

Klinefelter 综合征的生育问题:策略与时机

黄文彬^{1,2} 何志伟^{1,2} 胡欣¹ 陈国芳¹ 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028;²南京中医药大学,南京 210023

通信作者:陈国芳,Email: chenguofang9801@126.com;刘超,Email: liuchao@nfmcn.com

【摘要】 Klinefelter 综合征(KS)是男性不育中最常见的性染色体异常疾病,不同年龄阶段的 KS 患者临床表现程度不一。在治疗方面,除了睾酮替代外,患者的生育问题愈加受到重视,但如何保留 KS 患者的生育功能仍是临床诊疗中面临的挑战。随着辅助生殖技术的发展与成熟,KS 患者的生育机会显著提升。通过对 KS 不育的发病机制、影响因素、筛查评估、治疗与 KS 患者子代筛查等方面进行详细探讨,可为 KS 患者的生育管理提供更加科学而合理的个体化方案。

【关键词】 Klinefelter 综合征;生育;精子保存;评估;诊疗

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220317-03036

Fertility of Klinefelter syndrome: strategy and opportunity Huang Wenbin^{1,2}, He Zhiwei^{1,2}, Hu Xin¹, Chen Guofang¹, Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Chen Guofang, Email: chenguofang9801@126.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Klinefelter syndrome (KS) is the most common sex chromosomal abnormality in males with infertility, and the degree of clinical manifestations in KS patients varies with different ages. In terms of treatment, in addition to testosterone replacement, the fertility problem of patients is getting more and more attention, but how to preserve the reproductive function of KS patients is still a challenge in clinical. The advancement and implication of assisted reproductive technology have significantly improved fertility opportunities in KS patients in recent years. A comprehensive understanding of the pathogenesis of infertility contributing factors, evaluation, treatment, and offspring screening in patients with KS can provide a standardized and individualized protocol regarding fertility management.

【Keywords】 Klinefelter syndrome; Fertility; Sperm preservation; Evaluation; Diagnosis and treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220317-03036

Klinefelter 综合征(Klinefelter syndrome, KS),亦称先天性曲细精管发育不全、先天性睾丸发育不全综合征,由美国麻省总院 Klinefelter 于 1942 年首次描述。KS 是遗传自父方或(和)母方的一条或多条额外 X 染色体所致,以睾丸曲细精管进行性玻璃样变和高促性腺激素性腺功能减退症为主要特征^[1]。流行病学资料显示,在男性新生儿中 KS 的发病率为 1/660~1/600^[2]。是男性最常见的性染色体异常疾病。据估计,只有 20%~30%的 KS 男性在成长过程中获得诊断^[3]。此外,KS 在不同年龄阶段的临床表现轻重不一,具有高度异质性和时序性,

但均以染色体异常及雄激素缺乏相关症状为主要临床特征。目前,KS 治疗目标为促进并维持男性第二性征发育、保留生育功能、治疗男性乳腺发育以及防治雄激素缺乏导致的糖脂代谢紊乱、肌少症、骨质疏松及心血管疾病等。然而,如何保留 KS 患者的生育功能仍颇具挑战。近年来,随着辅助生殖技术的飞速发展,外科获取睾丸精子技术与卵胞浆内单精子注射术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)日益成熟,大幅提升了 KS 患者的生育可能。本文在简述 KS 不育发病机制、影响生育相关因素的基础上,重点解析 KS 患者生育能力的评估以及

生育保存技术的应用。

1 KS 不育的发病机制

80%~90%的KS患者表现为47,XXY的核型。研究表明,在胚胎早期发生异常的情况较少^[4]。在性染色体转录时,由于Y染色体上含有性别决定基因,故X染色体的数量并不影响患者的男性性别表现。但X染色体失活程序复杂,12%的基因出现迁移失活,另外15%的基因表现出不同的失活状态,这可能是引起KS患者不同临床表现的原因之一^[5],也可能是导致不育的关键要素。X染色体上富含参与卵细胞和精子发生的基因,X染色体失活由X染色体失活特异性转录子(X-inactive specific transcript, XIST)所介导,其在多种细胞内都高表达,从理论上可消除过多的X-连锁基因的剂量失衡。

通过单细胞测序技术,发现KS患者体内未成熟的Leydig细胞比例升高,而部分Sertoli细胞内的XIST表达没有显著提升,导致了细胞内X-连锁基因表达不受抑制,组织形态更差^[6]。Sertoli细胞发生转化,触发睾丸细胞分化为卵巢样细胞,导致男性患者女性化表现。还可以导致未成熟Leydig细胞的退化和成熟Leydig细胞的分化,表现为生精小管消失,睾酮分泌下降等。Sertoli细胞和Leydig细胞相互作用,共同促进了KS睾丸的纤维化。上述变化的综合表现,即是雄激素合成障碍和生精功能失常。

