

## ·专题· 儿童性别发育异常·

## 41例46,XY性别发育异常临床诊治及基因筛查结果分析

李雪艳 殷晓鸣 刘鑫 杨屹

**【摘要】 目的** 探讨儿童46,XY性别发育异常的诊疗策略,并总结其诊疗经验。 **方法** 回顾性分析41例2011年9月至2018年11月于中国医科大学附属盛京医院确诊为46,XY DSD患儿的临床表现、实验室及影像学检查结果、基因检测结果和病理结果等资料,并总结其临床特征。 **结果** 41例中社会性别男28例(68.3%),女13例(31.7%),初诊年龄3个月至15岁。外生殖器完全女性化3例,外生殖器明显男性化17例,外生殖器模糊21例。染色体检查结果均为46,XY,且SRY基因阳性。35例行HCG激发试验,23例行性别发育相关基因筛查,8例行组织学检查。其中性腺发育异常17例,雄激素合成或作用缺陷16例,苗勒氏管永存综合征6例,Kallmann综合征2例。6例接受性腺切除术,10例接受外生殖器整形术,11例接受睾丸固定术,2例接受性别重新认定,10例未进行性别选择,其余29例维持原来社会性别。 **结论** 46,XY DSD患儿临床表现个体间差异较大,除性腺发育异常及睾丸消失综合征外,其余患儿最终需要结合基因检测结果以明确诊断。性别选择是46,XY DSD治疗的关键,需要全面评估后进行慎重选择。对于睾丸功能良好的患儿,最好让患儿自己参与性别的选择,尽量避免不可逆的性腺切除及外生殖器手术。

**【关键词】** 性腺发育不全,46,XY/胚胎;基因/遗传学;遗传筛查

**【中图分类号】** R726.9 R691.1 R393

**Clinical analysis and genetic screening of 41 children with 46,XY DSD.** Li Xueyan, Yin Xiaoming, Liu Xin, Yang Yi. Department of Pediatric Surgery, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China. Corresponding Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org.

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical presentations, diagnosis and therapy for 46,XY disorders of development (DSD). **Methods** A retrospective study was performed for 41 hospitalized 46,XY DSD patients from September 2011 to November 2018. Their clinical data were analyzed. And the relevant genes were sequenced for detecting gene mutations. **Results** Among them, the dominant social gender was male ( $n=28$ , 68.3%) and female ( $n=13$ , 31.7%). The initial diagnostic age was from 3 months to 15 years. Three major categories of external genitalias were ambiguous ( $n=21$ ), male ( $n=17$ ) and female ( $n=3$ ). In 8 patients, open or laparoscopic exploration was performed with gonadal biopsy for histological evaluations. In another 35 patients, human chorionic gonadotropin (HCG) stimulation test was performed for assessing testicular functions. Gene analyses were performed in 23 patients. There were gonadal dysgenesis ( $n=17$ ), disorders of androgen synthesis plus androgen insensitivity syndrome ( $n=16$ ), persistent müllerian duct syndrome ( $n=6$ ) and Kallmann syndrome ( $n=2$ ). The procedures included gonadectomy ( $n=6$ ), external genital plastic surgery ( $n=10$ ) and orchiopexy ( $n=11$ ). After operation, the outcomes were reassigned gender of rearing ( $n=2$ ), sex non-selection ( $n=10$ ) and original gender ( $n=29$ ). **Conclusion** Heterogeneity exists in clinical phenotypes of children diagnosed as 46,XY DSD. Genetic testing is required for a definite diagnosis of this disease, except for children with gonadal dysgenesis and vanishing testes syndrome. Gender assignment is crucial in the treatment of 46,XY DSD. It is necessary to choose carefully after comprehensive evaluations. For those without re-

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.005

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81571514)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院小儿泌尿外科(辽宁省沈阳市,110004)

通讯作者:杨屹, Email: yangy2@sj-hospital.org

markable disorder of testis function, it is wiser to let the child participate in sex selection and avoid irreversible gonadectomy and genital surgery.

