

21-羟化酶缺乏先天性肾上腺皮质增生症 52 例临床分析

杨洋 周晓玉 周晓光

(南京医科大学附属南京儿童医院新生儿科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 通过对 21-羟化酶缺乏先天性肾上腺皮质增生症(CAH)患儿的临床资料进行分析,提高对 CAH 的认识。**方法** 收集 52 例被诊断为 21-羟化酶缺乏 CAH 患儿的临床资料,根据病情轻重、是否伴随失盐型表现分为单纯男性化型($n=15$)、失盐型($n=28$)和非典型型($n=9$),对不同类型 CAH 患儿的临床资料进行比较分析。**结果** 52 例患儿中,男女比 1.6:1;起病年龄 <1 个月 41 例;有相关家族史 4 例。单纯男性化型中最常见临床表现为阴蒂肥大(87%);失盐型患儿中最常见临床表现为色素沉着(89%)、喂养困难和(或)体重增长缓慢(61%);非典型型患儿中最常见临床表现为色素沉着(78%)。3 种类型患儿均有不同程度促肾上腺皮质激素、皮质醇、睾酮和雌二醇水平改变,以失盐型为剧,还常伴有高钾、低钠及代谢性酸中毒。经氢化可的松和(或)9- α 氟氢可的松等治疗后,不同类型 CAH 患儿皮质激素水平获得好转,其中失盐型患儿皮质醇、睾酮、雌二醇、电解质水平较治疗前明显好转($P<0.05$)。随访 22 例,9 例感染后病重再次住院,8 例患儿有性早熟表现。**结论** 不同类型 CAH 患儿临床症状有所差异,尽早激素替代治疗对于改善患儿预后具有重要意义。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 613-617]

[关键词] 肾上腺皮质增生症; 临床分析; 新生儿

Clinical analysis of 52 cases of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia

YANG Yang, ZHOU Xiao-Yu, ZHOU Xiao-Guang. Department of Neonatology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Zhou X-G, Email: xiaoguangzhou@163.com)

Abstract: Objective To gain more insight into congenital adrenal hyperplasia (CAH) by analyzing the clinical data of children with 21-hydroxylase-deficient CAH. **Methods** The clinical data of 52 children with 21-hydroxylase-deficient CAH were collected. Based on the disease severity and the presence of salt-losing manifestations, the children were classified into three groups: masculine type ($n=15$), salt-losing type ($n=28$), and atypical type ($n=9$). The clinical data of children with different types of CAH were analyzed and compared. **Results** The male-to-female ratio of the 52 cases was 1.6:1; the age of onset was less than 1 month after birth in 41 cases; 4 cases had a positive family history. Clitoral hypertrophy was the most common symptom in children with masculine CAH (87%). Pigmentation (89%), feeding difficulties and growth retardation (61%) were the most common symptoms in children with salt-losing CAH. Pigmentation (78%) was the most common symptom in children with atypical CAH. The three groups of children had different degrees of changes in the levels of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, testosterone, and estradiol. Such changes were most pronounced in children with salt-losing CAH and were often accompanied by hyponatremia, hyperkalemia, and metabolic acidosis. After treatment with hydrocortisone and/or 9- α fluorohydrocortisone, cortisol hormone levels improved in all the children, and the levels of cortisol, testosterone, estradiol, and electrolytes improved significantly after treatment in children with salt-losing CAH ($P<0.05$). In 22 patients who were followed up, 9 were re-hospitalized due to infection, and 8 developed sexual precocity. **Conclusions** Different types of CAH have different clinical symptoms. It is important that hormone replacement should be initiated as early as possible to improve prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 613-617]

