

· 临床研究 ·

31例青春发育延迟的病因分析及GnRH泵诊断价值的探讨

周巧利,朱子阳,刘倩琦,倪世宁,顾威

南京医科大学附属儿童医院内分泌科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:分析31例青春发育延迟患儿临床特征及病因构成,初步探究短期促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)泵在青春发育延迟诊断中的应用价值。方法:采用回顾性研究方法,分析31例青春发育延迟患儿的临床资料。GnRH刺激试验评价垂体对GnRH的应答能力。8例患儿采用了脉冲式GnRH泵刺激试验。随访所有患儿青春发育进展状况。结果:高促性腺功能减低症有9例,低促性腺功能减低症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)19例以及男性体质性青春发育延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP)3例。CDGP与HH患儿的就诊年龄、体重、身高、骨龄、睾丸容积和阴茎长度均无差异,基础和单次GnRH激发后黄体生成素(luteinizing hormone, LH)无统计学差异,1例CDGP患儿脉冲式GnRH泵刺激后LH达6.9 mIU/mL。7例HH患儿GnRH脉冲刺激3 d和6 d的LH水平高于单次GnRH刺激的LH水平,GnRH脉冲刺激3 d和6 d的LH水平无差别,表明短期脉冲式GnRH刺激3 d可恢复垂体对GnRH的应答能力。结论:短期GnRH泵刺激试验为鉴别CDGP和HH提供帮助,也为选择更为有效的脉冲式激素替代治疗提供依据。

[关键词] 青春发育延迟;促性腺激素释放激素;诊断

[中图分类号] R584.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)03-431-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200323

青春发育延迟是指实际年龄超过了正常性发育年龄平均值的2.5个标准差以上尚未出现第二性征,女孩超过13岁无乳房发育,男孩超过14岁睾丸容积仍小于4 mL。青春发育延迟的病因分类主要包括体质性青春发育延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP)、低促性腺功能减低症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)、高促性腺功能减低症及不明原因的青春发育延迟^[1]。青春发育延迟病因复杂,临床表现多样,必须通过详细病史、体格检查以及完善的辅助检查进行诊断。高促性腺功能减低症具有升高的基础促性腺激素水平,包括促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡素(follicle-stimulating hormone, FSH),临床容易诊断^[2]。HH和CDGP往往不易区分。有研究采用短期脉冲式促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)刺激试验,以提高HH和CDGP鉴别诊断的敏感性。目前国内外应用短期脉冲式GnRH刺激试验来鉴别诊断青春发育延迟病例的临床资料并不多^[3]。本研究对2012年6月—2016年10月就诊于南京医科大学附属儿童医院内分泌科的31例青春发育延迟患儿,通过询问病史、体格检查以及内分泌实验室检查进一步明确病因,评估短期脉

冲式GnRH刺激试验在诊断青春发育延迟中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

以2012年6月—2016年10月就诊于南京医科大学附属儿童医院内分泌科的31例青春发育延迟患者为研究对象,年龄13~20岁,其中男19例、女12例。入组标准:①女性>13岁、男性>14岁无青春期发育,即女性乳房Tanner I期,男性睾丸体积<4 mL;②性激素水平显示青春期前水平。分组:基础促性腺激素升高,为高促性腺功能减低症;基础促性腺激素降低,GnRH刺激试验中LH峰值小于5 mIU/mL,为HH;基础促性腺激素降低,LH峰值大于5 mIU/mL为CDGP。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及监护人知情同意。

1.2 方法

分析了患者临床资料,包括病史、家族史及生长发育情况;测量身高和体重;进行性征Tanner分期。完善染色体核型分析、垂体MRI或CT、盆腔或腹股沟会阴区B超以及左手骨龄等检查。内分泌功能评价:①生长激素(growth hormone, GH)激发试验:采用精氨酸-可乐定复合刺激方式,GH峰值<

10 ng/mL, 判定为GH缺乏。②肾上腺皮质轴功能: 测定上午8时的皮质醇、促肾上腺皮质激素及下午14时的皮质醇水平。③甲状腺轴功能: 采用免疫化学发光法, 空腹抽血测定三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素和促甲状腺激素水平。④下丘脑垂体性腺轴功能评价: GnRH刺激试验(评估垂体性腺轴功能, 使用药物戈那瑞林; GnRH单次刺激为戈那瑞林100 μg; GnRH脉冲泵为每90 min 1次脉冲, 每次10 μg戈那瑞林); 绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)刺激试验(评估睾丸功能, 给予HCG 1 500 U/d肌肉注射, 连续3 d), 见图1。

