

外周性性早熟患儿的病因及预后随访

杨晓红 陈瑞敏 张莹 林祥泉

(福建省福州儿童医院/福建医科大学教学医院,福建 福州 350005)

〔摘要〕 目的 探讨外周性性早熟的病因及预后。方法 应用简化的促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验测定卵泡刺激素(FSH)及黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)水平,并采用B超检查及骨龄检测等方法对125例外周性性早熟患儿进行病因诊断。随访病例102例,随访时间3个月至7.5年。结果 125例患儿的病因分布为:摄入外源性性激素80例,卵巢囊肿11例,McCune-Albright综合征11例,先天性肾上腺皮质增生症(CAH)5例,卵巢畸胎瘤、男性化肾上腺肿瘤、女性化肾上腺肿瘤、垂体柄肿瘤各1例,另有14例患儿病因尚不能确定。预后:摄入外源性性激素者随访72例,均在1~6个月性征消退;11例卵巢囊肿患儿中,8例1~4个月性征自行消退,但其中1例2年3个月后又转为中枢性性早熟;1例囊肿切除术后性征消退;卵巢畸胎瘤者术后性征消退;McCune-Albright综合征及CAH者治疗后临床症状减轻,7例转为中枢性性早熟;2例肾上腺肿瘤术后性征消退;1例垂体柄肿瘤术后1年死亡。结论 外周性性早熟病因多样,详细的病史、体检、辅助检查有助于早期明确诊断,不同病因预后不同。

[中国当代儿科杂志,2011,13(12):947-950]

〔关键词〕 外周性性早熟;病因;促性腺激素释放激素;随访研究;儿童  
〔中图分类号〕 R725.8   〔文献标识码〕 A   〔文章编号〕 1008-8830(2011)12-0947-04

Etiology and prognosis of peripheral precocious puberty in children

YANG Xiao-Hong, CHEN Rui-Min, ZHANG Ying, LIN Xiang-Quan. Fuzhou Children's Hospital of Fujian Province, Fujian Medical University Teaching Hospital, Fuzhou 350005, China (Chen R-M, Email: chenrm321@sina.com.cn)

**Abstract: Objective** To study the causes and prognosis of peripheral precocious puberty. **Methods** The levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) were detected by a simplified gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) stimulation test. The etiologies of 125 children with peripheral precocious puberty were explored by ultrasound scans and bone age assessment. A total of 102 cases were followed up for 3 months to 7.5 years. **Results** The etiological distribution of these children was as follows: exogenous hormones intake (n=80), ovarian cyst (n=11), McCune-Albright syndrome (n=11), congenital adrenal hyperplasia (CAH) (n=5), ovarian teratoma (n=1), masculine adrenal tumor (n=1), feminine adrenal tumor (n=1), and handle pituitary tumor (n=1). The causes in 14 cases were unknown. Follow-up showed that the sexual characteristics of 72 cases due to exogenous hormones intake subsided after 1-6 months. Of 11 cases with ovarian cysts, the sexual characteristics subsided spontaneously in 8 cases after 1 to 4 months, but one case was transformed to central precocious puberty after 2 years and three months. One child with ovarian cysts underwent an operation and than the sexual characteristics subsided. The sexual characteristics of the patient who had an ovarian teratoma subsided after operation. The clinical symptoms of children with McCune-Albright syndrome or CAH were alliaiated partly after treatment, and 7 cases were transformed to central precocious puberty. The clinical symptoms of 2 cases of adrenal tumors subsided after operation. One child with handle pituitary tumor died one year after operation. **Conclusions** Varied causes may contribute to peripheral precocious puberty and therefore must be carefully identified through history taking, physical examination, and auxiliary examinations. The prognosis may differ for patients with different etiologies of peripheral precocious puberty.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (12):947-950]

**Key words:** Peripheral precocious puberty; Etiology; Gonadotropin-releasing hormone; Follow-up study; Child

近年来儿童性早熟发病率明显上升,导致性早熟的病因多样,尤其外周性性早熟病因复杂。目前国内关于大样本外周性性早熟研究文献报道较少,为提高对外周性性早熟的认识及早期病因诊断,现

〔收稿日期〕2011-07-22;〔修回日期〕2011-09-14  
〔基金项目〕福建省科技计划项目基金资助(No. 2002Y049)。  
〔作者简介〕杨晓红,女,本科,主治医师。  
〔通信作者〕陈瑞敏,主任医师。