**【Key words】** Gonadal Dysgenesis, 46,XY/Embryo; Genes/Genetics; Genetic Screening

性别发育分化包括染色体性别确定、性腺分化与形成、内外生殖管道的发育及性心理分化等内容,这个高度有序过程中的任何一个步骤出现异常都会导致性别发育异常。而性别发育异常(或)差异(disorders/differences of sex development, DSD)是一种先天性染色体、性腺和表型性别的发育异常或不匹配,包含一系列先天代谢异常和畸形(主要表现为外生殖器的异常)。根据 2006 年芝加哥会议达成的共识,性别发育异常可分为 3 类:46,XX DSD、46,XY DSD 和性染色体 DSD。其中,46,XY DSD 的染色体核型为 46,XY,可有苗勒氏管结构,外生殖器既可表现为正常男性生殖器、也可表现为模糊外生殖器,甚至完全女性化。由于 46,XY DSD 发病机制复杂,表现多样,其分类和处理一直是临床工作的重点和难点。本研究旨在针对 46,XY DSD 患儿的临床特点、病因、诊断及治疗方案进行探讨,以进一步提高小儿泌尿外科医生对该疾病的认识。

## 材料与方法

### 一、研究对象

收集 2011 年 9 月至 2018 年 11 月间就诊于中国医科大学附属盛京医院小儿泌尿外科,诊断为 46,XY DSD 且 SRY 基因阳性的 41 例患儿为研究对象。

### 二、研究方法

本研究收集的资料包括:患儿一般情况、家族史、临床查体结果、腹股沟会阴区及盆腔彩超结果、电解质水平、各项激素(皮质醇、促肾上腺皮质激素、促性腺激素、睾酮、双氢睾酮、雄烯二酮等)水平、部分 HCG 激发试验前后激素水平、内生殖器探查所见内容、性腺活检病理结果及部分基因筛查结

果。41 例中 35 例行 HCG 激发试验,采用 3 d 短期试验方案,人绒毛膜促性腺激素 500 ~ 1 500 IU/d,根据年龄调整 HCG 用量,每日肌肉注射 1 次,共 3 次;肌注第 3 次后于次日抽血检测血清睾酮、雄烯二酮、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)、FSH 及 LH 水平;HCG 激发前后  $\Delta T > 1$  ng/mL 为正常反应,判定为 HCG 激发试验阳性; $\Delta T < 1$  ng/mL 为低弱反应,提示可能存在原发性睾丸功能低下,判定为部分阳性;刺激后睾酮完全不升高判定为阴性。按照欧洲儿科内分泌学会和劳森-威尔金斯儿科内分泌学会发表的 DSD 诊断标准对本研究纳入的 DSD 患儿进行分类<sup>[1,2]</sup>。经过多学科联合会诊,对 6 岁以上患儿进行心理评估,所有外生殖器整形手术均通过伦理道德委员会批准,术后进行随访,并及时进行性激素替代治疗;当发现各种心理紊乱或异常时,由专业心理医师及时进行疏导和干预。

## 结 果

本组 41 例患儿初诊年龄 3 个月至 15 岁,中位年龄 15 个月。社会性别男 28 例,女 13 例;2 例患儿同父同母,家族中其他成员有不孕不育病史。因外生殖器外观异常就诊者 19 例,因阴茎发育小合并(或)阴囊空虚就诊者 17 例,其他就诊原因包括高血压、阴蒂肥大、小阴唇粘连、双侧腹股沟包块及原发性闭经等。外生殖器完全女性化 3 例,外生殖器明显男性化 17 例,外生殖器表现模糊 21 例。除苗勒氏管永存综合征外,35 例行 HCG 激发试验辅助诊断;为进一步明确诊断,23 例行性别发育相关基因筛查,8 例通过性腺活检行组织学检查。41 例 DSD 患儿的详细临床资料及部分基因筛查结果见表 1 及表 2。

表 1 41 例 DSD 患儿临床信息  
Table 1 Clinical profiles of 41 children

ID	初始性别	性别选择	DSD 亚分类	临床诊断	就诊年龄	性别选择年龄	就诊原因	性腺位置	性腺活检	手术方式
1	女	男	DGD	PGD	8 个月	1 岁 1 个月	外生殖器外观异常	腹股沟	双侧发育不良睾丸	睾丸固定
2	女	女	DGD	PGD	2 岁 3 个月	4 岁 3 个月	外生殖器外观异常	腹腔	双侧发育不良睾丸	性腺切除、阴蒂阴唇成形
3	女	女	DGD	PGD	1 岁 11 个月	2 岁 9 个月	外生殖器外观异常	腹腔	双侧发育不良睾丸	性腺切除、阴蒂阴唇成形