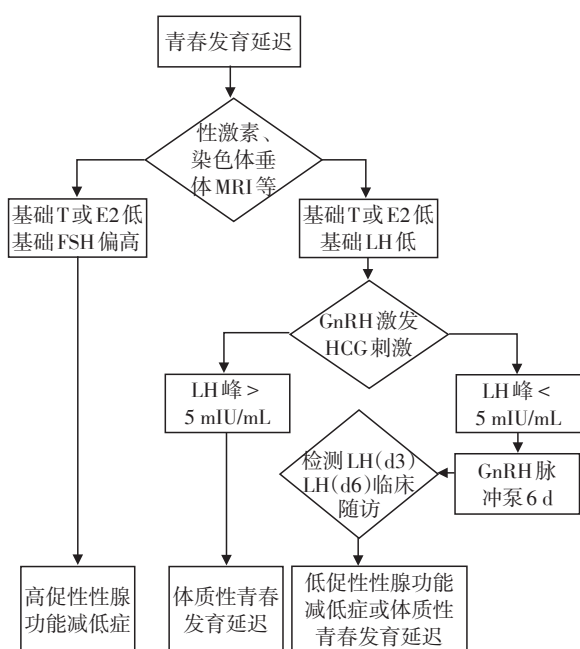


图1 青春发育延迟患者GnRH激发、GnRH泵脉冲激发流程

1.3 统计学方法

比较青春发育延迟不同病因分类间差异。计量资料两组间比较采用*t*检验, 3组间比较采用单因素方差分析。基础LH、基础FSH、GH峰值均为非正态, 取ln值后再行检验, 数据符合正态分布。基础与峰值LH、FSH均含非定值(< 0.1), 手工录入为0.09, 采用秩和检验, 描述采用百分位数。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高促性性腺功能减低症

9例患儿年龄、身高、骨龄及基础LH、FSH水平等临床资料见表1。女性Turner综合征7例, 染色体构成为: 45, X; 45, X/46, XX; 45, X/46, X, i(X)(q10)。7例Turner综合征患者均身材矮小, GH激发试验显

示6例GH缺乏。1例15岁表型为女性的患儿, 无第二性征发育, 染色体核型分析显示46, XY, SRY基因阳性, 盆腔B超未显示子宫卵巢。腹腔镜探查发现腹腔发育不全的睾丸组织, 并予切除防止恶变。1例13岁女孩, 表现为高血压、低血钾以及第二性征未发育, 盆腔B超显示幼稚子宫。血清雌二醇、17羟孕酮和皮质醇水平低, 伴有孕酮水平增高, 基因检测确诊为17羟化酶/17, 20碳链裂解酶缺陷症。

表1 高促性性腺功能减退症患者临床资料

临床指标	例数	$\bar{x} \pm s$
年龄(岁)	9	14.1 ± 0.9
骨龄(岁)	8	11.2 ± 2.0
体重(kg)	9	37.2 ± 8.1
身高(cm)	8	134.4 ± 9.9
子宫体积(cm ³)	9	0.59 ± 0.35
LH基础值(mIU/mL)	9	22.6 ± 1.7
FSH基础值(mIU/mL)	9	83.6 ± 1.4
GH峰值(ng/mL)	7	5.8 ± 1.7

2.2 低促性性腺功能减低症

19例患儿染色体核型均正常: 男为46, XY; 女为46, XX。12例联合垂体激素缺乏症(combined pituitary hormone deficiency, CPHD)(男9例、女3例); 2例女性Prader-Willi综合征(Prader-Willi syndrome, PWS); 5例为特发性低促性性腺功能减低症(idiopathic hypergonadotropic hypogonadism, IHH), 其中1例存在嗅觉丧失。

2.3 体质性青春发育延迟

临床随访中, 3例患儿在15.5~17.0岁分别出现性腺发育和生长加速, 因而诊断为CDGP。其中, 2例就诊时单次GnRH刺激试验LH峰值均大于5 mIU/mL, 而1例LH峰值小于5 mIU/mL(初步诊断为HH)。CDGP与HH患者的就诊年龄、体重、身高、骨龄、睾丸容积以及阴茎长度差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.4 单次GnRH与短期脉冲式GnRH刺激试验

单次GnRH刺激试验中, HH组和CDGP组的激发前基础LH、激发后LH水平差异无统计学意义($P=0.085, 0.196$)。CDGP组的基础FSH和激发后FSH水平高于HH组($P=0.025, 0.035$)。8例患儿(CDGP 1例, HH 7例)进一步采用脉冲GnRH刺激试验。CDGP患儿GnRH单次给药刺激后LH峰值较低, 而脉冲GnRH刺激试验LH水平达6.9 mIU/mL。进一步比较7例HH患儿单次GnRH激发LH峰值、GnRH

