

Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Cortex Hyperplasia

Xiao Hu, Xingxing Zhang

The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha

Email: fogdong@sina.com

Received: Oct. 14th, 2014; revised: Nov. 15th, 2014; accepted: Nov. 23rd, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia is a set of genetic disorders of adrenal cortex hyperplasia caused by enzyme defect. This paper summarized the etiology, clinical manifestation, diagnosis, treatment and monitoring indicators of it, in order to improve the clinical physicians' awareness of the disease, reduce misdiagnosis, and improve the prognosis.

Keywords

Congenital Adrenal Hyperplasia, Diagnosis, Treatment

先天性肾上腺皮质增生症的诊断治疗

胡 啸, 张星星

中南大学湘雅二医院, 长沙

Email: fogdong@sina.com

收稿日期: 2014年10月14日; 修回日期: 2014年11月15日; 录用日期: 2014年11月23日

摘 要

先天性肾上腺皮质增生症是一组因为酶缺陷致肾上腺皮质增生的遗传病。本文就其病因、临床表现、诊断、治疗及监测指标等进行简单总结, 以提高临床医师对此疾病的认识, 减少漏诊误诊, 改善预后。

关键词

先天性肾上腺皮质增生症, 诊断, 治疗

1. 引言

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)系一组因为酶缺陷, 引发合成肾上腺皮质醇绝对不足, 垂体及下丘脑继发性分泌增多, 致肾上腺皮质增生的疾病, 为常染色体隐性遗传病, 女性好发, 且地域、种族人群间发病率差异很大[1] [2]。苗静琨等报道重庆市新生儿 CAH 发病率为 1/13,000 [3]。张瑾等研究证实南京地区新生儿 CAH 发病率为 1/20,865 [4]。另据报道在美高加索人和欧洲人新生儿中 CAH 发病率约 1/4000~15,000, 阿拉斯加的爱斯基摩人的活产新生儿中可近 1/490。

2. CAH 病因及临床表现

糖皮质激素(glucocorticoid)的减少, 致负反馈不足, 继发促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)增加、促肾上腺皮质激素(ACTH)增加, 导致肾上腺皮质增生(可达 10~75 g) [5]。肾上腺可合成胆固醇衍生物, 如性激素、盐皮质激素、糖皮质激素等。衍化过程极为繁琐, 每一步骤都需要经历一系列酶的催化。其中绝大部分为缺乏 21-羟化酶, 另 11 β -羟化酶、17 α -羟化酶、3 β -类固醇脱氢酶缺陷等较罕见。21-羟化酶由 CPY21A2 编码, 也称为 CYP21 或 P450e21, 是位于肾上腺皮质内质网内的一种细胞色素 P450 酶, 它能促 17-羟孕酮转化 11-脱氧皮质醇(11-deoxycortisol, 皮质醇的前体), 孕酮转化为脱氧皮质酮(Deseoxycortone, 醛固酮的前体)。因 21-羟化酶缺乏, 合成代谢停留在孕酮和 17-羟孕酮水平, 血孕酮、17-羟孕酮增多, 皮质醇合成减少。皮质醇浓度下降, 对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴抑制减弱, 促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌增多, 导致代偿性肾上腺皮质增生, 皮质醇前体分泌过多, 孕酮及 17-羟孕酮蓄积, 转而向雄激素合成途径转化, 致雄烯二酮、睾酮等增多而发生一系列临床症候群。

2.1. 21-羟化酶缺乏症(21-OHD)

CPY21A2 基因突变可导致 21-羟化酶缺失和单纯男性化表现[6]。依据相关临床表现, 21-OHD 分为失盐型、单纯男性化型、非经典型三种。

失盐型(salt wasting phenotype)最为严重, 系完全 21-羟化酶缺失所致。常见于新生儿, 除有男性化表现以外, 常有严重消化道症状及脱水、代谢性酸中毒、高血钾、低血钠等代谢紊乱症状, 预后不良。

单纯男性化型(simple virilizing type)系部份性 21-羟化酶缺失所致, 合成醛固酮尚可, 失盐症状多不明显。女性患儿临床表现为阴蒂肥大、大阴唇似男性阴囊等男性化体征。而男性患儿出生几个月后多出现阴茎增大、肌肉发达、出现阴毛、声音变粗等假性性早熟临床表现。

非经典型(non-classic type)系轻度 21-羟化酶缺乏所致的一种综合征。临床表现较不明显, 主要表现为青春期前或围青春期出现生长加速和骨龄提前, 性早熟伴男性化表现等雄激素增高的体征或无完全症状。

