

· 述评 ·

性发育异常的诊治难点及应对

刘彦玲 秦贵军

郑州大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450052

通信作者: 秦贵军, Email: hyqingj@zzu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974110)

Difficulties and countermeasures in diagnosis and treatment of disorders of sex development Liu

Yanling, Qin Guijun. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Qin Guijun, Email: hyqingj@zzu.edu.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974110)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230916-09038

性发育异常 (disorders of sex development, DSD) 是一类性染色体、性腺、外生殖器发育不一致的疾病总称, 临床表现为性早熟、性腺功能减退、卵睾、完全性反转 (性腺与染色体核型完全相反) 等一系列多种变异和组合异常的表型谱。DSD 病因复杂、相对少见, 加上高度异质性、就诊年龄跨度大、就诊科室分散, 相关科室的诊治未能较好衔接等诸多因素影响, 导致临床诊疗工作一直面临巨大挑战。不能及时识别及诊治 DSD, 制定个体化的诊疗方案, 可能对患者乃至患者家庭成员的身心健康均造成严重损害。目前 DSD 的诊治仍存在诸多难点, 本文就 DSD 的诊治难点及可采取的策略进行阐述, 希望对同行的相关诊疗工作有所裨益。

1 DSD 的发病现状

DSD 的发病率因人种和地区而异。目前文献报道中, 新生儿外生殖器模糊不清的发生率为 1/5 500~1/4 500, 隐睾和尿道下裂的发生率为 1/300~1/200。也有研究显示, 如将一些视为达到 DSD 临界状态的患者也纳入统计中, 其发病率估值可高达 1%^[1-3]。46,XY 个体中 DSD 的发生率约为 1/20 000, 46,XX 个体中 DSD 最常见的病因为先天性肾上腺皮质增生症, 其在活产婴儿中的发病率为 1/15 000~1/14 000^[4]。目前, 我国患者就诊年龄差异较大, 就诊科室分散, 尚无较为准确的发病率统计, 随着新生儿 DSD 筛查更为广泛, 罕见病上报网络更为完善, 国内 DSD 发病的精确数据也将逐渐被

披露出来。

2 DSD 临床表现及查体的难点及应对

DSD 临床表现呈高度异质性, 同一疾病可从性腺功能及生殖器外观的微小变化到严重的非典型性腺及生殖器外观, 如 *NR5A1* 基因突变可表现为不同类型的 DSD 伴或不伴肾上腺功能不全、卵巢早衰、无精症以及脾脏发育异常等^[5], 而不同疾病亦可有相同的临床表现, 如 5 α -羟化酶缺陷症 (雄激素合成缺陷) 及雄激素不敏感综合征 (雄激素作用缺陷) 均可表现为外生殖器性别模糊不清或男性尿道下裂。轻型 DSD 可因临床表现不典型, 直至月经不能自行来潮、无精症或不孕不育才至医院就诊。

详细的病史采集及体格检查是 DSD 诊治的首要环节。病史采集需从母孕期开始, 包括母亲既往有无不良妊娠结局, 产检过程中有无发现胎儿外生殖器异常, 孕期有无使用特殊药物 (如包含雄激素的药物), 母亲有无高雄激素表现; 患儿出生情况, 有无难产、生殖器畸形、产后窒息、吃奶无力、智力缺陷等, 生长发育进程尤其是身高、体重及第二性征发育情况, 出生后即发现的外生殖器异常 (如阴蒂肥大) 有无进一步加重; 另外需关注生殖器以外对诊断有指导作用的临床表现, 如身高过矮或过高、面部多痣、肘外翻、嗅觉异常、骨骼畸形、牙齿畸形、唇/腭裂、眼震颤、双手联带运动、高血压、电解质紊乱等; 家族史的采集包括父母身高、青春期发育情况、有无外生殖器畸形、是否近亲结婚、家族中

