

· 病例报告 ·

1 例 46,XX/47,XXY 卵睾型性发育异常多学科诊治病例报告

王丹¹ 范新钊¹ 何美男² 蒲美岑¹ 曹瑛¹¹南方医科大学南方医院内分泌代谢科, 广州 510515; ²南方医科大学南方医院增城分院内分泌代谢科, 广州 511338

通信作者: 曹瑛, Email: nfcy123@126.com

Multi-disciplinary Treatment of a Patient with 46,XX/47,XXY Ovo-testicular Disorder of Sex Development: a case report Wang Dan¹, Fan Xinzha¹, He Meinan², Pu Meichen¹, Cao Ying¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital Zengcheng Branch, Southern Medical University, Guangzhou 511338, China

Corresponding author: Cao Ying, Email: nfcy123@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230321-03055

卵睾型性发育异常 (ovo-testicular disorders of sex development, OT-DSD) 是指同一个体内具有卵巢和睾丸两种性腺组织, 且两种性腺都有一定程度功能^[1]。发病率相对较低, 约为新生儿的 1/10 万^[2], 占有 DSD 病例的 3%~10%^[3-5]。本文报道 1 例染色体核型为罕见 46,XX/47,XXY OT-DSD 的儿童患者多学科诊治经过。

1 病例介绍

患者, 15 岁, 社会性别女性, 因“外生殖器模糊 15 年”多次就诊南方医科大学南方医院。患者母亲孕期平顺, 否认雄激素及其他药物服用史, 出生时家人发现其外生殖器性别模糊, 有类阴茎、阴囊结构及尿道下裂, 查染色体核型为 46,XX, 未行诊治, 按女孩抚养。10 岁时出现乳房发育, 类阴茎、阴囊结构生长。患者父母非近亲结婚, 发育无异常。有 1 姐 1 妹 1 弟, 发育均无异常。家族中无已婚未育及生殖器畸形者。

2018 年患者 11 岁时来到南方医科大学南方医院, 查体: 身高 150 cm, 体重 50 kg, 体重指数 22.2 kg/m²。上部量 76 cm, 下部量 74 cm, 指尖距 150 cm。女童面容, 无喉结、胡须, 全身皮肤细腻, 无多毛。双侧乳房发育, Tanner III 期, 会阴部少许阴毛生长, 阴蒂肥大似阴茎, 牵长 4.0 cm, 直径 1.5 cm, 尿道下裂, 见尿道口, 未见阴道口。双侧阴

