

## · 儿童罕见病 ·

## 女性芳香化酶缺乏症 1 例报告及文献综述



全文二维码

汪添益 宋宏程 张潍平 杨洋

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科, 北京 100045

汪添益现在苏州大学附属儿童医院泌尿外科, 苏州 215000

通信作者: 宋宏程, Email: songhch1975@126.com

**【摘要】** 芳香化酶缺乏症 (aromatase deficiency, AD) 是由位于染色体 15q21.1 上 *CYP19A1* 基因失功能突变导致的一种先天性雌激素合成障碍综合征。作为 46,XX 性发育异常的罕见病因之一, 芳香化酶缺乏症临床表现多样, 易误诊, *CYP19A1* 基因检测可确诊。早期诊断与雌激素替代治疗可减轻或改善患儿临床症状。本文介绍首都医科大学附属北京儿童医院 2019 年 1 月收治的 1 例 AD 患儿临床诊治及结局情况。

**【关键词】** 性发育障碍; 细胞色素 P450 家族 19; 基因, 隐性; 外科手术; 儿童

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202006063-017

#### A case of female aromatase deficiency and literature review

Wang Tianyi, Song Hongcheng, Zhang Weiping and Yang Yang

Department of Urology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Children's Medical Center, Beijing 100045, China

Wang Tianyi is now in Department of Urology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: Song Hongcheng, Email: songhch1975@126.com

**【Abstract】** Aromatase deficiency (AD) is a congenital estrogen synthesis disorder syndrome caused by *CYP19A1* gene infunction mutation on chromosome 15q21.1. As one of the rare causes of 46,XX sexual dysplasia, aromatase deficiency has various clinical manifestations and is easy to be misdiagnosed. *CYP19A1* gene test can confirm the diagnosis. Early diagnosis and estrogen replacement therapy can alleviate or improve the clinical symptoms of children. This paper presents the clinical data of a child with aromatase deficiency admitted to Beijing Children's Hospital of Capital Medical University in January 2019.

**【Key words】** Disorders of Sex Development; Cytochrome P450 Family 19; Genes, Recessive; Surgical Procedures, Operative; Child

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202006063-017

芳香化酶缺乏症 (aromatase deficiency, AD) 是由位于染色体 15q21.1 上 *CYP19A1* 基因失功能突变导致的一种先天性雌激素合成障碍综合征<sup>[1]</sup>。1991 年 Shozu 等<sup>[2]</sup>首次报道 AD, 截至目前全球共报道 AD 约 40 例, 暂无中文文献报道。由于 AD 表型多样, 容易误诊, 为提高临床医师对 AD 的认识, 本研究回顾性分析首都医科大学附属北京儿童医院收治的 1 例 AD 患儿临床资料, 并结合文献复习, 探讨 AD 的临床特征及诊治方法。

患儿女, 9 岁, 因发现外生殖器异常 9 年就诊。患儿出生后即发现外生殖器异常, 当地医院考虑为阴蒂肥大, 未予进一步诊治, 按女孩抚养, 阴蒂肥大无明显进展。为明确诊断于 2019 年 1 月来本院就诊。患儿出生史无异常。母亲自孕

3 个月起出现声音低沉、痤疮等男性化表现, 产后至今声音低沉无好转。父亲身高 175 cm, 母亲身高 160 cm。否认近亲婚配史及家族中相关病史。查体: 身高 129 cm (生长曲线第 25 百分位), 体重 23.3 kg, 乳房 Tanner I 期, 阴毛 Tanner I 期。外生殖器呈男童外观, 尿道开口于会阴部, 阴蒂 3.2 cm × 1.3 cm, Prader 分级 I 级, 外生殖器男性化评分 (external masculinization score, EMS) 4 分 (图 1)。

实验室检查: 促黄体生成素 1.31 IU/L, 促卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 23.5 IU/L, 血清睾酮 < 20.0 ng/dL, 雌二醇 (estradiol, E2) < 5 pg/mL, 促肾上腺皮质激素 (8AM) 23.1 pg/mL, 血清皮质醇 (8AM) 12.7 μg/dL, 17-羟孕酮 0.894 ng/mL, 脱氢表雄酮 1.96 μg/L; 雄烯二酮



