

性腺专题

· 综述 ·

青春期发育延迟的鉴别诊断进展

蔡芸莹 苏恒

云南省第一人民医院内分泌科, 昆明理工大学附属医院, 昆明 650032

通信作者: 苏恒, Email: su_hen@ hotmail. com

【摘要】 体质性青春期发育延迟 (constitutional delay of growth and puberty, CDGP) 与先天性低促性腺激素性性腺功能减退 (congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH) 是两类导致青春期发育延迟的常见病因。两者在临床表现上具有较高的相似性, 均表现为缺乏正常青春期启动、血液循环中促性腺激素及性激素水平低下。尽管 CDGP 为一过性、自限性的青春期发育延迟, 而 CHH 是持久性的性腺功能减退, 但两者在成年期前较难准确鉴别。近年来的研究显示, 微小青春期对于早期诊断 CHH 是一个非常重要的时间窗口。此外, 抑制素 B 水平以及 Kisspeptin 兴奋试验可能在两者的鉴别诊断上具有较大的应用价值。

【关键词】 先天性低促性腺激素性性腺功能减退; 体质性青春期发育延迟; 抑制素 B; 动态试验

基金项目: 云南省卫生和计划生育委员会医学人才培养项目 (L-201624); 云南省万人计划“名医”专项 (YNWR-MY-2019-020)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220825-08039

Update of differential diagnosis for delayed puberty Cai Yunying, Su Heng. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Corresponding author: Su Heng, Email: su_hen@ hotmail. com

【Abstract】 Constitutional delay of growth and puberty (CDGP) and congenital hypogonadotropic Hypogonadism (CHH) are two common causes of delayed puberty. There is a high similarity between them in clinical manifestations: lack of normal puberty initiation, low levels of gonadotropin, and sex hormone. Although CDGP is a transient, self-limited form of delayed puberty while CHH is permanent, it isn't easy to accurately distinguish the two before adulthood. Recent studies have shown that mini-puberty is a critical time window for the early diagnosis of CHH. In addition, the inhibin B level and Kisspeptin stimulation test may have great application value in the differential diagnosis of the two.

【Keywords】 Congenital hypogonadotropic hypogonadism; Constitutional delay of growth and puberty; Inhibin B; Dynamic test

Fund program: Foundation for High-level Talents of Yunnan (L-201624); The Ten Thousand Talents Plan-the Doctor Special Program of Yunnan (YNWR-MY-2019-020)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220825-08039

青春期是人类出生后发育变化最显著的时期。这一阶段的特征性改变为获得第二性征及生育能力, 达到成年身高以及出现与年龄相适应的社会、心理变化。青春期发育延迟指的是青春期发生或发展的时间超过普通人群均数的 2.0~2.5 个标准差^[1]。体质性青春期发育延迟 (constitutional delay of growth and puberty, CDGP) 和先天性低促性腺激素性性腺功能减退 (congenital hypogonadotropic hy-

pogonadism, CHH) 是青春期发育延迟的常见原因^[1]。CDGP 和 CHH 在临床表现及激素水平上具有较高的相似性, 为两者的临床鉴别带来了较大挑战。由于 CDGP 和 CHH 的预后及干预措施不同, 因此, 寻找敏感性和特异性均较高且能够早期鉴别两者的生物标志物对于正确诊断疾病, 缓解家长及患儿精神压力, 改善其社交能力具有十分重要的意义。本文就正常青春期进程、青春期发育延迟的病

因、CHH 的临床表现,特别是 CDGP 与 CHH 的鉴别诊断进展进行综述。

1 正常青春期进程及青春期发育延迟

生理情况下女性 8~13 岁,男性 9~14 岁进入青春期;女性青春期启动的标志是乳核萌出,男性睾丸容积>4 ml 或睾丸长径>2.5 cm 提示青春期启动^[1]。下丘脑-垂体-性腺轴的激活对青春期启动至关重要。目前尚未完全阐明调控青春期启动的机制,但已有研究发现营养、遗传及环境因素的相互作用共同参与调节青春期启动,其中 50%~80% 青春期启动变异是由遗传因素决定的^[1]。

