

- 版权声明 本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经 本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用 本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究 其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请 联系010-68479567。

NCCAH诊治现状

梁 雁



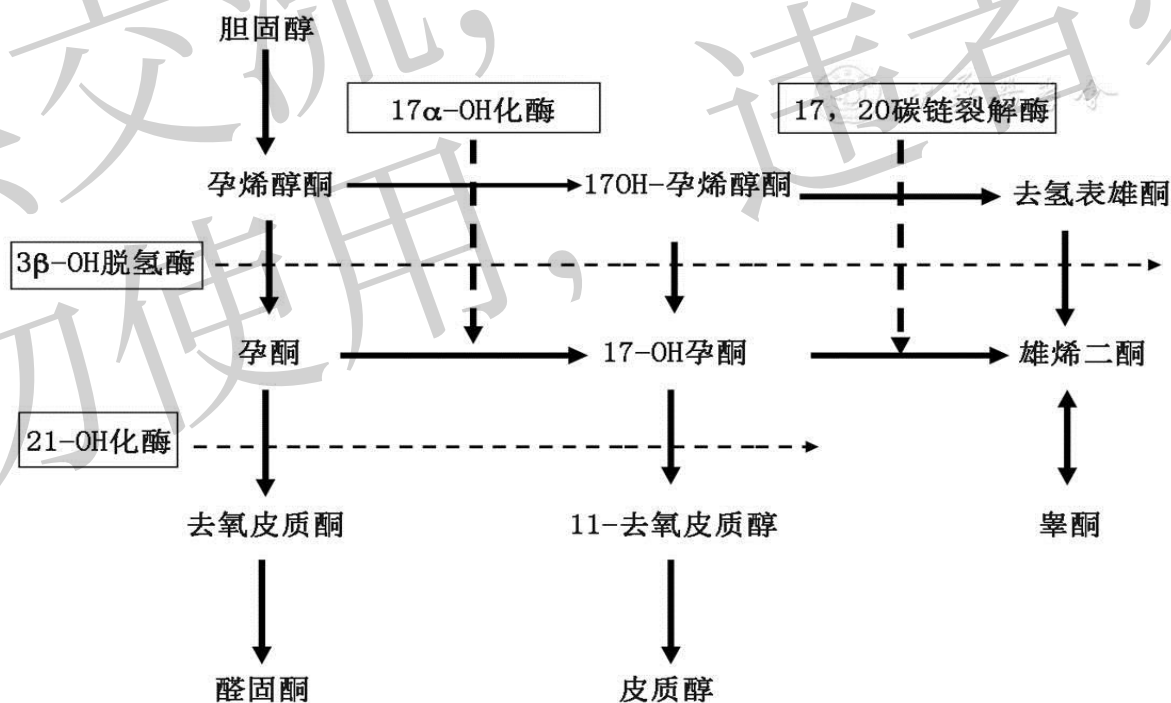
華中科技大學 同濟醫學院

HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



先天性肾上腺皮质增生症

- 先天性肾上腺皮质增生症（CAH）是儿科较常见的常染色体隐性遗传病
- 肾上腺由胆固醇合成皮质醇过程中的酶缺陷所致
- 世界范围内其发病率约为1:10,000~1:20,000活产婴
- 90%~95%由21-羟化酶缺乏（21-OHD）导致



先天性肾上腺皮质增生症

- 根据临床表现、生化特征等可将21-OHD导致的CAH分为3型

- **经典型**

- ✓ **失盐型** 有低血钠、高血钾、失盐危象等表现

- ✓ **单纯男性化型** 外生殖器畸形、外周性性早熟等表现

- **非经典型** (nonclassic congenital adrenal hyperplasia , NCCAH)

临床表现复杂多样且隐匿，容易漏诊而延误诊断和治疗

NCCAH——概述

- 绝大部分NCCAH由CYP21A2基因突变导致
- 也可由11- β 羟化酶或3- β 羟类固醇脱氢酶缺陷所致
- NCCAH较失盐型及单纯男性化型CAH更为常见
 - 活产婴中发病率为1：2000 ~ 1：100
 - 具有种族特异性
 - 德系犹太人——1：27
 - 西班牙——1：40

NCCAH——概述

- NCCAH患者酶活性轻中度缺乏（保留**20% ~ 50%的酶活性**）
- NCCAH患者**皮质醇产生可正常或轻度受损**，**醛固酮分泌正常**
- 临床主要表现：**不同程度的高雄激素表现**
部分患者可无症状
- 因患者酶缺陷程度不同，残存酶的活性不同，故NCCAH患者临床表现复杂多样，且在不同年龄、不同性别患者中表现各异
- 经典型CAH可通过新生儿筛查进行早期诊断或根据典型临床表现及血生化结果直接诊断
- 大多数新生儿筛查手段难以发现NCCAH