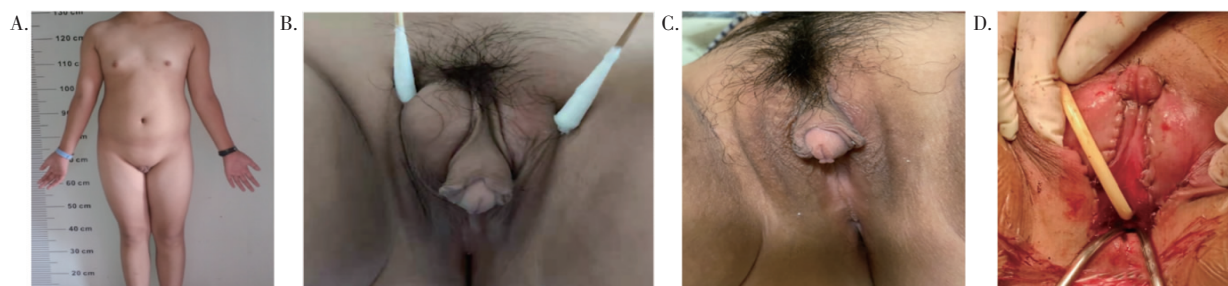
唇类阴囊样结构, 右侧可触及睾丸样组织, 质地柔软, 大小约 2.0 cm×3.0 cm, 左侧未触及睾丸, 外生殖器男性化分级 Prader II 级 (图 1A、1B)。实验室检查: 卵泡刺激素 (FSH) 1.09 U/L (滤泡期 3.50~12.50 U/L), 黄体生成素 (LH) 2.58 U/L (滤泡期 2.40~12.60 U/L), 雌二醇 (E2) 178.4 pg/ml (滤泡期 12.40~233.00 ng/ml), 孕酮 0.225 ng/ml (滤泡期 0.000~0.890 ng/ml), 睾酮 0.840 ng/ml (0.025~0.481 ng/ml), 泌乳素 (PRL) 20.11 ng/ml (4.79~23.30 ng/ml)。8 am 皮质醇 (COR) 14.93 μg/dl (5.27~22.45 μg/dl), 8 am 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 58.37 pg/ml (7.20~63.30 pg/ml), 促甲状腺激素 (TSH) 1.81 μIU/ml (0.51~4.94 μIU/ml), 甲状腺素 (T₄) 6.5 μg/dl (4.50~10.90 μg/dl), 三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 1.26 μg/dl (0.60~1.81 μg/dl), 硫酸脱氢表雄酮 (DHEA-S) 0.63 μmol/L (0.92~9.99 μmol/L), 17 羟孕酮 (17-OHP) 1.42 ng/ml (<2.32 ng/ml), 抗苗勒管激素 (AMH) 15.59 ng/ml (2.80~6.30 ng/ml), 抑制素 B (INHB) 36.01 pg/ml (11.00~111.00 pg/ml)。行人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 兴奋试验, 用药前睾酮 0.09 ng/ml, 用药后第 3 天睾酮 3.16 ng/ml。行盆腔增强磁共振成像 (MRI) 检查, 可见子宫、前列腺、阴茎海绵体、右侧睾丸及左侧卵巢或精囊腺样结构并存, 考虑两性畸

形。性别发育障碍相关基因检测(测序+多重连接依赖式探针扩增技术)提示患者携带 Y 染色体性别决定区(SRY)基因,未检测到性别发育障碍相关基因的致病变异。初步诊断为 46,XX DSD(SRY+); OT-DSD。

2019 年患者 12 岁再次来南方医科大学南方医院就诊,行右侧阴囊性腺组织活检,符合青春期前睾丸组织。经内分泌科、泌尿外科、产前和遗传病诊断中心、心理科多学科讨论,进一步完善外周血荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测提示:受检者 XX 染色体,SRY 信号阳性占 5.7%;XX 染色体,SRY 信号阴性占 94.3%(图 2B、2C)。静脉血、皮肤和睾丸组织染色体微阵列分

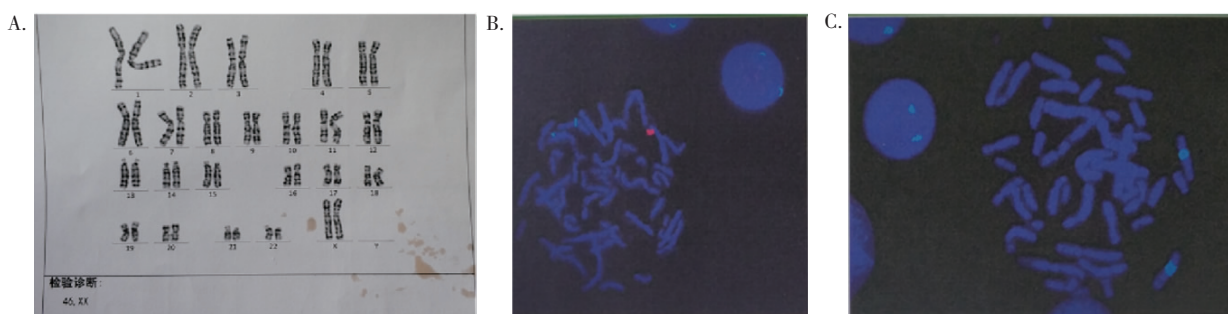
析(chromosome microarray analysis,CMA)结果示:受检者核型为 XX 与 XXY 嵌合型,XXY 型嵌合比例在静脉血约为 10%,皮肤为 25%,睾丸组织为 25%。患者及家长均希望继续按女性社会性别抚养,故行右侧睾丸切除术,术后病理见卵巢及睾丸组织(图 3)。修正诊断为 46,XX/47,XXY OT-DSD。2020 年患者 13 岁时出现周期性月经来潮,5~6 d/30~60 d。