Key words: Adrenal hyperplasia; Clinical analysis; Neonate

[收稿日期] 2014-11-17; [接受日期] 2015-01-13

[作者简介] 杨洋, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 周晓光, 主任医师, 教授。

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是儿科较常见的常染色体隐性遗传病, 由肾上腺皮质激素合成途径中所需酶的先天性缺陷所致。国外的数据表明, 新生儿期 CAH 的发病率约为 1/16000~1/20000^[1]。常见的 CAH 分别由 21-羟化酶、11B-羟化酶、3 β -类固醇脱氢酶、17-羟化酶等缺陷引起。临床上常有性发育异常和水、电解质紊乱 (多为高血钾、低血钠)、高血压等表现。合并有水、电解质紊乱的失盐型患儿通常在婴幼儿期发病, 为新生儿及儿科临床上的急症之一, 病情进展快、且最易误诊; 而单纯的性发育异常者因典型临床症状的缺失往往就诊较迟。为加深儿科同行对本病的认识, 现将本院 2010~2014 年收治的 52 例 21-羟化酶缺乏 CAH 患儿临床资料进行回顾性总结、现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 9 月至 2014 年 9 月于本院新生儿科及内分泌科住院治疗的 52 例 21-羟化酶缺乏 CAH 患儿为研究对象。收集所有患儿的临床资料, 包括: 性别、发病年龄、出生体重、家族史、临床症状、体征、实验室检查结果、合并症、治疗措施、随访情况等。根据病情轻重、是否伴随低钠高钾酸中毒等失盐型表现, 可分为单纯男性化型 ($n=15$)、失盐型 ($n=28$) 和非典型型 ($n=9$) 3 组。

1.2 21-羟化酶缺乏 CAH 诊断标准

诊断标准参考文献^[2]。

(1) 临床表现: 单纯男性化型: 女性男性化或男性假性性早熟, 肤色深; 失盐型: 除以上表现外尚有呕吐、腹泻、脱水、酸中毒及低钠、低氯、高钾血症等表现; 非典型型: 无明显相关临床症状、体征, 实验室检测指标示皮质各激素水平异常。

(2) 实验室检查: 女性患儿染色体均为 46, XX, 血 17- α 羟孕酮明显升高, 血皮质醇浓度正常或偏低, 睾酮升高, 血管紧张素和醛固酮不同程度增高, 醛固酮在单纯男性化者可正常或偏低 (激素检查时间均在激素治疗前, 促肾上腺皮质激素及皮质醇均未检测节律)。血电解质示低血钠、高血钾、酸中毒。

1.3 方法

52 例患儿进行了详细的体格检查, 并检测了血 17- α 羟孕酮、睾酮、雌二醇、促肾上腺皮质激素 (adrenal corticotrophic hormone, ACTH)、血钾、血钠水平及肾上腺影像学等; 部分患儿对血气、骨龄、染色体核型、突变基因等进行检测分析。对于临床及实验室检测不典型的患儿, 加做 ACTH 激发试验。治疗后定期随访, 随访时间从 1 个月至 4 年不等。大部分患儿确诊后均口服氢化可的松 (皮质功能危象者先静脉应用氢化可的松, 8~10 mg/kg, 每日 2~3 次, 待危象解除后改口服), 失盐型患儿加服食盐 1.5~3.0 g/d, 严重失盐型患儿加用 9- α 氟氢可的松 0.05~0.15 mg/d。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计数资料采用百分率 (%) 表示; 服从正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数 (四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型患儿一般资料

52 例 CAH 患儿中, 男 32 例, 女 20 例; 起病年龄 1 d 至 13 岁 11 个月, 其中 < 1 个月 41 例、1 个月~4 例, 6 个月~1 例, 1 岁~5 例, ≥ 4 岁 1 例; 出生体重 2450~5000 g; 4 例有相关家族史, 其中 3 例兄弟患病、1 例姐弟患病。具体情况见表 1。

2.2 临床表现

15 例单纯男性化型患儿中, 有 1 例因呕吐、腹泻、腹胀入院, 1 例因抽搐入院; 13 例表现为阴蒂肥大, 3 例有外阴色素沉着, 2 例有阴茎肥大。28 例失盐型患儿中, 12 例因呕吐入院, 5 例表现出腹胀、腹泻, 4 例有发热, 2 例入院时存在神志不清, 17 例存在喂养困难和 (或) 体重增长缓慢; 25 例表现为色素沉着, 4 例有阴蒂肥大, 1 例有尿道下裂, 1 例有阴茎肥大。9 例非典型型患儿中, 2 例表现为腹胀, 1 例表现为发热、腹泻, 1 例表现为体重增长缓慢; 7 例存在色素沉着, 2 例有阴蒂肥大, 1 例有阴茎肥大。见表 2。

