

· 病例报告 ·

Klinefelter 综合征合并糖尿病 2 例临床特征及文献复习

迟秀娥 张倩 康静蕊 李文东 韩中千

河北沧州中西医结合医院内分泌科 061000

通信作者:迟秀娥, Email:xiue_1973@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.017

Klinefelter syndrome combined with diabetes: two cases report and literature review Chi Xiu'e,

Zhang Qian, Kang Jingrui, Li Wendong, Han Zhongqian. Department of Endocrinology, Cangzhou Combination of Chinese Traditional and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Chi Xiu'e, Email:xiue_1973@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.017

Klinefelter 综合征简称克氏综合征,又称先天性精曲小管发育不全,以睾丸曲细精管进行性玻璃样变为主要特征,为性染色体异常疾病。基层医院因对此病的认识不够而常常漏诊。此类患者中糖尿病发病率增加,故多因糖尿病就诊于内分泌科。现将河北沧州中西医结合医院内分泌科收治的两例患者的临床特点进行分析。

1 病例资料

病例 1 患者男性,50 岁。因发现血糖升高 30 年,右足第一足趾破溃 3 个月入院。患者 30 年前因口干、多饮、多尿,明确诊断为 2 型糖尿病,开始口服降糖药物治疗,1 年后因血糖控制不良应用胰岛素治疗至今。1 年前出现双下肢麻木,3 个月前无诱因右足第一足趾破溃,于当地治疗无好转来河北沧州中西医结合医院。患者足月顺产,24 岁结婚。婚后初期能完成性生活,后出现勃起功能障碍,一直未育。曾因不育多次就医,服用中药治疗无效。有糖尿病家族史。无其他特殊病史。入院查体:身高 190 cm,四肢细长,下部量大于上部量;生命体征正常;智力正常,声音尖细,皮肤细腻,面部无须,发际线较低,喉结不明显,阴毛及腋毛稀疏,正常男性乳房,阴茎短小,体外仅触及右侧睾丸,体积较小。双下肢皮肤色素沉着,右足背部有大小 1 cm×0.8 cm 创面,右足外侧有 2 cm×1 cm 大小创面,分泌物较多,皮温高于对侧。双足背动脉搏动减弱。心、肺、腹查体均无异常。辅助检查:空腹血糖 9.77 mmol/L;甲状腺功能、甲状旁腺素、血钙、血磷、免疫全项、肝功能、肾功能均正常;外生殖器超声回报:右侧睾丸附睾位

于阴囊内,1.76 cm×0.92 cm 大小;左侧睾丸位于腹股沟管,1.97 cm×0.63 cm 大小。双能 X 线骨密度测定:符合骨质疏松症。性激素水平及染色体测定见表 1。入院诊断:Klinefelter 综合征;2 型糖尿病;糖尿病足;糖尿病性周围神经病变;周围血管病变;继发性骨质疏松症。治疗:胰岛素降糖,抗感染、改善下肢循环、局部清创换药,抗骨质疏松症,予以十一酸睾酮口服补充雄性激素。已建议患者行隐睾手术,患者拒绝。糖尿病足局部破溃好转出院。出院随访患者半年,患者依从性较差,已停用雄性激素及抗骨质疏松症药物,仅间断应用胰岛素控制血糖,血糖控制情况不详。

病例 2 患者男性,42 岁。主因发现血糖升高 4 年入院。患者有慢性咳嗽气喘病史 30 年。患者足月顺产,其母生育年龄 41 岁。4 年前患者于当地医院确诊为 2 型糖尿病,长期口服二甲双胍治疗。1 个月前血糖明显升高,于当地治疗效果欠佳而来河北沧州中西医结合医院就诊。患者 32 岁结婚,婚后能完成夫妻生活,一直未育。曾多方就诊并曾服用中药治疗。有糖尿病及哮喘家族史。查体:身高 171 cm,皮肤细腻,面部无须,有喉结,无腋毛,阴毛稀疏。桶状胸,双肺呼吸音偏低,可闻及散在干湿性罗音。双下肢轻度指凹性水肿。阴茎短小,睾丸硬而小。辅助检查:空腹血糖 11.32 mmol/L;甲状腺功能、甲状旁腺素、血钙、血磷、免疫全项、肝功能、肾功能均正常;双能 X 线骨密度测定:符合骨质疏松症。生殖激素及染色体测定见表 1。入院诊断:Klinefelter