图 1 1 例女性芳香化酶缺乏症患儿外生殖器照片  
Fig.1 Clinical phenotype of a female AD child with ambiguous genitalia

0.34  $\mu\text{g/L}$ , 游离睾酮 28.71  $\text{pg/mL}$ , 双氢睾酮 63.6  $\text{pg/mL}$ 。染色体核型测定为 46,XX, 全外显子检测显示 *CYP19A1* 基因存在一处纯合突变, 编码区外显子 5 第 343 号核苷酸由胞嘧啶突变为胸腺嘧啶 (c. 343 C > T), 导致氨基酸改变 p. R115X, 致病基因来源于患儿父母。盆腔 B 超检查提示双侧附件区条形低回声模糊显示, 左侧 1.0  $\text{cm} \times 0.6 \text{ cm}$ , 右侧 1.1  $\text{cm} \times 0.5 \text{ cm}$ , 似卵巢, 未见卵泡。左侧腕关节正位 X 线片提示骨龄相当于 7 岁左右, 骨密度值 0.564  $\text{g/cm}^2$  (Z 评分 -2.5), 临床诊断为 46,XX DSD、芳香化酶缺乏症。予口服戊酸雌二醇每日 0.5 mg 治疗, 3 个月后复查雌二醇、血卵泡刺激素水平均在正常范围内。于 2020 年 1 月至本院行阴蒂成形术, 术后继续原剂量口服戊酸雌二醇, 定期复查性激素、血生化、骨龄及骨密度等检查。

检索 PubMed 与 Cochrane Library 数据库, 检索词为“aromatase”、“aromatase deficiency”和“*CYP19A1*”, 检索截止日期为 2020 年 4 月。由于男性 AD 患儿早期无明显症状, 多于成年后就诊, 故本文不展开讨论。剔除男性 AD 病例及信息不全病例<sup>[2-24]</sup>。

总计 22 篇文献报道女性 AD 患儿共 30 例。30 例患儿确诊时年龄平均 8.62 岁, 均于出生后发现外生殖器异常。共存在 35 个致病突变 (29 种不同突变), 其中位于外显子 3 的致病突变 2 个 (2/35, 5.71%), 位于外显子 4 的致病突变 2 个 (2/35, 5.71%), 位于外显子 5 的致病突变 13 个 (13/35, 37.14%), 位于外显子 6 的致病突变 3 个 (3/35, 8.57%), 位于外显子 8 的致病突变 1 个 (1/35, 2.86%), 位于外显子 9 的致病突变 7 个 (7/35, 20.00%), 位于外显子 10 的致病突变 3 个 (3/35, 8.57%); 位于非外显子区域的致病突变 4 个 (4/35, 11.43%)。

30 例患儿中存在孕期母体男性化 (包括声音低沉、痤疮、胡须以及阴蒂肥大等) 20 例 (20/30, 66.67%), 患儿母亲孕期无任何男性化表现 10 例 (10/30, 33.33%)。除 14 例信息不详外, 16 例存在骨龄延迟, 平均延迟 2.35 年。在卵巢表型上, 除 4 例病史不详外, 9 例 (9/26, 34.62%) 存在双侧多发卵巢囊肿, 8 例 (8/26, 30.77%) 存在双侧卵巢发育不良, 9 例 (9/26, 34.62%) 卵巢发育正常。22 例检测血清 FSH, 其中 21 例不同程度升高, 仅 1 例在正常范围内; 23 例检测血清 E2, 其中 22 例降低, 1 例正常。9 例予雌二醇替代治疗, 其中