2 影响生育的因素

2.1 年龄 目前,年龄对KS患者生育能力的预测价值仍存有争论,但生殖细胞从胎儿睾丸发育阶段即已开始退化,青春期至成年期退化明显加速,最终导致成人KS患者的生精小管广泛纤维化、透明变性以及间质增生^[7]。睾丸的退行性变和生精小管的透明变性均属于不可逆的病变。KS患者在胎儿期和婴儿期睾丸中原始生殖细胞数量大多正常,随着年龄增加,睾丸内生精细胞逐渐凋亡^[8],男性雄激素水平也会随之下降。一项关于KS患者年龄与精原细胞数量的Meta分析提到,在10岁之前KS患儿的睾丸活检样本中发现精原细胞的概率更高,10岁左右患者的精原细胞数量就开始显著下降,进入青春期后,发现精原细胞的概率将下降到40%~50%,这与老年诊断为KS患者的发现率相似^[9]。因此,不同的年龄阶段,患者的生殖细胞数量存在明显差异,而这正是影响KS患者生育的重要因素。

2.2 疾病状态 一般而言,KS患者相关疾病的发病率和死亡率均高于正常男性,其性腺功能减退和遗传效应可能会引起如心血管疾病、内分泌疾病与肿瘤等^[10]。KS患者先天性心脏病与血栓栓塞性疾病的患病率增加,使得临床上心血管相关死亡率较正常男性高。常合并糖尿病和甲状腺功能减退等内分泌疾病^[11]。与其他腺外肿瘤相比,纵隔生殖细胞肿瘤的预后较差,总生存率约为50%^[12],且乳腺癌发病率和死亡率均明显高于正常男性。这些疾病严重影响KS患者的健康,甚则危及生命。对患者而言,倘若伴随上述疾病,生育意愿可能会让步于KS相关疾病的治疗。

2.3 社会心理因素 除了KS患者可能存在的相关疾病外,社会心理因素也可能会影响患者的生育意愿。KS患者可能存在学习、认知与语言表达方面的障碍,影响其社会关系的构建、就业与收入,常表现为较低的社会心理幸福感、较低的教育程度和就业水平、较低的收入和较少的人际交流^[13]。此外,KS患者的生活质量明显低于一般正常男性,疾病的临床表现常影响患者心理健康,如部分KS患者可能会因男性乳房发育,体毛稀疏,声音细柔等异常性征而缺乏自信,影响其选择配偶与组建家庭。在性功能方面^[14],KS患者可能出现勃起功能障碍、早泄、性欲降低、睾丸疼痛等因素,导致性交满意度降低,产生心理障碍,进一步影响夫妻性生活。以上这些社会心理因素都可能会影响患者的生育意愿。

3 KS 患者的生育能力的评估

对生育能力评估时,首先要考虑到患者的年龄以及意愿。实施评估时,先通过体格检查,记录患者身高、体重,评定阴毛、阴茎、睾丸、乳腺发育等情况,并进行肝肾功能、血尿常规、血糖血脂等相关指标检测^[14]。生育能力的评估主要包括生精功能和胚胎发育情况、遗传学检测与性功能评估等方面。生精功能检测应该包括精液分析和生殖内分泌激素水平测定。精液检测简单又直观,可以为不育的治疗、辅助生殖技术的选择等提供指导。生殖内分泌激素水平又作为评估睾丸生精功能的基本依据^[15],检测的内容包括黄体生成素、卵泡刺激素、总睾酮、游离睾酮、雌二醇、泌乳素以及抑制素B^[16]。遗传学检测主要检测染色体核型、染色体结构分析和基因检测等。性功能评估主要是使用国际勃起功能指数问卷(IEF-15)评估性欲、勃起功能、射精功能、性生活频率和是否能达到性高潮等项

目^[17]。此外,还需评估肾上腺皮质功能等其他内分泌激素情况^[14]。

4 KS 生育保持和促进策略

早期对 KS 进行干预治疗,有助于改善患者的生活质量,延缓性腺功能减退速度,减少相关并发症的出现。目前,对于 KS 患者的处理主要有内分泌治疗、手术及心理干预。心理干预应涵盖治疗的全过程,这有助于患者对疾病的认识与接纳,树立自信心。对 KS 患者而言,最为关键的是改善性功能和生精功能,提高精子获取率,最大限度保留生育能力。