将2003年5月至2011年3月在我院诊断的125例外周性性早熟患儿的临床资料加以总结,旨在为外周性性早熟的诊断及预后判断提供临床参考。

# 1 资料与方法

## 1.1 研究对象

外周性性早熟患儿共125例,其中女110例(88.0%),男15例(12.0%),男女比例1:7.3。异质性早熟18例,同性性早熟107例,平均年龄 $3.7 \pm 1.6$ 岁(1.0~7.9岁)。

## 1.2 方法

详细询问病史,专人测量身高、体重,检查乳房、睾丸、阴毛分期,青春发育程度参照Tanner等制定的青春发育分期的5期标准<sup>[1]</sup>。常规拍摄左手腕骨指骨骨龄片,采用Greulich-Pyle图谱进行骨龄分析。常规行盆腔(女)或睾丸(男)、肝及肾上腺B超检查。测量子宫体纵、横、前后三径,计算宫体体积(以 $1/2 \times \text{纵径} \times \text{横径} \times \text{前后径}$ 计算),测量卵巢纵、横径,计算卵巢容积(以 $1/2 \times \text{纵径} \times \text{横径}^2$ 计算)。125例患儿中,109例(女97例,男12例)进行了简化的促性腺激素释放激素(GnRH)激发试验<sup>[2-3]</sup>(16例患儿因有明确的误服避孕药史,且年龄小,家长拒行GnRH激发试验),方法是静脉注射戈那瑞林 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量 $100 \mu\text{g}$ ),给药后30 min采血,测定黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)、绒毛膜促性腺激素(HCG),男孩加测睾酮。怀疑McCune-Albright综合征者检测敏感促甲状腺素(sTSH)、总甲状腺素(TT4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)及皮质醇水平。内分泌激素均采用免疫化学发光法(MEIA)测定,仪器为西门子公司德普制造。怀疑先天性肾上腺皮质增生症(CAH)者查17-羟孕酮(17-OHP)、睾酮、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)及电解质。并根据病情行头颅MRI、肾上腺增强CT等检查。外周性性早熟诊断标准参照《现代儿科内分泌学》<sup>[3]</sup>。

## 1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

# 2 结果

## 2.1 临床表现

125例患儿中,病程最短者仅2 d,最长者5年。常见症状包括乳房增大(119例次,95.2%),其中

Tanner II期103例,Tanner III期15例,Tanner IV期1例;乳晕色素沉着97例次(77.6%);外阴分泌物增多52例次(41.6%);阴道出血38例次(30.4%);外阴出现阴毛6例次(4.8%);阴茎增粗2例次(1.6%);阴蒂肥大5例次(4.0%);皮肤咖啡斑3例次(2.4%)。

## 2.2 辅助检查

2.2.1 实验室检查 109例患儿进行简化的GnRH激发试验显示,30 min LH为 $0.81 \pm 1.62 \text{ IU/L}$ ,FSH为 $1.65 \pm 4.36 \text{ IU/L}$ 。97例女孩E2检测结果:81例升高( $27 \pm 20 \text{ pg/mL}$ )。确诊为McCune-Albright综合征的11例患儿甲状腺功能检测均正常,其中2例McCune-Albright综合征患儿早晨8点皮质醇分别为777和867 nmol/L(参考值138~690 nmol/L)。5例CAH患儿17-OHP为256~668.5 nmol/L(参考值 $<30 \text{ nmol/L}$ ),睾酮为64~1600 ng/dL(参考值 $<20 \text{ ng/dL}$ )。125例患儿肝功能检查结果均正常。

2.2.2 超声检查 110例女孩中,B超显示子宫增大者93例(84.5%),平均容积为 $3.6 \pm 1.2 \text{ mL}$ ;39例(35.5%)卵巢稍增大,34例卵巢未探及,其余病例卵巢无增大;12例探及附件肿块,内为液性暗区,边界清楚,最大为 $30 \text{ mm} \times 27 \text{ mm}$ ,最小为 $16 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$ ,1例示右附件区囊性包块,考虑囊性畸胎瘤,大小 $22 \text{ mm} \times 31 \text{ mm}$ 。

2.2.3 影像学检查 左手腕部骨龄摄片结果:113例患儿骨龄与实际年龄相仿,12例骨龄超过实际年龄2岁或以上( $2.9 \pm 1.3$ 岁)(2.0~6.0岁),其中包括McCune-Albright综合征9例,CAH3例。肾上腺CT增强扫描显示右肾上腺肿瘤2例。垂体MRI示垂体柄肿瘤1例。

