

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中枢性(真性)性早熟诊治指南

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

性早熟是儿科内分泌系统的常见发育异常,为了规范中枢性(真性)性早熟的诊断和治疗,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组进行了专题讨论,制定以下指南供临床参考。

【定义】

性早熟是指女童在 8 岁前,男童在 9 岁前呈现第二性征的发育异常性疾病。中枢性性早熟(CPP)是缘于下丘脑提前增加了促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌和释放量,提前激活性腺轴功能,导致性腺发育和分泌性激素,使内、外生殖器发育和第二性征呈现。CPP 又称为 GnRH 依赖性性早熟,其过程呈进行性发展,直至生殖系统发育成熟。

【病因】

1. 中枢神经系统器质性病变。
2. 外周性性早熟转化而来。
3. 特发性 CPP(ICPP) 无器质性病变。女性患儿约 80%~90% 为 ICPP; 男性患儿则相反,80% 以上是器质性的。

【诊断】

应首先确定是否为 GnRH 依赖性性早熟,继之进行病因的鉴别诊断。

一、诊断依据

1. 第二性征提前出现:女童 8 岁前,男童 9 岁前。
2. 血清促性腺激素水平升高达青春期水平。

(1) 促性腺激素基础值:如果第二性征已达青春中期程度时,血清促黄体生成素(LH)基础值可作为初筛,如 >5.0 IU/L,即可确定其性腺轴已发动,不必再进行促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验。

(2) GnRH 激发试验:本试验对性腺轴功能已启动而促性腺激素基础值不升高者是重要的诊断手段,GnRH 可使促性腺激素分泌释放增加,其激发峰值即可作为诊断依据。

GnRH 激发试验方法:常规用 GnRH(戈那瑞林) $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 静脉注射,于 0 min、30 min、60 min 时采血样,测血清 LH 和卵泡刺激素(FSH)浓度(GnRHa 经典试验方法的 120 min 可省略),合成的 GnRH 类似物(GnRHa)的激发作用比天然者为强,峰值在 60~120 min 出现,但不推荐其在常规诊断中使用。

诊断 CPP 的 LH 激发峰值的切割(cut-point)值:取决于所用的促性腺激素检测方法,用放射免疫法测定时,LH 峰值在女童应 >12.0 IU/L、男童 >25.0 IU/L、LH 峰/FSH 峰 $>$

0.6~1.0 时可诊断 CPP;用免疫化学发光法(ICMA)测定时,LH 峰值 >5.0 IU/L、LH 峰/FSH 峰 >0.6 (两性)可诊断 CPP;如 LH 峰/FSH 峰 >0.3 ,但 <0.6 时,应结合临床密切随访,必要时重复试验,以免漏诊。

3. 性腺增大:女童在 B 超下见卵巢容积 >1 ml,并可见多个直径 >4 mm 的卵泡;男童睾丸容积 ≥ 4 ml,并随病程延长呈进行性增大。

4. 线性生长加速。

5. 骨龄超越年龄 1 年或 1 年以上。

6. 血清性激素水平升高至青春期水平。

以上诊断依据中,1、2、3 条是最重要而且是必备的。但是如就诊时的病程很短,则 GnRH 激发值可能与青春前期值相重叠,达不到以上的诊断切割值;卵巢大小亦然。对此类患儿应随访其副性征进展和线性生长加速情况,必要时复查以上检测。女性患儿的青春期线性生长加速一般在乳房发育开始后半年~1 年左右($B_2 \sim B_3$ 期)出现,持续 1~2 年;但也有较迟者,甚至有 5% 左右患儿在初潮前 1 年或初潮当年始呈现。男童生长加速发生在睾丸容积 8~10 ml 左右时或变声前一年,持续时间比女童长。骨龄提前只说明性激素水平增高已有一段时间,并非是诊断 CPP 的特异性指标,病程短和发育进程慢的患儿可能骨龄超前不明显,而外周性性早熟亦可能有骨龄提前;性激素水平升高不能分辨中枢和外周性性早熟。

