是良性腺瘤，而惡性化發生率僅十萬分之 0.06-0.167。且惡性腎上腺皮質腫瘤常合併明顯雄性素過多的現象，通常其血中睪固酮常超過 200 ng/dL，或硫化二氫男性酯酮 (Dihydroepiandrosterone sulfate; DHEA-S) 超過 800  $\mu$ g/dL 7,8。就本病患而言，腫瘤太大且已有明顯臨床症狀，故須手術治療，而其病理檢查也證實是良性腎上腺皮質腺瘤。事實上，CAH 合併腎上腺皮質腫瘤若是無臨床症狀，皮質醇治療常可得到不錯的效果，腫瘤也會縮小，甚至可能消失，此類病患僅須內科治療即可，不必手術切除腫瘤。

#### 結論

在先天性腎上腺增生症的病患中，發生腎上腺腫瘤的機會比一般人高，且發生機率隨年齡上升而增加，根據研究統計，約有 82% 同型合子和 45% 的異型合子會發生腎上腺腫瘤。這些腫瘤大部分是良性，且大多是意外發現者為多，對皮質醇治療反應不錯。由於先天性腎上腺增生症極可能是人類性染色體外最常見的一種隱性遺傳 3,4，對於腎上腺腫瘤，即使是意外發現的，都應特別注意病患是否合併先天性腎上腺增生的狀況，因為這會影響病患診斷、處置、與預後。此外，CAH 會透過遺傳而影響後代子孫，因此針對 CAH 帶因者和其配偶進行適當的基因分析是必要的，而用羊水細胞或絨毛細胞藉基因分析也可作產前診斷，使得醫師得以早期掌握病患病情，並作進一步處理或治療。

#### 參考文獻

1. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, et al. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. JCEM 1992; 74: 685-9.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocrine Reviews 2000; 21: 245-91.
3. Lee HH. CYP21 Mutations and congenital adrenal hyperplasia. Clin Genet 2001; 59 : 293-301.
4. 李賢雄。類固醇-21 羥化西每 (steroid 21-hydroxylase) 基因變異與活性西每之關係。中華民國內分泌暨糖尿病學會會訊 2002; 61: 1-8。

- 5.李賢雄。先天性腎上腺增生症的基因檢測在台灣研究之進展。台灣醫界 2001; 44 :37-9。
- 6.Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Eng J Med* 1990; 323: 1401-5.
- 7.Phyllis WS. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 31-54.
- 8.Lenore SL. Congenital adrenal hyperplasia. In: Norman L ed. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins Co., 2002; 147-62.
- 9.Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 : 810-5.
- 10.Feuillan P, Pang S, Schurmeyer T, Avergions PC, Chrousos GP. The hypothalamus-pituitary adrenal mass in partial (late-onset) 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 154-8.
- 11.Sanchez LA, Moran C, Reyna R, Ochoa T, Boots LR, Azziz R. Adrenal progesterone and androgen production in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is partially independent of adrenocorticotrophic hormone stimulation. *Fertility & Sterility* 2002; 77: 750-3.
- 12.Huerta R, Dewailly D, Decanter C, et al. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: a mechanism favoring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility & Sterility* 2000; 74: 329-34.

Congenital Adrenal Hyperplasia and  
Adrenocortical Tumor — — A Case Report and  
Review of the Literature

Sjen-Jung Shen, Hon-Mei Cheng, Chien-Wen Chou, Hsien-Hsiung Lee\*, and Allen W. Chiu\*\*

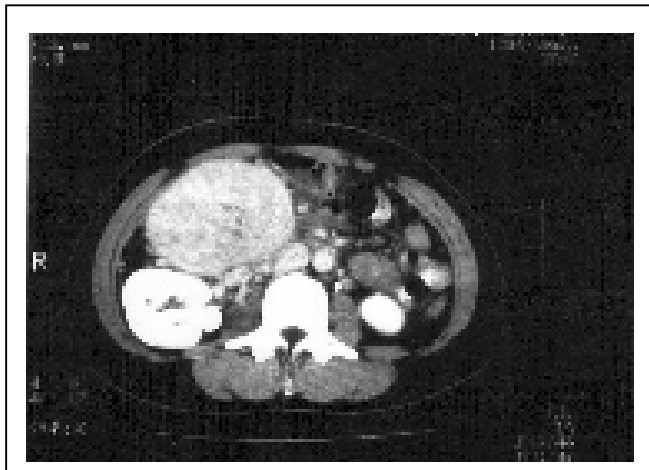
Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine and

