

· 论著 ·

卵睾型性发育异常的临床特征分析

王冠男 宋宏程 梁海燕 许 帅 孙 宁

全文二维码



开放科学码

【摘要】 目的 探讨卵睾型性发育异常临床特点。**方法** 回顾性分析 60 例 2007 年 1 月至 2017 年 12 月因卵睾型性发育异常于首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科住院治疗患儿的临床资料,并对卵睾型性发育异常的临床特征进行归纳总结。**结果** 60 例中社会性别男 42 例,社会性别女 18 例;多以外生殖器异常就诊。46,XX DSD 52 例;46,XY DSD 3 例;性染色体 DSD 5 例。48 例术前行盆腔及性腺超声检查,其中 32 例子宫发育欠佳,22 例见阴道。60 例均行性腺活检,性腺总数 120 个,其中卵睾 74 个,睾丸 16 个,卵巢 30 个。双侧型 19 例,单侧型 36 例,片侧型 5 例。33 例行手术干预,其中按男性抚养者 22 例,均行阴茎矫直术和尿道重建术;按女性抚养者 11 例,均完成阴蒂矫形术。**结论** 卵睾型 DSD 临床表现多样,容易漏诊,需提高警惕。如何进行性别、手术时机的选择目前仍然存在很大争议。

【关键词】 卵睾型性发育异常; 临床特点

【中图分类号】 R726.9 R691.1

Analysis of clinical characteristics and characteristics of ovarian testicular dysplasia. Wang Guannan, Song Hongcheng, Liang Haiyan, Xu Shuai, Sun Ning. Department of Urology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China. Corresponding author: Song Hongcheng, Email: songhch1975@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of ovotesticular disorders of sex development in children. **Methods** The clinical data were retrospectively reviewed for 60 hospitalized children with ovotesticular disorders of sex development from January 2007 to December 2017. **Results** Social gender: 42 boys and 18 girls. Most of them had abnormal external genitalia. There were 46,XX DSD ($n=52$), 46,XY DSD ($n=3$) and sex chromosome DSD ($n=5$). Forty-eight children were examined preoperatively by pelvic and gonadal ultrasonography. Underdeveloped uterus ($n=32$) and vagina ($n=22$) were detected. Gonadal biopsy was performed ($n=60$). The total number of gonads was 120, including ovotestes ($n=74$), testes ($n=16$) and ovaries ($n=30$). Exploration of gonads revealed bilateral type ($n=19$), ovotesticular plus ovary or testis ($n=36$), unilateral ovary and contralateral testis ($n=5$). Among 33 cases of surgical interventions, 22 underwent penile straightening and urethroplasty. Clitoris correction was performed ($n=11$). **Conclusion** The clinical characteristics of ovotesticular disorders of sex development are diverse and easily missed. Thus clinicians should stay vigilant. Currently there is still a great controversy on choosing gender and operative timing.

【Key words】 Ovotesticular Disorders of Sex Development; Clinical Characteristics

性发育异常(disorders of sex development, DSD)是指因染色体核型、性腺表型和(或)性腺解剖结构的不一致所致的患儿外生殖器男、女性表型特征不典型或兼有男女两性特征的一种异常状态^[1]。卵睾型性发育异常(ovotesticular disorders of sex development, OT-DSD)是 DSD 中的一类,既往称之为真

两性畸形,指同一个体同时存在有滤泡的卵巢组织和有曲细精管的睾丸组织。这些组织可共存于同一性腺中,亦可单独存在于单侧的卵巢或睾丸中。本病发病率低,仅占有 DSD 病例的 3%~10%^[2]。此类患儿大多数表现为性别模糊的生殖器,外生殖器和内部管道结构可以呈现男性到女性之间的不同级别,表现多样,临床上容易误诊或漏诊,影响治疗策略及预后,如何对该病准确地诊断并选择合适的时机进行干预是儿科医生面临的棘手问题。为加深对该病的认识,本文收集了 2007 年 1 月至

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.11.012

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科(北京市,100045)

通信作者:宋宏程,Email:songhch1975@126.com

2017年12月因卵睾型性发育异常于首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科接受住院治疗的病例资料,现总结报告如下:

材料与方法

以2007年1月至2017年12月在首都医科大学附属北京儿童医院接受手术治疗的60例卵睾型性发育异常患儿为研究对象。入组标准:性腺活检确诊患儿体内同时存在有滤泡的卵巢组织和有曲细精管的睾丸组织。