NCCAH——临床表现

高雄激素症状，不同年龄表现不同

- 婴幼儿期
 - 一般无明显临床表现
 - 受累女婴出生时**无外生殖器模糊或男性化等表现**
 - 有报道阴毛早现可最早发生于6个月的婴儿

NCCAH——临床表现

- 儿童期，表现为：

- 阴毛早现、腋毛早现

- 体味

- 囊性痤疮

- 生长加速、骨龄超前

NCCAH——临床表现

- 10岁以下（尤其女孩8岁、男孩9岁前）最常见临床表现为：

阴毛早现

有文献报道，在阴毛早现的患儿中，NCCAH 约占 8%~30%

- 10 岁以上的儿童表现为：

高身材、骨龄超前、线性生长加速等

69%的NCCAH 患者骨龄超过实际年龄 2 年以上

尽管NCCAH患者早期身高较高，生长较快，但由于骨骺过早融合而影响最终成人身高，成人期反而呈现矮身材

NCCAH——临床表现

- 青少年、成人期主要表现为：

多毛、痤疮、月经不规则、雄激素性脱发、不育等

➤ **成人女性多表现为：月经失调、性腺功能不良**

- **月经不规则的女性中 2.2% ~ 4.0%是由 NCCAH所致**

- ✓ 月经不规则可成为女性NCCAH惟一的临床表现

- ✓ 在NCCAH患者中，**月经稀发比原发性闭经更为常见**

Moran 等对 220 例 10 ~ 19 岁的NCCAH 患者研究发现：

56%表现为月经稀发，9%表现为原发性闭经

NCCAH——临床表现

- 部分 NCCAH 患者可出现**多囊卵巢**
 - ✓ 肾上腺雄激素升高，干扰促性腺激素的释放，并可直接作用于卵巢，最终导致可产生雄激素的囊泡形成。
应注意与多囊卵巢综合征相鉴别
 - ✓ 有报道在有多囊卵巢患者中10%是由NCCAH所致
- **多毛**在女性NCCAH患者中也较为常见
 - ✓ 71%的NCCAH 女性患者 Ferriman-Gallwey 评分 > 8 分，
54%的患者评分 > 15分
- 青少年女性只要有任何雄激素升高的临床升高，均应警惕
NCCAH的可能



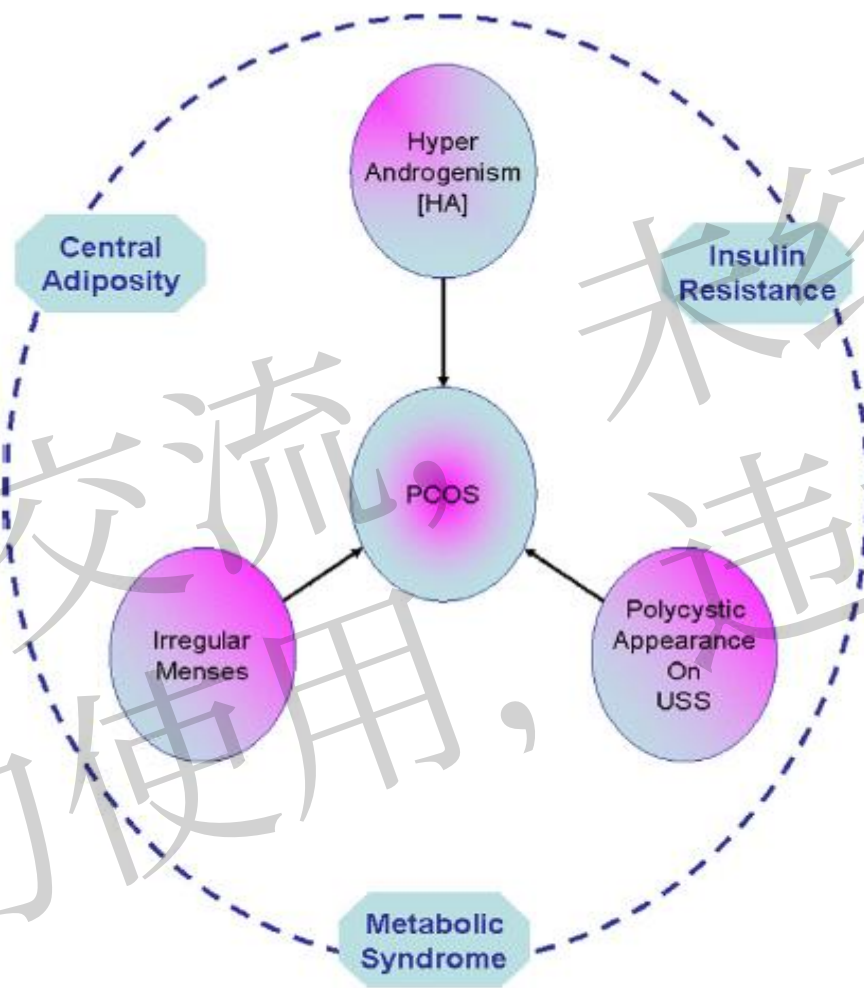


Fig. 1. Diagnostic components of polycystic ovary syndrome (PCOS) with associated co-morbidities.