2.2.4 病理检查 1例肾上腺肿瘤病理报告示肾上腺嗜铬细胞瘤。

## 2.3 病因分布

125例患儿中,摄入外源性性激素是最常见的原因(80例,64.0%),其中53例误服避孕药所致(包括2例哺乳期母亲服避孕药引起),27例因环境雌激素所致(口服滋补保健品/外用美容护肤品)。性腺疾病12例(9.6%),是第二位原因。McCune-Albright综合征11例(8.8%),均为女孩。肾上腺疾病7例(5.6%),包括5例CAH和1例男性化肾上腺肿瘤及1例女性化肾上腺肿瘤。另外垂体柄肿瘤1例(0.8%)。另有14例外周性性早熟患儿(11.2%)病因尚不能确定。见表1。本组病例中有18例为异性性早熟,异性性早熟中男性占13例,

其中 7 例为误服避孕药,3 例为环境雌激素所致,另 CAH,1 例为肾上腺肿瘤。  
3 例病因不明;女性异性性早熟 5 例,其中 4 例为

表 1 外周性性早熟患儿病因及预后 (n = 125)

| 病因                  | 例数(%)    | 预 后                                                                  |
|---------------------|----------|----------------------------------------------------------------------|
| 摄入外源性性激素            | 80(64.0) |                                                                      |
| 误服避孕药               | 53(42.4) | 45 例乳房硬结 1~6 个月消退,失访 8 例。                                            |
| 环境雌激素               | 27(21.6) | 停药滋补保健品或停用美容护肤品后 1~6 个月性征完全消退。                                       |
| 性腺疾病                | 12(9.6)  |                                                                      |
| 卵巢囊肿                | 11(8.8)  | 8 例 1~4 个月临床症状消退,但 1 例 2 年 3 个月后又转为中枢性性早熟;1 例行卵巢囊肿剔除术后乳房增大消退;失访 2 例。 |
| 卵巢畸胎瘤               | 1(0.8)   | 术后性征消退,随访 1 年 5 个月无复发。                                               |
| McCune-Albright 综合征 | 11(8.8)  | 11 例临床症状减轻,其中 4 例转为中枢性性早熟。                                           |
| 肾上腺疾病               | 7(5.6)   |                                                                      |
| CAH                 | 5(4.0)   | 5 例临床症状减轻,其中 3 例转为中枢性性早熟,2 例女孩行阴蒂整形术,术后无复发。                          |
| 男性化肾上腺肿瘤            | 1(0.8)   | 术后阴毛消失,阴蒂肥大消退,随访 3 年无复发。                                             |
| 女性化肾上腺肿瘤            | 1(0.8)   | 术后性征消退,随访 6 个月无复发。                                                   |
| 垂体柄肿瘤               | 1(0.8)   | 术后 1 年死亡。                                                            |
| 病因不明                | 14(11.2) | 1 例随访 1 年 3 个月乳房硬结仍存在,失访 13 例。                                       |

2.4 治疗与随访情况

随访病例 102 例,随访时间 3 个月至 7.5 年,失访 23 例。80 例摄入外源性性激素患儿中,随访 72 例,乳房硬结均于 1~6 个月消退,乳晕着色最迟 1 年 2 个月消退,其中口服滋补保健品或外用美容护肤品所致性早熟的 27 例患儿在停药滋补保健品或停用美容护肤品后 1~6 个月性征完全消退,继续随访最长达 5 年,未发现复发。11 例卵巢囊肿患儿中,6 例 1~4 个月囊肿自行消退后乳房增大随之消退,但其中 1 例 2 年 3 个月后又转为中枢性性早熟;2 例乳房增大消退但卵巢囊肿仍存在;1 例行卵巢囊肿切除术后 1 个月乳房增大消退;失访 2 例。1 例卵巢畸胎瘤患儿术后 1 个月性征消退,随访 1 年 5 个月无复发。11 例 McCune-Albright 综合征患儿予他莫西芬或来曲唑治疗后,乳房增大缩小,乳晕着色减轻,出血减少,但 4 例在 7 个月至 3 年转为中枢性性早熟,其中 3 例加予促性腺激素释放激素类似物治疗,骨龄加速减缓,1 例家长要求暂不予促性腺激素释放激素类似物治疗。5 例 CAH(女 4 例,男 1 例)患儿予氢化可的松替代治疗,17-OHP 降至正常,其中 2 例女孩行阴蒂整形术,术后无复发,3 例因就诊时间晚,在 5~7 岁时转为中枢性性早熟,其中 1 例加予促性腺激素释放激素类似物治疗,骨龄加速减缓,2 例因经济原因未予促性腺激素释放激素类似物治疗。1 例女性化右肾上腺皮质瘤患儿术后半月性征消退,随访 6 个月无复发。1 例男性化肾上腺嗜铬细胞瘤患儿术后阴毛消失,阴蒂肥大消退,随访 3 年无复发。1 例垂体柄肿瘤患儿,初诊时查 HCG 1.0 mIU/mL,PRL 21 ng/mL,伽玛刀术后出现尿