8 例治疗剂量为每日 20  $\mu\text{g}$  至 1.25  $\text{mg}$ , 2 例未报道具体剂量, 1 例未予雌二醇替代治疗。

**讨论** 芳香化酶缺乏症是由于 *CYP19A1* 基因失功能突变、芳香化酶合成障碍导致的一种常染色体隐性遗传病。芳香化酶是细胞色素 P450 酶的一种, 在多种组织的细胞内质网膜上表达, 如睾丸的 Leydig 细胞和 Sertoli 细胞、卵巢的颗粒细胞和黄体细胞、胎盘的合体滋养层、乳房、肝脏、神经元、脑 (包括下丘脑)、血管平滑肌细胞、软骨细胞和成骨细胞等。芳香化酶具有特定的分子结构, 可与雄激素特异性结合, 将雄烯二酮、睾酮、16 $\alpha$ -羟雄烯二酮分别转化为雌酮、雌二醇和雌三醇<sup>[3]</sup>。人类芳香化酶是位于染色体 15q21.1 上的单个基因 *CYP19A1* (OMIM 109710, GeneID 1588) 的产物, 该蛋白质编码序列由 9 个外显子组成, 全长约 35 kb, 共编码 503 个氨基酸。自 1991 年 Shozu 等<sup>[2]</sup>首次报道芳香化酶缺乏症至今, 已报道的 *CYP19A1* 基因编码区致突变超过 35 种, 包括点突变、缺失、插入和数个剪接位点突变<sup>[2-24]</sup>。本研究总结 30 例女性患儿 35 处基因突变, 共 24 处 (24/35, 68.57%) 发生于芳香化酶功能的重要区域, 包括外显子 5 (13/35, 37.14%) 编码酶催化活性必需的氨基酸, 外显子 9 (7/35, 20.00%) 编码底物结合位点, 外显子 10 (3/35, 8.57%) 编码关键的血红素结合结构域。本例患儿为 *CYP19A1* 基因外显子 5 存在纯合子突变 (c. 343 C > T, p. R115X), 与既往报道相符。

妊娠期间, 胎儿肾上腺和母体肾上腺产生大量硫酸脱氢表雄酮, 最终在胎盘由芳香化酶转化为雌激素 (主要是雌三醇)。AD 患儿由于胎儿芳香化酶缺乏, 雌激素合成受阻, 硫酸脱氢表雄酮最终转化为睾酮, 使母体与胎儿暴露于大量雄激素, 进而导致母体和胎儿男性化, 以及 AD 患儿在不同发育时期表现出的生殖、骨骼及代谢等系统的一系列临床表现<sup>[24-26]</sup>。

本病特征之一是孕有 AD 胎儿的母亲在孕 3 个月后发现母体男性化表现, 包括声音低沉、痤疮、多毛症、胡须以及阴蒂肥大等<sup>[24-26]</sup>。母体男性化表现多数在分娩后逐渐消退, 但声音低沉可能长期存在<sup>[1]</sup>。有学者认为胎盘芳香化酶活性超过正常水平 1% 即可避免母体发生严重的男性化, 但本研究 30 例女性 AD 患儿中, 仅有 10 例患儿母亲妊娠期间未出现母体男性化<sup>[27]</sup>。本例患儿母亲自孕 3 个月开始出现声音低沉、痤疮等男性化表现, 产后至今声音低沉仍无好转。此外有文献报道 1 例 AD 患儿母亲在妊娠期间出现卵巢囊肿, 考虑诊断为分泌雄激素的卵巢肿瘤, 术后病理结果为良性卵巢囊肿, 提示孕妇男性化应考虑胎儿是否患有芳香化酶缺乏症, 妊娠干预应慎重<sup>[3]</sup>。

性别、年龄、酶活性水平等因素可影响芳香化酶缺乏症患儿的临床特征。由于 AD 患儿胎儿时期在子宫内暴露于大量雄激素环境, 从而导致女性患儿出生后外生殖器存在不同程度男性化<sup>[25-26]</sup>。既往学者认为女性 AD 患儿在婴儿期和儿童期由于雌激素合成障碍导致长期血 FSH 升高, 进而导致部分患儿多囊卵巢<sup>[13-14]</sup>。复习既往文献, 共 26 例报道卵