NCCAH——临床表现

- 部分 NCCAH 患者可出现**多囊卵巢**
 - ✓ 肾上腺雄激素升高，干扰促性腺激素的释放，并可直接作用于卵巢，最终导致可产生雄激素的囊泡形成。
应注意与多囊卵巢综合征相鉴别
 - ✓ 有报道在有多囊卵巢患者中10%是由NCCAH所致
- **多毛**在女性NCCAH患者中也较为常见
 - ✓ 71%的NCCAH 女性患者 Ferriman-Gallwey 评分 > 8 分，
54%的患者评分 > 15分
- 青少年女性只要有任何雄激素升高的临床升高，均应警惕
NCCAH的可能



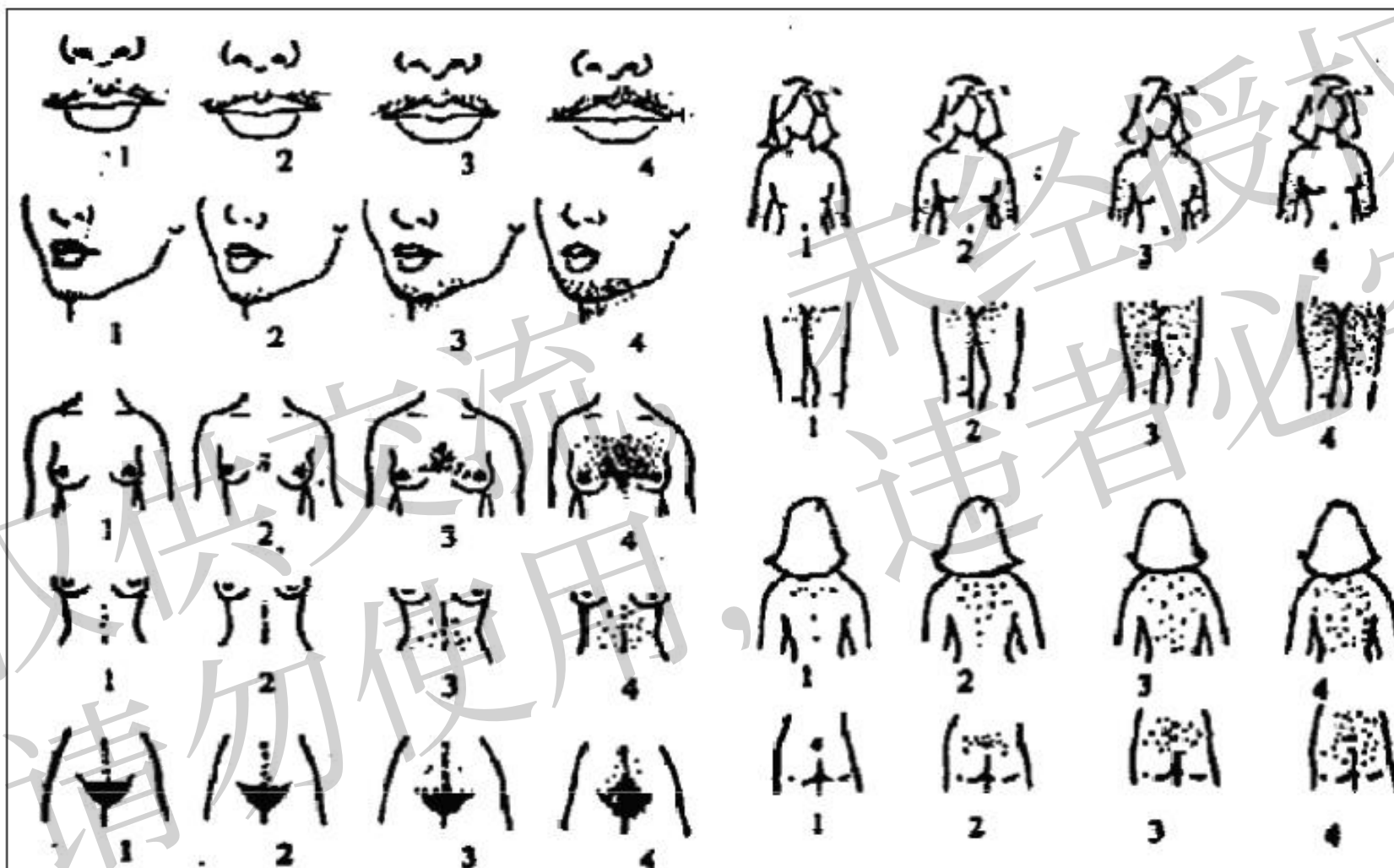


Figura 1 - Escore semiquantitativo de Ferriman e Gallwey²² modificado.