续上表

ID	初始性别	性别选择	DSD亚分类	临床诊断	就诊年龄	性别选择年龄	就诊原因	性腺位置	性腺活检	手术方式
4	女	-	DGD	PGD	10个月	-	外生殖器外观异常	阴唇	双侧发育不良睾丸	-
5	男	男	DGD	PGD	7个月	9个月	外生殖器外观异常	腹股沟	双侧发育不良睾丸	睾丸固定
6	男	男	DGD	MGD	1岁1个月	1岁11个月	外生殖器外观异常	左阴囊, 右腹腔	左睾丸, 右条纹性腺	条纹性腺切除、睾丸固定、阴茎伸直、尿道成形
7	女	-	DGD	MGD	2岁1个月	-	外生殖器外观异常	腹腔	左条纹性腺, 右睾丸	-
8	男	男	DGD	MGD	1岁4个月	1岁5个月	外生殖器外观异常	左阴囊, 右腹腔	左睾丸, 右条纹性腺	条纹性腺切除、睾丸固定、尿道成形
9	男	男	DGD	TRS	12岁	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
10	男	男	DGD	TRS	1岁7个月	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
11	男	男	DGD	TRS	3岁	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
12	男	男	DGD	TRS	3个月	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
13	男	男	DGD	TRS	1岁	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
14	男	男	DGD	TRS	8个月	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
15	男	男	DGD	TRS	1岁3个月	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
16	男	男	DGD	TRS	6岁	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
17	男	男	DGD	TRS	2岁	-	小阴茎、双阴囊空虚	无	-	-
18	女	-	DAS	StARD	8岁	-	外生殖器外观异常	无	-	-
19	女	女	DAS	17OHD	12岁	12岁2个月	高血压	腹腔	发育不良睾丸	性腺切除
20	女	女	DAS	17β-HSD	14岁	14岁1个月	外生殖器外观异常	腹股沟	发育不良睾丸	性腺切除、阴蒂成形
21	女	-	DAS	17β-HSD	4岁	-	外生殖器外观异常	腹股沟	-	-
22	女	-	DAS	17β-HSD	11个月	-	阴蒂肥大	阴唇	-	-
23	男	男	5αRD	5αRD	11个月	-	外生殖器外观异常	阴囊	-	尿道成形术
24	男	男	5αRD	5αRD	4.5个月	-	外生殖器外观异常	阴囊	-	尿道成形术
25	男	男	5αRD	5αRD	4个月	-	外生殖器外观异常	阴囊	-	尿道成形术
26	男	男	5αRD	5αRD	3岁	-	外生殖器外观异常	阴囊	-	尿道成形术
27	男	男	5αRD	5αRD	5岁	-	外生殖器外观异常	阴囊	-	尿道成形术
28	女	-	DAA	CAIS	15岁	-	原发性闭经	腹股沟	-	-
29	女	-	DAA	CAIS	8岁	-	双侧腹股沟包块	腹股沟	-	-
30	女	男	DAA	PAIS	1岁3个月	1岁3个月	小阴唇粘连	左阴唇, 右腹股沟	-	睾丸固定
31	男	-	DAA	PAIS	7个月	-	外生殖器外观异常	腹股沟	-	-
32	男	-	DAA	PAIS	6个月	-	外生殖器外观异常	腹股沟	-	-
33	男	-	DAA	PAIS	2岁	-	外生殖器外观异常	腹股沟	-	-
34	男	男	PMDS	PMDS	11个月	-	左侧阴囊空虚 (睾丸异位)	右阴囊	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
35	男	男	PMDS	PMDS	1岁3个月	-	左侧阴囊空虚 (睾丸异位)	右阴囊	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
36	男	男	PMDS	PMDS	1岁3个月	-	左侧阴囊空虚 (睾丸异位)	右阴囊	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
37	男	男	PMDS	PMDS	7个月	-	双侧阴囊空虚	腹腔	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
38	男	男	PMDS	PMDS	3岁	-	多侧阴囊空虚	左腹腔、右腹股沟	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
39	男	男	PMDS	PMDS	1岁3个月	-	左侧阴囊空虚 (睾丸异位)	右阴囊	-	痕迹子宫切除、睾丸固定
40	男	男	Kallmann syndrome		1岁5个月	-	阴茎短小	阴囊	-	-
41	男	男	Kallmann syndrome		3个月	-	阴茎短小	阴囊	-	-