崩症,术后 5 个月复查血清 HCG 为 596 mIU/mL,PRL 71 ng/mL,明显升高,血清睾酮由初诊的 459 ng/dL 升至 938 ng/dL,术后 1 年死亡。病因不明的 14 例患儿中 13 例失访,1 例随访 1 年 3 个月乳房硬结仍存在。患儿预后随访情况见表 1。

3 讨论

外周性性早熟是性激素升高非受控于 GnRH 释放所致的性早熟,即非 GnRH 依赖性性早熟。患儿性启动是由于摄入外源性性激素或源于性腺或异位肿瘤的性激素所致,并无性腺轴的真正发动,故无排卵和生精现象<sup>[4-5]</sup>。在临床表现上与中枢性性早熟相似之处为乳房增大、阴茎增粗,但还是有许多不同之处,如与乳房增大不相称的乳晕色素沉着、女孩子子宫增大但卵巢无增大,男孩阴茎增粗但睾丸无增大(性腺肿瘤除外),GnRH 激发试验中 LH、FSH 极度低下等,可作为鉴别。

外周性性早熟临床上可表现为同性性早熟或异性性早熟<sup>[6]</sup>。本组资料中异性性早熟 18 例,其中男性 13 例(10 例为摄入外源性性激素,3 例原因不明),女性 5 例(4 例 CAH,1 例男性化肾上腺肿瘤)。从资料中可以看出男性异性性早熟大部分因外源性性激素所致,女性异性性早熟均由肾上腺病变所致。

外周性性早熟病因多样,其病因诊断尤为重要。本研究中所涉及病因包括摄入外源性性激素、卵巢囊肿、卵巢肿瘤、McCune-Albright 综合征、CAH、肾上腺肿瘤和垂体瘤。占首位原因是摄入外源性性激素,患儿年龄均在 1~5 岁之间,此年龄组外源性性激素摄入是引发外周性性早熟的一个重要因素。患

儿大部分是误服避孕药所致,少数患儿否认误服避孕药,但有明确服用滋补保健品或用美容护肤品,辅助检查未发现性腺及肾上腺、垂体部位病变,随访中患儿停服滋补保健品或停用美容护肤品后1~6个月性征完全消退,继续随访最长达5年,未发现复发。因此应加强对避孕药品及外用护肤品的保管,不滥用滋补品,以避免此类性早熟发生。

卵巢囊肿临床首发症状各异,可表现为乳房增大、阴道出血、阴道分泌物增多、腹痛、腹部包块。本组资料中11例卵巢囊肿患儿均有乳房增大,5例伴有阴道分泌物及阴道出血。孤立性卵巢囊肿具有自律性产生内源性雌激素的能力,导致外周性性早熟,大多数孤立性卵巢囊肿在1~4个月可自行消退,少数需外科治疗。本组大部分卵巢囊肿病例行内科观察治疗,6例囊肿1~4个月消退,乳房增大随之消退;1例有外科手术指征,行囊肿剔除术,术后1周乳房增大消退,未再出现阴道出血,预后良好;1例2年3个月后将转为中枢性性早熟,骨龄明显超前,故应注意定期随访。

McCune-Albright 综合征也是外周性性早熟的较常见原因,它由 GPCR 的 Gs- $\alpha$  亚基基因的激活性突变所致<sup>[7]</sup>,多见于女孩,可伴有皮肤咖啡斑及骨纤维囊样增生。Lumbroso 等<sup>[8]</sup>报道 McCune-Albright 综合征患者具有典型三联征者约占 24%,大部分患儿为二联征或仅有一种表现。本病可以呈单一激素异常,也可以呈两种或两种以上激素异常<sup>[4]</sup>。本组 11 例 McCune-Albright 患儿中,3 例表现为外周性性早熟及皮肤咖啡斑,为二联征,8 例仅表现为外周性性早熟。其中 1 例发现卵巢囊肿,2 例有两种激素异常,除外周性性早熟外,还有皮质醇增多的表现。随访过程均有反复阴道出血,骨龄超前明显,予他莫西芬或来曲唑治疗后,乳房增大缩小,乳晕着色减轻,子宫缩小,出血减少。此外有 4 例在发病 7 个月至 3 年出现中枢性性早熟征象:简化的 GnRH 激发试验显示 30 min LH 及 FSH 明显升高,说明长期的高性激素状态可以诱发中枢性性早熟,因此对 McCune-Albright 综合征患儿应定期随访<sup>[4,9]</sup>。

