

1例46,XX,男性性反转综合征新生儿病例报告及文献回顾

叶圣龙 张爱青 魏瑗 赵扬玉 王永清*

(北京大学第三医院 妇产科,北京 100191)

【中图分类号】R714.53

【文献标识码】B

46,XX,男性性反转综合征(46,XX, male sex reversal syndrome)是一类性别分化异常导致的罕见疾病。患者染色体核型为46,XX,但性腺为睾丸,第二性征男性表型,体内也没有子宫、输卵管及卵巢。虽有男性表型,但因缺乏正常Y染色体,患者可表现为无精及不同程度的性腺发育不全,如幼稚阴茎、尿道下裂。本病以补充雄激素促进第二性征发育、维持性欲为治疗原则。既往病例多因患者成年后生精功能障碍引发原发性不育就医,最终确诊,几乎没有通过产前诊断在新生儿期识别并确诊的报道。而本例患者,因孕期超声可疑外生殖器异常,通过羊水穿刺完善核型检查,初步诊断本病,最终对新生儿复查,确诊本病。回顾本病分子生物学机制后,基于本病例我们重点介绍本病产前超声诊断、遗传学诊断等产前诊断的可行性和局限性。

1 临床资料

1.1 孕妇孕期一般情况 孕妇32岁,孕期规律产检。早孕期因先兆流产口服地屈孕酮两周;孕7⁺1周诊断亚临床甲状腺功能减退,口服左甲状腺素钠片控制甲状腺功能正常。孕期胎儿发育符合孕周,孕16⁺周唐氏筛查低风险(1:1500)。孕25周OGTT试验结果正常。孕30周胎儿超声心动检查,结果正常。

孕39⁺周自然临产入院,经阴道顺产一活婴,产

程顺利。患儿出生体重3340g,身长48cm,Apgar评分均10分。

孕妇为经产妇,曾于2012年孕足月自然分娩一男婴,3030g,健康。

1.2 胎儿外生殖器宫内诊断相关检查 孕22⁺周产检超声未提示异常;孕31⁺周超声提示胎儿外生殖器异常。超声表现为:未探及正常形态外生殖器结构,可显示阴囊及左侧阴囊内睾丸,右侧阴囊小,呈条状中等回声,内未探及睾丸,短小弯曲的阴茎位于分裂的阴囊之间,符合部分型阴茎阴囊转位、尿道下裂表现(图1)。

孕31~34周时,孕妇曾于4家三甲医院复查超声,均提示外生殖器形态异常,有一家医院诊断考虑“胎儿左侧阴唇内见非均质偏强回声,大小约1.2cm×0.5cm,胎儿外生殖器左侧形态异常,考虑‘左侧斜疝’可能”。

该孕妇于孕32⁺周行脐带血穿刺查SNP(单核苷酸多态性)及染色体核型均提示为46,XX,充分向孕妇及家属告知目前产前诊断的局限性和临床预后的不确定性,夫妻双方表示充分知情,要求继续妊娠。

1.3 新生儿相关检查 新生儿查体:心、肺、腹及神经系统查体未见异常。会阴区左侧可见一囊袋样物,内可触及一囊性结构,大小约1.0cm×1.0cm,活动好。右侧可见疑似阴囊样结构,未触及睾丸;会阴区正中可见长约1.0cm的阴茎,阴茎头端未见尿道口,阴茎系带中央可见尿道开口,排尿通畅,肛门通畅(图2)。

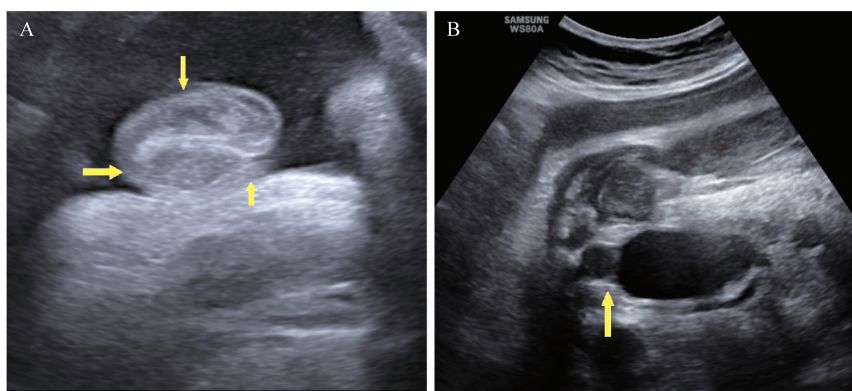


图 1 胎儿宫内超声图像

A: 向下箭头示左侧阴囊及睾丸, 向上箭头示右侧阴囊, 横向箭头示阴囊之间的阴茎; B: 箭头所指显示膀胱后方未见子宫样回声



图 2 新生儿生殖器外观

新生儿腹部超声证实, 双侧阴囊内可见睾丸回声, 回声均匀, 左侧睾丸 $0.6\text{cm} \times 0.6\text{cm}$; 右侧睾丸 $1.1\text{cm} \times 0.5\text{cm}$, 盆腔内未见子宫回声。