NCCAH——临床表现

- 部分 NCCAH 患者可出现**多囊卵巢**
 - ✓ 肾上腺雄激素升高，干扰促性腺激素的释放，并可直接作用于卵巢，最终导致可产生雄激素的囊泡形成。
应注意与多囊卵巢综合征相鉴别
 - ✓ 有报道在有多囊卵巢患者中10%是由NCCAH所致
- **多毛**在女性NCCAH患者中也较为常见
 - ✓ 71%的NCCAH 女性患者 Ferriman-Gallwey 评分 > 8 分，
54%的患者评分 > 15分
- 青少年女性只要有任何雄激素升高的表现，均应警惕



NCCAH的可能

NCCAH——临床表现

成人男性NCCAH可能仅表现为：

- 矮身材
- 精子减少
- 生育能力降低等
 - 症状不易引起患者本人及医生的重视，诊断不易
 - 关于NCCAH研究对象亦多为女性，男性的比例仅为 15% ~ 22%

男性若过早出现胡须、痤疮、早期出现生长加速等症，应高度警惕NCCAH的可能

NCCAH——临床表现

- 高雄激素的表现不仅与年龄、性别有关，在部分 NCCAH 患者还可表现为进行性进展
 - NCCAH患者10岁后多毛的发生率为59%，痤疮为33%
 - 难治性痤疮在 NCCAH 中较为常见，对糖皮质激素治疗有效
 - 秃发在10 ~ 19岁NCCAH患者中的比例为 6%，而 40 ~ 49岁秃发比例则为19%
 - 女性出现类男性秃发也可能是NCCAH的惟一症状

NCCAH——实验室检查

- **ACTH激发试验** 是 NCCAH 诊断的金指标
 - 给予 ACTH 0.25 mg 或 0.25 mg/m²
测定基础和 60 min 后皮质醇、17-OHP的水平
 - ACTH 激发后，
经典型 CAH : 17-OHP > 600 nmol/L (20000 ng/dL)
NCCAH : 17-OHP为**50** ~ 300 nmol/L (1500 ~ 10000 ng/dL)
 - 2010年欧美内分泌指南 认为
17-OHP水平**30** ~ 300 nmol/L (1000 ~ 10000 ng/dL) 即提示
NCCAH
- **NCCAH 的筛查** : 7 : 30 ~ 8 : 00 空腹 17-OHP , 约 90%的NCCAH患者基础17-OHP > 6 nmol/L

Baseline 17-OHP

>300 nmol/L
(10,000 ng/dl)
Likely Classic
CAH

6–300 nmol/L
(200–10,000 ng/dl)
Likely
Nonclassic CAH

<6 nmol/L
(<200 ng/dl)
Likely Unaffected
or NCCAH

17-OHP post-ACTH stimulation test

>300 nmol/L
(10,000 ng/dl)
Classic CAH

31–300 nmol/L
(1,000–10,000 ng/dl)
NCCAH

<30 nmol/L
(<990 ng/dl)
Likely Unaffected or
Heterozygote

NCCAH——实验室检查

- 但针对基础和激发后17-OHP的诊断阈值目前意见尚不统一
 - 17-OHP < 6 nmol/L 可除外 NCCAH
 - 基础 17-OHP > 5.1 nmol/L , ACTH 激发后 17- OHP > 30 nmol/L , 可考虑诊断NCCAH
 - 最新的大数据资料结合遗传学诊断观点认为
 - 基础17-OHP > 6 nmol/L , 或ACTH激发后17-OHP > 30 nmol/L , 可考虑NCCAH的诊断
 - 若基础17-OHP水平为4 ~ 6 nmol/L , 则需行ACTH激发试验 (17-OHP为放射免疫分析法)
 - 在新生儿期和婴儿早期 NCCAH 患者激素水平各异 , 且17-OHP水平与出生体重、胎龄、性别等有关 , 诊断NCCAH宜谨慎

ORIGINAL ARTICLE

The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the *CYP21A2* gene

S. Livadas¹, M. Dracopoulou¹, A. Dastamani, A. Sertedaki, M. Maniati-Christidi, A.-M. Magiakou, C. Kanaka-Gantenbein, G.P. Chrousos and C. Dacou-Voutetakis