有无类似疾病等。家族史采集有助于判断疾病遗传模式,并在一定程度上缩小可疑诊断的范围。先天性肾上腺皮质增生症为常染色隐性遗传,而雄激素不敏感综合征、*KAL-1* 基因突变导致的 Kallman 综合征则表现为 X 连锁隐性遗传,也可称为母系遗传。

详细、系统的体格检查包括生命体征、面容、乳房、心脏、四肢、外生殖器在内的全面体检。简单的血压测量也可起到重要的鉴别作用,血压高可见于 11 β -羟化酶缺陷症和 17 α -羟化酶缺陷症,而血压低则提示肾上腺皮质功能减退可能。外阴及生殖器的查体是 DSD 体格检查的重点及难点,评估应涵盖阴唇皱襞、阴茎、泌尿生殖器开口以及有无可触及的性腺。阴唇、阴囊皱襞的评估包括皱纹、色素沉着、对称性和融合程度。阴茎检查应注意尿道的大小和位置,并记录牵拉长,如存在脂肪垫,则需压低尺子,使尺子接触耻骨联合,足月新生儿的阴茎牵拉长平均为 (3.5 \pm 0.7) cm^[6];阴蒂需测量其长度和宽度。泌尿生殖道开口需评估有无尿道口、阴道口以及所在的位置,阴道是否为盲端,有无宫颈及子宫。阴唇皱襞及腹股沟处需触诊有无性腺,外阴可触及的性腺通常具有睾丸成分^[7]。睾丸的查体可应用 Prader 睾丸体积测量计,简单明了,查体睾丸测量的数值与超声测算的睾丸体积相比略大。外阴及乳房的查体可对照 Tanner 分期图谱进行,需有经验的医师参与评估。

3 DSD 辅助检查的难点及应对

3.1 常规生化 重点关注血钠、血钾水平,失盐型 21-羟化酶缺乏可有高血钾、低血钠,11 β -羟化酶缺陷症和 17 α -羟化酶缺陷症可有低血钾。

3.2 性腺发育相关激素检测 性激素六项是评估下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonad, HPG) 轴最基本的检测,其中黄体生成素、卵泡刺激素 (FSH) 水平可初步判断 DSD 类型为高促、低促或正促(青春期前 HPG 轴尚处于静息状态的患者除外)。结合性腺发育相关的激素 17 α -羟孕酮、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、雄烯二酮、双氢睾酮、游离睾酮 (f-T) 等指标的检测,并在类固醇激素合成途径图中一一对照,有助于 DSD 病情综合评估及病因分析。抗米勒管激素 (AMH)、抑制素 B 可用于评估卵巢及睾丸的储备功能。部分情况下需行功能试验如促性腺激素释放激素 (GnRH) 兴奋试验、人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 兴奋试验、促肾上腺皮质激素

兴奋试验、地塞米松抑制试验评估试验前后上述激素水平的变化从而明确病变环节,如在 HCG 兴奋试验中,17 β -羟类固醇脱氢酶缺陷症 3 型患者总睾酮与雄烯二酮的比值进一步降低,而 5 α -还原酶缺陷症中总睾酮与双氢睾酮比值进一步升高,在 21-羟化酶缺陷症中,17 α -羟孕酮水平可在促肾上腺皮质激素兴奋试验中明显升高。激素检测方法优选液相色谱-质谱 (LCMS),有更高的特异性,可同时分析单个样品中的多种代谢物^[8],目前国内仅有少数医疗单位开展。

