

## 疑难病例析评

### 第516例 绝经后高雄激素血症—卵巢增大—癌抗原125升高

季文<sup>1</sup> 王曦<sup>1</sup> 茅江峰<sup>1</sup> 毛歆歆<sup>2</sup> 于冰青<sup>1</sup> 聂敏<sup>1</sup> 伍学焱<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科,北京100730;<sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科,北京100730

通信作者:伍学焱,Email:wsheyan@vip.sina.com

**【摘要】** 患者为绝经女性,表现为“胡须生长、阴蒂增大、颈部增粗”,查血睾酮、癌抗原125(CA125)明显升高。影像学未见肾上腺及卵巢占位。使用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)亮丙瑞林后,睾酮水平下降到正常范围,监测卵巢大小无明显改变,考虑为卵巢卵泡膜细胞增生症(OH),后经手术病理确诊。甲状腺肿物切除术后,CA125降至正常,术后病理:甲状腺黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤。本例报道旨在提高对OH的认识,GnRHa应用有助于该病诊断,可作为治疗的另一选择。

**【关键词】** 雄激素增多症; 促性腺激素释放激素; 癌抗原125

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0905102,2016YFA0101003);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-002,2017-I2M-3-007);国家自然科学基金(81771576,81971375)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200331-01033

#### 病历摘要

患者女,56岁,因“唇上胡须10年余,发现睾酮升高3个月”于2019年5月28日就诊于北京协和医院内分泌科。患者13岁月经初潮,周期2~3个月,月经量正常,经期3~5 d。使用药物情况下(诊断、药物具体不详)生育1子,后月经周期延长至6个月。40岁时外院诊断“子宫肌瘤”,46岁时无明显诱因唇上长出胡须。51岁绝经。否认病程中腹痛、异常阴道流血,否认抗癫痫药物、达那唑服用史。既往史:高血压病史10年,口服苯磺酸氨氯地平、缬沙坦,血压控制可。甲状腺功能减退、慢性淋巴细胞性甲状腺炎病史9年,目前口服左甲状腺素钠片(优甲乐)75 μg/次,1次/d,监测甲状腺功能正常。4年前因左肾盂癌行左肾、输尿管切除术,术后恢复可,术后病理诊断为透明细胞腺癌。患者父母非近亲婚配,无类似疾病家族史。

查体:身高155 cm,体质指数25.4 kg/m<sup>2</sup>,血压110/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),声音不低沉,胡须明显,痤疮(-),颈部、腋下未见明显黑棘皮,发际线不低。甲状腺Ⅲ度、质韧,无触痛。双乳B5期,乳晕、脐周无长毛。阴蒂2.5 cm,阴毛P5,呈女性分布,稀疏。全身皮肤未见紫纹,无满月脸多血质;无

手足增大、齿缝增宽;无颜面多痣、颈蹼,无前额发际线后移,肘外翻(-);腹股沟区未触及包块。辅助检查:血常规、肝功能、乳酸脱氢酶、绒毛膜促性腺激素β亚单位、甲胎蛋白、癌胚抗原、催乳素、17α-羟孕酮(17α-OHP)水平正常,癌抗原125(CA125)59.1 kU/L(参考值:0~35 kU/L)。促肾上腺皮质激素(ACTH)<sub>8:00</sub>为2.95 pmol/L,皮质醇<sub>8:00</sub>为281.5 nmol/L,硫酸脱氢表雄酮2.76 μmol/L(参考值:0.21~4.89 μmol/L),血钾4.5 mmol/L;血肌酐104 μmol/L(参考值:45~84 μmol/L),白蛋白45 g/L(参考值:35~52 g/L),血钙2.45 mmol/L,血磷1.14 mmol/L,空腹血糖6.5 mmol/L(参考值:3.9~6.1 mmol/L),尿总蛋白和肌酐比值270 mg/g(参考值:<200 mg/g);高密度脂蛋白0.70 mmol/L(参考值:0.93~1.81 mmol/L),低密度脂蛋白2.71 mmol/L(参考值:<2.6 mmol/L),三酰甘油3.33 mmol/L(参考值:0.45~1.70 mmol/L),胆固醇4.13 mmol/L(参考值:2.85~5.70 mmol/L),尿酸437 μmol/L(参考值:150~357 μmol/L);性激素水平见表1。子宫双附件影像学检查见图1,2。肾上腺增强CT:未见肾上腺增粗和占位病变。结合临床表现,考虑诊断为卵巢卵泡膜细胞增生症(ovarian hyperthecosis, OH)。