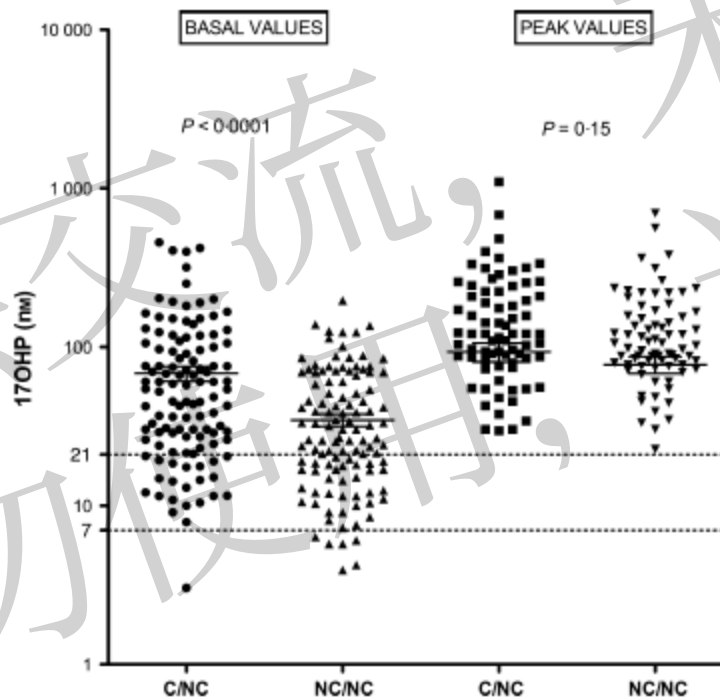
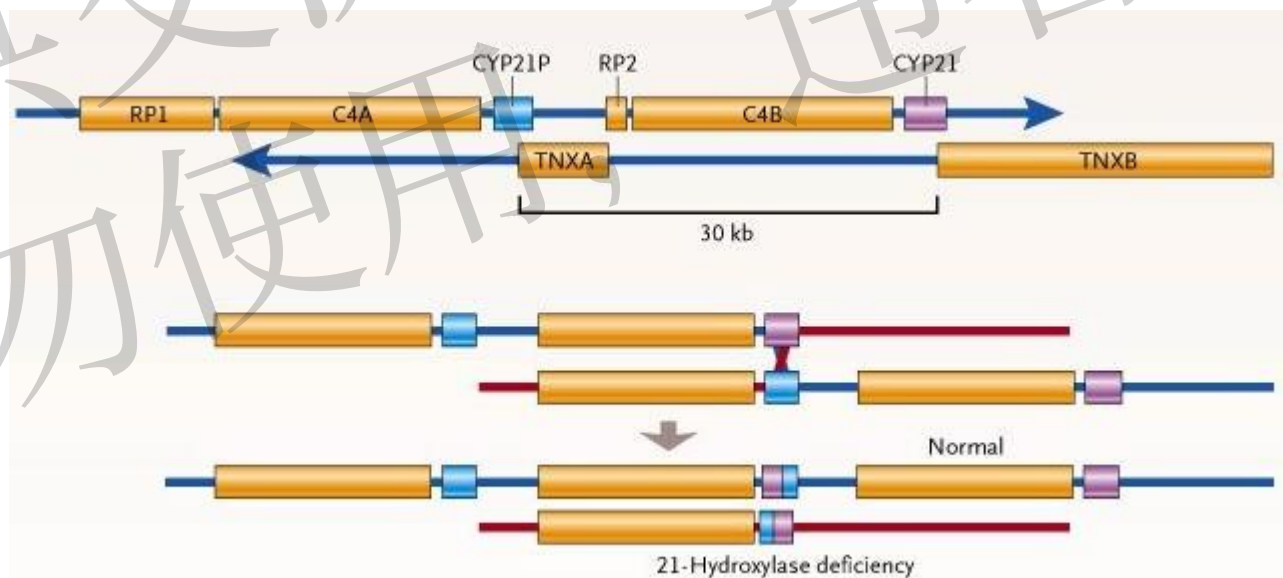


Fig. 1 Basal and post-Synacthen peak 17OHP values of all subjects plotted in a logarithmic scale and grouped according to their genotypes. Dotted lines cross Y axis at 6 and 30 nm. (To convert ng/ml to nm (SI units) multiply by 3.03).