表 1 两例 Klinefelter 综合征合并糖尿病患者的临床特点

患者	年龄 (岁)	糖尿病 确诊年龄 (岁)	身高 (cm)	BMI (kg/m ²)	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	T (nmol/L)	染色体 核型	HbA1c (%)	骨质 疏松	睾酮 替代 年龄(岁)	其他 特征	治疗
1	50	20	190	23.8	10.05	28.40	0.23	47,XXY	8.00	有	50	轻度 脂肪肝, 糖尿病足	门冬胰 岛素+地 特胰岛素
2	42	38	171	22.6	14.36	21.32	1.03	46,XY/47, XXY	10.66	有	42	支气管 哮喘	二甲双胍 + 门冬 30

注: BMI: 体重指数; LH: 黄体生成素(1.7~8.6 IU/L); FSH: 卵泡刺激素(1.5~12.4 IU/L); T: 睾酮(9.9~27.8 nmol/L)

综合征;继发性骨质疏松症;2型糖尿病;支气管哮喘。治疗:予胰岛素控制血糖,补充雄性激素,同时给予抗骨质疏松症治疗。患者临床症状好转出院。出院半年后随访患者,患者已停用胰岛素及其他降糖药物治疗,监测血糖在正常范围内,一般状态良好。

2 讨论

本病 1942 年由美国麻省总院的 Klinefelter 等^[1]首先提出而命名,表现为 X 染色体的多体型。根据核型不同,分成经典型和嵌合型两大类。经典型染色体核型是 47,XXY,占 80%;嵌合型患者染色体表现多样,常见为 46,XY/47,XXY 嵌合型,其余为罕见核型,包括 48,XXYY、48,XXXY、49,XXXXY 等,至今发现的染色体核型有 30 余种,临床表现各异^[2]。发病率占新出生男孩的 0.1%~0.2%^[3]。研究认为,经典型的发病机制是配子形成减数分裂过程中 X 染色体不分离。嵌合体核型的发生是受精卵在有丝分裂时染色体不分离,导致胎儿多出一条 X 染色体^[4]。本病主要表现为高促性腺性腺功能低下,导致精子发育障碍和不育症。患者的 X 染色体越多,男性化障碍越明显,同时智力障碍及躯体畸形越明显。本病在机体的各个阶段均可有一些特殊表现,婴儿期可表现为头围小、小阴茎、隐睾,可有先天性畸形,如尿道下裂等。部分患者儿童期存在学习困难。大部分患者青春期前与常人无明显差别。青春期后患者病态特征明显显现,表现为类无睾体型,四肢长,下部量大于上部量,体征女性化,皮肤细腻、阴毛胡须稀少,部分患者乳房增大;外生殖器正常,但阴茎短小,睾丸小而硬。成年男性主要表现为性功能低下、不育;智力发育正常或略低;精子及睾酮生成障碍是本病的主要临床表现。实验室检查主要发现睾酮水平降低而 FSH 及 LH 分泌升高。本病被确诊的 3 个主要时期是出生前、儿童期和青春期,不同时期均需染色体核型分析确诊,但因临床表型多变,仍有 2/3 的患者被漏诊^[5]。

本病可伴发肥胖、代谢综合征、糖耐量减低、糖尿病、肺部疾患、自身免疫性疾病等,而糖尿病的发病率明显增加。国内研究发现,糖尿病发病率为 20.5%~32.1%,糖耐量减低发生率为 7.7%,代谢综合征的发生率为 30.8%~38.5%,均明显高于正常人群^[6-7]。本病患者出现糖代谢异常的发病机制考虑为以下几方面原因:(1)低睾酮水平,国外研究发现,低睾酮水平男性中糖尿病的发病人数是正常男性糖尿病发病人数的 2.7 倍^[8]。且随着总睾酮水平的降低,观察对象胰岛素抵抗程度增加。(2)升高的 FSH 水平及雌二醇与睾酮比值也是引起糖代谢异常的因素^[7]。(3)肥胖及胰岛素抵抗增加^[9]。(4)基因的剂量效应,即调节基因数量变化引起它所控制的结构基因功能失调。X 染色体上包括超过 1 098 个基因。正常女性有两条 X 染色体,其中一条被随机灭活,形成“巴士小体”。但是实际上被灭活的染色体只有性染色体区被真正灭活,而拟常染色体区内的基因不被灭活,仍然发挥生物学效应^[10]。因此多余的 X 染色体未被灭活的部分,可能通过基因的剂量效应引起个体在表型上的异常,出现多种异常临床症状。更有研究发现,X 染色体上存在编码参与调节糖代谢过程的酶的基因^[11]。(5)另有一项研究显示,Klinefelter 综合征患者外周血中至少有 3 个代谢相关转录因子明显升高,但这些因子不定位于 X 染色体^[12]。提示本病的异常染色体核型可能通过影响其他常染色体上某些代谢相关转录因子的表达,进而影响机体的物质代谢。