2022 年 8 月患者 15 岁时,为行外生殖器整形术再次来到南方医科大学南方医院。查体:身高 162 cm,体重 73 kg,体重指数 27.8 kg/m²。上部量 81 cm,下部量 81 cm,指尖距 162 cm。女性面容,无喉结、胡须,全身皮肤细腻,无多毛。双侧乳房发育,Tanner IV 期,会阴部可见阴毛生长,阴蒂肥大似阴



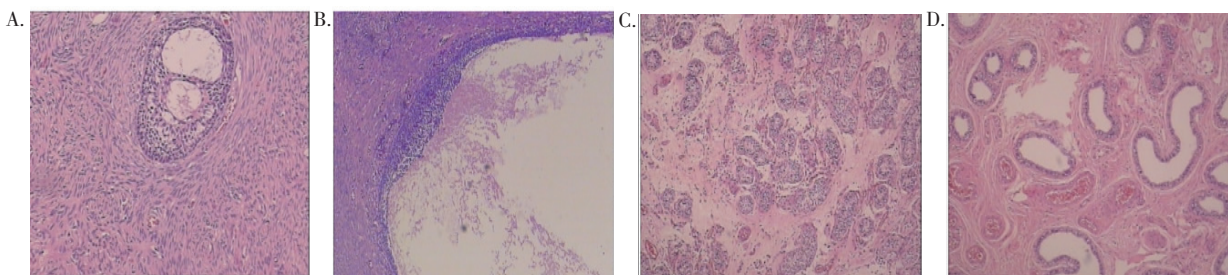
注:A:患者 11 岁,女性表型,有自发乳房发育(B3 期);少许阴毛(PH2 期);B:外阴表现为阴蒂增大,长约 4.0 cm,直径约 1.5 cm,双侧阴唇类阴囊样结构,右侧可触及睾丸样组织;C:患者 15 岁,右侧阴囊内卵巢切除术后 3 年;D:患者 15 岁,阴道扩大成形术+阴蒂部分切除术+阴蒂保留血管神经复位术+小阴唇重建术+尿道外口成形术

图 1 卵巢型性发育异常患者



注:A:染色体核型,46,XX;B:红色荧光信号为 Y 染色体短臂及 SRY 基因,绿色荧光信号缺失为 Y 染色体长臂及无精子因子(AZF)基因缺失;C:蓝色荧光信号为 X 染色体

图 2 患者外周血染色体核型和荧光原位杂交(FISH)结果



注:A:卵泡间质及卵泡;B:滤泡囊肿;C:睾丸生精小管;D:附睾管

图 3 患者切除右侧性腺的病理结果

茎,牵长 4.0 cm,直径 1.5 cm,尿道下裂,可见尿道口,未见阴道口。双侧阴唇类阴囊样结构,右侧卵巢切除术后,左侧未触及睾丸。外生殖器男性化分级 Prader II 级(图 1C)。实验室检查:FSH 6.75 U/L, LH 8.38 U/L, E_2 41.3 pg/ml,孕酮 < 0.05 ng/ml,睾酮 0.25 ng/ml, PRL 10.5 ng/ml, AMH 2.83 ng/ml。再次行 HCG 兴奋试验,用药前睾酮 0.25 ng/ml,用药后第 3 d 睾酮 0.48 ng/ml。泌尿外科行膀胱镜检查,见阴道开口位于尿道外口下端约 2.5 cm 处,阴道通畅,可见宫颈口。患者手术意愿强烈,排除手术禁忌后行阴道扩大成形术+阴蒂部分切除术+阴蒂保留血管神经复位术+小阴唇重建术+尿道外口成形术,术后恢复良好(图 1D)。目前在内分泌科跟踪随访,患者整个就诊及诊治过程见图 4。