临床资料包括:病史、就诊年龄、染色体检查结果、临床表现、辅助检查、性腺探查情况、性腺活检病理学检查以及外科手术干预治疗结果等。

结 果

一、就诊年龄及社会性别

患儿就诊年龄1岁至11岁5个月,中位年龄4岁5个月。社会性别男42例,女18例。

二、临床表现

社会性别男性患儿多因阴茎发育差、尿道口位置异常、隐睾等就诊,其中1例11岁患儿因乳房发育就诊;社会性别女性患儿多因阴蒂肥大、阴唇及腹股沟区肿物等就诊。其中1例2岁患儿因右腹股沟区嵌顿疝,行急诊手术发现右侧性腺异常。

外生殖器似女性者,生殖器多模糊,部分患儿阴蒂肥大,小阴唇发育欠佳,青春期就诊患儿有乳房发育。外生殖器似男性者多存在尿道开口异常,其中46例尿道开口位于阴茎根部或会阴部,阴茎发育差,伴重度阴茎下弯,阴囊外形近似阴唇;另有1例患儿尿道口位于阴茎体中部,伴右隐睾,1例尿道口位于冠状沟伴左隐睾,1例尿道口位于冠状沟不伴隐睾,1例位于阴茎头舟状窝下方、近正位尿道口位置伴左隐睾,上述4例患儿阴茎、阴囊发育尚可,伴轻度阴茎下弯。80%(48/60)患儿伴隐睾。

三、辅助检查结果

(一)染色体类别

46,XX DSD 52例;46,XY DSD 3例;性染色体型DSD 5例,其中46,XX/46,XY卵睾型3例;46,XX/47,XXX 1例;47,XXY 1例。

(二)基因筛查

11例行SYR基因筛查,其中1例46,XX/46,XY卵睾型DSD和1例46,XX/47,XXY卵睾型DSD为

SYR阳性;其余9例均为46,XX卵睾型DSD,SYR阴性。

(三)超声检查

48例术前行盆腔及性腺超声检查。其中32例见发育欠佳子宫;22例见阴道,7例为假阴道结构。

四、性腺探查及性腺活检病理结果

本组60例均行腹腔镜下双侧性腺活检或传统开放手术双侧性腺活检。性腺位置:3例双侧均位于盆腔;2例一侧位于腹腔,另一侧位于阴囊;2例一侧位于腹腔,另一侧位于腹股沟区;2例一侧位于腹腔,另一侧位于盆腔;9例一侧位于盆腔,另一侧位于腹股沟区;7例一侧位于盆腔,另一侧位于阴囊或阴唇;12例双侧位于阴囊;10例双侧位于腹股沟区;13例一侧位于阴囊或阴唇,另一侧位于腹股沟区。

60例患儿性腺总数120个,其中卵睾74个(32个位于阴囊或阴唇,20个位于腹股沟区,22个位于腹腔),睾丸16个(其中11个位于阴囊或阴唇,4个位于腹股沟区,1个位于腹腔),卵巢30个(其中5个位于阴囊或阴唇,10个位于腹股沟区,15个位于盆腔)。30例含有卵巢性腺的患儿中有18例卵巢分布在左侧;16例含有睾丸性腺的患儿中有12例睾丸位于右侧。

按照性腺畸形Hinman法^[3]分类:双侧型19例,单侧型36例(一侧性腺为卵睾,另一侧为睾丸者11例;一侧为卵睾,另一侧为卵巢者25例),片侧型5例。

五、手术治疗

60例中33例行手术干预,按男性抚养者22例,均予阴茎矫直术和尿道重建术,其中14例切除女性性腺,8例保留女性性腺。按女性抚养者11例,均顺利完成阴蒂矫形术。

讨 论

人类的性别可以通过染色体、性腺、外生殖器、性激素及社会心理等方面进行辨别,分为社会性别和生物性别两大类。社会性别是指在社会活动中显示出的性别,包括家人、朋友、周围人群、社会机构和法律机关的认定结果;生物性别是指男女之间表现出的性状差别,可分为遗传性别、性腺性别和表型性别,三者中任何一者出现内在或外在性状异常即为性发育异常DSD^[4]。这是一种先天遗传性异常,发病率为1/5 500~1/4 500^[5],具有临床表现的显著差异性、高度遗传异质性,是一系列难以归类

及诊断的复杂性疾病。既往此类疾病的诊断分类及命名方式一直存在争议^[6]。2006年,欧洲儿科内分泌学会(European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE)和美国劳森威尔金斯儿科内分泌学会(Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES)联合发布芝加哥共识,提出DSD的概念和分类,将其分成三个类型:性染色体DSD、46,XY DSD和46,XX DSD^[7]。