表 1 患者亮丙瑞林治疗前后性激素和 CA125 变化

时间	FSH (U/L)	LH (U/L)	睾酮 (nmol/L)	雌二醇 (pmol/L)	CA125 (kU/L)
治疗前	43.87	19.67	2.39	146.8	111.7
治疗后 4 周	3.64	1.21	0.56	124.8	145.9
治疗后 6 周	5.40	0.26	0.59	55.1	186.2

注: FSH 为卵泡刺激素; LH 为黄体生成素; CA125 为癌抗原 125; 参考值范围: FSH < 40 U/L, LH 10.87~58.64 U/L, 睾酮 0.34~1.21 nmol/L, 雌二醇 < 146.8 pmol/L, CA125 0~35 kU/L

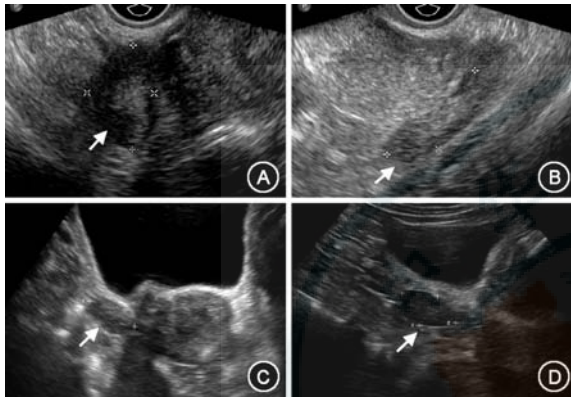


图 1 患者皮下注射亮丙瑞林前后卵巢超声检查结果 A: 用药前右侧卵巢 3.0 cm×1.8 cm(↑); B: 用药前左侧卵巢 3.4 cm×1.2 cm(↑); C: 用药后 4 周右侧卵巢 3.0 cm×1.7 cm(↑); D: 用药后 4 周左侧卵巢 3.4 cm×1.8 cm(↑)

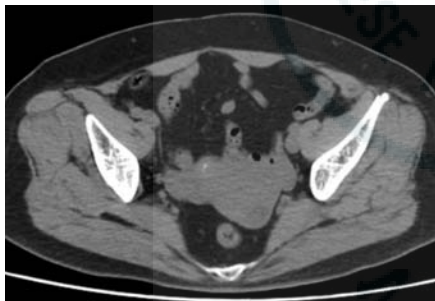


图 2 患者盆腔 CT 平扫 卵巢未见异常, 子宫体部局限外突, 散在钙化

患者已绝经, 存在卵巢恶性肿瘤风险, 建议行双侧卵巢切除术。患者暂不愿接受手术, 经签署知情同意后, 尝试采用促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物亮丙瑞林缓释微球 3.75 mg 皮下注射 1 次, 于注射后第 4 周, 第 6 周复查性激素水平 (表 1)。治疗后复查超声: 卵巢大小大致同前 (图 1)。患者在药物治疗后第 7 周 (2020 年 12 月 20 日) 行全子宫+双附件切除术, 标本肉眼可见子宫大小 8 cm×5 cm×3 cm, 内膜厚 0.1 cm, 肌壁间见灰粉结节数枚, 直径 2~3 cm, 实性、质韧、编织状。左侧卵巢大小 4.0 cm×2.5 cm×1.0 cm, 右侧卵巢大小 3.0 cm×1.5 cm×1.5 cm, 双侧卵巢表、切面未见特殊。