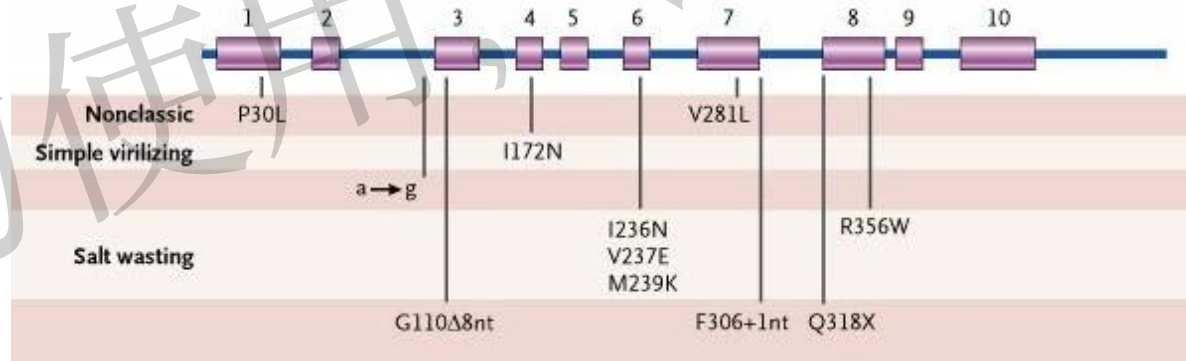
NCCAH——基因检测

- 编码 21-羟化酶的 CYP21A2 基因位于 6q21.3，迄今已发现逾 150 种基因重复、缺失、重排等基因突变
- 导致 21-OHD 的大部分基因突变源于活性的 CYP21A2 基因和高度同源的假基因 CYP21AP 间的不均等重复



NCCAH——基因检测

- NCCAH 患者大多是由于 CYP21A2 基因复合杂合突变所致，常见的基因突变包括 Val281Leu、P30L、P453S、R339H、R369W、I230T 等。
 - Val281Leu 突变在NCCAH 患者中占 70%左右，残存酶的活性为 20%~60%。



NCCAH——基因检测

- CAH患者可表现为**纯合基因突变**或**复合杂合基因突变**，残存酶的活性不一，因此表型各异
- CAH 基因型与表型间具有良好相关性，但在不同类型的CAH 中，表型与基因型的一致性具有差异，其一致性分别为 100%（失盐型 CAH）、95%（单纯男性化型）和 70%（NCCAH）
- 复合杂合突变即不同等位基因的不同基因突变，其表型通常由其较轻的基因突变所决定。若患者同时含有轻型和严重基因突变，表型通常较轻

NCCAH——基因检测

- 约 2/3 的 NCCAH 患者是经典型基因突变的携带者。基因突变类型决定了疾病严重性
- 由于CYP21A2 基因变异的多样性以及其他基因的影响，NCCAH 患者CYP21A2 基因型并不总与表型一致
- 在基因诊断后进行表型预测以及遗传咨询、产前诊断时尤应慎重

NCCAH——诊断

- NCCAH诊断困难

- 酶缺陷程度不同，残存酶的活性不同，临床表现复杂多样，且在不同年龄、不同性别中表现各异
 - 常因雄激素过多的症状就诊，但由于起病年龄、临床表现不同而就诊于儿科、皮肤科、妇产科、泌尿科等
 - 部分NCCAH患者无任何临床症状，可有正常的生长、性发育及生殖能力，仅在家系遗传咨询过程中进行基因检测时被发现
 - 大多数新生儿筛查手段难以发现NCCAH
- 主要通过临床表现、实验室检查以及基因检测进行诊断

NCCAH——治疗

- **1.治疗重点**

- **CAH治疗的目的：**

- 改善肾上腺皮质功能不全，抑制肾上腺雄激素的产生，预防肾上腺危象的发生，保证正常的生长和发育

- **NCCAH治疗的重点：**则在于控制雄激素的水平，同时儿童NCCAH还要注重延缓或控制骨龄的快速进展

NCCAH——治疗

- **为充分抑制雄激素的产生，通常需要应用超生理剂量的糖皮质激素治疗**
- 糖皮质激素过量可导致肥胖、儿童生长抑制、骨密度降低、心血管风险以及心理方面的副作用
- 糖皮质激素剂量偏小，未充分抑制雄激素的产生，则病情难以控制，可出现性早熟、女性男性化、不育以及潜在的心理问题
- **NCCAH治疗的焦点在于既要控制雄激素的产生，同时又要避免高糖皮质激素的副作用**
- **对儿童 NCCAH 还要注重延缓或控制骨龄的快速进展**