表2 基因筛查结果

Table 2 Results of genetic screening

ID	DSD 亚分类	临床诊断	DSD 致病相关基因	遗传方式	纯合/杂合	DNA 改变	氨基酸改变	致病性分析	变异来源
1	DGD	PGD	NR5A1	AD	杂合	c. 88A > T	p. R313H	致病性突变	母
2	DGD	PGD	NR5A1	AD	杂合	c. 116C > G	p. R39P	致病性突变	母
3	DGD	PGD	NR5A1	AD	杂合	c. 938G > A	p. R313H	致病性突变	新生突变
4	DGD	PGD	NR5A1	AD	杂合	-	-	致病性突变	母
5	DGD	PGD	NR5A1	AD	杂合	c. 247C > T	p. V83M	疑似致病性突变	父
18	DAS	StARD	CYP11A1	AD, AR	杂合	c. 1078C > T	p. R360W	疑似致病性突变	母
19	DAS	17OHD	CYP17A1	-	-	-	-	-	-
20	DAS	17 $\beta$ -HSD	HSD17B3	AR	杂合	c. 839T > C	p. L280P	疑似致病性突变	父
21	DAS	17 $\beta$ -HSD	HSD17B3	AR	杂合	c. 839T > C	p. L280P	疑似致病性突变	父
22	DAS	17 $\beta$ -HSD	HSD17B3	AR	杂合	c. 658C > A	p. E220x	致病性突变	-
23	5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ RD	SRD5A2	AR	杂合	c. 680G > A	p. R227Q	致病性突变	父
24	5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ RD	SRD5A2	AR	纯合	c. 680G > A	p. R227Q	致病性突变	父母
25	5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ RD	SRD5A2	AR	杂合	c. 680G > A	p. R227Q	致病性突变	父
26	5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ RD	SRD5A2	AR	纯合	c. 16C > T	p. Q6X	致病性突变	父母
27	5 $\alpha$ RD	5 $\alpha$ RD	SRD5A2	AR	复合杂合	c. 737C > T	p. R246Q	致病性突变	母
						c. 680G > A	p. R227Q	致病性突变	父
28	DAA	CAIS	AR	XR	纯合	c. 2086G > A	p. D696N	致病性突变	母
29	DAA	CAIS	AR	XR	纯合	c. 406G > T	p. G136X	致病性突变	母
30	DAA	PAIS	AR	XR	嵌合	c. 2171C > T	p. P724L	致病性突变	新生突变
31	DAA	PAIS	AR	XR	半合子	c. 2500A > T	p. N834Y	疑似致病性突变	母
32	DAA	PAIS	AR	XR	-	-	-	-	-
33	DAA	PAIS	AR	XR	半合子	c. 1919T > A	p. V640E	未知	母
40	Kallmann syndrome		KAL1	XR	半合子	c. 1341C > T	p. W447X	致病性突变	母
41	Kallmann syndrome		PROKR2	AD	杂合	c. 337T > C	p. Y113H	致病性突变	母

注 DGD(disorder of gonadal development)为性腺发育异常;PGD(partial gonadal development)为部分性腺发育不全;MGD(mixed gonadal development)为混合性腺发育不全;TRS(testicular regression syndrome)为睾丸消失综合征;DAS(disorder of androgen synthesis)为睾酮合成障碍;P450scc(P450 side-chain cleavage deficiency)为细胞色素 P450 侧链裂解酶缺乏;17OHD(17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency)为17 $\alpha$ -羟化酶缺乏;17 $\beta$ -HSD(17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency)为17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶缺乏;5 $\alpha$ RD(5 $\alpha$ -reductase deficiency)为5 $\alpha$ -还原酶缺乏;DAA(disorder of androgen action)为雄激素作用障碍;CAIS(complete androgen insensitivity syndrome)为完全雄激素不敏感综合征;PAIS(partial androgen insensitivity syndrome)为部分雄激素不敏感综合征;PMDS(persistent müllerian duct syndrome)为苗勒氏管永存综合征;AR(autosomal recessive)为常染色体隐性遗传;AD(autosomal dominant)为常染色体显性遗传;XR(X-linked recessive)为X连锁隐性遗传;XD(X-linked dominant)为X连锁显性遗传。