综上,CPP 的诊断是综合的,核心问题是必须符合为 GnRH 依赖性,临床随访性征发育呈进行性有重要意义。

二、病因诊断

须注意收集与 CPP 病因有关的病史,如感染、中枢神经系统病变等相关症状;对所有确诊为 CPP 的患儿应排除肿瘤,需作头颅鞍区的 MRI 或 CT 检查。MRI 对下丘脑和垂体器质性病变的分辨率优于 CT。

三、鉴别诊断

虽然 GnRH 激发试验能大体上鉴别中枢性性早熟和外周性性早熟,但应鉴别以下情况:

1. 单纯性乳房早发育:即部分中枢性性早熟(PICPP),GnRH 激发后 FSH 明显升高(正常青春前期女童激发后也会升高),但 LH 升高不显(多数 <5 IU/L),且 FSH/LH >1 。但值得注意的是,在无何临床先兆表现的情况下,PICPP 会转化为 CPP。因此,诊断 PICPP 后需定期随访,尤其是对乳房反复增大或持续不退者,必要时重复激发试验。

2. 由非中枢性性早熟转化而来的 CPP 如先天性肾上腺皮质增生症、McCune-Albright 综合征等,必须在治疗原发疾

病过程中注意监测 CPP 的发生。

3. 先天性甲状腺功能减低症伴发的性早熟 是性早熟的特殊类型,早期患儿的血 LH 基础值升高,但在 GnRH 激发后不升高,病程较长后才转化为真正的 CPP。身材矮小是其重要特征。

[药物治疗]

CPP 的治疗目的是以改善患儿的成年期身高为核心,还应注意防止早熟和早潮带来的心理问题。一般应用 GnRH 类似物 (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) 治疗 CPP。国内目前可供儿童用的缓释型 GnRHa 制剂有曲普瑞林 (Triptorelin) 和醋酸亮丙瑞林 (Leuporelin); 前者如 Decapeptyl Dep 和 Diphereline; 后者为 Enantone。

GnRHa 能有效抑制 LH 分泌,使性腺暂停发育、性激素分泌回至青春前期状态,从而延缓骨骼的生长和融合,尽可能达到延长生长年限、改善最终成年期身高的目的。

一、GnRHa 的应用指征

1. 为达改善成年期终身身高目的,适用指征为生长潜能明显受损和同时还有剩余生长潜能的患儿,即骨龄明显超前而骺端尚未开始融合者,具体建议如下: (1) 骨龄 骨龄 $\geq$ 年龄 2 岁; 女童 ≤ 11.5 岁, 男童 ≤ 12.5 岁。 (2) 预测成年期身高女童 < 150 cm, 男童 < 160 cm, 或低于其遗传靶身高减 2 个 SD 者。 (3) 骨龄/年龄 > 1 , 骨龄/身高年龄 > 1 , 或以骨龄判断的身高 SDS < -2 SDS。 (4) 性发育进程迅速, 骨龄增长/年龄增长 > 1 。

2. 慎用的指征: 有以下情况时改善成年身高的疗效差, 应酌情慎用: (1) 开始治疗时骨龄 女童 > 11.5 岁, 男童 > 12.5 岁; (2) 遗传靶身高低于正常参考值 2 个标准差者 (-2 SDS)。应考虑其他导致矮身材原因。

3. 不宜应用的指征: 有以下情况者单独应用 GnRHa 治疗对改善成年期身高效果不显著: (1) 骨龄 女童 ≥ 12.5 岁, 男童 ≥ 13.5 岁; (2) 女童初潮后或男童遗精后 1 年。

4. 不需应用的指征: (1) 性成熟进程缓慢 (骨龄进展不超越年龄进展) 者对成年期身高影响不大时, 不需要治疗。 (2) 骨龄虽提前, 但身高生长速度快, 使身高年龄大于骨龄, 预测成年期身高不受损。然而, 由于青春成熟进程是动态的, 对每个个体的判断也应是动态的, 一旦 CPP 诊断确立, 对初评认为暂时不需治疗者均需定期复查其身高和骨龄变化, 定期再评估治疗的必要性, 按需制定治疗方案。