术后病理: 子宫平滑肌瘤, 子宫腺瘤样瘤, 萎缩期子宫内膜, 双侧卵巢间质增生 (图 3)。腹腔冲洗液未见瘤细胞。术后 1 个月随访, 复查睾酮 < 0.347 nmol/L, CA125 为 256 kU/L。术后 3 个月 (2020 年 3 月 25 日) 患者因甲状腺肿大压迫气道, 于外院行全甲状腺切除术, 术后病理: 甲状腺黏膜相关淋巴组织 (MALT) 边缘区 B 细胞淋巴瘤。术后在我院行全身正电子发射计算机断层扫描 (PET/CT): 右上颈深部数个代谢稍高淋巴结, 余部位未见明确代谢异常增高灶。术后 20 d 复查 CA125 降至正常, 为 20 kU/L。患者最终诊断为 OH、甲状腺 MALT 淋巴瘤。

#### 诊治难点:

- 卵巢卵泡膜细胞增生症罕见, 临床医师对其认识不足。
- 已有的病史及检查结果, 无法判断卵巢的病变良恶性, 从而影响治疗策略。

#### 启示:

- 当影像学无法判断绝经后高雄激素血症来源时, 使用 GnRH 类似物可以判定卵巢来源, 是否完全抑制睾酮有助于判断卵巢病灶良恶性。
- 虽然腹腔镜下卵巢切除有助于诊断, 但对于暂不打算手术或不能耐受手术的患者, GnRH 类似物可有效降低睾酮水平, 为治疗提供另一选择。

#### 分析与讨论

患者同时存在长期月经稀发, 慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 需警惕 Turner 综合征嵌合型以及多腺体自身免疫综合征。但患者卵巢无缩小, 多次查血钙磷、肾上腺功能未见异常, 无明确的多腺体自身免疫综合征诊断依据。进一步染色体分析可明确是否存在染色体轻微异常。

女性睾酮主要来自卵巢和肾上腺。患者肾上腺来源的激素 (皮质醇、硫酸脱氢表雄酮、17 $\alpha$ -OHP) 均正常, ACTH、血钾正常, 可除外先天性肾上腺皮质增生。肾上腺 CT 未见到占位性病变, 可除外肾上腺肿瘤产生过多雄激素。同时, 患者促性腺激素水平增高, 且以卵泡刺激素 (FSH) 升高为主, 可推测患者已处于更年期。睾酮水平高, 同时雌二醇水平处于绝经期妇女的高限值, 提示促性腺激素依赖性高雄激素血症可能 (高水平的雌二醇水平源自高水平睾酮在外周组织的芳香化), 对



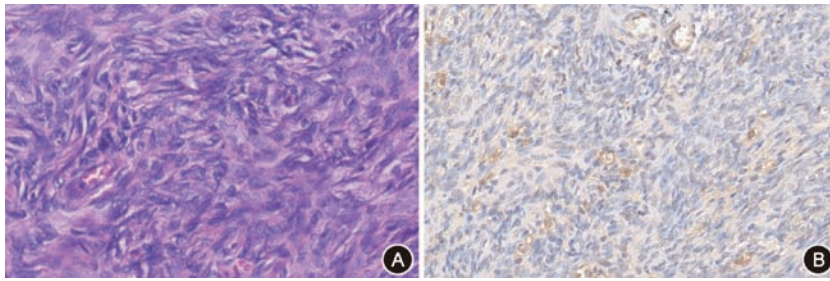


图3 卵巢卵泡膜细胞增生症病理图片 A:增生的间质细胞呈梭形,胞质丰富,未见黄素化细胞巢(HE ×40);B:棕黄色区域示卵泡刺激素受体(FSHR)阳性(免疫组化 ×200)