NCCAH——治疗

- **2. 强调个体化治疗，并非所有NCCAH患者均需要糖皮质激素治疗**

- **大多数NCCAH是无症状的，一般无需治疗**

- **2010 年欧美儿科内分泌学会关于 CAH 的指南不推荐对无症状的 NCCAH 个体进行常规治疗**

- **儿童期出现早发育、阴毛和（或）体毛进展快、生长加速、骨龄超前者需要接受糖皮质激素治疗**

NCCAH——治疗

- **强调个体化治疗，并非所有NCCAH患者均需要糖皮质激素治疗**

- 成人男性NCCAH通常是无症状，不推荐糖皮质激素治疗

但有资料显示糖皮质激素治疗可逆转少精症

- 成人女性NCCAH是否需要糖皮质激素治疗视病情而定：

部分患者不需治疗

部分患者可用含或不含抗雄激素的避孕药成功治疗男性化的表现

若口服避孕药、抗雄激素治疗不能耐受或达不到预期效果，或存在显著的雄激素过多症，可选择糖皮质激素治疗

在成人期的某些特殊情况，如不育、反复流产等状态下，可考虑糖皮质激素治疗

NCCAH——治疗

3. 不同时期治疗的侧重点不同

- 骨骺愈合前 应充分考虑儿童生长发育的最优化
- 在骨骺愈合后，则要考虑
性功能、生殖最优化
预防长期糖皮质激素治疗的副作用

NCCAH——治疗

骨骺愈合前 应充分考虑儿童生长发育的最优化

- **部分NCCAH儿童可达到正常身高**
- **影响最终身高**：大多是性发育早、骨龄进展快的儿童，后者需要进行糖皮质激素治疗，但应给予合适的个体化剂量，并在治疗过程中严密监测。
- **研究显示**：若婴儿期氢化可的松 $> 20\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，青春期 $> 15\sim 17\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，成人身高反而会降低
- 也有报道成人身高与青春期早期的糖皮质激素剂量呈负相关，建议在青春期尽可能给予小剂量糖皮质激素治疗

NCCAH——治疗

➤ 青春期病情不易控制

- ✓ 细胞色素 b5 表达增加，可增强17，20-裂解酶的活性引起肾上腺雄激素产生增加
- ✓ GH和IGF1水平增加，可降低 11-β羟类固醇脱氢酶 1 型的活性，增加肾小球滤过率，最终导致皮质醇清除增加
- ✓ 激素水平的变化，若同时合并社会心理问题，导致治疗依从性欠佳，则极易导致肾上腺雄激素抑制不充分

NCCAH——治疗

- 骨骺愈合前 应充分考虑儿童生长发育的最优化
 - 若患者预测成人身高受损，如预测成人身高在标准差-2.25以下，或低于遗传靶身高，也可考虑给予促性腺激素释放激素类似物缓释剂（ GnRHa ）和重组人生长激素（ rhGH ）试验性治疗
 - 当生长速率低于1 cm/年时，糖皮质激素的治疗方案须重新进行评估

NCCAH——治疗

- **4.在不同时期，选择的治疗药物不同**

- 儿童NCCAH治疗：**首选氢化可的松， $10\sim15\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，分3次口服**

目前没有证据显示增加早晨剂量或增加晚上剂量更有治疗优势

- 剂量的调整不宜单纯根据**17-OHP**的水平

17-OHP水平控制在正常范围内，通常提示糖皮质激素过量

- 因**17-OHP**也具有昼夜节律，因此建议**17-OHP**的检测应在**早晨服用氢化可的松前**进行

NCCAH——治疗

✓在治疗过程中应注意临床监测，特别是身高、体重等一般指标的监测

氢化可的松过量，患儿可出现生长速率下降、肥胖

氢化可的松剂量不足，患儿可出现生长加速，骨龄增长加快

✓骨龄检测可每年一次。但在生长加速以及青春发育期，应每半年监测一次骨龄

✓大多数儿童CAH的骨密度正常，但随着年龄的增加，以及糖皮质激素治疗时间的延长，骨密度降低的风险增加

有学者提出，在儿童期应给予维生素D以及钙剂治疗，以预防骨质疏松的发生

NCCAH——治疗

- **成人可选用地塞米松、强的松等其他糖皮质激素治疗**
 - ✓ 月经不规则、痤疮等症状治疗后3个月可改善
 - ✓ 多毛则需要30个月左右改善
 - ✓ 因地塞米松和泼尼松具有较强的抑制生长作用，应尽可能避免用于生长过程中的儿童青少年
 - ✓ 对于生育年龄的妇女建议补充维生素D治疗

Time on Treatment to First Improvement of Symptoms Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency

