

其他内分泌疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001880

卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤致 促性腺激素未被抑制的女性高雄激素血症 1 例

苏娜¹, 赵乃蕊¹, 王光亚¹, 杨馨鑫¹, 王霖霞¹, 黄平², 刘春荣³, 常涛⁴, 李乃适⁵

(1. 沧州市中心医院内分泌糖尿病二科; 2. 沧州市中心医院妇一科; 3. 沧州市中心医院病理科; 4. 沧州市中心医院超声一科; 5. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室)

A case of hyperandrogenism in women with unsuppressed gonadotropin caused by ovarian Sertoli-Leydig cell tumor

Su Na¹, Zhao Nairui¹, Wang Guangya¹, Yang Xinxin¹, Wang Linxia¹, Huang Ping²,
Liu Chunrong³, Chang Tao⁴, Li Naishi⁵

(1. Second Endocrinology Department of Changzhou Central Hospital; 2. The First Gynecology Department of Changzhou Central Hospital; 3. Department of Pathology, Cangzhou Central Hospital; 4. The First Ultrasound Department of Chuzhou Central Hospital; 5. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission)

【中图分类号】R588.6

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-10-11

1 病例报告

患者为 18 岁女性, 因“闭经半年, 声音变粗 3 个月”入院。患者 13 岁月经初潮, 此后月经周期 28~30 d, 经期 4~5 d; 约半年前患者无明显诱因出现闭经, 此后额间出现少许痤疮, 体重无明显改变, 无毛发增多, 无触发溢乳, 无乏力、纳差、恶心呕吐、消瘦、头痛、视野缺损等临床表现。3 个月前患者开始出现声调增粗, 声音低沉。2 个月前于我院妇科门诊就诊, 查 LH 14.62 mIU/mL, FSH 3.18 mIU/mL, E₂ 42.38 pg/mL, T 2.49 ng/mL (正常参考范围 0~0.481), PRL 14.28 ng/mL, 查肿瘤标记物 CEA、CA125、CA15-3、CA19-9 均未见异常; 盆腔 B 超示右侧附件区混合回声包块, 大小为 53 mm × 48 mm。于当地中医诊所就诊, 口服中药治疗 2 周症状无改善。近 2 周来自觉声音增粗较前加重, 阴毛较前浓密, 再次于妇科门诊就诊, 查 LH 14.2 mIU/mL, FSH 2.05 mIU/mL, E₂ 51.81 pg/mL, T

4.01 ng/mL, PRL 10.27 ng/mL; 盆腔 B 超提示右侧附件区混合回声包块, 大小为 58 mm × 46 mm × 40 mm, 边界欠清, 大部分呈实性。以“高雄激素血症”收入内分泌科病房。查体: T 36.3 °C, P 105 次/min, R 25 次/min, 血压 110/81 mmHg, 身高 161 cm, 体质量 56 kg, 体质指数 21.60 kg/m²。发际无明显后移, 面部少许痤疮, 上唇可见少量毳毛, 下唇及颌下未见毳毛生长。未见明显喉结。乳房 B5 期, 前胸、乳晕、口周、上肢可见细小毳毛, 下肢体毛色黑, 较浓密。阴毛 P5 期。既往体健。入院后查糖化血红蛋白 5.4%; 口服葡萄糖耐量联合胰岛素释放试验 (75g 葡萄糖) 示糖耐量正常, 胰岛素分泌高峰未后移 (表 1)。8:00、16:00、24:00 血浆皮质醇浓度分别为 7.51、4.42、1.97 μg/dl, 小剂量地塞米松抑制后皮质醇可被抑制到 0.575 μg/dl; ACTH 11.35 pg/mL, 24 h 尿 UFC 63.44 μg (26.00~127.55), 双氢睾酮 123.04 pg/mL (23.50~116.00); 行中剂量地塞米松抑制试验不被抑制 (服药前, 17-OHP 5.13 ng/mL, T 4.70 ng/mL; 服药后 17-OHP 4.55 ng/mL, T 4.74 ng/mL); 鞍区 MRI: 垂体饱满, 考虑青春期垂体, 未见明确异常强化。盆腔+肾上腺 CT 平扫示右附件区占位, 而双侧肾上腺未见异常。复查肿瘤标志物检查未见异常。诊断考虑高雄激素血症, 定位诊断考虑分泌雄激素的卵巢肿瘤可能性大。于 2018 年