3.3 影像学检查 影像学检查用以评估性腺、肾脏、肾上腺、盆腔、腹股沟、会阴和肛门区域的状态,常用的有超声、磁共振成像 (MRI) 及 CT。超声检查的精准程度取决于检查者的经验及设备质量,可用于检测腹股沟、会阴、盆腔性腺状态,以及肾上腺和肾脏有无异常。超声筛查腹股沟中睾丸的敏感性是 76%,特异性为 100%,准确度为 84%,但对识别腹腔内睾丸或条索状性腺的精准度欠佳,需进一步完善 MRI 检查^[9]。MRI 在评估米勒管结构上有一定的优势,识别子宫及阴道的敏感度及特异性均可达 90% 以上,而识别异位睾丸的敏感性为 86%,特异性为 79%^[10]。少数情况下,对于较难定位的异位睾丸可行核素标记的 HCG 核素扫描。

3.4 染色体核型分析及基因检测 染色体核型分析是诊断 DSD 必行的辅助项目之一,目前常用 G 带核型分析,观察的间期细胞数目越多,结果越精准。X 和 Y 染色体的特异性标记进行荧光原位杂交 (FISH) 明确染色体核型可检测到低水平的嵌合体,有研究显示,对 200 个间期细胞进行 FISH 分析,可检测到嵌合体低至 2%,置信度为 95%^[11],但花费相对较大,目前广泛开展尚有难度。*SRY* 基因位于男性性腺发育通路最上游位置,*SRY* 基因检测可用于判断有无 Y 染色体成分。

DSD 的遗传背景高度多样化,包含从染色体及拷贝数变异到至少 75 个性发育相关基因的单基因、双基因或寡基因的突变,近些年非编码调控序列、基因-蛋白质的修饰相互作用和表观遗传变异对性腺发育的影响也逐渐突显^[12-13]。DSD 的分子遗传学诊断对于明确病因、指导治疗、改善预后及遗传咨询尤为重要,临床诊断不清的患者建议完善基因检测,目前有多种分子检测方法可供选择,如 Sanger 测序、多个 DSD 相关基因的基因包,全外显子组及全基因组的二代、三代测序,阵列 CGH 芯片等分子

遗传检测手段使诊断率得以明显提高^[14]。DSD 患者的二代基因组测序的诊断率为 28%~38%^[15]。15%~30% 的 DSD 患者存在基因拷贝数变异,全基因组测序及 array CGH 芯片可用于评估拷贝数变异,如 XX 卵睾 SRY 阴性 DSD 具有遗传异质性,可能是由 SOX9、SOX3、SOX10 等基因片段的重复拷贝所致^[16]。随着检测成本降低,二代测序已成为目前 DSD 分子诊断和发现新致病基因变异的首选。新兴的三代测序较二代测序在检测精准度上更有优势,但检测费用较高。

3.5 腔镜检查 部分存在复杂的泌尿生殖畸形、尿道下裂、隐睾及部分性、完全性或混合性性腺发育不全的 DSD 患者可根据临床需求选择性开展腔镜检查,如内窥镜和腹腔镜检查可更精准、详细的评估解剖结构,尿道膀胱镜、阴道镜检查可评估尿道和阴道区域,用以指导后续手术治疗^[17]。

3.6 性腺活检及组织学分析 对于诊断不清、可疑真两性畸形、有手术探查指征的 DSD 患者需行性腺活检及组织学分析,可明确性腺分化程度、剩余生殖细胞数量和潜在性腺功能,并确定性腺肿瘤的发生风险。

4 DSD 治疗的难点及应对

DSD 患者诊断明确后,甚至部分 DSD 患者局限于目前的检测手段,尚不能完全明确时,因涉及伦理、患者及家属的身心健康、生育能力等多方面,需要制定个体化的治疗方案。