\*\*Division of Urology, Department of Surgery, Chi-Mei Medical center, Tainan,  
Taiwan

\*Kingcar Food Industrial Co. Ltd., Yuan-Shan Research Institute, Taiwan

Adrenal tumors have a high incidence in patients with homozygous CAH and also in those with heterozygous CAH. A high incidence of adrenal masses, nearly 82% in

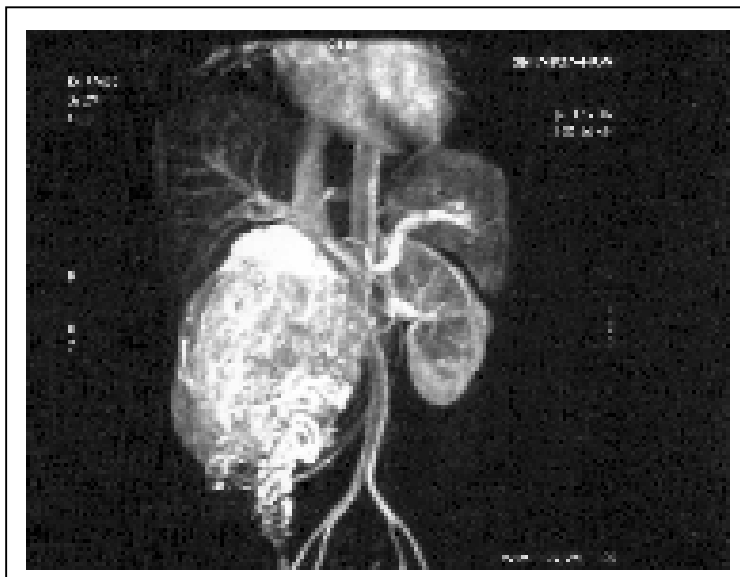
homozygous and 45 % in heterozygous patients, was found. We report a 39-years-old female presented at ER with worsen abdominal pain and revealed a large adrenal tumor. She has a 9-years-old daughter, who was suspected to be a patient of CAH with simple virilized type at NCKUH. Physical examination showed no picture of Cushingoid appearance, no hypertension history, and no virilized picture except mild hirsutism over lower abdominal area. BMI is 21.2 kg/m<sup>2</sup>. No anemia, no electrolyte abnormality was noted on laboratory examination except androgen level was slightly high. 17-hydroxy-progesterone was 93 ng/dl with normal range for adult women. Abdominal image revealed a huge right retroperitoneal tumor, 12-13 cm in diameter. Exploratory laparotomy was done and adrenocortical adenoma was reported pathologically. Genetic analysis on this patient and her daughter was performed and it revealed a deletion in codon 707-714, del GAGACTAC (or GTAGTCTC) on chromosome 6p21.3. This mutation is in a very rare position and may be a new finding in CAH. CAH is a familiar autosomal recessive disorder and may be the most frequent inherited mutation in human, except the sex chromosome. A high incidence of adrenal masses was noted in CAH. The pathogenesis is yet to be determined. Recent reports from literatures about CAH and adrenocortical tumor were reviewed. ( J Intern Med Taiwan 2003; 14: 140-146 )