2 青春期发育延迟的可能病因

CDGP、高促性腺激素性性腺功能减退及低促性腺激素性性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism, HH)等多种原因均可导致青春期延迟。其中,CDGP 是导致青春期延迟最常见的原因,国外数据显示,CDGP 总体发病率为 2.0%~2.5%,男性发病率高于女性^[2]。CDGP 的确切机制尚未完全阐明,目前推测可能与遗传及环境因素影响下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)脉冲发生器的再激活延迟有关。50%~75% 的 CDGP 患者具有阳性家族史(2 个或以上的家族成员受累),常表现为常染色显性遗传不完全外显模式。有研究发现,CDGP 患者存在与 GnRH 神经元迁移及代谢有关的基因变异,目前已报道 *IGSF10*, *H6ST1*, *EAP1*, *LGR4* 及 *FTO* 与 CDGP 有关^[3-4]。迄今为止,CDGP 还是一个排他性诊断,需要排除高促性腺激素性性腺功能减退及 HH 才能诊断。HH 包括器质性 HH(结构和功能异常)和功能性 HH(慢性疾病、厌食症)在内的影响下丘脑、垂体功能的一类疾病,其中最常见的 HH 是 CHH,CHH 总体发病率为(1~10)/100 000,男女比例为 5:1^[5]。GnRH 功能异常或脉冲释放异常是 CHH 可能的发生机制,单基因或多基因突变均可导致 CHH;目前已报道 X 连锁隐性、常染色显性或隐性遗传等多种家族遗传模式,其中,2/3 的 CHH 以 Kallmann、CHARGE、Prader-willi 综合征组分的形式出现^[6]。由于 CDGP 及 CHH 具有相似的临床和激素特征,两者的准确鉴别常需观察到 18 岁以后。高促性腺激素性性腺功能减退可以通过性激素及促性腺激素水平将其与 CDGP 及 CHH 在内的其他形式的青春期发育延迟鉴别。

3 青春期前 CHH 的临床表现

3.1 微小青春期 微小青春期对于早期诊断 CHH

是一个非常重要的时间窗口。对于女婴尚无提示 GnRH 缺乏的可靠临床表现。而新生儿期隐睾、小阴茎则可提示男婴出生前后促性腺激素缺乏。Varimo 等^[7]发现隐睾男孩 CHH 的风险增加 17.2 倍。一些大型回顾性研究同样发现,CHH 患者隐睾发生率为 30%~50%,远高于正常人群隐睾发生率(1%~3%)^[1],提示胎儿期及微小青春期 GnRH 刺激睾酮分泌对睾丸下降有重要作用。CHH 患者小阴茎发生率为 20%~50%,而正常人群小阴茎发生率仅为 0.015%^[1]。因此认为,男童小阴茎(出生时阴茎<2.5 SD)伴或不伴隐睾,应在出生后 1~4 个月(微小青春期),结合基础促性腺激素排除 CHH。微小青春期卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)以及睾酮低于正常参考值范围或测不出应考虑存在 CHH 可能。

3.2 青少年期 除缺乏青春期启动外,既往隐睾病史伴或不伴小阴茎常提示 CHH。此外,嗅觉缺失、减退,磁共振成像(MRI)提示嗅球发育不良;感音神经性听力丧失,唇裂、腭裂及其他中线结构异常,牙齿发育异常,肾脏及指骨异常以及色素缺失,也应考虑 CHH^[1,8]。有研究发现,高达 50% 的 CHH 患者存在嗅觉异常(Kallmann 综合征),此外也有 5%~15% CHH 患者存在听力丧失^[1]。

4 激素检测在 CHH 及 CDGP 鉴别诊断中的研究进展

CHH 常具有较低的循环性激素及促性腺激素水平,然而单凭这一特征无法在儿童青少年期准确区分 CHH 和 CDGP。

4.1 夜间黄体生成素脉冲 有研究发现,74% 青春前期儿童可以监测到 GnRH 兴奋后的夜间 LH 及 FSH 脉冲,而 Kallmann 综合征患者无此反应,因此认为夜间 LH 脉冲缺乏可作为 CHH 诊断的重要依据^[2]。然而监测夜间 LH/FSH 脉冲需要在 12 h 观察期内,每隔 10~20 min 进行采血,因此难以在临床开展。