本组患儿中 5 例 CAH,4 例为女孩,表现为异性性早熟,1 例为男孩表现为同性性早熟。2 例女孩在 1 岁就诊时骨龄正常,予氢化可的松替代治疗,随访 3 年骨龄与生理年龄相仿。3 例在 3~6 岁就诊时骨龄明显超前伴生长加速,予氢化可的松替代治疗,临床症状减轻,17-OHP 降至正常,在 5~7 岁时转为中枢性性早熟,其中 1 例加予促性腺激素释放激素类似物治疗,骨龄加速减缓。故及早发现,早治疗,可以防止骨龄过快增长,避免成年身高受损。

肿瘤也是性早熟不可忽视的病因之一。与外周

性性早熟密切相关的肿瘤以性腺肿瘤、肾上腺肿瘤多见,垂体肿瘤少见。本组 4 例外周性性早熟由肿瘤引起,包括肾上腺肿瘤 2 例、卵巢畸胎瘤 1 例、垂体柄肿瘤 1 例,均行手术治疗,肾上腺肿瘤及卵巢畸胎瘤术后性征消退,1 例垂体柄肿瘤术后 5 个月复查 HCG 明显升高,考虑为生殖细胞肿瘤<sup>[10]</sup>。颅内生殖细胞肿瘤最常见部位是松果体区和鞍区,监测 HCG 可以作为早期诊断及判断疗效预后的指标,联合测定血清和脑脊液 HCG 水平,有助于肿瘤定位的判断(颅内或颅外)<sup>[11]</sup>。本组 4 例肿瘤患儿均以性早熟为首发主要表现,而无明显肿瘤相关的症状体征,因此对外周性性早熟患儿进行性腺超声检查及肾上腺、鞍区影像学检查,可早期发现肿瘤,早期治疗。

本组资料 14 例患儿病因不明,其中 13 例失访,1 例随访 1 年 3 个月乳房硬结仍存在。由于婴幼儿年龄小,误服药物后往往不能与家长说明,病史询问中不易问及;另外孤立性卵巢囊肿有时可自行消退,故推测病因不明的外周性性早熟很可能与外源性性激素摄入或孤立性卵巢囊肿有关。

总之,外周性性早熟的病因复杂,临床表现多样,应提高对外周性性早熟的认识,早期明确诊断,针对不同病因及时干预治疗。

[参 考 文 献]

[1] 曾畿生,王德芬. 现代儿科内分泌学—基础与临床[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社,2001:130-133.

[2] 陈瑞敏,郑道新,林祥泉,陈文茹. 简化 GnRH 激发试验对中枢性性早熟的诊断价值[J]. 福建医科大学学报,2005,39(4): 393-395.

[3] Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(12): 4536-4540.

[4] 陈瑞敏,林祥泉,陈文茹. 假性性早熟 38 例临床分析[J]. 实用儿科临床杂志,2005,20(6):512-514.

[5] 郑荣秀,刘戈力. 女童性早熟的临床诊断程序[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(8): 557-560.

[6] Papathanasiou A. Hadjiathanasiou C precocious puberty[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2006, 3(1):182-187.

[7] 杜敏联. 青春期内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006: 188-191.

[8] Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating gsa mutations; analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome – a European Collaborative Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(5):2107-2113.

[9] 陈瑞敏,林祥泉,陈文茹. McCune-Albright syndrome 五例报道[J]. 中国优生与遗传杂志,2005,13(10):99-100.

[10] 田成林,蒲传强,黄旭升,吴卫平,于生元,郎森阳,等. 人绒毛膜促性腺激素在脑实质生殖细胞肿瘤诊治中的意义[J]. 中华神经医学杂志,2006,5(3):262-265.

[11] 李燕虹,苏喆,马华梅,陈红珊,古玉芬,杜敏联. 伴性早熟的儿童生殖细胞瘤临床特点及血清和脑脊液  $\beta$ -HCG 测定对肿瘤定位诊断的价值[J]. 聚焦生长障碍,2008,4(2): 8-11.

(本文编辑:邓芳明)