2 讨论

DSD 是染色体性别、性腺性别以及表型性别不一致的一大类遗传异质性疾病的总称。国际上普遍按照染色体核型将 DSD 分为 3 大类:(1)性染色体异常 DSD。(2)46,XY DSD。(3)46,XX DSD。进一步再根据性腺发育异常和性激素量与功能异常细分类^[1]。本例患者社会性别为女性,最初染色体核型分析为 46,XX,但外生殖器性别模糊,AMH、睾酮高于同龄正常女性,对 HCG 兴奋试验有反应,这些均提示体内有睾丸功能存在;影像学检查也提示同时存在卵巢、子宫及睾丸样组织,故初步诊断为 46,XX OT-DSD。OT-DSD 染色体核型包括:46,XX、46,XY 和 46,XX/46,XY 或其他嵌合体。46,XX 是最常见的核型,约占 85%。睾丸发育需要

有 Y 染色体,但 OT-DSD 可以没有 Y 染色体而有睾丸,在 46,XX 病例中,睾丸分化可能是由于 SRY 基因易位或突变。文献报道 FGF9、Sox9、Sox3、NR5A1 等与性分化相关的基因突变^[6-9],已被证实参与 46,XX OT-DSD 的发生。

本例患者外周血基因检测发现有 SRY 基因,无其他相关基因突变,需进一步确认是 SRY 基因易位到 X 染色体上,还是存在 Y 染色体的嵌合体。经过 FISH 和 CMA 检测,发现患者染色体实际上为 46,XX(75%~90%)/47,XXY(10%~25%)嵌合体。目前,临床上常用 FISH、CMA 和拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)检测染色体拷贝数变异导致的 DSD。有文献报道,CNV-seq 技术可以检测低至 10%的染色体非整倍体嵌合^[10],而 CMA 技术对 <30%的嵌合体无法进行准确分析^[11]。但本例患者通过静脉血、皮肤和睾丸组织 CMA 检测到 XXY 型的嵌合比例分别约为 10%、25%、25%。考虑患者性别认定为女性,睾丸无生精功能且有恶变风险,遂行右侧睾丸切除术,术后病理见卵巢及睾丸组织(卵辜)。故明确诊断为 46,XX/47,XXY OT-DSD。

染色体核型为 46,XX/47,XXY 的 OT-DSD 临床病例报道较少。到目前为止,中国仅有 5 例报道^[12-16](表 1)。大部分按男性抚养(4/5),至青春期全部患者均有不同程度乳房发育,部分患者有月经来潮或误认为“血尿”。全部患者均有子宫,其中有 2 例报告位于阴囊(卵巢侧),为单角子宫。有 3 例患者性腺为卵巢-睾丸型(分侧型);1 例患者为卵巢-卵辜型(单侧型);1 例患者为睾丸-卵辜型(单侧