新生儿出生后染色体: 核型为 $46, \text{XX}; \text{Y}$ 染色体微缺失检测: SRY 缺失, 以及 $\text{sY84}(\text{AZFa})$ 、 $\text{sY86}(\text{AZFa})$ 、 $\text{sY127}(\text{AZFb})$ 、 $\text{sY134}(\text{AZFb})$ 、 $\text{sY254}(\text{AZFc})$ 、 $\text{sY255}(\text{AZFc})$ 缺失。

2 讨论

2.1 男性 SRS 的分子生物学机制 人类的性别决定和分化包括 3 个步骤: 精卵结合, 染色体性别形成; 性腺分化, 性腺性别形成; 性腺激素作用下, 生殖系统分化发育、第二性征形成, 表型性别形成。

性腺的形成是多基因参与的有序、级联、协调表达的过程^[1]。 Y 染色体短臂上有一区段称为睾丸决定因子(testis determining factor, TDF), 具有男性化的强烈作用, 决定着原始生殖嵴向睾丸分化^[2]。 Y 染色体性决定区(sex-determining region on the

Y chromosome, SRY) 定位于 Y 染色体短臂 Yp11.3 的结构基因, 编码一种 DNA 结合蛋白, 促使原始性腺发育成睾丸^[3,4]。 SRY 基因是 TDF 的最佳候选基因, 甚至曾被视为性分化的开关基因, 由此解释男性性反转机制为父源生殖细胞在染色体减数分裂期, X 染色体与 Y 染色体间发生不平衡交换, 使 Y 染色体上的 SRY 基因片段易位到 X 染色体短臂上, 从而使患者在没有 Y 染色体存在下, 仍有男性性腺发育。但 10% 男性性反转病例中没有检测出 SRY 基因, 说明除 SRY 基因外还存在其它的基因参与性别决定。最近研究发现, 除 SRY 基因外, SOX9 、 SF1 、 AMH 、 WT1 及 DAX1 等基因相互作用, 通过改变性别决定过程中蛋白的水平或者蛋白的功能参与性别分化过程的调节^[5,6]。

SRY 基因相关的高迁移率蛋白家族基因-9 (SRY -related HMG box 9, SOX9) 定位于 17q24.3-25.1 区域, 编码保守的高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG), 参与性别决定方面

的转录调控,和 SRY HMG-box 有 60% 的同源性,在缺乏 SRY 的情况下,SOX9 的过度表达亦可启动睾丸分化^[7,8]。类固醇生成因子 1 (steroidogenic factor-1, SF1) 能够协同 SRY 基因,提高 SOX9 的水平。WT1 基因可协同 SRY,还可促进苗勒管的退化。AMH 基因使苗勒管退化继而促进男性生殖器官分化。DAX1 基因通过抑制 SF1 和 WT1 的协同作用,阻止原始性腺向睾丸分化^[6]。

男性 SRS 患者虽然有男性性腺,但因无 Y 染色体,自然 Y 染色体上的生精基因也不存在,故而不能生成精子^[9]。

从分子生物学角度,目前认为 46, XX, 男性 SRS 发生机制与 SRY, SOX9, AZF 等性别分化相关基因异常相关,导致性别决定与形成过程的异常^[5]。

2.2 男性 SRS 流行病学及临床特点 SRS 是一类由于性别决定和分化异常导致的疾病。46, XX 男性患者的发生率约为 1/20 000。患者染色体性别与表型性别、性腺性别不符,即核型为 46, XX, 第二性征男性化,性腺为睾丸,体内没有卵巢及副中肾管形成的女性内生殖器,这也是与女性假两性畸形最重要的鉴别要点^[10]。

因患者无正常 Y 染色体,存在不同程度性腺发育不全表现,如阴茎发育幼稚、合并尿道下裂、阴囊发育不全或部分融合、睾丸体积小、隐睾等。甚至出现乳房发育、阴毛呈女型分布等女性化表现。也有部分患者,特别是 SRY 阳性患者,有接近正常的睾酮水平,男性外生殖器外观,喉结、胡须等第二性征,性欲、勃起及射精等功能大致正常,生育期因无精所致不育才被确诊^[11]。