部分性腺发育不全5例(ID:1~5),均外生殖器表现模糊;3例(ID:1、4、5)阴囊(或大阴唇、腹股沟)部位可触及睾丸;2例(ID:2、3)腹腔见睾丸组织和苗勒管组织残留,睾丸长度0.5~1.0 cm,宽度0.3~0.5 cm;HCG激发试验部分阳性4例,阴性1例,NR5A1基因突变5例。性腺探查及活检结果均提示为发育不良睾丸组织(图1),均无性腺肿瘤发生。2例(ID:1、5)维持男性性别,双侧腹股沟区睾丸固定至阴囊;2例(ID:2、3)社会性别女性的患儿选择女性性别后,因腹腔内睾丸无法降入阴囊,予双侧性腺切除,保留子宫,并行阴蒂阴唇整形手术;目前患儿年龄3~5岁,心理稳定,家庭适应性良好。1例(ID:4)社会性别女性患儿双侧睾丸位于大阴唇

处,行组织学检查后暂未接受进一步治疗。

混合性腺发育不全3例(ID:6~8),外生殖器表现模糊,其中2例(ID:6、8)单侧阴囊可触及性腺,盆腔彩超提示一侧性腺为睾丸组织,另一侧未见明确性腺组织,HCG激发试验结果均为阳性。性腺探查及活检结果提示一侧性腺未见卵泡,仅包含卵巢基质,为条纹性腺(图2);另一侧发育不良睾丸均见残余苗勒氏管结构;双侧均无性腺肿瘤发生。2例(ID:6、8)患儿维持男性性别,行条纹性腺切除、左睾丸固定、阴茎弯曲矫正及尿道成形手术;目前患儿年龄2~5岁,心理稳定,家庭适应性良好。1例(ID:7)患儿社会性别女,行左侧条纹性腺切除术,暂未接受进一步治疗。



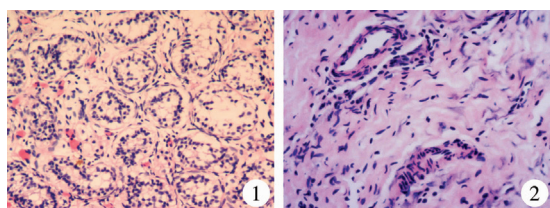


图1 病理镜检图片:发育不良曲细精管(HE染色, ×100倍) 图2 病理镜检图片:条纹性腺(HE染色, ×100倍)

**Fig. 1** Microscopic examination of pathological specimens: immature hypoplastic seminiferous tubules and persistent stroma resembling **Fig. 2** Microscopic examination of pathological specimens: streak gonad

双侧睾丸消失综合征9例(ID:9~17),社会性别均为男性,表现为小阴茎、阴囊空虚,腹股沟区未触及睾丸,盆腔彩超亦未及睾丸组织;2例(ID:9、11)患儿腹股沟区彩超探及0.5 cm×0.3 cm结节,激素检测可见FSH异常升高(33.12~145.88 IU/L),HCG激发试验均为阴性。性腺探查精索末端未见睾丸组织,2例精索盲端软组织膨大予以切除,病理检查提示为纤维脂肪血管及输精管组织。其中1例(ID:9)患儿13岁后于内分泌科接受进一步治疗。

雄激素合成障碍10例(ID:18~27),双侧性腺均为睾丸,无苗勒氏管结构,HCG激发试验阳性6例(ID:22~27),部分阳性2例(ID:20、21),阴性2例(ID:18、19),均通过基因检测明确诊断。其中细胞色素P450侧链裂解酶缺乏1例(ID:18),合并CYP11A1基因突变,社会性别女,激素检查ACTH升高,皮质醇、孕酮和17-羟孕酮降低,醛固酮、血浆肾素活性和电解质未见异常,ACTH激发试验提示肾上腺功能不全;患儿现于内分泌科接受进一步治疗。17 $\alpha$ -羟化酶缺乏1例(ID:19),CYP17A1基因突变,社会性别女,高血压、既往低钾血症,幼稚女性外生殖器,盲端阴道,激素检测ACTH、FSH、LH、孕酮升高,皮质醇、雌二醇、睾酮降低,骨龄延迟;性腺探查及病理检查提示双侧睾丸组织发育不良,并予以切除,维持女性性别。17 $\beta$ -类固醇脱氢酶缺乏3例(ID:20~22),合并HSD17B3基因突变,社会性别女性,其中2例为同父同母姐妹,姐姐出生时为女性外生殖器外观,青春期发生男性化,心理评估为女性,选择维持女性性别,行双侧性腺切除术及女性外生殖器整形术,术后接受雌激素替代治疗;其余2例暂未接受进一步治疗。5 $\alpha$ -还原酶缺乏5例(ID:23~27),SRD5A2基因突变,社会性别男性,阴茎短小,双睾丸位于阴囊,均维持男性性别,行男性外生殖整形手术。