表 1 不同类型患儿一般资料

一般资料	单纯男性化型 (n=15)	失盐型 (n=28)	非典型型 (n=9)
起病年龄 [例 (%)]			
<1 个月	10(67)	27(96)	4(44)
1 个月 ~	1(7)	0(0)	3(33)
6 个月 ~	1(7)	0(0)	0(0)
1 岁 ~	3(20)	1(4)	1(11)
≥ 4 岁	0(0)	0(0)	1(11)
性别 [例 (%)]			
男	3(20)	24(86)	5(56)
女	12(80)	4(14)	4(44)
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	3 343 ± 521	3 379 ± 612	3 068 ± 770
家族史 [例 (%)]	1(7)	3(11)	0(0)
肾上腺危象 [例 (%)]	0(0)	7(25)	0(0)
合并症 [例 (%)]			
性早熟	5(33)	2(7)	1(11)
先天性心脏病	2(13)	4(14)	4(44)
感染	0(0)	9(32)	3(33)
其他	1(7)	6(21)	0(0)

2.3 实验室及影像学检测

单纯男性化型患儿中各实验室指标水平在治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)；失盐型患儿治疗后睾酮、雌二醇和血钾水平均较治疗前显著降低 ($P<0.05$)，而皮质醇和血钠水平较治疗前明

显回升 ($P<0.05$)，ACTH 在治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)；非典型型患儿仅有皮质醇在治疗后显著好转 ($P<0.05$) (表 3)。共 41 例患儿行肾上腺影像学检查，其中单纯男性化型患儿 11 例，阳性 8 例；失盐型患儿 21 例，阳性 13 例；非典型型患儿 9 例，阳性 4 例。3 例单纯男性化型及 6 例非典型型患儿行 ACTH 激发试验，结果均阳性。

表 2 临床表现 [例 (%)]

临床表现	单纯男性化型 (n=15)	失盐型 (n=28)	非典型型 (n=9)
症状			
发热	0(0)	4(14)	1(11)
呕吐	1(7)	12(43)	0(0)
腹泻	1(7)	5(18)	1(11)
腹胀	1(7)	5(18)	2(22)
抽搐	1(7)	0(0)	0(0)
神志不清	0(0)	2(7)	0(0)
喂养困难和 (或) 体重增长缓慢	0(0)	17(60)	1(11)
体征			
色素沉着	3(20)	25(89)	7(78)
阴蒂肥大 (女)	13(87)	4(14)	2(22)
尿道下裂 (男)	0(0)	1(4)	0(0)
阴茎肥大 (男)	2(13)	1(4)	1(11)

表 3 两组实验室指标检测结果比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 P_{50} (P_{25}, P_{75})]

检测指标	单纯男性化型		$t(Z)$ 值	P 值	失盐型		$t(Z)$ 值	P 值
	治疗前 (n=15)	治疗后 (n=10)			治疗前 (n=28)	治疗后 (n=24)		
ACTH(pg/mL)	57 ± 40	23 ± 17	0.21	0.65	281.6(544.4~60.2)	53.0(191.0~22.4)	(-1.61)	0.11
皮质醇 (nmol/L)	203 ± 123	297 ± 280	0.96	0.34	327 ± 252	688 ± 450	5.39	<0.05
睾酮 (nmol/L)	2.9(4.3~1.2)	1.3(3.7~0.4)	(-0.77)	0.44	31.6(39.3~4.1)	3.0(7.7~0.6)	(-2.68)	<0.05
雌二醇 (pmol/L)	82 ± 42	75 ± 46	0.06	0.82	305 ± 192	97 ± 45	6.69	<0.05
血钾 (mmol/L)	5.1 ± 0.9	4.7 ± 0.6	0.79	0.39	6.8 ± 1.0	4.8 ± 0.7	50.29	<0.05
血钠 (mmol/L)	138.2 ± 2.8	136.8 ± 1.3	0.94	0.35	121.0 ± 9.0	136.0 ± 3.0	39.05	<0.05