2.2. 11 β -羟化酶缺乏症

与 CPY11B1 基因 W116C、L299P 两位点错义突变相关, 男性化症状较轻。

2.3. 17 α -羟化酶缺乏症

位于人类常染色体 10q24-25 [7] CYP17 基因发生突变致 17 α -羟化酶缺乏, 使糖皮质激素及性激素合成受阻, 从而呈现出低血钾、高血压, 并伴有性发育异常等一系列临床表现。

3. CAH 的诊断

CAH 临床表现多不典型。新生患儿易误诊为先天性食道闭锁、幽门梗阻，婴幼儿易与肾上腺肿瘤、性腺肿瘤、性早熟、两性畸形、多囊卵巢综合征[8]等混淆。严重时，该疾病易出现休克、肾上腺危象、心血管危险事件等并发症。为改善预后，减少病死率，早发现、早诊断、早治疗极为重要。

3.1. 产前诊断及基因诊断

依据相关统计，患非经典 CAH 孕妇的下一代为典型 CAH 患儿的比例约为 2.5%，而非经典 CAH 患儿发病率约为 14.8% [9]。因此有 CAH 家族史的孕妇应严密监测，常规进行产前诊断。目前经常使用的产前诊断方法有性别诊断、胎盘绒毛或羊水细胞的 DNA 分析、羊水孕三酮、17-羟孕酮、雄烯二酮测定。

通过胎儿脱落细胞利 DNA 进行产前诊断，可以避免治疗男性胎儿和不受影响的女性胎儿。虽然很少有单基因疾病在孕产妇循环中的脱落细胞 DNA 被发现，但可以使用这种方法对 CAH 患儿进行产前诊断及治疗[10]。

21-羟化酶基因位于第 6 号染色体短臂 HLA 基因区域，与补体 C4 和未知功能 X 基因相邻。21-羟化酶由 A、B 两个基因组成，各含 10 个外显子和 9 个内含子。B 基因属功能基因，A 基因为假基因。最常见为突变，可伴 C4 和 A 基因缺失或重复，其次为大片段缺失、基因转化、染色体不等交换、内含子-2 和第 6 外显子突变等。聚合酶链反应(PCR)及衍生技术为基础的基因突变检测方法能够迅速、准确地对 CYP21 基因的突变进行检测。南京医科大学附属南京妇幼保健院马定远等[11]利用全长基因直接测序技术分析 21-羟化酶编码基因 CYP21A2 的点突变，建立了联合测序分析、多重连接依赖探针扩增(multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA)分析和位点特异性 PCR-酶切多态分析的基因诊断策略。MLPA 分析能够同时针对 CYP21A2 基因上的多个位点进行拷贝数检测。真基因全长测序检测点突变时，采用等位基因特异性 PCR 获得全长真基因，避免了分段扩增 IVS2-13A/C > G 杂合突变区段时可能产生的等位基因丢失现象，也排除了假基因和(或)嵌合基因的干扰。目前联合基因测序已经成为 CYP21A2 基因诊断的常用方法，是一种基于病因检测的确诊手段[12] [13]。在遗传咨询和产前诊断中，21-OHD 的基因诊断是唯一可靠的方法[14]。

3.2. 新生儿筛查

目前国内外，21-羟化酶缺乏症早期诊断多采用新生儿筛查，但因为该技术要求水平高，在我国仍未广泛应用。方法为采出生后 2~5 天新生儿足跟血滴于特制滤纸片上，经时间分辨荧光免疫法(TRFIA)和酶联免疫法(ELISA)等测定 17a-OHP 浓度，该浓度在正常新生儿和典型先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺乏症上有所不同[15]。

另外，液相色谱串联质谱法测试类固醇激素，明显降低了 CAH 筛查的假阳性率，提高了分析的特异性。虽然类固醇分析测试不足以完全取代传统的荧光免疫分析法，然而，它可以作为一个可靠的二级测试用在荧光免疫分析法测得 17-OHP 水平升高的新生儿中，特别 17-OHP 水平非常高的早产儿[16]。

3.3. 影像学诊断

先天性肾上腺皮质增生症患儿肾上腺体积明显增大，随着 MRI、CT 和超声的广泛应用，现代影像学手段可以为 CAH 的诊断提供了重要的直观依据。

3.4. 实验室检查

CAH 患者多低钠、低氯、高钾血症，血皮质醇浓度下降，血 17-羟孕酮(17-OHP)及 ACTH 增高。另 α 1-24 促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验是鉴别 21-羟化酶缺乏症与其他类固醇合成酶缺乏症的激素金标

准[17]。如今在我国东部发达地区，基因诊断已逐步进入临床。

4. 治疗

4.1. 产前治疗

产前用地塞米松治疗 CAH 开始于八十年代中期，它能有效的降低了外生殖器男性化的发生[18]。地塞米松治疗开始于停经后的第 6~7 个星期直到产前诊断明确。但产前短时间应用过地塞米松治疗的男孩表现出更多的中性行为，且亦无规范性 CAH 产前治疗选择标准，因此仍需要更多的研究、更大的研究群组，以便获得关于治疗选择标准及安全性方面决定性的结论。