4.1 内分泌治疗和监测 内分泌治疗是 KS 患者管理的基石,主要运用睾酮替代疗法(testosterone replacement treatment, TRT),还可以应用选择性雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂、促性腺激素等药物。KS 患者性欲、勃起情况和性交满意度等与睾酮水平相关。TRT 可有效提高 KS 患者性欲,促进生殖腺发育,增加精液的分泌,提高射精高潮感,从而提升性交满意度和总体满意度评分,但对勃起和生精功能并无影响^[18]。但对于青春期前的 KS 患者,暂不推荐进行 TRT,如果患儿存在阴茎过小的情况,可以考虑外源性补充睾酮^[14],并应评估其生长发育情况,及时治疗合并症,培养良好的行为习惯,做好心理咨询并树立自信,提高患儿的认知水平。国内外权威指南建议,及时、足量的 TRT 有利于青春期患者第二性征发育,提高青春期及成年期患者的肌肉力量和骨密度,避免出现社交障碍等心理疾患,且可预防骨质疏松和糖尿病等代谢性疾病发病^[14,19]。TRT 治疗中需定期监测睾酮水平并及时调整药量。还需定期随访患者性功能情况、骨量、血常规、前列腺特异性抗原与性激素水平等相关检查^[19],同时需要关注患者的身高、体重、第二性征发育和睾丸体积变化情况。

选择性雌激素受体调节剂通过增加黄体生成素和促卵泡激素的产生来发挥作用。芳香化酶抑制剂可通过抑制雄激素向雌激素的转化,抵消高雌激素状态,促进精子发生^[20]。

4.2 外科取精术 外科手术是获取 KS 患者精子的重要方式,包括传统睾丸精子提取术(conventional testicular sperm extraction, c-TESE)、睾丸穿刺抽吸取精术(testicular sperm aspiration, TESA)和显微睾丸切开活检取精术(micro-dissection testicular sperm extraction, micro-TESE)等。c-TESE

操作简单,能获取较多的睾丸组织,适用于所有非梗阻性无精子症患者,但创伤大,会增加术后性腺功能减退的风险。TESA 是局麻状态下,通过穿刺针头在每侧睾丸上选定的穿刺点进行抽吸,获取睾丸组织,但获精率有限。Micro-TESE 依靠显微镜技术精准定位,获精率更高,睾丸的损伤更小,但需要具有专业的显微外科能力。中国《克莱恩费尔特综合征诊断治疗的专家共识》建议在青春期到成人阶段进行 TESE^[14],特别应在精原细胞凋亡之前进行,但未对 TESE 的最佳年龄做出推荐。总的来说,KS 患者取精多是在青春期中后段至成年阶段^[21],最晚应在 35 岁以前进行,以便最大程度地保存患者的生育能力。由于青少年患者心智尚未成熟,生育相关事宜须与患者本人及其父母充分沟通。在取得患者及其父母知情许可后,先行精液分析,若未发现精子,可通过手术获取精子^[16]。可在患者刚进入青春期时冷冻精子^[16],保存生育能力。但目前关于冷冻精子的最佳年龄尚未达成共识^[22-23]。

5 KS 患者的子代筛查

KS 患者可以经过辅助生殖技术生育正常子代^[23]。但子代胚胎出现染色体异倍体的概率更高,导致不良的妊娠结局。KS 患者子代的筛查是为了明确 KS 患者子代情况,对产前诊断为 KS 的患儿,建议在产后第 9~15 个月、18~24 个月和 30~36 个月时进行全面的发育评估^[15]。

对子代的筛查,主要依靠植入前基因检测(pre-implantation genetic diagnosis, PGD)和无创产前检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)。有生育意愿的 KS 患者可以通过 ICSI 技术将收集到的精子进行体外受精,并可行 PGD。PGD 是评价移植前胚胎整倍体和镶嵌现象的有效技术^[24]。或在其配偶妊娠期间进行 NIPT^[15]。尽管 NIPT 存在局限性,但通过这个检查手段筛查高危患者的子代,可以让亲代提前认识到疾病的风险,采取干预措施^[25],对患者个人及家庭均有很大的意义。在筛查子代时,应注意多次复查,谨慎确诊,充分保护患者隐私,并针对性提供咨询及诊疗。

6 总结与展望

KS 患者不育的机制复杂,年龄、相关疾病状态以及社会心理因素等均可能影响患者的生育能力与意愿。临床上,应仔细评估患者生理、病理、心理与社会因素的影响。治疗方案需在综合评估之后由医患共同决策,力求个体化和人性化,并尽可能

获得家庭及社会的支持。虽然目前对保存 KS 患者生育力的时机尚未达成共识,但仍需关注年龄对生育能力的影响,综合运用辅助生殖技术,重视子代筛查,全方位实现患者的生育意愿。