巢发育情况,其中双侧多发卵巢囊肿 9 例,双侧卵巢发育不良 8 例,9 例卵巢发育正常,说明女性 AD 患儿没有一致卵巢表型。关于女性 AD 患儿卵巢表型多样的原因,目前尚无文献报道其明确机制。本例患儿染色体核型为 46,XX,生后即存在外生殖器男童外观,与既往部分病例类似,初次就诊时 B 超发现双侧卵巢发育不良<sup>[11,15,19-21]</sup>。此外,芳香化酶缺乏可导致青春期女性 AD 患儿性腺功能亢进、青春期延迟、原发性闭经、骨骺延迟闭合、骨量减少、骨密度降低和骨质疏松等<sup>[22-26]</sup>。由于芳香化酶缺乏,雄激素及其前体在体内蓄积,导致女性 AD 患儿青春期男性化加重、第二性征不出现,本例患儿青春期已启动,但睾酮、双氢睾酮指标均正常,考虑可能与青春期刚启动有关<sup>[14]</sup>。本例初诊时年龄 9 岁,左手腕关节正位片提示骨龄相当于 7 岁左右,骨密度值检查 Z 评分 -2.5,证实骨密度降低。

芳香化酶缺乏症作为 46,XX 性发育异常(disorder of sex development, DSD)罕见病因之一,需与先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)相鉴别<sup>[28]</sup>。对于 46,XX DSD 患儿,若血孕酮、睾酮、雄烯二酮、17-羟孕酮增高,皮质醇降低,伴或不伴促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)增高,则提示 CAH 可能<sup>[25]</sup>;若雌二醇明显降低或检测不到,血睾酮降低或正常, LH 正常或升高, FSH 明显升高,则应怀疑 AD 的可能,可追问是否存在患儿母亲孕期男性化病史,再行 *CYP19A1* 基因分析以明确诊断。Dursun 等<sup>[22]</sup>报道 1 例孕 23 周早产女性 AD 患儿,因生后 30 d 查血 17-羟孕酮显著升高,皮质醇水平低而误诊为 CAH,并予氢化可的松治疗至 1 岁,提示极早早产儿相关激素正常参考区间数据缺乏,46,XX DSD 的病因诊断应更加慎重。

目前关于口服雌激素预防女性 AD 患儿相关临床症状尚无定论,治疗经验主要源自 9.6 ~ 14.0 岁青春期发育不能启动的女性患儿<sup>[3]</sup>。综合近年来文献,多数学者认为确诊 AD 的女性患儿在儿童早期予低剂量雌激素治疗(50 ~ 100  $\mu\text{g}/\text{d}$ )保证正常线性生长及骨龄成熟;而青春期前及青春期儿童予较高剂量雌激素(1.4 ~ 2  $\text{mg}/\text{d}$ )治疗可使卵巢囊肿消退,有效抑制垂体-卵巢轴促性腺激素的分泌、乳房发育,诱导生长加速和骨骺闭合,并在青春期诱导月经初潮并维持月经周期<sup>[1,3,25]</sup>。由于 AD 患儿产前环境高水平雄激素干扰与男性性别认定无关,但与男性化相关行为密切相关,因此对于 AD 患儿建议按女孩抚养,择期行手术治疗。既往有关 AD 的研究多为病例报道,部分提及手术方式,但未对 AD 患儿的手术方式进行总结。Prader 分级 I 级、II 级的 AD 患儿主要表现为阴蒂肥大,阴道和尿道各自开口,可行阴蒂成形术;Prader III 级以上者存在尿生殖窦畸形,应根据尿生殖窦共同管长度决定手术方式。尿道和阴道共同管长度 < 2.5 cm 者可一期行阴蒂成形术 + 尿生殖窦部分游离术(partial urogenital mobilization, PUM);尿道和阴道共同管长度  $\geq$  2.5 cm 者建议一期行阴蒂成形术,青春期后行二期尿生殖窦游离术或肠代阴道完成阴道成形术,亦可根据情况行一期阴蒂成形术 + 尿生殖窦整体游离术。本例患儿 Prader 分级 I

级,行一期阴蒂成形术,术后半年对患儿随访完成儿童性角色 CSRI 量表,结果提示患儿女性倾向大。目前文献报道仅有 2 例女性 AD 患儿因生后外生殖器严重男性化被作为男性抚养长大,并表现出男性的性别特征和取向,于青春期后行乳房切除术 + 输卵管卵巢切除术 + 子宫切除术 + 外生殖器成形术 + 双侧睾丸假体植入术<sup>[11,23]</sup>。