作者介绍: 苏娜, Email: sn03173321@126.com

研究方向: 糖尿病周围神经病变、肾上腺垂体疾病、肥胖症。

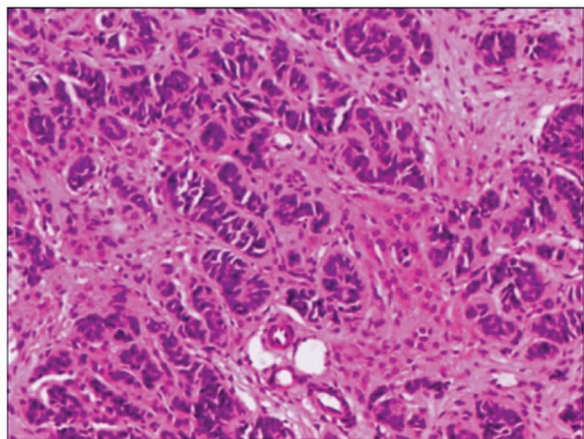
优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181030.1442.006.html>

(2018-11-01)

8月在全麻腹腔镜下行右侧附件切除术,术中见右侧卵巢增大直径约 5 cm × 5 cm,子宫、左侧附件及右侧输卵管未见异常。术中冰冻病理示性索间质肿瘤。术后病理(图 1):(右侧)性索间质肿瘤,结合免疫组化及常规形态符合塞托利-莱迪希细胞瘤(Sertoli-Leydig 细胞瘤,中低分化,以低分化为为主,输卵管未见病变)。免疫组化示 inhibin(+),Cal(+),CD99(+),WT-1(-),CD56(+),Vim(+),Syn(灶状+),CK(+),Ki-67(+热点区约 60%)。进一步于北京协和医院病理科会诊:卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤,中-低分化。术后第 5 天复查血清睾酮 0.233 ng/mL。最终诊断:卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤(右侧,低分化)。此后用博来霉素、依托泊苷和顺铂方案联合化疗,目前一般情况良好。

表 1 口服葡萄糖耐量联合胰岛素释放试验

	空腹	1 h	2 h	3 h
血糖 (mmol/L)	5.80	10.90	6.40	4.50
胰岛素 (pmol/L)	74.23	1 682.00	359.40	96.53



病理切片下可见瘤细胞呈条索状及腺样排列,细胞胞浆少,圆形和多边形。肿瘤周边纤维间质中可见 Leydig 细胞成片状分布

图 1 术后病理图片 (HE, 10 ×)

2 讨论

本例患者有声调增粗、体毛变浓密等雄激素增多的临床表现,血清睾酮水平超过女性正常上限 2 倍,考虑高雄激素血症的定性诊断成立;定位方面,尽管性腺轴激素谱并未给出明确提示,但影像学检查提示右附件占位,因此仍然高度怀疑卵巢雄激素分泌性肿瘤可能性大;最终手术后血清睾酮水平明显下降,手术病理明确为分泌雄激素的卵巢肿瘤。

女性高雄激素血症的病因复杂,主要有卵巢来

源与肾上腺来源两大类原因^[1]。卵巢源性主要包括多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)、卵泡膜细胞增生症及分泌雄激素的卵巢肿瘤。肾上腺源性包括先天性肾上腺皮质增生症,肾上腺皮质瘤所致库欣综合征,分泌雄激素的肾上腺肿瘤。其他少见原因尚有使用雄激素或具有雄激素作用的药物等。本例患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能正常,影像学检查未发现双肾上腺形态异常的表现,加上中剂量地塞米松抑制试验不被抑制以及既往的月经史,肾上腺来源的病因包括先天性肾上腺皮质增生及肾上腺肿瘤可以基本排除。卵巢来源的病因,最常见的为多囊卵巢综合征,但血清总睾酮水平往往正常或轻度升高,通常不超过正常范围上限的 2 倍^[2],而患者血睾酮显著升高,加上自初潮始月经一直规律的病史,不支持 PCOS 的诊断;并且 PCOS 诊断前提是必须排除雄激素分泌性肿瘤等器质性疾病。而分泌雄激素的肿瘤也是高雄激素的重要原因,卵巢和肾上腺来源雄激素分泌肿瘤往往表现为血清雄激素水平快速增长、显著升高^[3-4];本例患者盆腔超声与 CT 均提示右附件囊实性肿物,为定位诊断提供了重要的依据。