GnRH类似物治疗反应良好,进一步说明了增高的睾酮为促性腺激素依赖性,且来自于卵巢。

卵巢病变产生过多雄激素,病因分为非肿瘤性和肿瘤性。非肿瘤性病变,主要有多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)和OH。OH指卵巢间质细胞增殖,分化为“黄素化间质细胞”,在卵巢间质中出现“黄素化卵泡膜细胞巢”。这些黄素化间质细胞,产生大量睾酮,引起阴蒂增大、体毛增多等男性化改变。此疾病主要见于绝经后女性,病理以卵巢间质非肿瘤性增殖及间质细胞黄素化为特征<sup>[1]</sup>。“二细胞假说”可较好解释OH的发病机制。在育龄期,睾酮通过颗粒细胞介导的芳香化酶作用而转变成雌二醇。绝经后这个过程被打断,在促性腺激素的驱动下,卵泡膜细胞持续分泌睾酮,不能转化为雌二醇,导致睾酮水平异常升高<sup>[2]</sup>。

产生睾酮的卵巢肿瘤性病变,主要类型有卵巢支持-间质细胞瘤,其次为脂质细胞瘤,少见的有颗粒细胞瘤、泡膜细胞瘤、卵巢内膜腺癌<sup>[3]</sup>。这些肿瘤还可能分泌其他生物活性物质,导致红细胞增多症和血栓形成。文献报道,肿瘤直径可小至3~10 mm,隐匿于卵巢中。手术切除双侧卵巢的病理有助于确诊,而超声、CT、磁共振成像(MRI)难以检测到这些肿瘤<sup>[4-5]</sup>。

肿瘤或OH的鉴别诊断,需注意以下几点:(1)男性化病程的长短,不能作为鉴别诊断的证据,因为这些肿瘤多为良性,男性化病程可长达126个月<sup>[6-7]</sup>。(2)肿瘤患者的男性化表现更为严重:声音低沉和肌肉增多比例显著高于OH患者<sup>[6]</sup>。(3)肿瘤患者有更高睾酮水平:睾酮 $\geq 3.16$  ng/ml (11.0 nmol/L)诊断肿瘤的灵敏度和特异度分别为77%和91%<sup>[6]</sup>。(4)肿瘤患者的FSH水平更低。有报道提示,FSH $\leq 35$  U/L对诊断肿瘤的灵敏度和特异度分别为90%和92%<sup>[6]</sup>。另一报道显示,FSH $\leq 22.3$  U/L对诊断肿瘤的灵敏度和特异度分别为77%

和86%<sup>[7]</sup>。(5)单侧卵巢体积增大,提示肿瘤可能性大<sup>[6,8-9]</sup>。而双侧卵巢体积增大则提示OH。本例患者男性化症状不严重(无前额发际线后移、无面部痤疮增多),睾酮低于3.16 ng/ml (11.0 nmol/L),FSH高于35 U/L,双侧卵巢对称性增大,都指向OH诊断。术后病理诊断也证实了我们的临床诊断。

患者睾酮产生呈黄体生成素(LH)依赖性,因此利用GnRH类似物缓释剂可降低LH水平,是一个很好的内分泌治疗选择。但药物治疗还存在其他问题:(1)何时停药?因为一旦停药,LH水平升高,睾酮水平会再次升高。(2)LH依赖性睾酮水平升高,并非OH所特有。良性的卵巢门细胞瘤和良性的卵巢间质细胞瘤均可通过药物治疗抑制睾酮水平至正常<sup>[10]</sup>。而在恶性的卵巢颗粒细胞瘤中应用GnRH类似物缓释剂则不能抑制性激素水平至正常<sup>[11]</sup>。因此,长效GnRH类似物治疗是否能完全抑制睾酮有助于鉴别分泌雄激素的卵巢病灶良恶性。

综上所述,我们推荐,如果患者符合以下4条,临床可诊断OH:(1)绝经期女性存在雄激素升高的临床表现,如声音变粗,胡须长出;(2)睾酮增高,但低于3.16 ng/ml (11.0 nmol/L),FSH高于35 U/L;(3)GnRH类似物可抑制睾酮至正常;(4)双侧卵巢对称增大,无多囊改变。绝经后的卵巢来源的高雄激素血症患者,需要注意恶性肿瘤和OH的鉴别。更高睾酮水平,更低FSH水平,单侧卵巢体积增大,GnRH激动剂无法抑制睾酮水平至正常提示恶性,反之则倾向于OH诊断。对于LH依赖性睾酮水平升高,GnRH激动剂为疾病提供了新的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Bühler-Christen A, Tischler V, Diener PA, et al. New onset alopecia and hirsutism in a postmenopausal women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(5): 324-327. DOI: 10.1080/09513590902730788.
- [2] Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of hyperinsulinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(5): 1685-1689. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5698.
- [3] Bernasconi D, Del Monte P, Marinaro E, et al. Severe postmenopausal hyperandrogenism due to an ovarian lipoid