表2 HH与CDGP患者临床资料比较

临床指标	HH组		CDGP组		P值
	例数	M(P ₂₅ ~P ₇₅)	例数	M(P ₂₅ ~P ₇₅)	
年龄(岁)	19	15.1(14.5~17.2)	3	14.0(14.0~14.7)	0.077
骨龄(岁)	19	13.5(12.5~14.0)	3	13.5(13.0~14.5)	0.774
体重(kg)	19	47.5(38.0~58.0)	3	55.0(52.5~63.5)	0.251
身高(cm)	19	153.0(145.8~159.5)	3	155.5(146.9~161.2)	0.811
睾丸容积(mL)	15	2.0(1.0~3.0)	3	2.5(1.5~2.5)	0.813
阴茎长度(cm)	14	3.2(2.5~4.0)	3	3.0(2.5~4.0)	0.850
LH基础值(mIU/L)	19	<0.1(<0.1~<0.1)	3	0.47(<0.1~0.87)	0.085
LH峰值(mIU/L)	19	0.42(<0.1~0.9)	3	5.73(<0.1~14.87)	0.196
FSH基础值(mIU/L)	19	0.48(0.28~0.66)	3	2.23(0.74~2.88)	0.025
FSH峰值(mIU/L)	19	1.12(0.74~1.91)	3	5.54(1.90~7.06)	0.035
睾酮基础值(nmol/L)	15	<0.087(<0.087~0.675)	3	0.302(0.240~0.880)	0.214
睾酮激发值(nmol/L)	11	1.07(0.44~2.19)	3	2.66(2.95~7.34)	0.016

脉冲泵3 d和6 d激发后LH的水平(图2)。单因素方差分析多重比较结果显示血清LH(d3)、LH(d6)高于单次激发LH峰值($P=0.04$),LH(d3)和LH(d6)间差异无统计学意义。

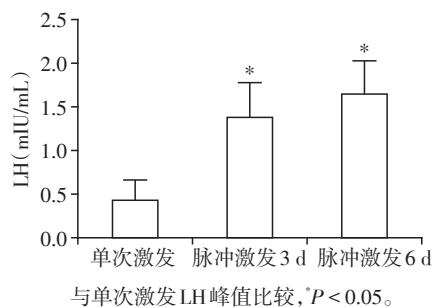


图2 7例HH患儿单次GnRH激发和GnRH脉冲激发试验中LH水平比较

2.5 HCG刺激试验

HH组和CDGP组的基础睾酮水平无差异($P=0.214$)。HCG刺激后,CDGP组睾酮水平高于HH组($P=0.016$,表2)。5例患儿经HCG刺激3 d后,睾酮小于1 nmol/L(4例CPHD、1例IHH),经延长HCG刺激试验,4例CPHD患儿睾酮水平明显升高,而IHH患儿睾酮水平仍偏低。

3 讨论

本研究回顾了本科31例青春发育延迟病例。与以往研究一致,女性青春发育延迟多为高促性腺功能减低症,主要由于性染色体异常或原发卵巢病变引起^[1]。性染色体异常以Turner综合征最为多见,本研究中Turner综合征占女性青春发育延迟病例的58.3%。卵巢创伤、卵巢囊肿或肿瘤、放疗、化

疗等引起卵巢功能损伤而导致的高促性腺功能减低症,通过病史和实验室检查容易被发现和诊断。本研究中未发现卵巢继发性病变引起的青春发育延迟。对于女性青春发育延迟病例需警惕罕见的17羟化酶/17,20碳链裂解酶缺陷症。与男性相比,女性HH相对较少见^[4]。本研究4例女性为HH,其中2例为CPHD,2例为PWS,无CDGP病例。

男性高促性腺功能减低症主要包括性染色体异常、雄激素不敏感综合征和原发性睾丸病变等引起。本研究发现1例46,XY社会性别为女性患儿,SRY基因阳性,腹腔发现发育不良的睾丸组织,由于家长拒绝进一步完善相关基因检测,目前尚不能明确该病分子机制。

17例男性HH,1例存在嗅觉缺失,无青春发育延迟家族史,12例为CPHD。CPHD以垂体前叶功能减退最多见,除GH缺乏外还存在1种或1种以上垂体前叶激素缺乏。CPHD与中枢神经系统感染、头颈部放疗、颅内肿瘤、头颅外伤、手术以及垂体相关转录因子突变有关^[5]。12例CPHD患儿均无继发垂体前叶功能损害如肿瘤、感染等病因。垂体MRI显示6例垂体发育异常,6例未发现垂体结构异常,故需警惕为垂体相关转录因子突变引起CPHD,有待基因检测进一步明确。5例为不明原因HH,考虑为IHH。IHH伴随嗅觉缺失或减退时则称为卡尔曼综合征,是由于GnRH受体1(GnRHR1)即促性腺激素β亚基的基因突变或参与垂体发育的各种转录因子异常引起。目前发现的相关基因约20余种,至今报道的KAL1和FGFR1基因突变所占比例最多^[6]。北京儿童医院对21例IHH临床分析发现卡尔曼综