续表 3

检测指标	非典型型		$t(Z)$	P 值
	治疗前 (n=9)	治疗后 (n=8)		
ACTH(pg/mL)	74 ± 71	121 ± 44	0.75	0.41
皮质醇 (nmol/L)	150 ± 83	381 ± 100	11.85	<0.05
睾酮 (nmol/L)	3.6(5.7~1.9)	3.1(5.5~0.6)	(-0.24)	0.81
雌二醇 (pmol/L)	87 ± 67	-	-	-
血钾 (mmol/L)	4.7 ± 1.4	5.4 ± 1.1	0.41	0.54
血钠 (mmol/L)	138.3 ± 3.3	138.0 ± 1.4	0.02	0.90

注：ACTH：促肾上腺皮质激素。- 指无详实数据。

2.4 治疗转归及随访

52 例患儿中有 10 例确诊后放弃治疗，其余 42 例均应用激素治疗，治疗过程中自动出院 9 例。7 例出现肾上腺危象，予 5% 碳酸氢钠、0.09% 氯化钠静脉滴注纠酸扩容，琥珀酸氢化可的松每日 100~150 mg/m² 静脉滴注，1~3 d 后逐渐减量，1 周左右改为口服醋酸可的松每日 20~25 mg/m²。26 例在应用糖皮质激素基础上加用 9-α 氟氢可的松补充

盐皮质激素。12例患儿住院期间合并有感染表现（包含肺炎、败血症等）。出院后电话随访22例，其中单纯男性化型7例，中位随访时间17.7个月，失盐型13例，中位随访时间35.1个月，非典型型2例，中位随访时间2.5个月。所有随访患儿均继续口服激素，9例感染后病情加重再次住院，8例患儿有性早熟表现，出现明显生长加速及第二性征发育、骨龄提前，其余生长发育尚正常，感染后亦无病情加重。

3 讨论

就CAH发病男女比例而言，因女性出生时具有不同程度的男性化症状，往往不易漏诊，而男性患者、尤其是非失盐型患儿，外生殖器形态多正常，故不易诊断，据《诸福棠实用儿科学》资料显示女性患儿发病多于男性，比例约为2:1。然而本研究数据则显示男性发病更多，与其他学者汇报类似^[3-4]，这可能与儿科医生的认知水平提高、更多男性非典型病例得以早期发现有关。另外，由本组资料可以看到，52例患儿起病年龄多在1个月以内（41例），主要表现为呕吐、腹泻、脱水、电解质紊乱，其中有7例出现肾上腺危象、全部发生于失盐型，提示早期症状识别对诊断本病的重要性。本病因属于常染色体隐性遗传病，多有家族史，本研究共识别了4例阳性家族史患者，但因我国多数家庭为独生子女，故常常不能在第一产时得以明确。基因检测是确诊本病的一个重要手段，对于治疗及预后的判断亦有价值。现已发现90%以上的CAH患儿是由于21-羟化酶基因缺陷所致^[5-6]。此缺陷基因位于第6号染色体短臂上（6p21.3），介于HLA-B和HLA-DR，迄今已发现多种基因突变类型。尽管基因检测具有诸多优势，然而由于经济、社会观念等原因，其广泛开展尚有待时日。ACTH激发对于临床不典型患儿具有重要价值，本研究对9名存疑者进行了相关试验、结果均阳性，激发试验较为简便易行，提示其较大的应用价值。

从临床症状来说，单纯男性化型，在女孩早期表现为假两性畸形，青春期则表现为原发性闭经伴外生殖器发育异常。本组数据亦表明13例女

孩全部有阴蒂肥大，且女性发病比例高于男性。失盐型患儿因可并发危象故临床上常是观察的重中之重，本型多在小婴儿发病，本研究资料统计28人中有27例在新生儿期发病，而在28例患儿中，25例有色素沉着，提示体格检查的重要性，需要指出的是有相当部分患儿（17/28人）存在喂养困难和（或）体重增长缓慢，这类症状在临床工作中多无特异性，需加以重视。非典型型患儿临床多无症状，本资料中大部分患儿因外阴色素沉着和生后17- α 羟孕酮筛查异常才行就诊确诊。