注:OT-DSD:卵辜型性发育异常

图 4 患者就诊时间轴

表 1 中国 6 例 46,XX/47,XXY OT- DSD 患者临床特征

患者	年龄	临床表现	社会性别	左侧性腺		右侧性腺		乳房发育	子宫	阴道	手术	参考文献
				位置	类型	位置	类型					
1	23 岁	外生殖器模糊,尿道下裂,阴囊胀痛	男	阴囊	睾丸	阴囊	卵巢	有	单角,右阴囊	无	切除子宫、卵巢,尿道成形术	李璞等 ^[12] , 1965
2	27 岁	外生殖器模糊,尿道下裂,阴囊胀痛	男	阴囊	卵巢	阴囊	睾丸	有	单角,左阴囊	无	左侧阴囊内容物切除	赵楚生等 ^[13] , 1983
3	17 岁	外生殖器模糊,尿道下裂,月经来潮	男转换为女	大阴唇	睾丸(隐睾)	盆腔	卵巢	有	形态正常,骨盆中线	有	外阴矫形术,阴道成型术,子宫全切术,切除隐睾及小阴茎	刘海湘等 ^[14] , 2006
4	17 月~66 月(具体不详)	外生殖器模糊	男	腹股沟	睾丸	腹腔	卵巢	不详	有	有	性腺切除,外生殖器整形(具体不详)	Mao 等 ^[15] , 2017
5	20 岁	外生殖器模糊	女	盆腔	卵巢	盆腔	卵巢	有	形态正常,骨盆中线	有	附件切除术,阴蒂成形术	Deng 等 ^[16] , 2020
6	15 岁	外生殖器模糊	女	盆腔	卵巢(推测)	阴囊	卵巢	有	形态正常,骨盆中线	有	卵巢切除术,外生殖器整形术	本文

注:OT- DSD;卵巢型性发育异常

型)。有 1 例患者被描述曾出现严重心理疾患,后来将社会性别转换为女性。本例患者内生殖器一侧位于右侧阴囊,确定为卵巢;另一侧位于左侧腹腔,推测为卵巢。考虑性腺为卵巢,分泌 AMH 不足以抑制副中肾管发育,因此患者有形态正常的子宫、宫颈及阴道上段。有学者将 46, XX/47, XXY OT-DSD 归为克氏综合征(klinefelter syndrome)的罕见类型^[17],但大多数克氏综合征无子宫、卵巢或卵巢,性激素表现为高促性腺激素、低雄激素,而本型的临床特征为外生殖器模糊难辨,同时存在睾丸、卵巢或卵巢,更符合 OT- DSD 的表现。

OT-DSD 常常需要多学科协作治疗(multi-disciplinary treatment,MDT),包括内分泌科、泌尿外科、整形外科、妇产科、儿科及心理科等。手术治疗通过切除与社会性别相反的性腺而保留与社会性别相同的性腺,保持与社会性别一致的外观,减少性腺出现肿瘤的风险。文献报道,OT-DSD 患者发生性腺肿瘤的风险为 2.6%~4.6%^[18],随着年龄增加风险会进一步增加,因此,积极切除卵巢/隐睾尤为重要。本例患者经内分泌科、泌尿外科、产前和遗传病诊断中心及心理科 MDT,明确分子诊断,根据患者性别决定,在泌尿外科进行了右侧卵巢切除。术后在内分泌科查睾酮明显下降,行 HCG 兴奋试验无反应,提示无睾丸间

质细胞功能。遂患者进一步做了外生殖器整形术,术后恢复良好,无并发症出现。患者左侧盆腔性腺由于没有探查和活检,不能明确是否为卵巢,但从影像和功能判断卵巢可能性大,仍需随访观察。虽然多数 OT-DSD 患者都不孕/不育,但也有报道按女性抚养成功妊娠的患者^[19],因为其卵巢组织是有功能的。本例患者经过手术切除和整形,保留女性内、外生殖器,月经能正常来潮(通知患者完成排卵监测),术后 AMH 恢复正常女性水平(卵巢储备功能可),已具备生育条件。未来有机会通过第三代试管婴儿胚胎植入前遗传学筛查(preimplantation genetic screening, PGS)/胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis,PGD)技术实现健康生育。目前在内分泌科跟踪随访。

本病例为临床罕见的 OT-DSD 类型。通过 MDT 发现患者染色体核型实为 46,XX/47,XXY 嵌合,右侧阴囊性腺为卵巢,评估患者按女性抚养最为适合,切除相反性别性腺(卵巢),并行相应整形手术。诊治过程体现了组织学、细胞分子技术及多学科协作的重要性,诊治结果促进了患者健康及生育收益最大化。值得注意的是在初步诊断时忽略了可能存在染色体数目异常(非整倍体与嵌合)。另外,患者左侧盆腔性腺未行探查活检,以及术后的生殖健康问题,