因睾丸发育不良,睾酮分泌不足,反馈引起促性腺激素水平均升高。成年后因生精功能障碍引起原发性不育。睾丸活检显示精原细胞缺乏,输精管径减小伴玻璃样变和管周纤维化,可见睾丸间质细胞增生^[12]。

2.3 男性 SRS 的产前诊断与治疗 怀疑本病的患者,通过染色体核型分析、性腺及外生殖器性别,诊断并不困难。再通过 SRY 基因的检测可进一步确定发病机制。

既往报道的病例多因患者生育期生精功能障碍

引发原发性不育就医,最终确诊,目前未发现在孕期产前诊断、出生后明确诊断的报道,一方面,对于发育不良的外生殖器,特别是睾丸下降以前,超声诊断存在困难;另一方面,胎儿染色体并非常规产前检查,仅在如高龄产妇、NT 值异常、唐氏筛查提示高危等高危孕妇中筛查,因此很多性反转并未得到早期确诊^[10,12]。本例因孕晚期超声提示外生殖器发育异常可能,脐带血胎儿染色体核型为 46, XX, 孕妇随后在多家医院就诊复查,有的超声把发育差的一侧睾丸视为正常大阴唇回声,另一侧发育较正常的睾丸视为斜疝,另外两家超声倾向于男性外生殖器发育异常可能。直至胎儿娩出后,经过进一步检查,确定为性反转,可见产前诊断在该病的诊断上存在局限性,但也有它的可行性及必要性。

产前超声作为本病产前诊断重要的手段,诊断要点包括:部分型阴茎阴囊转位指阴茎位于两侧阴囊之间,阴囊分裂达阴茎根部两侧。常合并阴茎短小、严重的尿道下裂。即弯曲的小阴茎位于分裂的阴囊之间,呈“郁金香”征(tulip sign)(图 1)。中期筛查时如睾丸未降至阴囊,两侧阴囊可酷似阴唇,诊断困难。孕 30 周后,睾丸多已下降至阴囊,从而识别为男性性腺,可诊断外生殖器畸形。观察阴囊内是否有睾丸样回声、膀胱后方是否存在子宫样回声有助于性腺性别的判定。胎儿外生殖器结构异常的超声诊断必须结合染色体的检查。

关于本病的治疗,尽管因睾丸发育不良,缺乏生精能力,但其间质细胞内分泌功能存在,可维持一定的性欲,因此,对于患者没有性别转换的必要。治疗应以对症为主:根据血清性激素水平,在青春期予雄激素替代治疗,以促进男性第二性征发育,必要时通过矫形手术,纠正外生殖器及泌尿系统畸形。雄激素替代治疗还能维持患者正常性欲及性生活,提高生活质量。对于有强烈生育愿望的患者,可通过供精辅助受孕。同时还应强调在患者社会性别形成过程中给予足够的心理支持。

参考文献

- [1] Mueller WA, Hassel M, Grealy M. Development and Reproduction in Humans and Animal Model Species [M]. Berlin :

- Springer Berlin Heidelberg, 2015:215-240.
- [2] Koopman P, Münsterberg A, Capel B, et al. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation.[J]. Nature, 1990, 348(6300):450-452.
- [3] Mohammadpour Lashkari F, Totonchi M, Zamanian MR, et al. 46,XX males: a case series based on clinical and genetics evaluation[J]. Andrologia,2017,49(7):e12710-12714.
- [4] Salas-Cortés L, Jaubert F, Bono M R, et al. Expression of the human SRY protein during development in normal male gonadal and sex-reversed tissues[J]. J Exp Zool, 2001, 290(6): 607-615.
- [5] Gao X, Chen G, Huang J, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46,XX male sex reversal syndrome: case reports[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(3):431-435.
- [6] Chen L, Ding X P, Wei X, et al. Investigation of mutations in the SRY, SOX9, and DAX1 genes in sex reversal patients from the Sichuan region of China[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1): 1518-1526.
- [7] Li T F, Wu Q Y, Zhang C, et al. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature[J]. BMC Urol, 2014, 14(1):104.
- [8] Huang B, Wang S, Ning Y, et al. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9[J]. Am J Med Genet, 1999, 87(4):349-353.
- [9] Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human y chromosome long arm[J]. Hum Genet, 1976, 34(2):119-24.
- [10] 赵保静,丛林. 性逆转综合征研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(3):247-250.
- [11] Gao X, Chen G, Huang J, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46,XX male sex reversal syndrome: case reports[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(3):431-435.
- [12] Chakraborty PP, Bhattacharjee R, Roy A, et al. Male factor infertility: clues to diagnose 46, XX male[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(Suppl 2):1-4.

(收稿日期:2018-01-07)

编辑:熊诗诣