合征约占70%, KAL1和FGFR1基因突变占6%^[7]。本研究1例IHH合并嗅觉缺失, 考虑为卡尔曼综合征。研究显示CPHD的基础睾酮、LH及HCG刺激后睾酮水平与IHH有差异^[8]。

CDGP是良性青春生长发育迟缓, 最终可获得正常的性成熟。本研究中HH组和CDGP组的体重、身高、骨龄、睾丸容积、阴茎长度和基础睾酮、LH水平差异均无统计学意义, 进一步证实HH和CDGP具有相似的临床表现和基础激素水平^[9]。目前临床最常用的鉴别方法为GnRH单次给药刺激方法。CDGP患者会经历青春期内源性GnRH刺激, 而HH患者长期缺乏GnRH或GnRH受体无活性, HH患者对外源性GnRH的反应较CDGP患者弱。结合临床表现、家族史及GnRH刺激试验, 一部分HH及CDGP可被诊断和鉴别。但二者中有一部分患儿GnRH刺激试验结果存在重叠, 常常难以鉴别^[10]。目前临床利用GnRH刺激试验鉴别HH与CDGP尚无公认的诊断切割值。长期缺乏GnRH可降低垂体对GnRH的敏感性, 引起垂体惰性, 单次GnRH激发试验反应低下不能完全鉴别下丘脑性和垂体性性腺功能减低症。有研究提出采用36h GnRH脉冲给药刺激试验提高了鉴别诊断CDGP和HH的敏感性。同时短期脉冲式GnRH刺激也助于解除垂体惰性, 鉴别下丘脑或垂体缺陷所致的性腺功能减低。关于GnRH脉冲泵在GnRH刺激试验中的应用, 目前临床研究报道甚少。本研究中1例CDGP患儿GnRH单次给药刺激后LH峰值较低, 而GnRH泵试验LH水平达6.9 mIU/mL, 得以与HH鉴别。7例HH GnRH脉冲刺激3d、6d的LH水平高于单次GnRH刺激的LH峰值。仅单次GnRH激发, 一部分CDGP可能被诊断为HH。脉冲GnRH激发3d和6d的LH水平无差别, 表明短期脉冲式GnRH刺激3d可恢复垂体反应性。单次GnRH激发试验反应低下不能证实垂体缺陷型或下丘脑型性腺发育低下, 而短期脉冲式GnRH刺激可助于二者鉴别, 也为选择更为有效的脉冲式激素替代治疗提供依据。

本研究显示HH和CDGP具有相似的临床表现和激素水平, 通过睾丸容积, 阴茎长度和血清基础睾酮、LH水平无法区分, 可进一步行HCG刺激试验、GnRH单次给药刺激和/或短期GnRH泵刺激助于鉴别。短期脉冲式GnRH泵为鉴别HH和CDGP以及鉴别垂体缺陷型或下丘脑型性腺发育低下提供了一定帮助。CDGP及HH相对较少, 一般单中心

临床研究病例数量不多。本研究也存在同样的局限性, 还需要进一步扩大样本量进行验证, 进一步明确HH和CDGP的基础性激素、GnRH刺激试验后促性腺激素的差异和诊断切割值。

[参考文献]

- [1] WEI C, CROWNE E C. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty [J]. Arch Dis Child, 2016, 101(5):481-488
- [2] 于宝生, 陈荣华, 郭锡熔, 等. Turner综合征患儿盆腔超声显像及血清性激素检测[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2005, 25(4):278-280
- [3] SMALS A G, HERMUS A R, BOERS G H, et al. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(3):602-608
- [4] BINDER G, SCHWEIZER R, HABER P, et al. Accuracy of endocrine tests for detecting hypogonadotropic hypogonadism in girls [J]. J Pediatr, 2015, 167(3):674-8.e1
- [5] GIORDANO M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(6):679-691
- [6] LIMA AMATO L G, LATRONICO A C, GONTIJO SILVEIRA L F. Molecular and genetic aspects of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(2):283-303
- [7] 秦 淼, 巩纯秀, 齐 展, 等. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症临床特点及KAL1与FGFR1基因突变分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(12):942-947
- [8] 张娜娜, 魏会刚, 沈 涵, 等. 男性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症与垂体柄阻断综合征临床特点分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16):2734-2736
- [9] HARRINGTON J, PALMERT M R. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9):3056-3067
- [10] SEGAL T Y, MEHTA A, ANAZODO A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3):780-785

[收稿日期] 2018-06-16