4.2. 药物治疗

4.2.1. 糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)

GC 替代疗法始于上世纪 50 年代，现在已是 CAH 的经典治疗方法。GC 主要通过补充生理需要量的糖皮质激素，抑制下丘脑及垂体过度分泌 CRH 及 ACTH，从而降低肾上腺性激素分泌水平。

糖皮质激素(GC)治疗目前主要应用于严重 CAH 患者，而非经典先天性肾上腺增生(NCCAH)或许没有必要。NCCAH 青少年应该根据他们的临床表现和病人的意愿进行治疗。而对于所有有症状并考虑怀孕的 NCCAH 患者均建议 GC 替代治疗[19]。

因氢化可的松(Hydrocortisone, HC)半衰期短，对生长发育影响小，现阶段为临床首选药物。初始剂量为 50 mg/(m²·d)，婴儿期 25 mg/(m²·d)；维持剂量为 10~20 mg/(m²·d)，婴儿期 17.5 mg/(m²·d)，儿童、青少年期 15.0 mg/(m²·d)，成人期 13.75 mg/(m²·d)，2~4 次/d，早晨药物剂量可稍大[20]。

4.2.2. 盐皮质激素(Mineralocorticoids, MC)

现为减少 GC 用量，临床上常联用氟氢可的松，加强抑制 ACTH 作用。有研究表明超过 6 个月的治疗使生长速率下降，故氟氢可的松亦应个体化应用[21]。

4.2.3. 雄激素拮抗剂

氟他胺(Flutamide)，通过竞争性结合性激素结合蛋白，降低雄激素浓度。有报道[22]，治疗 CAH 患者时，加用氟他胺，可阻断雄激素转变为雌激素，使雌激素水平下降，使患儿保持正常的生长速率及骨代谢。

4.2.4. 生长激素(GH)及促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)

糖皮质激素替代治疗一直作为 CAH 的基础治疗，但其生长抑制作用与长期的雄激素高浓度一同限制了 CAH 患儿的身高。近年的研究表明生长激素可有效增加 GC 替代治疗患儿的生长速度，GH 与 GnRHa 联合应用可改善中枢性性早熟儿童的最高身高[23]。

4.3. 心理及行为治疗

CAH 患儿在儿童最新的两项结构式心理访谈中多显示出注意力缺陷、多动发病率增加，以及焦虑障碍。这种结果是否与 CAH 患儿杏仁核大小及功能变化相关，使其回应负面情绪的反应异常上尚不清楚，但提示 CAH 对身体和大脑的影响导致心理功能等多个方面的重大后果[24]。因此，心理行为干预治疗相当重要。

4.4. 手术治疗

对于传统糖皮质激素替代治疗无效的 CAH 患者，特别是失盐型，双侧肾上腺切除术是一种合适的治

疗方式,但术后可能出现肾上腺危象,发生 Nelson 综合征等并发症,故应权衡利弊慎重选择手术[25]。此外,对于假两性畸形的患儿,亦可考虑通过手术矫行来改善其生活质量。

5. CAH 治疗监测及展望

CAH 患儿的治疗目标是通过类固醇激素替代剂量的调整以维持正常电解质平衡和生长发育[26]。而过度的替代治疗易导致性功能的下降、肥胖。最新数据显示在儿童和青春期阶段体重指数的增加及血压的升高,可能是增加成年后心血管疾病发病率的主要因素[27]。

但近几十年来,尽管 CAH 治疗方案在不断进展,CAH 患儿的成年身高仍低于遗传靶身高[28]。由于糖皮质激素安全治疗范围较窄,临床难以达到皮质醇和雄激素浓度平衡的理想状态。

据推测,通常发现在这些患者中有升高的雄激素对骨的完整性的保护作用,但确切的机制尚不清楚。类固醇激素治疗对骨形成的抑制作用是通过 RANK-L/osteopr 抵消雌激素对骨吸收的作用[29]。糖皮质激素过量致内源性库欣综合征和骨质疏松症,通过增加骨吸收和多种机制导致了骨形成减少,肠钙吸收也可能损害和肾钙排泄增强导致继发性甲状旁腺功能亢进,引起血中钙、磷浓度上升。

CAH 导致皮质醇分泌不足,而皮质醇能抑制胆固醇的合成,胆固醇则在体内可转化为 VitD3 的前体, VitD3 促进骨盐沉积,导致血中钙、磷浓度正常或下降。

所以定期监测钙、磷、骨碱性磷酸酶、VitD3 等可以对 CAH 患儿早期的骨质疏松症的发生起到预警作用,对于激素治疗剂量调整可能具有重大意义。

参考文献 (References)