二、GnRHa 应用方法

1. 剂量: 首剂 $80 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$, 2 周后加强 1 次, 以后每 4 周 1 次 (不超过 5 周), 剂量 $60 \sim 80 \mu\text{g}/\text{kg}$, 剂量需个体化, 根据性腺轴功能抑制情况 (包括性征、性激素水平和骨龄进展), 抑制差者可参照首剂量, 最大量为 $3.75 \text{ mg}/\text{次}$ 。为确切了解骨龄进展的情况, 临床医师应亲自对治疗前后的骨龄进行评定和对比, 不宜仅凭放射科的报告作出判断。

2. 治疗中的监测: 治疗过程中每 2~3 个月检查第二性征以及测量身高; 首剂 3 个月末复查 GnRH 激发试验, 如 LH 激发值在青春前期值则表示剂量合适; 此后, 对女童只需定

期复查基础血清雌二醇 (E_2) 浓度或阴道涂片 (成熟指数), 男童则复查血清睾酮基础水平以判断性腺轴功能的抑制状况。每 6~12 个月复查骨龄 1 次, 女童同时复查子宫、卵巢 B 超。

3. 疗程: 为改善成年期身高, GnRHa 的疗程一般至少需要 2 年, 女童在骨龄 $12.0 \sim 12.5$ 岁时宜停止治疗, 此时如延长疗程常难以继续改善成年期身高。对年龄较小即开始治疗者, 如其年龄已追赶上骨龄, 且骨龄已达正常青春启动年龄 (≥ 8 岁), 预测身高可达到遗传靶身高时可以停药, 使其性腺轴功能重新启动, 应定期追踪。

三、停药后的监测

治疗结束后应每半年复查身高、体重和副性征恢复以及性腺轴功能恢复状况。女童一般在停止治疗后 2 年内呈现初潮。

四、GnRHa 治疗中生长减速的处理

GnRHa 治疗头半年的生长速度与治疗前对比改变不明显, 半年后一般回落至青春前期的生长速率 ($5 \text{ cm}/\text{年}$ 左右), 部分患儿在治疗 1~2 年后生长速度 $< 4 \text{ cm}/\text{年}$, 此时 GnRHa 继续治疗将难以改善其成年期身高, 尤其是骨龄已 ≥ 12.0 岁 (女) 或 13.5 岁 (男) 时。减少 GnRHa 治疗剂量并不能使生长改善, 反会有加速骨龄增长的风险。近年国际上多采用 GnRHa 和基因重组人生长激素 (rhGH) 联用以克服生长减速, 但应注意的是, 对骨龄 ≥ 13.5 岁 (女) 或 15 岁 (男) 的患儿, 因骨生长板的生长潜能已耗竭, 即使加用 rhGH, 生长改善亦常不显著。

使用 rhGH 应严格遵循应用指征, 一般仅在患儿的预测成年期身高不能达到其靶身高时使用; GH 宜采用药理治疗量 [$0.15 \sim 0.20 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], 应用过程中需密切监测副作用 (rhGH 应用的禁忌证以及治疗中的副作用监测同其他生长迟缓疾病)。

[病因治疗]

对于非特发性 CPP, 应强调同时进行病因治疗 (如鞍区肿瘤的手术治疗, 对先天性肾上腺皮质增生症合并 CPP 者应同时给予皮质醇等)。但是, 下丘脑错构瘤和蛛网膜囊肿患儿, 如无颅压升高表现则暂缓手术, 仅按 ICPP 处理。

综上所述, 性早熟是多病因的性发育异常, 病因的鉴别至关重要。确定 GnRH 依赖性性早熟后应排除中枢器质病变, 尤其是对男童和 6 岁以下发病者 (两性)。特发性 CPP 可考虑首选 GnRHa 治疗, 但需合理掌握应用指征, 治疗中应监测、判断、掌握生长/成熟的平衡, 才能达到改善成年身高的目的。

(杜敏联 执笔 王慕逖 审定)

参与该指南讨论和审阅的专家: 王慕逖 杜敏联 沈永年 罗小平 卢忠启 张璧涛 王志超 朱逞 杨艳玲 刘戈力 李堂 顾学范 沈水仙 王伟 刘丽 熊丰

(收稿日期: 2007-03-19)

(本文编辑: 江澜)