性染色体DSD与性染色体核型异常有关,主要包括先天性卵巢发育不全、先天性睾丸发育不全以及性染色体异常的卵睾DSD。后者主要包括45,X/46,XY等混合性腺发育不全及46,XX/46,XY嵌合型。46,XY DSD可分为三大类:先天发育相关的疾病、雄激素合成分泌或作用障碍疾病以及HPG轴障碍疾病^[8]。主要包括46,XY性腺发育不全、睾丸退化、雄激素不敏感综合征及46,XY卵睾DSD^[7]。

46,XX DSD主要与SRY基因易位、胎儿期促进性发育和分化相关因子过量以及雄激素过量有关,主要包括46,XX卵睾DSD与先天性肾上腺皮质增生^[7]。因此,卵睾型DSD染色体核型主要分为三大类,60%为46,XX核型,33%为嵌合体(46,XX/46,XY;46,XX/47,XXY),7%为46,XY。

在本研究中,46,XX卵睾型DSD 52例,数量最多,与文献报道相符;性染色体型DSD卵睾型5例(其中46,XX/46,XY卵睾型3例;46,XX/47,XXY 1例;47,XXY 1例),较文献报道占比偏少,我们考虑可能与样本量较少有关;46,XY卵睾型DSD 3例,数量最少,占比5%,接近文献报道水平。

卵睾型DSD与睾丸发育分化异常以及雄激素合成和作用障碍有关。SRY基因突变被认为与睾丸发育和分化异常相关^[7]。在本研究中,有11例患儿行SRY基因筛查,其中9例为46,XX卵睾型DSD,SRY表达均为阴性,另有1例46,XX/46,XY卵睾型DSD和1例46,XX/47,XXY卵睾型DSD为SYR表达阳性。SRY表达阴性并不能认为睾丸或睾丸成分不存在,最终确诊需通过手术性腺探查及病理组织学结果进行判定。

对于卵睾型DSD患儿来说,性腺和外生殖器临床评估是非常重要的诊断环节,这对性别选择、手术干预、长期治疗策略制定等都具有重要意义。临床评估主要包括:①表型:观察患儿有无性征的表型男性化或女性化的异常表现,有无相貌、骨骼等伴发畸形及其智力水平等;②性腺触诊:尤其是表型女性化伴腹股沟斜疝者,需要触诊确定有无睾丸

及其位置、大小、质地^[9]。

外生殖器模糊或是男性化不足的情况比较容易观察到,但当生殖器外观看起来同正常的女性或普通的尿道下裂男性时,往往容易漏诊。在本研究中,有4例社会性别为男性的患儿,其中1例46,XX卵睾DSD患儿尿道口位于阴茎体中部,伴右腹股沟区隐睾(左侧性腺为睾丸,右侧性腺为卵睾),1例46,XY卵睾DSD尿道口位于冠状沟伴左腹股沟区隐睾(左侧性腺为卵巢,右侧性腺为睾丸),1例46,XY卵睾DSD尿道口位于冠状沟不伴隐睾患儿因青春期乳房发育来诊(左侧性腺为卵睾,右侧性腺为睾丸),1例46,XX卵睾DSD尿道口位于阴茎头舟状窝下方、近正位尿道口位置伴左腹股沟区隐睾(双侧性腺均为卵睾)。这4例阴茎、阴囊发育均接近正常同龄儿童,阴茎仅伴有轻中度阴茎下弯。当这类外生殖器接近普通尿道下裂的DSD患儿来就诊时,如同时合并隐睾,有经验的医生可能会考虑到DSD。但是在本研究中,有1例尿道口位于冠状沟且不伴隐睾的患儿,家长及患儿一直未留意尿道口位置异常,直至11岁时因患儿出现乳房发育才来院就诊。该患儿如果在年幼时即因轻度尿道下裂就诊,临床医生很难怀疑DSD。所以,通过此次研究我们认为儿科医生在临床工作中应时刻提高警惕,在采集病史时注意收集DSD的可疑线索。任何年龄出现的男性女性化或女性男性化的表型特征,均应考虑DSD^[10]。另外,尽管目前尚无指南明确规定,但笔者认为,对所有尿道下裂患儿完善染色体核型检查是有必要的。

卵睾型DSD有3种形式:①双侧型(即两侧均为卵睾),约占30%;②单侧型(即一侧为卵睾,另一侧为睾丸或卵巢),约占50%;③片侧型(即一侧为睾丸,另一侧为卵巢),约占20%^[11]。本研究中,双侧型19例,占31.7%;单侧型36例(一侧性腺为卵睾、另一侧为睾丸者11例;一侧为卵睾、另一侧为卵巢者25例),占60%;片侧型5例,占8.3%。该结果与文献报道水平接近,差异考虑为样本量局限所致。