- [1] Gleen, H.K., Wiley, V., Wilcken, B., et al. (2008) Tow-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **44**, 554-559.
- [2] Grunheiro-Papendieck, L., Chiesa, A., Mendez, V., et al. (2008) Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: Experience and results in Argentina. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **21**, 71-78.
- [3] 苗静琨, 万科星, 张娟, 等 (2010) 中华医学会第十五次全国儿科学术大会论文汇编. 重庆地区开展新生儿CAH和G6PD筛查的初步报告, 285-286.
- [4] 张瑾, 孙亦骏, 黄美莲, 等 (2004) 南京市新生儿PKU、CH及CAH筛查结果分析. *南京医科大学学报*, **24**, 92-93.
- [5] Behrman, R.E., et al. (2000) Nelson textbook of pediatrics. 16th Edition, Saunders Company, Philadelphia, 1729-1736.
- [6] Huang, N., Agrawal, V., Giacomini, K.M., et al. (2008) Genetics of P450 oxidoreductase: Sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 1733-1738.
- [7] Matteson, K.J., Picado-Leonard, J., Chung, B.C., et al. (1986) Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **63**, 789-791.
- [8] Lane, D.E. (2006) Polycysticovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **61**, 125-135.
- [9] Cavarzere, P., Camilot, M., Teofoli, F., et al. (2005) Neonatal screening for Congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: A report three years in to the program. *Hormone Research*, **63**, 180-186.
- [10] Nimkarn, S. and New, M.I. (2009) Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **300**, 192-196.
- [11] 马定远, 孙云, 陈玉林, 杨冰, 成建, 黄美莲, 等 (2013) 21羟化酶缺陷症基因诊断方法的建立及应用. *中华医学遗传学杂志*, **1**, 49-53.
- [12] White, P.C. (2009) Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 490-498.
- [13] Balsamo, A., Baldazzi, L., Menabo, S. and Cicognani, A. (2010) Impact of molecular genetics on congenital adrenal hyperplasia management. *Sexual Development*, **4**, 233-248.
- [14] Nimkarn, S. and New, M.I. (2009) Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to

- 21-hyperplasia deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **300**, 192-196.
- [15] Cardoso, C.B., Fonseca, A.A., De Oliveira, M.F., et al. (2005) Congenital adrenal hyperplasia newborn screening: Rio de Janeiro experience. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **49**, 112-119.
- [16] Kim, Y.M., Kang, M.J., Choi, J.-H., et al. (2014) A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism Clinical and Experimental*, **63**, 42-49.
- [17] 罗小平, 祝婕 (2006) 先天性肾上腺皮质增生症的诊断和治疗. *实用儿科临床杂志*, **8**, 510-512.
- [18] Lajic, S., Nordenström, A. and Hirvikoski, T. (2011) Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Pediatric Adrenal Diseases*, **20**, 96-105.
- [19] Matthews, D. and Cheetham, T. (2013) What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: Should we always treat with glucocorticoids. *Clinical Endocrinology*, **78**, 338-341.
- [20] Joint LWPSE/ESPE CAH Working Group (2002) Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 4048-4053.
- [21] Nguyen-An, T.T., Brown, J.J. and Warne, G.L. (2006) Growth in congenital hyperplasia. *Indian Journal of Pediatrics*, **73**, 89-94.
- [22] Charmandari, E., Johnston, A., Honour, J.W., et al. (2002) Treatment with flutamide decreases cortisol clearance: Implications for therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **15**, 435-439.
- [23] Forest, M.G. (2004) Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update*, **10**, 469-485.
- [24] Meyer-Bahlburg, H.F. (2011) Brain development and cognitive, psychosocial, and psychiatric functioning in classical 21-hydroxylase deficiency. *Pediatric Adrenal Diseases*, **20**, 88-95.
- [25] Charmandari, E., Chrousos, G.P. and Merke, D.P. (2005) Adrenocorticotropin hypersecretion and pituitary microadenoma following bilateral adrenalectomy in a patient with classic 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **18**, 97-101.
- [26] Lin-Su, A. and New, M.I. (2007) Effects of adrenal steroids on the bone metabolism of children with congenital adrenal hyperplasia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1117**, 345-351.
- [27] Reisch, N., Arlt, W. and Krone, N. (2011) Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, **76**, 73-85.
- [28] 肖慧文, 马华梅 (2011) 先天性肾上腺皮质增生症 21 羟化酶缺乏患者的生长与最终身高影响因素. *国际儿科学杂志*, **3**, 210-215.
- [29] Karen, J., Loechner, S.P., et al. (2010) Decreased bone mineral density and vertebral compression fractures in a young adult male with 21-hydroxylase deficiency Congenital adrenal hyperplasia (CAH): Is CAH an unrecognized population at risk for Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **23**, 179-187.