此次报道的两例患者,染色体核型一为经典型,一为嵌合型,均符合 Klinefelter 综合征的临床特征,故诊断明确。两例患者确诊年龄较晚,生育期曾因不育就医,但因基层医院对此病的认识不够而未被确诊。此次均因糖尿病而入院。两例患者糖尿病发病年龄均小于 40 岁,入院时血糖控制不良。经典型患者糖尿病发病年龄更早,且已出现糖尿病多种慢性并发症。两例患者均不育,内分泌特点表现为高

促性腺激素、低睾酮水平。经典核型者有隐睾,睾酮水平更低,性功能更差。两例患者就诊时因血糖控制差,体重已明显减轻,无肥胖,但经典型仍存在轻度脂肪肝。嵌合型患者经睾酮替代治疗半年后血糖明显好转,已停用胰岛素及其他降糖药物,血糖控制良好。既往研究中并未发现睾酮替代治疗可以使血糖改善,但本例嵌合型患者在睾酮替代后血糖明显改善,也进一步论证了低睾酮水平可能是造成糖尿病代谢异常的原因。但因仅为个案,仍需大数据观察论证。两例患者因确诊较晚,早期未进行雄激素替代治疗,通过骨密度测定发现骨质疏松症。既往研究也发现 Klinefelter 综合征患者易于发生骨质疏松症^[13]。睾酮缺乏是男性骨质疏松症最主要的原因之一。

Klinefelter 综合征的临床表型各异,各种危险因素造成糖尿病发病率增高,发病年龄较早,治疗应多学科协作。目前针对治疗,研究方向主要集中在性功能减退及不育方面。但是雄激素补充的时期以及是否会对未来生育产生不良影响仍有争议。在糖尿病的治疗上,首先强调上述危险因素的控制,同时应争取早期发现,早期治疗。

参 考 文 献

- [1] Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone [J]. Clin Endocr Metab, 1942, 2: 615-624.
- [2] Benaiges D, Pedro-Botet J, Hernández E, et al. Different clinical presentation of Klinefelter's syndrome in monozygotic twins [J]. Andrologia, 2015, 47(1): 116-120. DOI: 10. 1111/and. 12219.
- [3] Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice [J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4(4): 192-204. DOI: 10. 1038/ncpuro0775.
- [4] Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome [J]. Hum Reprod Update, 2003, 9(4): 309-317.
- [5] Bird RJ, Hurren BJ. Anatomical and clinical aspects of Klinefelter's syndrome [J]. Clin Anat, 2016, 29(5): 606-619. DOI: 10. 1002/ca. 22695.
- [6] 茅江峰, 武学焱, 裴敏. 39 例 Klinefelter 综合征患者的糖尿病发生率和临床特点 [J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(9): 660-663. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2011. 09. 007.
- [7] 彭璐, 陈光, 窦京涛, 等. Klinefelter 综合征患者的糖代谢分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(3): 195-199. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2017. 03. 011.
- [8] Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study [J]. Diabetes Care, 2002, 25(1): 55-60.
- [9] Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism [J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1591-1598. DOI: 10. 2337/dc06-0145.
- [10] 茅江峰, 武学焱. 染色体和性发育异常疾病 [J]. 药品评价, 2016, 13(3): 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2809. 2016. 03. 010.
- [11] Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition [J]. Mol Hum Reprod, 2010, 16(6): 396-401. DOI: 10. 1093/molehr/gaq016.
- [12] Huang J, Zhang L, Deng H, et al. Global transcriptome analysis of peripheral blood identifies the most significantly down-regulated genes associated with metabolism regulation in Klinefelter syndrome [J]. Mol Reprod Dev, 2015, 82(1): 17-25. DOI: 10. 1002/mrd. 22438.
- [13] Seo JT, Lee JS, Oh TH, et al. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome [J]. BJU Int, 2007, 99(1): 141-146. DOI: 10. 1111/j. 1464-410X. 2006. 06584. x.

(收稿日期: 2018-07-15)

(本文编辑: 饶颖)

· 消息 ·

2019 年第 4 期部分文题介绍

1. 乙醛脱氢酶 2 基因多态性与空腹血糖受损的相关性 2. 牙周基础治疗联合全身应用抗生素治疗对合并慢性牙周病的 2 型糖尿病患者血糖控制影响的 Meta 分析 3. TBSRTC 联合 TIRADS 诊断甲状腺结节的临床价值 4. 水通道蛋白与脂肪组织代谢关系研究进展 5. 维生素 D 与 2 型糖尿病患者的认知功能障碍研究进展 6. IL-22 在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展 7. 缺血修饰清蛋白与糖尿病及其并发症的研究新进展 8. 宫内发育迟缓导致成年糖尿病的研究新进展 9. Vaspin 对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用

本刊编辑部