文献报道卵睾型DSD卵巢多位于左侧,睾丸或卵睾多位于右侧^[12]。卵巢多位于盆腔正常位置,睾丸或卵睾可位于睾丸下降途径中的任何部位^[13]。本研究含有卵巢性腺的30例中有18例卵巢分布在左侧,占60%;16例含有睾丸性腺的患儿中有12例睾丸位于右侧,占75%;这与上述规律基本符合。这种性腺的不对称发育遗传机制目前尚不清楚。

含有卵巢性腺的 30 例患儿中有 15 例卵巢分布在盆腔,占 50%;另有 5 例位于阴囊或阴唇、10 例位于腹股沟区。睾丸及卵巢在睾丸下降路径:腹腔、腹股沟区、阴囊均有分布。特别是卵巢,60 例患儿共有

卵巢性腺 74 个,其中 32 个卵巢位于阴囊或阴唇内。这提示我们,在临床工作中要提高警惕,即便阴囊内可触及性腺,并不代表一定是睾丸,有可能为卵巢或卵巢(图 1)。

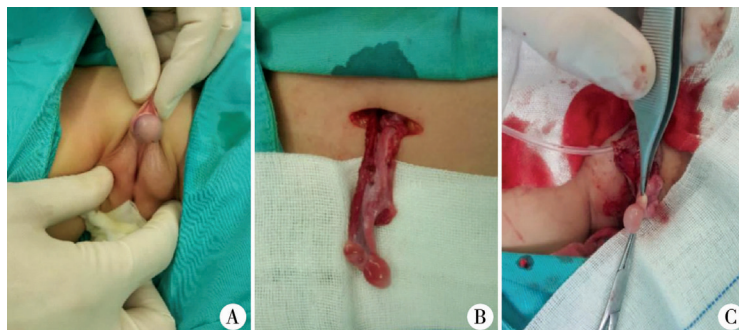


图 1 1 例 46,XX 卵巢 DSD 患儿,1 岁 3 个月,阴茎呈重度尿道下裂外观,尿道口位于会阴部。双侧阴囊发育尚可。右侧隐睾,性腺位于腹股沟区;左侧性腺位于阴囊内。行常规开放性腺探查手术,双侧性腺上下极均取活检送病理检查,病理回报双侧性腺上极均为卵巢成分,下极均为睾丸成分 A:性腺探查术前外生殖器外观;B:取右侧腹股沟区切口,见右侧性腺位于腹股沟区,上极为卵巢样结构,下极为睾丸样结构;C:取左阴囊切口,左睾丸位于阴囊内,上极为卵巢样结构,下极为睾丸样结构

Fig.1 Clinical information A: Preoperative outer appearance of external genital; B: Right groin incision; C: Left scrotum incision

对于卵巢型 DSD 患儿,如何进行性别选择并选择手术时机目前仍然存在很大争议。2006 年发表的《芝加哥两性间疾病管理共识声明》中指出,影响性别分配的因素包括:诊断结果、生殖器外观、手术选择、是否需要终生替代治疗、生育潜力、家庭观点、文化背景相关因素等^[14]。

在芝加哥共识会议之后,大多数作者对外科手术干预持保守态度。最近的研究表明,针对这类患儿,建议保留中性性别至患儿能够参与性别决定后再进行手术。如果需要实施手术,应着重关注恢复功能性解剖、促进未来生育、减少与异常解剖相关的泌尿系统疾病、避免阴道或子宫腔积液、避免女孩青春期男性化或男孩青春期乳房发育、降低性腺癌风险、促进个体和社会身份发展、避免相关的歧视以及有助于帮助父母实现能更好地抚养孩子的愿望等方面^[15]。

本组 60 例经腹腔镜性腺探查明确诊断后有 33 例予以手术干预。其中 22 例经内分泌科医生会诊、家长慎重考虑后坚决要求按男性抚养,均予成型尿道手术,14 例切除女性性腺,8 例保留女性性腺;11 例家长坚决要求按女性抚养,均切除男性性腺,予阴蒂成型手术。另有 27 例患儿未再返院告知医生性别选择情况。在研究中,按女性抚养的患儿,表型均偏向女性,即便其睾丸功能较好,但因阴蒂多短小,不具备按男孩成型尿道的条件,经内分泌科医生评估、家长慎重考虑甚至部分年长患儿自己决

定后,选择按女性抚养,故均予以切除男性性腺。早期有 14 例按男性抚养的患儿接受了女性性腺切除。之后随着对这类疾病认识的不断深入,以及泌尿外科与内分泌科医生之间的交流增多,2016 年以后我们转变了治疗理念,开始注重尽可能地保护性腺功能,对于这类患儿保留女性性腺成分。目前尚未对这些患儿进行系统的随访,故无法评估治疗效果。