综上,芳香化酶缺乏症作为 46,XX DSD 罕见病因之一,可导致 AD 患儿母亲孕期男性化、女性患儿生后外生殖器模糊或男性化、青春期延迟、原发性闭经、卵巢囊肿/卵巢发育不良、骨骺闭合延迟、骨密度降低以及一系列代谢异常等问题。临床应提高对芳香化酶缺乏症的认识,在排除 46,XX DSD 常见病因后应考虑到该病的可能,必要时行 *CYP19A1* 基因分析,力争早期诊断并给予早期雌激素替代治疗,以减轻或改善本病的临床症状。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 汪添益、宋宏程、张维平负责研究的设计、实施和起草文章;汪添益、杨洋进行文献检索、病例数据收集及分析;汪添益、宋宏程负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

## 参 考 文 献

- [1] 于宝生. 芳香化酶缺乏症研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(20): 1533-1539. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 004.  
Yu BS. Research advances of aromatase deficiency[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(20): 1533-1539. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 004.
- [2] Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(3): 560-566. DOI: 10. 1210/jcem-72-3-560.
- [3] Zhu WJ, Cheng T, Zhu H, et al. Aromatase deficiency: a novel compound heterozygous mutation identified in a Chinese girl with severe phenotype and obvious maternal virilization[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 433: 66-74. DOI: 10. 1016/j. mce. 2016. 05. 025.
- [4] Harada N, Ogawa H, Shozu M, et al. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency[J]. Am J Hum Genet, 1992, 51(3): 666-672.
- [5] Ito Y, Fisher CR, Conte FA, et al. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(24): 11673-11677. DOI: 10. 1073/pnas. 90. 24. 11673.
- [6] Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(6): 1287-1292. DOI: 10. 1210/jcem. 78. 6. 8200927.
- [7] Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(6): 1739-1745. DOI: 10. 1210/jcem. 82. 6. 3994.
- [8] Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation



- and the physiological role of estrogens [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 ( 12 ) : 3689 - 3698. DOI: 10. 1210/jcem. 80. 12. 8530621.
- [ 9 ] Ludwig M, Beck A, Wickert L, et al. Female pseudohermaphroditism associated with a novel homozygous G-to-A ( V370-to-M ) substitution in the P-450 aromatase gene [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1998, 11 ( 5 ) : 657 - 664. DOI: 10. 1515/jpem. 1998. 11. 5. 657.
- [ 10 ] Belgorosky A, Pepe C, Marino R, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 ( 11 ) : 5127 - 5131. DOI: 10. 1210/jc. 2003-030433.
- [ 11 ] Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase ( CYP19 ) insufficiency in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 ( 3 ) : 982 - 990. DOI: 10. 1210/jc. 2006 - 1181.
- [ 12 ] Pepe CM, Saraco NI, Baquedano MS, et al. The cytochrome P450 aromatase lacking exon 5 is associated with a phenotype of non-classic aromatase deficiency and is also present in normal human steroidogenic tissues [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2007, 67 ( 5 ) : 698 - 705. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2007. 02948. x.
- [ 13 ] Hauri-Hohl A, Meyer-Böni M, Lang-Muritano M, et al. Aromatase deficiency owing to a functional variant in the placenta promoter and a novel missense mutation in the CYP19A1 gene [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2011, 75 ( 1 ) : 39 - 43. DOI: 10. 1111/j. 1365 - 2265. 2011. 04012. x.
- [ 14 ] Bouchoucha N, Samara-Boustani D, Pandey AV, et al. Characterization of a novel CYP19A1 ( aromatase ) R192H mutation causing virilization of a 46, XX newborn, undervirilization of the 46, XY brother, but no virilization of the mother during pregnancies [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 390 ( 1/2 ) : 8 - 17. DOI: 10. 1016/j. mce. 2014. 03. 008.
- [ 15 ] Gagliardi L, Scott HS, Feng JH, et al. A case of Aromatase deficiency due to a novel CYP19A1 mutation [J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14 : 16. DOI: 10. 1186/1472-6823-14-16.
- [ 16 ] Marino R, Perez Garrido N, Costanzo M, et al. Five new cases of 46, XX aromatase deficiency: clinical follow-up from birth to puberty, a novel mutation, and a founder effect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 ( 2 ) : E301 - E307. DOI: 10. 1210/jc. 2014 - 2967.
- [ 17 ] Ludwikowski B, Heger S, Datz N, et al. Aromatase deficiency: rare cause of virilization [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2013, 23 ( 5 ) : 418 - 422. DOI: 10. 1055/s-0032-1324798.
- [ 18 ] Saraco N, Nesi-Franca S, Sainz R, et al. An intron 9 CYP19 gene variant ( IVS9 + 5G > A ), present in an aromatase-deficient girl, affects normal splicing and is also present in normal human steroidogenic tissues [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84 ( 4 ) : 275 - 282. DOI: 10. 1159/000437142.
- [ 19 ] Akçur S, Türkahraman D, Kim WY, et al. A novel null mutation in P450 aromatase gene ( CYP19A1 ) associated with development of hypoplastic ovaries in humans [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8 ( 2 ) : 205 - 210. DOI: 10. 4274/jcrpe. 2761.
- [ 20 ] Mazen I, McElreavey K, Elaidy A, et al. Aromatase deficiency due to a homozygous CYP19A1 mutation in a 46, XX Egyptian patient with ambiguous genitalia [J]. *Sex Dev*, 2017, 11 ( 5/6 ) : 275 - 279. DOI: 10. 1159/000485278.
- [ 21 ] Unal E, Yıldırım R, Taş FF, et al. Aromatase deficiency due to a novel mutation in CYP19A1 gene [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2018, 10 ( 4 ) : 377 - 381. DOI: 10. 4274/jcrpe. 0011.
- [ 22 ] Dursun F, Ceylaner S. A novel homozygous CYP19A1 gene mutation; aromatase deficiency mimicking congenital adrenal hyperplasia in an infant without obvious maternal virilisation [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11 ( 2 ) : 196 - 201. DOI: 10. 4274/jcrpe. galenos. 2018. 2018. 0140.
- [ 23 ] Özen S, Atik T, Korkmaz Ö, et al. Aromatase deficiency in two siblings with 46, XX karyotype raised as different genders; a novel mutation ( p. R115X ) in the CYP19A1 gene [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2020, 12 ( 1 ) : 109 - 112. DOI: 10. 4274/jcrpe. galenos. 2019. 2018. 0198.
- [ 24 ] Verma N, Jain V, Birla S, et al. Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aromatase deficiency [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25 ( 11/12 ) : 1185 - 1190. DOI: 10. 1515/jpem-2012-0152.
- [ 25 ] Baronio F, Ortolano R, Menabò S, et al. 46, XX DSD due to androgen excess in monogenic disorders of steroidogenesis: genetic, biochemical, and clinical features [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 ( 18 ) : 4605. DOI: 10. 3390/ijms20184605.
- [ 26 ] Jones MEE, Boon WC, McInnes K, et al. Recognizing rare disorders; aromatase deficiency [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3 ( 5 ) : 414 - 421. DOI: 10. 1038/necpendmet0477.
- [ 27 ] Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 ( 12 ) : 4677 - 4694. DOI: 10. 1210/jcem. 84. 12. 6290.
- [ 28 ] Alsaleem M, Miller DE, Saadeh L, et al. Aromatase deficiency; a rare cause of maternal virilisation and ambiguous genitalia in neonates [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12 ( 6 ) : e231267. DOI: 10. 1136/ber-2019-231267.

( 收稿日期: 2020-06-26 )

**本文引用格式:** 汪添益, 宋宏程, 张滩平, 等. 女性芳香化酶缺乏症 1 例报告及文献综述 [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22 ( 1 ) : 88 - 91. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202006063-017.

**Citing this article as:** Wang TY, Song HC, Zhang WP, et al. A case of female aromatase deficiency and literature review [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22 ( 1 ) : 88 - 91. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 202006063-017.