雄激素不敏感综合征6例(ID:28~33),单侧

或双侧腹腔型隐睾,无苗勒氏管结构,内分泌检查结果提示睾酮和促性腺激素均达到正常男性水平,T/DHT及T/雄烯二酮比值正常,HCG激发试验阳性。其中完全雄激素不敏感综合征2例,社会性别女,分别因“双侧腹股沟包块”、“原发性闭经”就诊,完全女性外生殖器,盲端阴道,AR基因纯合突变,暂未接受进一步治疗。4例部分雄激素不敏感患儿,外生殖器模糊,其中3例为AR基因突变;其余1例社会性别女性患儿,选择男性性别后行睾丸固定术。

苗勒氏管永存综合征(persistent müllerian duct syndrome, PMDS)6例(ID:34~39),社会性别男性,其中4例睾丸异位至对侧阴囊,2例双侧隐睾。腹腔镜探查见双侧输卵管伞及痕迹子宫。保留部分阴道以避免损伤输精管,切除苗勒氏管残余组织后行睾丸固定术。

Kallmann综合征2例(ID:40、41),社会性别男,表现为小阴茎、双睾丸发育不良及促性腺激素分泌低下;PROKR2基因突变1例,KALI基因突变1例。现于小儿内分泌科继续接受激素治疗。

## 讨论

随着对疾病认识的不断深化,46,XY DSD的诊断方法也在不断改进。除性腺发育异常及睾丸消失综合征外,雄激素合成、功能的缺失及苗勒氏管永存综合征最终都需通过基因检测明确诊断<sup>[3]</sup>。HCG激发后分别检测睾酮与双氢睾酮、睾酮与雄烯二酮的比值变化虽然对5 $\alpha$ -还原酶缺乏和17 $\beta$ -类固醇脱氢酶缺乏患者的辅助诊断有一定价值,但最终确诊仍需基于基因测序的结果。本组病例发生突变的基因主要包括CYP11A1、CYP17A1、HSD17B3、SRD5A2、AR等,它们可导致雄激素合成过程中的重要酶类出现缺乏,也可造成雄激素受体数量或质量等出现异常。双侧睾丸消失综合征的诊断主要依靠内分泌检测,典型结果包括睾酮水平极低、LH及FSH升高、MIS检测不到等;彩超提示精索残端存在软组织膨大时通常予以切除,但没有充分的证据表明残留生精细胞及曲细精管组织具有恶性潜能,故是否需要切除仍存在争议<sup>[4]</sup>。

此外,部分及混合性腺发育不全需要通过性腺活检以明确诊断(特别是当性腺位于腹腔内时)。本组中5例部分性腺发育不全患儿活检病理结果均提示双侧睾丸组织发育不良,3例混合性腺发育不全患儿活检病理结果提示一侧为仅含卵巢基质的

条纹性腺,另一侧为发育不良的睾丸组织。需要注意的是,典型混合性腺发育不全患者多为 45,X/46,XY 核型,也曾有过 46,XY 核型的报道,可能是因为这些患者的 45XO 细胞系比例太低,所以需要同时行外周血染色体嵌合型检查。本组中 3 例混合性腺发育不全患儿行外周血染色体嵌合型检查均未见 45,X 核型,不排除未检测到或遗漏的可能。

对 46,XY DSD 患者行性腺活检并非常规操作,只有当怀疑存在性腺发育不全、条纹性腺、卵睾及可疑性腺恶变等情况需要通过组织学信息明确诊断时才会进行。标准活检通常需要纵向切取深部组织,以避免遗漏性腺深部组织成分。当出现生殖细胞癌、(预期)性腺分泌激素有反向作用、患者自检或影像监测性腺恶变的依从性差、患者主动要求切除性腺、存在 Y 染色体物质的条纹性腺 (Turner