4.2 GnRH 兴奋试验 GnRH 兴奋试验是评价垂体促性腺激素细胞储备功能以及下丘脑-垂体-性腺轴兴奋状态的一种常用试验方法。常用于中枢性性早熟、CHH、CDGP 等多种性发育疾病的诊断。虽然在临床中已应用近 30 年,其诊断指标的选择及诊断切割值仍不十分明确,诊断价值亦存在一定争议。早期研究认为, GnRH 兴奋后的 LH 水平对 CHH 诊断的敏感性达到 100%,特异性 96%^[2]。然

而最新研究发现,高达 47% 的 CHH 患者戈那瑞林兴奋后的 LH 峰值水平与 CDGP 存在重叠。CHH 患者 GnRH 兴奋后的 LH 峰值水平变异较大,且与睾丸容积相关^[9]。由于 GnRH 的半衰期不到 10 min,而 GnRH 激动剂与 GnRH 受体亲和力更高,体内半衰期更长,理论上可以更有效地刺激 CDGP 患者的促性腺激素细胞,在鉴别 CHH 和 CDGP 方面具有更大潜力。北京协和医院的报道显示,以 LH 峰值 <4 U/L 为 CHH 的标准,单次曲普瑞林兴奋试验可对 90.2% 的 CHH 和 CDGP 患者做出有效鉴别诊断^[10]。由于长期缺乏 GnRH,垂体对 GnRH 存在反应钝性,GnRH 延长兴奋试验对于判断垂体反应性有一定的指导意义,但其在 CDGP 中的诊断价值尚未明确。总之,GnRH 及其类似物兴奋试验对于 CHH 与 CDGP 的鉴别诊断有一定的价值,但临床不宜单纯依赖 GnRH 试验来鉴别 CHH 与 CDGP。

4.3 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)兴奋试验 有研究者在 14 岁以上青春期发育延迟男童中观察到,HCG 兴奋后睾酮在 9.4~26.0 nmol/L 的男童 1 年内进入青春期,HCG 兴奋后睾酮位于 0.7~3.2 nmol/L 的男童 1 年内均未启动青春期^[11]。而另一项研究在基线睾酮小于 1.7 nmol/L 的患者中观察到 HCG 兴奋后睾酮增幅 >9 nmol/L,对于 CDGP 的阳性预测值 100%,阴性预测值 72%;而 HCG 兴奋后睾酮增幅 <3 nmol/L,对于 CHH 的阳性预测值 100%,阴性预测值 82%^[12],作者认为对于基线睾酮小于 1.7 nmol/L 的患者,HCG 兴奋试验对于 CHH 的诊断价值高于 GnRH 兴奋试验;但该研究中高达 71% 的 CHH 患者 HCG 兴奋后的睾酮峰值水平与 CDGP 存在重叠,HCG 兴奋试验对于 CHH 与 CDGP 的鉴别诊断价值存在一定争议。此外,在缺乏 FSH 促睾丸支持细胞(Sertoli 细胞)和生殖细胞增殖作用下使用 HCG 促进有限的 Sertoli 细胞和生殖细胞分化,其长期获益存在争议。

4.4 抑制素 B(inhibin B, INHB) INHB 属于转化生长因子- β 超家族,其主要生理作用是负反馈调节卵泡刺激素的合成和分泌。青春期前 INHB 完全由 Sertoli 细胞分泌,而成年男性 INHB 合成的某些阶段(如二聚化)发生在减数分裂期的精母细胞中^[13]。目前认为 INHB 是男性青春期启动及 Sertoli 细胞成熟的标志。如北京儿童医院在接受 GnRH 泵治疗的特发性低促性腺性腺功能减退患者中观察到 INHB ≥ 54.5 pg/ml 提示青春期启动,INHB ≥ 79.6 pg/ml 提示 Sertoli 细胞发育成熟^[14]。