- cell tumor: a case report[J]. *Minerva Endocrinol*, 2004, 29(1): 25-29.
- [4] Loh KC, Lo JC, Zaloudek CJ, et al. Occult virilizing ovarian tumours in postmenopausal women: problems in evaluation with reference to a case[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27(5):712-716.
- [5] Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(4):277-286. DOI: 10.5152/dir.2015.34414.
- [6] Yance V, Marcondes J, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1):93-102. DOI: 10.1530/EJE-17-0111.
- [7] Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(5): 779-788. DOI: 10.1530/EJE-11-0542.
- [8] Cserepes E, Szücs N, Patkós P, et al. Ovarian steroid cell tumor and a contralateral ovarian thecoma in a postmenopausal woman with severe hyperandrogenism[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2002, 16(3):213-216.
- [9] Levens ED, Whitcomb BW, Csokmay JM, et al. Selective venous sampling for androgen-producing ovarian pathology[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(4):606-614. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03389.x.
- [10] Bahaeldein E, Brassill MJ. Utilisation of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogue to differentiate ovarian from adrenal hyperandrogenism in postmenopausal women[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 18-0084. DOI: 10.1530/EDM-18-0084.
- [11] Ameryckx L, Fatemi HM, De Sutter P, et al. GnRH antagonist in the adjuvant treatment of a recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(3):764-766. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.007.

(收稿日期:2020-03-31)

(本文编辑:郭瑞)

## ·文献速览·

## 不同温度带的热浪特征、人群死亡率和影响变化:中国 130 个县市的时间序列研究

Sun Z, Chen C, Yan M, et al. Heat wave characteristics, mortality and effect modification by temperature zones: a time-series study in 130 counties of China[J]. *Int J Epidemiol*, 2020, In press. DOI: 10.1093/ije/dyaa104.

由于热浪造成的巨大疾病负担,以及由于气候变化造成热浪频率和强度的增加,了解热浪对健康的影响显得尤为重要。近期,中国疾病预防控制中心(CDC)的研究者探讨了由于热浪特性而导致的死亡风险,其中包括季节,热浪的持续日期、强度和持续时间以及温度区域的变化效应。

该研究将“热浪”定义为:(1)持续 2 d 及以上;(2)温度超过当地 5 月 1 日至 9 月 30 日气温的第 99 百分位数。研究者分析了 2013 至 2015 年我国 130 个地区暖季死亡人数、气象数据。研究通过控制夏季的潜在混杂因素,估算了与非热浪天相比,每个热浪期间非意外死亡和心血管疾病的总死亡率。使用随机效应模型组合了各个热浪效应的估计值,以计算温度区域和国家水平的总体效应。

研究期间发生 530 681 例非意外死亡,其中 237 443 例

因心血管疾病死亡。结果显示,在温暖季节,平均每天非意外死亡总数为 9 例。每天非意外死亡总数中约有一半是与心血管有关的死亡(每天约 4 例)。研究区域的平均和最高温度分别为 23.1 °C 和 28.3 °C,研究期间的平均相对湿度为 68.9%。与非热浪时期相比,热浪使总非意外死亡风险增加了 15.7%(95%CI: 12.5%~18.9%),与心血管有关的死亡风险增加了 22.0%(95%CI: 16.9%~27.4%)。该研究还发现,在中温带、暖温带和亚热带,与热浪相关的死亡风险没有明显差异。

研究者称热浪对死亡率的影响是明显的,我国应开发国家热浪预警系统,并根据热浪的特征进行预防和保护。

(彭亚光编译 首都医科大学附属北京儿童医院  
临床流行病学与循证医学中心)