综合征、46,XY 完全性腺发育不全、混合性腺发育不全)等情况时需要切除性腺<sup>[5]</sup>。除此之外,功能良好的腹腔内性腺需要移出腹腔,如果可能最好降至阴囊内,以便监测恶变;如不能移出腹腔则需切除。本组中 3 例患儿性腺位于腹腔,无法降至阴囊甚至腹股沟区,最终予以切除,其余性腺降至便于监测恶变的体表位置。虽然睾酮合成障碍的性腺恶变风险较低,但对于 46,XY DSD 睾酮合成障碍的完全女性外生殖器且选择女性性别的患儿,仍然建议儿童期切除睾丸以防止恶变;本组中 1 例 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏患儿确诊后切除睾丸组织,病理检查未见恶变。针对 CAIS 患儿,建议保留性腺至青春期之后,因为睾丸分泌的雄激素可以转化为雌激素促进女性化<sup>[6]</sup>,可待青春期之后根据个人意愿进行选择。下图为作者自行绘制的 46,XY DSD 诊断图,供临床参考。

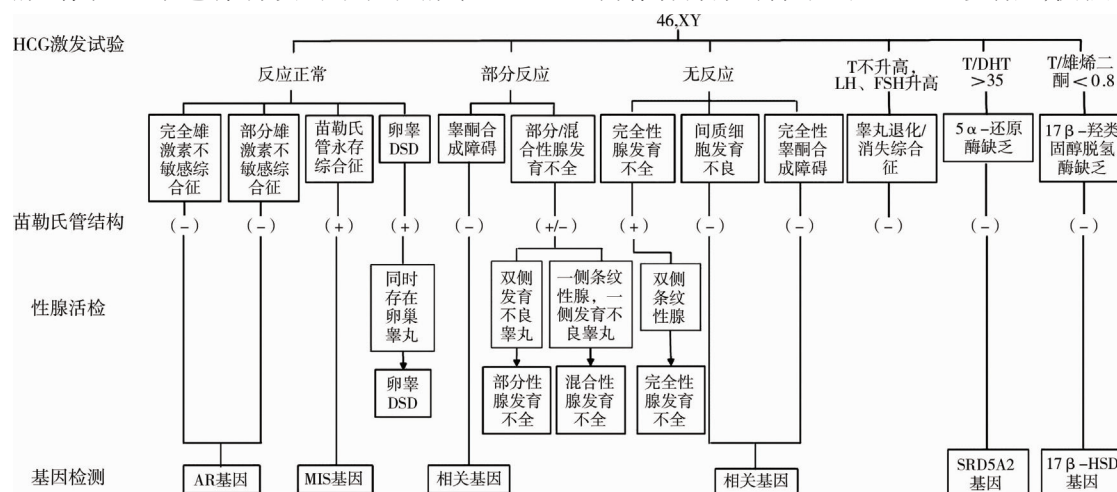


图 3 46,XY DSD 诊断图

Fig. 3 Diagnostic flowchart of 46,XY DSD

46,XY DSD 处理难点在于性别的认定、选择及其最佳决策时间。性别认定的主要目标是使性别认定与选定的性别保持一致,避免增加性焦虑风险。获得确定诊断后,关于性别认定要和患儿家属进行全面、客观的讨论,包括正常性功能潜能、生育能力、性腺恶变风险及各种潜在的选择,并结合患儿的实际情况给予建议<sup>[7]</sup>。同时应告知患儿父母,大多数 DSD 目前缺乏关于性别认定的高质量的长期社会心理随访数据。解决与性别认同有关的问题,需要医者与患儿及其家属建立积极的伙伴关系,以确定最佳干预方案<sup>[8,9]</sup>。

双侧睾丸消失综合征和苗勒氏管永存综合征患儿因外生殖器明显男性化,故维持男性性别。据报道 PMDS 患儿残余苗勒氏管结构有恶变风险(恶变率 3%~8%),因此建议行睾丸固定手术的同时切