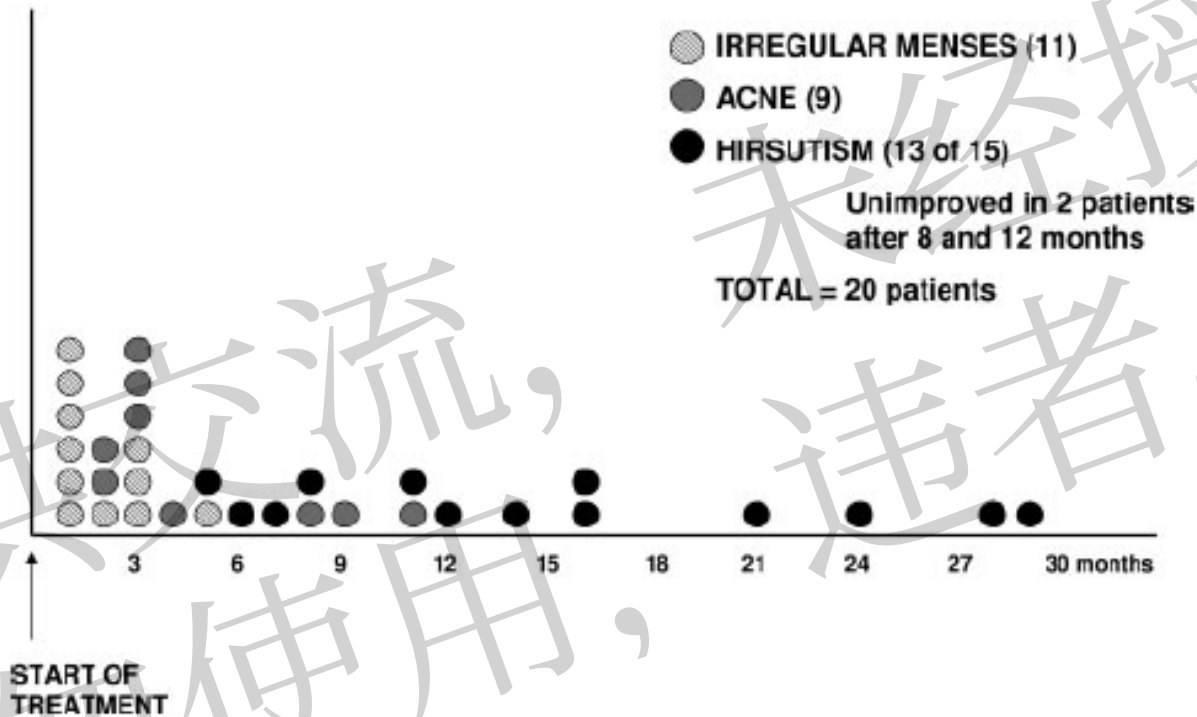


FIG. 11. Reversibility of symptoms in patients with NC21OHD (n = 20). Preliminary data indicate that irregular menses and acne can be reversed with glucocorticoids within 3 months, whereas hirsutism requires nearly 30 months. [Adapted from Ref. 91.]

Table 2Dose recommendations for children and adults with classic 21-hydroxylase deficiency.^{a,b}

Steroid	Recommended daily dose in children	Dosing frequency	Recommended daily dose in adults	Dosing frequency
Hydrocortisone	10–15 mg/m ²	3	15–25 mg	2–3
Prednisolone			4–6 mg	2
Prednisone			5–7.5 mg	2
Dexamethasone			0.25–0.5 mg	1
Fludrocortisone	0.05–0.2 mg	1–2	0.05–0.2 mg	1

^a Clayton et al., 2002.^b Speiser et al., 2010.

NCCAH——治疗

- 应激状态下糖皮质激素的应用

- 应用糖皮质激素治疗的NCCAH患儿，肾上腺皮质功能处于医源性抑制状态，因此在应激状态下需增加糖皮质激素剂量，直至已成功停药或肾上腺功能再评估正常
- 约1/3的NCCAH患者在未治疗状态下，ACTH激发试验可显示皮质醇反应低于正常。尽管在此类患者中，无证据显示肾上腺危象的发生，但在应激状态下，建议给予糖皮质激素治疗
- 若NCCAH患者皮质醇对ACTH激发试验反应正常，在应激状态下可不给予应激剂量治疗

NCCAH——治疗

- 停药及转诊

- 未有统一建议

- 有学者基于临床经验建议：

- ✓ 男孩NCCAH 在Tanner 3期（ 睾丸容积 8 ~ 10 mL ） ， 青春
期身高突增出现前停用糖皮质激素治疗

- ✓ 女孩NCCAH继续糖皮质激素治疗至初潮后 2 ~ 3 年， 以
建立月经周期。

NCCAH——总结

- NCCAH发病率高、临床表现复杂多样、基因型-表型相关性相对欠佳，诊断须综合分析
- NCCAH的治疗强调个体化原则，
针对儿童宜强调给予最小剂量的糖皮质激素
在控制病情，保证正常生长发育的同时尽量减少糖皮质激素治疗的副反应

Thank You!

学术交流,

未经授权
不得转载