4.1 性别分配 DSD 患者性别分配是治疗中的关键,需考虑诸多因素,直接决定后续外科手术以及激素替代方案。性别分配需结合分子诊断、生殖器外观、治疗选择、性功能和生育潜能、性腺恶性肿瘤风险、文化宗教信仰、患者性别认同或心理性别的倾向以及父母意见。已确立的社会性别及生殖器外观对于性别分配的选择影响较大,与后续手术及被社会环境接纳的难易程度密切相关。然而,生殖器外观以外包括性别认同在内的因素也逐渐被关注。近些年,北美双性人协会、欧洲专家共识声明、美国人权观察组织和以色列卫生部等多个学会或组织建议推迟手术治疗,直到患者能够参与决定。对年龄太小而无法明确性别认同程度的 DSD 患儿进行生殖器或性腺手术可能存在性别分配错误的风险,如 5 α -还原酶缺陷症的患者,由于青春期可有自发男性化发育,既往性别分配错误率高达 34%~60%,将 5 α -还原酶缺陷症患者作为男性抚养可能

有更多的生育治疗选择和更高的生活质量评分。

4.2 外科手术治疗 外科手术治疗可保证患者社会性别与外生殖器性别的一致性。通过手术使外生殖器正常化,可缓解整个儿童期和青春期的社会心理压力,并减少性腺肿瘤发生风险。

手术方案主要包括外生殖器整体及性腺切除治疗两大类。外生殖成形手术操作复杂,并发症多,尤其是男性矫形术,有外观不满意、尿瘘、尿道狭窄、阴茎弯曲、勃起及射精障碍的风险。存在 Y 染色体物质的条索状性腺患者,如特纳综合征、46,XY 完全型性腺发育不全,需密切监测,如发现有恶变倾向须尽早切除。明确诊断时即发现的生殖细胞肿瘤,须尽早切除。选择男性社会性别的 46,XX DSD 患者,需根据情况切除子宫、卵巢,以避免月经来潮对日常生活的困扰,同时减少内源性女性激素对外源性雄激素替代治疗效果的干扰。对于完全性雄激素不敏感综合征患者,研究显示患者性腺生殖细胞癌的发生风险较低,因此建议性腺切除术可推迟到青春期,从而保证患者自发性乳房发育^[18]。总体来讲,DSD 患者切除性手术宜晚,改善外观的手术宜早。

手术治疗前需向患者及其父母提供有关结果、并发症、可逆性和替代方案的明确信息。目前国内与染色体性别或社会性别相差较大的性腺切除术需给予患者及家属充分的考虑,术前需经过伦理认证。

4.3 激素替代治疗及生育 部分 DSD 患者,如特纳综合征患者如不干预,身高较矮,在骨骺闭合前,可考虑应用人重组生长激素,应用期间须监测甲状腺功能,如出现甲状腺功能减退,应及时加用左甲状腺素钠片替代治疗。

DSD 患者需结合具体情况制定促进、维持第二性征发育的方案。垂体及性腺储备功能均良好的患者可选择 GnRH 脉冲治疗方案。除此之外,男性社会性别患者常用药物包括口服及肌肉注射十一酸睾酮,促性腺激素制剂主要包括 HCG 和 FSH 制剂[包括人类绝经期促性腺激素(HMG)、尿促卵泡素(uFSH)及重组 FSH],女性社会性别的患者常用药物包括雌激素或雌孕激素合剂。对于伴有肾上腺皮质功能减退的患者,需根据患者的生长发育需求及电解质紊乱情况选择合适的糖皮质激素。

DSD 患者的生育需求能否实现取决于 HPG 轴的功能,原发性或继发性性腺功能减退症生育结局

不同,前者通常不能生育,后者可能通过 GnRH 或促性腺激素的应用结合辅助生殖实现生育,生育前建议进行遗传咨询。

4.4 代谢管理 DSD 患者可能合并胰岛素抵抗、糖尿病前期、糖尿病、高脂血症等代谢紊乱,除饮食及生活方式的改善外,可根据患者具体情况予以二甲双胍、吡格列酮、他汀类及其他改善代谢的药物。如患者合并骨量减少或骨质疏松症,除及时接受性激素替代治疗外,还需补充钙剂和维生素 D,严重者可应用双膦酸盐。