尽管目前的治疗较为保守,但在临床工作中,我们常常遇到患儿家长要求尽早进行性别确定及外科重建手术的情况。我们的意见是结合患儿的表型、性腺探查结果,由内分泌科医生完成激素水平的评估,同时结合患儿本人的心理性别做出判断。应与家长及患儿进行充分沟通,使其对未来的性别选择和手术有充分的认识和心理准备,并尽量尊重家长及患儿意愿,最后选择适当的手术方式。DSD 的治疗对临床医生的要求很高,需要内分泌科、泌尿外科以及妇产科、心理学专业等多个学科医生的共同参与完成。总之,能够使患儿在家庭、学校和任何社会交往中良好地生活是我们最重要的治疗目标。

参考文献

- 1 郭盛,李嫔.性发育异常儿童抚养性别再认识[J].中华实用儿科杂志,2017,32(20):1526-1529. DOI:10.3760/

- cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 002.
- Guo S, Li P. Towards a further understanding of gender of rearing in children with disorders of sexual development[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(20):1526-1529. DOI:10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 002.
- 2 Krstic ZD, Smoljanic Z, Vukanic D, et al. True hermaphroditism: 10 years' experience[J]. Pediatr Surg Int, 2000, 16(8): 580-583. DOI:10.1007/s003830000415.
 - 3 Meyer-Bahlburg HF, Baratz DK, 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: 10.1159/000442386.
 - 4 石燚, 刘倩琦. 性发育异常与性别分化相关影响因素的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(11): 865-868. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2018. 11. 012.
 - Shi Y, Liu QQ. Recent advances in the disorders of sex development and factors related to sexual differentiation[J]. International Journal of Pediatrics, 2018, 45(11): 865-868. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2018. 11. 012.
 - 5 Lee PA, Nordenström 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:10.1159/000442975.
 - 6 巩纯秀, 李乐乐. 性发育异常的诊疗规程——基于大量临床实践和400余例46,XY性发育异常基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(20): 1521-1525. DOI:10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 001.
 - Gong CX, Li LL. Procedures of diagnosing and treating disorders of sex development: based upon abundant clinical experiences and over 400 cases of 46,XY disorders of sex development[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(20): 1521-1525. DOI:10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 20. 001.
 - 7 魏仪, 吴盛德, 林涛, 等. 卵睾型性发育异常单中心临床诊治分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(7): 501-506. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 07. 005.
 - Wei Y, Wu SD, Lin T, et al. Diagnosis and management of ovotesticular disorders of sex development: a single-center clinical study[J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(7): 501-506. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 07. 005.
 - 8 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.
 - 9 梁海燕, 张滩平, 孙宁, 等. 74例46,XX性发育异常患儿性腺探查结果及分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(7): 517-521. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 07. 008.
 - Liang HY, Zhang WP, Sun N, et al. Gonadal exploration of patients with disorders of sex development (46,XX) [J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(7): 517-521. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2016. 07. 008.
 - 10 巩纯秀, 秦森, 武翔靓. 儿科内分泌医生对性发育异常患儿的评估和管理[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(2): 140-149. DOI:10.3969/j. issn. 1673-5501. 2014. 02. 011.
 - Gong CX, Qin M, Wu XQ. Evaluation and management of children with sexual abnormalities by pediatric endocrinologists[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2014, 9(2): 140-149. DOI:10.3969/j. issn. 1673-5501. 2014. 02. 011.
 - 11 Li M, Li JY. Disorders of sex development [M]. In: Chen JL, eds. Clinical Endocrinology. Shanghai: Scientific and Technical Publishers, 2011. 688-689.
 - 12 Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, et al. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood [J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(12): 2060-2062. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2015. 08. 023.
 - 13 Yordam N, Alikasifoglu A, Kandemir N, et al. True hermaphroditism: clinical features, genetic variants and gonadal histology[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001, 14(4): 421-427. DOI:10.1515/jpem. 2001. 14. 4. 421.
 - 14 Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management [J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 753-757. DOI: 10.1542/peds. 2006-0737.
 - 15 Mouriquand PD, Gorduz 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: 2019-01-20)
- 本文引用格式:** 王冠男, 宋宏程, 梁海燕, 等. 卵睾型性发育异常的临床特征分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(11): 1021-1025. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 11. 012.

Citing this article as: Wang GN, Song HC, Liang HY, et al. Analysis of clinical characteristics and characteristics of ovarian testicular dysplasia [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(11): 1021-1025. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 11. 012.