本研究患儿在确诊CAH后均口服氢化可的松（皮质功能危象者先静脉应用氢化可的松），失盐型患儿加服食盐及9- α 氟氢可的松。CAH治疗期间难以单凭某一指标作为代谢控制良好与否或药物剂量调节的可靠依据，临床上可以结合17- α 羟孕酮、睾酮（女性患儿及青春期前男性患儿）进行综合分析，有条件时还可测定雄烯二酮^[7]。本研究显示，在治疗过程中三种类型，尤其是失盐型患儿，皮质醇、睾酮、雌二醇、电解质水平均有好转。应当注意的是：ACTH、皮质醇存在明显昼夜节律性，且个体间差异较大，本文有7例皮质醇增高表现患儿，考虑与抽血检测时间未注意激素分泌节律有关，结果须慎重看待。

本病的转归在于两个阶段，其一：急性期的逆转，特别是在失盐型患儿，若有呕吐、腹泻、低钠、高钾、酸中毒应高度怀疑本病，结合婴幼儿肤色黑、外生殖器改变，做到早期诊断及治疗并无困难；其二：长期激素控制与随访，对此的评价主要在于骨龄（身高）、外生殖器的形态，早期开展激素替代可明显改善预后^[3]，甚至可达到父母遗传身高^[8]，本研究22例患儿确诊后即采用长期激素替代，但有8例患儿表现出性早熟，或许与这些患儿激素替代开始年龄较晚、缺乏规律用药有关，毕竟外源性的氢化可的松尚不能完全模仿ACTH脉冲性分泌与随之而来的可的松分泌脉冲之间密切时效性关系^[9]。

总之，通过普及新生儿筛查，对相关特异症状、体征做出早期识别，预防及控制肾上腺危象，尽早激素替代对于改善患儿预后具有重要意义，部分患儿可获得正常或接近正常的遗传身高。

[参 考 文 献]

- [1] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4133-4160.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 2022-2024.
- [3] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. A summary of the endocrine society clinical practice guidelines on congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010: 494173.
- [4] 宫丽霏, 叶军, 韩连书, 等. 先天性肾上腺皮质增生症早期治疗回顾分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(1): 36-39.
- [5] 万乃君, 汪伶俐, 王怡萍. 先天性肾上腺皮质增生症/21-羟化酶缺陷44例分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 569-571.
- [6] 林小梅, 吴本清, 黄进洁, 等. 先天性肾上腺皮质增生症1例CYP21A2基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 942-947.
- [7] 梁玲, 辛颖. 47例先天性肾上腺皮质增生症的临床特点及诊治分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 1(1): 119-121.
- [8] 丁翊君, 林影, 王亚娟, 等. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症20例临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 4(25): 216-218.
- [9] 孙文鑫. 先天性肾上腺皮质增生症的长期治疗及疗效评价[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 8(24): 569-571.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

新生儿高级生命支持与呼吸机应用培训班通知

广州市医学会新生儿科分会、广州市妇女儿童医疗中心(广州市儿童医院)拟于2015年7月23~26日在广州市联合举办“新生儿高级生命支持与呼吸机应用培训班”, 为期3天。本项目系国家级继续教育项目(2015-06-03-007), 学习结束授予I类学分9分。

本项目拟采用理论讲授与技能站培训的方法使学员掌握新生儿呼吸衰竭、新生儿休克、急性肾功能衰竭、心律失常、DIC、胃肠功能衰竭、脑功能衰竭和脑死亡的基本理论; 掌握新生儿常频机械通气和高频振荡通气的临床应用; 掌握新生儿危重症的诊断处理程序和评估方法; 系统掌握新生儿复苏和新生儿高级生命支持技术; 掌握除颤仪的使用以及心电图的解读等, 并模拟NICU常见典型病例, 借助智能模拟人、呼吸机等进行实例演练、分析和讨论, 提高学员解决临床实际问题的能力。

报名办法及注意事项: 学费(含资料费)900元, 食宿统一安排, 费用自理。由于要分组进行技能培训, 故限招60人。有意参加者请来信、电话或电子邮件联系。主办方联系地址: 广州市人民中路318号广州市儿童医院新生儿科, 邮编510120; 联系人: 尧杰, 15521191236, Email: yaojie125034@163.com; 周伟, 13928737378, Email: zhouwei_pu002@126.com。

广州市妇女儿童医疗中心 广州市儿童医院
2015年3月20日