4.5 心理疏导 DSD 患者常伴有不同程度的心理问题,心理疏导需贯穿整个治疗始终,必要时到精神心理科就诊,并辅以药物治疗。

综上所述,DSD 的遗传异质性导致其临床表现的高度异质性,因此导致“同病不同样,同病不同治”的情况出现,对 DSD 患者进行恰当的诊治对于多数临床医生均是一个不小的挑战,为制定清晰的决策路径及个体化的诊治方案,需包括内分泌科、儿科、泌尿外科、妇科、心理科、分子遗传、生殖医学等多学科团队的参与。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10 (10): 603-615. DOI: 10. 1038/nrendo. 2014. 130.
- [2] Paris F, Gaspari L, Philibert P, et al. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management [J]. Endocr Dev, 2012, 22: 56-71. DOI: 10. 1159/000326631.
- [3] Sandberg DE, Gardner M. Differences/disorders of sex development: medical conditions at the intersection of sex and gender [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2022, 18: 201-231. DOI: 10. 1146/annurev-clinpsy-081219-101412.
- [4] Diaz A, Lipman Diaz EG. Disorders of sex development[J]. Pediatr Rev, 2021, 42(8): 414-426. DOI: 10. 1542/pir. 2018-0183.
- [5] 刘雪萌, 乔洁. 类固醇生成因子-1 基因突变及其相关临床表型研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38 (2): 165-169. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210511-00288.
- [6] León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(7): 560-574. DOI: 10. 1016/s2213-8587(18)30339-5.
- [7] Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62 (4): 983-999. DOI: 10. 1016/j. pcl. 2015. 04. 011.
- [8] Wudy SA, Schuler G, Sánchez-Guijo A, et al. The art of measuring steroids: principles and practice of current hormonal steroid analysis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 179: 88-103. DOI: 10. 1016/j. jsbmb. 2017. 09. 003.
- [9] Corcioni B, Brandi N, Marasco G, et al. Multiparametric ultrasound for the diagnosis of Leydig cell tumours in non-palpable testicular lesions[J]. Andrology, 2022, 10 (7): 1387-1397. DOI: 10. 1111/andr. 13233.
- [10] Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis[J]. Int J Urol, 2005, 12 (7): 668-672. DOI: 10. 1111/j. 1442-2042. 2005. 01102. x.
- [11] Audi L, Ahmed SF, Krone N, et al. Genetics in endocrinology: approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 ‘DSDnet’ [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(4): R197-R206. DOI: 10. 1530/EJE-18-0256.
- [12] Barseghyan H, Délot EC, Vilain E. New technologies to uncover the molecular basis of disorders of sex development[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 468: 60-69. DOI: 10. 1016/j. mce. 2018. 04. 003.
- [13] Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: what clinicians need to know [J]. Semin Perinatol, 2017, 41 (4): 232-243. DOI: 10. 1053/j. semperi. 2017. 03. 016.
- [14] Fan Y, Zhang X, Wang L, et al. Diagnostic application of targeted next-generation sequencing of 80 genes associated with disorders of sexual development [J]. Sci Rep, 2017, 7: 44536. DOI: 10. 1038/srep44536.
- [15] Özen S, Onay H, Atik T, et al. Rapid molecular genetic diagnosis with next-generation sequencing in 46,XY disorders of sex development cases: efficiency and cost assessment[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 87(2): 81-87. DOI: 10. 1159/000452995.
- [16] Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(8): 478-488. DOI: 10. 1038/nrendo. 2015. 69.
- [17] Tafazzoli K, Wunsch L, Bouteleux M, et al. Endoscopy and laparoscopy in disorders of sex development[J]. Sex Dev, 2018, 12 (1-3): 100-105. DOI: 10. 1159/000486871.
- [18] Looijenga LHJ, Kao CS, Idrees MT. Predicting gonadal germ cell cancer in people with disorders of sex development: insights from developmental biology[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (20): 5017. DOI: 10. 3390/ijms20205017.

(收稿日期: 2023-09-16)