总体而言,辅助生殖技术的发展已经帮助部分 KS 患者实现生育需求,但大多数患者仍无法孕育子代。希望未来能有针对大部分患者的高质量临床试验,提供级别较高的证据,明确不同核型患者保存生育能力的时机,并提出与之相对应的治疗策略,更好地解决 KS 患者的生育问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization; European Society of Endocrinology [J]. *Andrology*, 2021, 9 (1): 145-167. DOI: 10. 1111/andr. 12909.
- [2] Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism [J]. *Metabolism*, 2018, 86: 135-144. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2017. 09. 017.
- [3] Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, et al. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison [J]. *Med J Aust*, 2011, 194 (1): 24-28. DOI: 10. 5694/j. 1326-5377. 2011. tb04141. x.
- [4] Flannigan R, Patel P, Paduch DA. Klinefelter syndrome. The effects of early androgen therapy on competence and behavioral phenotype [J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6 (4): 595-606. DOI: 10. 1016/j. sxmr. 2018. 02. 008.
- [5] Belling K, Russo F, Jensen AB, et al. Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26 (7): 1219-1229. DOI: 10. 1093/hmg/ddx014.
- [6] Mahyari E, Guo J, Lima AC, et al. Comparative single-cell analysis of biopsies clarifies pathogenic mechanisms in Klinefelter syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108 (10): 1924-1945. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2021. 09. 001.
- [7] Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments-update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33 (3): 101261. DOI: 10. 1016/j. beem. 2019. 01. 002.
- [8] Winge SB, Dalgaard MD, Jensen JM, et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27 (3): 430-439. DOI: 10. 1093/hmg/ddx411.
- [9] Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26 (1): 58-72. DOI: 10. 1093/humupd/dmz038.
- [10] Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (4): 389-423. DOI: 10. 1210/er. 2017-00212.
- [11] Spaziani M, Radicioni AF. Metabolic and cardiovascular risk factors in Klinefelter syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184 (2): 334-343. DOI: 10. 1002/ajmg. c. 31792.
- [12] Williams LA, Pankratz N, Lane J, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Cancer*, 2018, 124 (19): 3900-3908. DOI: 10. 1002/cncr. 31667.
- [13] Skakkebaek A, Moore PJ, Chang S, et al. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: the impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (2): 214-222. DOI: 10. 1038/gim. 2017. 110.
- [14] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 克莱恩费尔特综合征诊断治疗的专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (02): 94-99. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20201019-00689.
- [15] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组无精子症诊疗中国专家共识编写组. 无精子症诊疗中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (7): 573-585. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101441-20210430-00195.
- [16] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组少精子症诊疗中国专家共识编写组. 少精子症诊疗中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41 (7): 586-592. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101441-20210418-00177.
- [17] Barbonetti A, D'Andrea S, Vena W, et al. Erectile dysfunction and decreased libido in Klinefelter syndrome: a prevalence meta-analysis and meta-regression study [J]. *J Sex Med*, 2021, 18 (6): 1053-1064. DOI: 10. 1016/j. jsxm. 2021. 03. 078.
- [18] Ferlin A, Selice R, Angelini S, et al. Endocrine and psychological aspects of sexual dysfunction in Klinefelter patients [J]. *Andrology*, 2018, 6 (3): 414-419. DOI: 10. 1111/andr. 12474.
- [19] 曹琳, 陈国芳, 刘超. 克氏综合征诊疗新进展 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31 (2): 173-174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2015. 02. 003.
- [20] Chen W, Bai MZ, Yang Y, et al. ART strategies in Klinefelter syndrome [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37 (9): 2053-2079. DOI: 10. 1007/s10815-020-01818-2.
- [21] Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (9): 1952-1959. DOI: 10. 1093/humrep/dew179.
- [22] Gies I, Oates R, De Schepper J, et al. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105 (2): 249-255. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2015. 12. 011.
- [23] Zganjar A, Nangia A, Sokol R, et al. Fertility in adolescents with Klinefelter syndrome: a survey of current clinical practice [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (4): dgz044. DOI: 10. 1210/clinem/dgz044.
- [24] Greco E, Litwicka K, Minasi MG, et al. Preimplantation genetic testing: where we are today [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (12): 4381. DOI: 10. 3390/ijms21124381.
- [25] Samango-Sprouse CA, Porter GF, Lasuschinkow PC, et al. Impact of early diagnosis and noninvasive prenatal testing (NIPT): knowledge, attitudes, and experiences of parents of children with sex chromosome aneuploidies (SCAs) [J]. *Prenat Diagn*, 2020, 40 (4): 470-480. DOI: 10. 1002/pd. 5580.

(收稿日期: 2022-03-17)