除苗勒氏管结构,但要注意避免损伤输精管,本组中患儿处置与之相符。因 5 $\alpha$ -还原酶缺乏、17 $\beta$ -羟类固醇氧化还原酶(3 型)缺乏、NR5A1 突变的部分性腺发育不全及部分雄激素不敏感这 4 类患儿青春期均可出现自发男性化<sup>[10-13]</sup>,因此推荐男性性别选择,不可逆的干预最好推迟至患者本人可以参与决定后再进行<sup>[14,15]</sup>。本组病例中细胞色素 P450 侧链裂解酶缺乏及 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏患儿因睾酮合成障碍,为完全女性外生殖器表现。由于睾酮生成不足,雄激素印迹对于这些患者并不重要,故维持女性性别。针对部分及混合性腺发育不全患儿,如睾丸有功能可选择男性性别,睾丸需降至阴囊,严密监测性腺肿瘤发生(定期体检及超声检查);睾丸功能不良且不能降至阴囊,可行预防性性腺切除<sup>[5]</sup>;性别选择需根据睾丸功能及大小、内外生殖器发育

情况(是否存在子宫)、生殖潜能等诸多因素决定。本组8例患儿中,4例功能良好者睾丸降至阴囊。2例部分性腺发育不全患儿存在女性化外生殖器,Prader II~III级,HCG激发试验结果为部分阳性;由于受到风俗习惯、父母受教育程度、社会生活压力等多方面因素影响,家属选择早期接受性腺切除及阴蒂阴唇整形手术;随着对疾病认识的不断提升,现多主张选择男性。同时NR5A1突变的部分性腺发育不全患儿青春期可发生自发男性化。所以,术后定期社会心理随访、及时的心理疏导与干预尤为重要。

综上所述,性别选择是46,XY DSD治疗的关键,需要综合考虑优势性腺、外生殖器发育情况、性腺恶变可能、患者意愿、心理性别等多方面因素进行慎重选择,其中性心理发育过程受到胚胎期大脑印迹、小青春期及青春期共同影响。最好让患儿自己参与性别选择,避免进行不可逆的性腺切除及外生殖器手术。此外,有必要在国内建立多中心合作的数据库对患者进行长期社会心理随访,不断探索并建立46,XY DSD的诊疗指南。

### 参考文献

- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): e488-500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3): 148-162. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- Gobikrushanth M, Purfield DC, Colazo MG, et al. The relationship between serum anti-Müllerian hormone concentrations and fertility, and genome-wide associations for anti-Müllerian hormone in Holstein cows[J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(8): S0022030218303990.
- Nataraja RM, Yeap E, Healy CJ, et al. Presence of viable germ cells in testicular regression syndrome remnants: Is routine excision indicated? A systematic review[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(3): 353-361. DOI: 10.1007/s00383-017-4106-0.
- Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(6): 411-416. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.08.015.
- Deans R, Creighton SM, Liao LM, et al. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(6): 894-898. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x.
- Fisher AD, Ristori J, Fanni E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(11): 1207-1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
- McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(2): 293-299. DOI: 10.1002/ajmg.c.31563.
- Witchel SF. Disorders of sex development[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 48(1): 90-102. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005.
- Sobel V, Imperato-McGinley J. Gender identity in XY intersexuality[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2004, 13(3): 609-622. DOI: 10.1016/j.chc.2004.02.014.
- Adachi M, Hasegawa T, Tanaka Y, et al. Spontaneous virilization around puberty in NR5A1-related 46,XY sex reversal: additional case and a literature review[J]. Endocr J, 2018, 65(12): 1187-1192. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0218.
- Bramble MS, Lipson A, Vashist N, et al. Effects of chromosomal sex and hormonal influences on shaping sex differences in brain and behavior: Lessons from cases of disorders of sex development[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(1-2): 65-74. DOI: 10.1002/jnr.23832.
- Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, et al. Gender assignment, reassignment and outcome in disorders of sex development: Update of the 2005 Consensus Conference[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(2): 112-118. DOI: 10.1159/000441386.
- Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(3): 158-180. DOI: 10.1159/000441975.
- Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If why, when, and how? [J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(3): 139-149. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.001.

(收稿日期:2018-12-23)

**本文引用格式:**李雪艳,殷晓鸣,刘鑫,等. 41例46,XY性别发育异常临床诊治结果分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 184-190. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.005.

**Citing this article as:** Li XY, Yin XM, Liu X, et al. Clinical analysis and genetic screening of 41 children with 46,XY DSD[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3): 184-190. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.005.