最新的荟萃分析显示,对于 CHH 及 CDGP 的鉴别诊断,基础 INHB 具有良好的诊断价值,特别是在睾丸容积 ≤ 3 ml 的患者中,INHB 的敏感性达到 92%,特异性 98%。但也有不同研究指出,目前预测青春期启动的基础 INHB 的切点值范围较广(56~113 pg/ml),且基础 INHB 水平与睾丸容积及 GnRH 兴奋后 LH 峰值相关,高达 50% CHH 患者的基础 INHB 水平与 CDGP 患者存在重叠,因此临床上不宜单纯依赖基础 INHB 水平来鉴别 CHH 与 CDGP^[9,15]。

生理情况下男女两性的 INHB 均受到 FSH 调控,而 INHB 的主要生理功能之一是负反馈抑制 FSH。最新研究发现,以 FSH 刺激后 INHB 116.1 pg/ml(男性),116.5 pg/ml(女性)作为切点值对青春期启动有 100% 的敏感性和特异性。作者在验证队列中发现,FSH 刺激后 INHB 在预测青春期启动方面具有 100% 的阳性预测值、阴性预测值和诊断准确性^[16]。男孩曲普瑞林刺激后 24 h INHB 113.5 pg/ml,女孩 72.6 pg/ml,预测青春期启动的敏感性和特异性均为 100%。在“验证队列”中,基础 INHB 和曲普瑞林刺激后的 INHB 对青春期启动的预测准确率分别为 81.3% 和 93.8%,预测价值远高于曲普瑞林兴奋后的 LH 水平(68.8%)^[17]。

4.5 Kisspeptin 兴奋试验 Kisspeptin 是下丘脑分泌的一种神经肽,能够刺激下丘脑分泌 GnRH。既往曾在恒河猴中观察到围青春期 GnRH 神经元对 Kisspeptin 的反应性增加^[18]。2020 年 Chan 等^[19]在青春期发育延迟的儿童中观察到,Kisspeptin 静注 4 h 后 LH 增幅 ≥ 0.8 mU/ml 的 8 例儿童,在此后 4 年的随访中,均出现自发性青春期发育;而 LH 增幅 ≤ 0.4 mU/ml 的患儿,随访至 18 岁均无自发性青春期发育。但该研究中,需要过夜每 10 min 采血进行 LH 检测,试验烦琐难以在临床推广。由于 Kisspeptin 给药后 30 min 或 30 min 左右 LH 达到峰值,后续可在未来研究中验证简化 Kisspeptin 兴奋试验对 CHH 和 CDGP 的诊断效能。

5 基因检测在 CHH 及 CDGP 诊断中的研究进展

迄今为止已发现近 60 种基因与 CHH 有关,如 *ANOS1*, *FGF8*, *FGFR1*, *CHD7*, *SOX10*, *IL17RD*, *SOX10* 基因,这些基因主要与 GnRH 神经元的发育、迁徙及分泌功能有关^[2]。尽管如此,目前仅在 50% 的 CHH 患者中发现了基因异常。2015 年的一项研究发现,在有 CHH 先证者的 CDGP 家族中观察

到,CDGP 患者中有 53% 存在潜在 CHH 基因变异。在没有 CHH 家族史的 CDGP 受试者中,也有 14% 的患者检测到潜在 CHH 致病变异,*IL17RD* 和 *TAC3* 基因是可能的潜在致病变异^[20]。最新的中国研究也发现,CDGP 和 CHH 患者中均可检测到经典的 CHH 致病基因——*PROKR2* 和 *KISS1R* 基因变异^[21]。这些研究表明 CHH 基因的变异可能与自限性青春期发育延迟的发病有关,在某些情况下,自限性 CDGP 与 CHH 具有共同的病理生理机制。