临床 5% 卵巢肿瘤有内分泌功能,其中绝大多数患者表现为雌激素分泌增多,极少数表现为雄激素增多而引起女性男性化^[5]。北京协和医院妇产科自 1986 年 1 月至 2006 年 10 月共收治导致女性男性化的卵巢肿瘤患者 25 例,占同期卵巢肿瘤的 0.38%^[6]。出现高雄激素血症的卵巢肿瘤中最常见的是性索间质肿瘤向男性分化形成的支持-间质细胞肿瘤(Sertoli-Leydig cell tumors),其他还有脂质细胞瘤、颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤及罕见的卵巢内腺瘤。卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤在卵巢肿瘤中发生率不足 1%^[7],虽然从儿童到绝经后女性均可发病,但主要好发于 20~40 岁, Bhat 等^[8]报道的中位数年龄是 30 岁,北京协和医院报道的中位数年龄是 27 岁^[6]。分泌雄激素卵巢肿瘤的特征是分泌大量的睾酮,睾酮浓度超过 2.0 ng/mL,成年女性可出现月经紊乱或闭经、多毛、痤疮、雄激素性脱发、声音低沉等男性化表现^[9]。肿瘤大小不一,90% 以上为单侧性,多数小于 4 cm^[10],一般需要借助盆腔 CT 或经阴道超声检查^[11],必要时可行腹腔镜探查或卵巢活检^[8]。卵

巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤治疗主要依靠手术切除,该类肿瘤常为单侧性,扩大手术范围并不改善患者预后,因此年轻患者应尽可能保留其生育能力。对有风险因素的患者如本例,术后需要辅助化疗和长期随访^[12]。

本例患者的临床特点是主要临床表现并不十分典型,仅以闭经和声调增粗为主诉就诊;且不同于多数雄激素分泌性卵巢性索间质肿瘤,本例患者的血清 FSH、LH 并未被抑制到很低的水平。结合病理诊断,推测该肿瘤因其低分化而导致激素分泌功能并非很强,仍属于间断分泌的模式,导致垂体 FSH 和 LH 未被完全抑制,仍能间断释放。而这一点可能也同时解释了本例患者雄激素分泌增多的表现不够典型的原因。

综上所述,本例患者以不典型的临床表现起病,经影像学提示可能病因在右卵巢占位,经手术探查切除后血清睾酮水平降至正常,病理提示为低分化卵巢 Sertoli-Leydig 细胞瘤。本例的诊治说明对于卵巢有明确占位的女性高雄激素血症患者需要积极考虑手术探查,以免错过最佳治疗时机。

参 考 文 献

- [1] Dennedy MC, Smith D, O'Shea D, et al. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *European journal of endocrinology*[J]. 2010, 162(2):213-220.
- [2] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1):2-6.
- [3] Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(5):800-805.
- [4] Moreno S, Montoya G, Armstrong J, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases[J]. *Surgery*, 2004, 136(6):1192-1198.
- [5] Girsh T, Lamb MP, Rollason TP, et al. An endometrioid tumour of the ovary presenting with hyperandrogenism, secondary polycythaemia and hypertension. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*[J]. 2001, 108(3):330-2.
- [6] 龙燕, 田秦杰, 边旭明等. 分泌雄激素卵巢肿瘤 25 例临床分析[J]. *生殖医学杂志*, 2008, 17(1):11-14.
- [7] Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumors and their mimics[J]. *Pathology*, 2018, 50(1):5-15.
- [8] Bhat RA, Lim YK, Chia YN, Yam KL. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: analysis of a single institution database. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2013, 39(1):305-310.
- [9] Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, et al. Androgen excess: Investigations and management[J]. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2016, 37:98-118.
- [10] Nardo LG, Ray DW, Laing I, et al. Ovarian Leydig cell tumor in a peri-menopausal woman with severe hyperandrogenism and virilization[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21(4):238-241.
- [11] Varras M. Benefits and limitations of ultrasonographic evaluation of uterine adnexal lesions in early detection of ovarian cancer[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2004, 31(2):85-98.
- [12] Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors[J]. *Gynecologic oncology*, 2012, 127(2):384-389.

(责任编辑:唐秋姗)