圖一：腹部電腦斷層顯現病人右側有一個巨大的單側腹膜後腫瘤，約 13×12 公分。

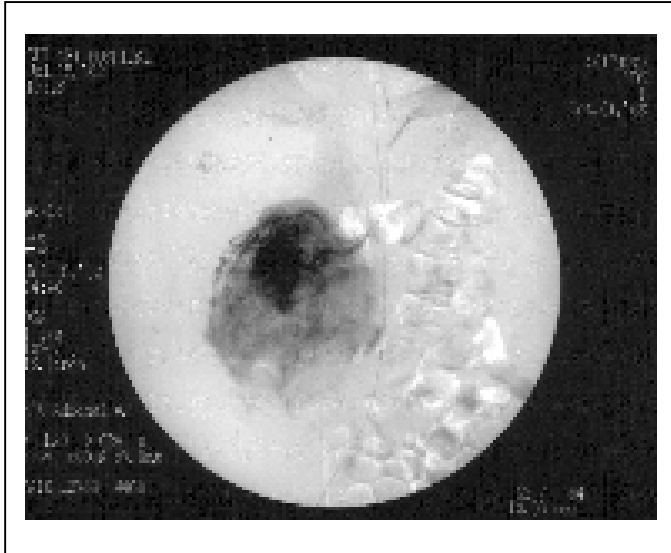


圖二：腹部核磁共振動脈攝影（橫切）顯現病人右側腹膜後腫瘤血流豐富，約13x12x9公分，應是腎上腺起源。

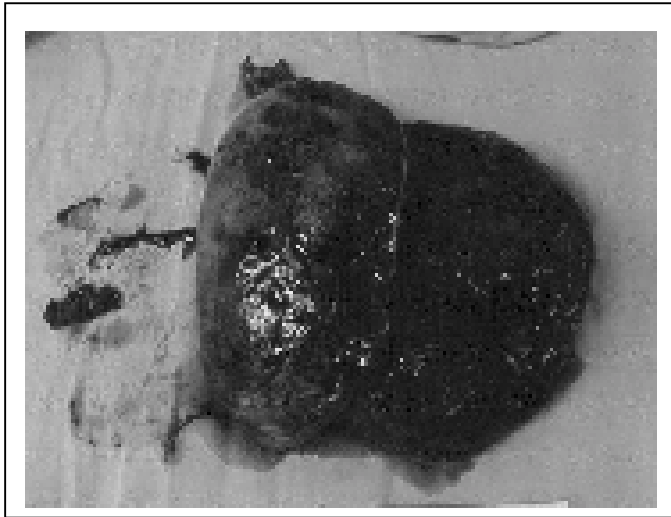


圖三：腹部核磁共振掃描(縱切) 顯現病人右側腹膜後腫瘤。

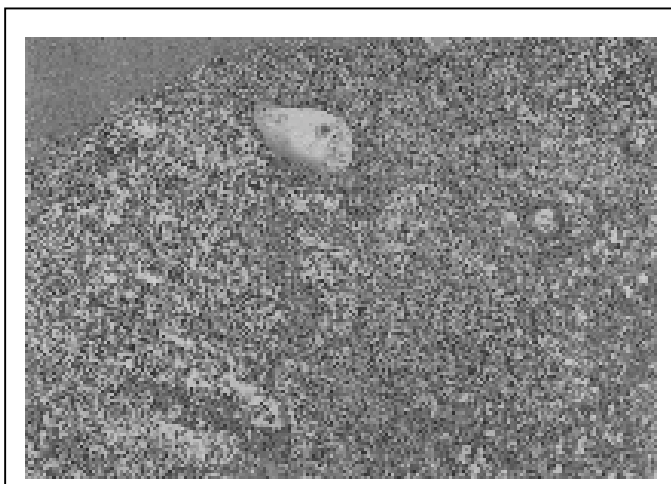




圖四：腹部血管攝影也顯示病人右側有一個血液灌流豐富的腎上腺腫瘤。



圖五：病理報告此一腎上腺腫瘤，重量是 643.5 克，大小是 13x12x8 公分。腫瘤外圍是平順光滑的。



圖六：顯微鏡檢查腫瘤本身呈廣泛性壞死，充斥著大型多角狀細胞，其細胞質是嗜酸性，細胞核較小，並無血管或包膜侵犯的現象，也無異型細胞或細胞分裂的活性存在。(Hematoxylin and eosin staining 40 倍數)。