综上所述,CDGP 和 CHH 是导致青春期发育延迟的两种最常见原因,由于两者具有高度相似的临床和生化特征,在青春期启动时期对两者进行准确的鉴别诊断存在较大困难。微小青春期对于早期诊断 CHH 是一个非常重要的时间窗口,男童小阴茎伴或不伴隐睾者应在小青春期结合基础促性腺激素水平排除 CHH。GnRH 及其激动剂兴奋试验对于 CDGP 与 CHH 的鉴别诊断有一定价值,但临床上不宜单纯依赖 GnRH 试验进行鉴别。近年来的研究显示,基础和曲普瑞林刺激后的 INHB 水平以及 Kisspeptin 兴奋试验可能在 CDGP 和 CHH 的鉴别上具有较大的潜在应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 669-710. DOI: 10.1210/er.2018-00116.
- [2] Bollino A, Cangiano B, Goggi G, et al. Pubertal delay: the challenge of a timely differential diagnosis between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty [J]. *Minerva Pediatr*, 2020, 72(4): 278-287. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05860-0.
- [3] Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM, et al. Clinical and genetic characterization of a constitutional delay of growth and puberty cohort [J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(11-12): 959-966. DOI: 10.1159/000504783.
- [4] Vezzoli V, Hrvát F, Goggi G, et al. Genetic architecture of self-limited delayed puberty and congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13: 1069741. DOI: 10.3389/fendo.2022.1069741.
- [5] 中华医学会男科学分会生殖内分泌学组. 男性青春期发育延迟诊治专家共识 [J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(8): 753-758. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2021.08.015.
- [6] Good DJ. New gene targets in the study of hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 520: 111077. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111077.
- [7] Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(1): 147-153. DOI: 10.1093/humrep/dew294.
- [8] Persani L, Bonomi M, Cools M, et al. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay [J]. *Endocrine*, 2021, 71(3): 681-688. DOI: 10.1007/s12020-021-02626-z.
- [9] Mosbah H, Bouvattier C, Maione L, et al. GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(10): 2312-2322. DOI: 10.1093/humrep/deaa185.
- [10] 茅江峰, 伍学焱, 卢双玉, 等. 单次或重复曲普瑞林兴奋试验对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症和体质性青春发育延迟鉴别诊断的作用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(5): 566-570. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.05.017.
- [11] Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, et al. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(5): 603-607. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01520.x.
- [12] Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, et al. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(1): 23-29. DOI: 10.1530/eje.0.1490023.
- [13] Demyashkin GA. Inhibin B in seminiferous tubules of human testes in normal spermatogenesis and in idiopathic infertility [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(1): 20-28. DOI: 10.1080/19396368.2018.1478470.
- [14] Ren X, Tian Y, Feng G, et al. Hormonal changes throughout puberty in boys: an observational study on the treatment outcome of congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135(3): 362-364. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001639.
- [15] Gao Y, Du Q, Liu L, et al. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2021, 72(3): 633-643. DOI: 10.1007/s12020-020-02582-0.
- [16] Chaudhary S, Walia R, Bhansali A, et al. FSH-stimulated inhibin B (FSH-iB): a novel marker for the accurate prediction of pubertal outcome in delayed puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): e3495-e3505. DOI: 10.1210/clinem/dgab357.
- [17] Chaudhary S, Walia R, Bhansali A, et al. Unravelling a novel, promising and convenient tool for differential diagnosis of delayed puberty: GnRH-stimulated inhibin B (GnRH-iB) [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(12): 2265-2273. DOI: 10.1007/s40618-022-01858-8.
- [18] Chan YM, Lippincott MF, Kusa TO, et al. Divergent responses to kisspeptin in children with delayed puberty [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e99109. DOI: 10.1172/jci.insight.99109.
- [19] Chan YM, Lippincott MF, Sales Barroso P, et al. Using kisspeptin to predict pubertal outcomes for youth with pubertal delay [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(8): e2717-e2725. DOI: 10.1210/clinem/dgaa162.
- [20] Zhu J, Chao RE, Guo MH, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): E646-E654. DOI: 10.1210/jc.2015-1080.
- [21] Wang Y, Qin M, Fan L, et al. Correlation analysis of genotypes and phenotypes in Chinese male pediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 846801. DOI: 10.3389/fendo.2022.846801.

(收稿日期: 2022-08-25)