仍需长期随访观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): e488-500. DOI: 10. 1542/ peds. 2006-0738.
- [2] Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 7. ovotesticular DSD (true hermaphroditism)[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(5): 345-352. DOI: 10. 2350/14-04-1466-PB. 1.
- [3] Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology [J]. *Eur J Pediatr*, 1994, 153(1): 2-10. DOI: 10. 1007/BF02000779.
- [4] Krstić ZD, Smoljanić Z, Vukanić D, et al. True hermaphroditism: 10 years' experience [J]. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16(8): 580-583. DOI: 10. 1007/s003830000415.
- [5] Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD) [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 45: 77-83. DOI: 10. 1016/j. semdb. 2015. 10. 030.
- [6] Ürel Demir G, Doğan ÖA, Şimşek Kiper PÖ, et al. Coexistence of trisomy 13 and SRY(-) XX ovotesticular disorder of sex development[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(6): 445-451. DOI: 10. 1080/15513815. 2017. 1379039.
- [7] Qian Z, Grand K, Freedman A, et al. Whole genome sequencing identifies a cryptic SOX9 regulatory element duplication underlying a case of 46, XX ovotesticular difference of sexual development [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(9): 2782-2788. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 62373.
- [8] de Oliveira FM, Barros BA, Dos Santos AP, et al. SOX3 duplication in a boy with 46, XX ovotesticular disorder of sex development and his 46, XX sister with atypical genitalia: probable germline mosaicism[J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191(2): 592-598. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 63051.
- [9] Bashamboo A, Donohoue PA, Vilain E, et al. A recurrent p. Arg92Trp variant in steroidogenic factor-1 (NR5A1) can act as a molecular switch in human sex development[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(16): 3446-3453. DOI: 10. 1093/hmg/ddw186.
- [10] Wang J, Chen L, Zhou C, et al. Prospective chromosome analysis of 3429 amniocentesis samples in China using copy number variation sequencing[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(3): 287. e1-287. e18. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2018. 05. 030.
- [11] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2014. 08. 002.
- [12] 李璞, 高治忠, 何应龙, 等. 46(XX)/47(XXY)嵌合型的真两性畸形[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 1965, (2): 31-36.
- [13] 赵楚生, 黄循, 陆灿辉, 等. 核型为 46XX/47XXY 性腺和内生殖器官完全下降的真两性畸形[J]. *中华内科杂志*, 1983, 22(3): 171-172.
- [14] 刘海湘, 张昌军, 熊进, 等. 46, XX/47, XXY 性发育异常一例[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(7): 50-50. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9534. 2006. 07. 031.
- [15] Mao Y, Chen S, Wang R, et al. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD)-experience based on a Chinese series[J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1): 21. DOI: 10. 1186/s12894-017-0212-8.
- [16] Deng S, Sun A, Chen R, et al. Gonadal dominance and internal genitalia phenotypes of patients with ovotesticular disorders of sex development: report of 22 cases and literature review [J]. *Sex Dev*, 2019, 13(4): 187-194. DOI: 10. 1159/000507036.
- [17] Tangshewinsirikul C, Dulyaphat W, Tim-Aroon T, et al. Klinefelter syndrome mosaicism 46, XX/47, XXY: a new case and literature review [J]. *J Pediatr Genet*, 2020, 9(4): 221-226. DOI: 10. 1055/s-0040-1713002.
- [18] Sircili MH, Denes FT, Costa EM, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development [J]. *J Urol*, 2014, 191(5 Suppl): 1532-1536. DOI: 10. 1016/j. juro. 2013. 10. 037.
- [19] Lambert S, Peycelon M, Samara-Boustani D, et al. SRY-negative 46, XX testicular/ovotesticular DSD: Long-term outcomes and early blockade of gonadotropic axis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(4): 667-676. DOI: 10. 1111/cen. 14389.

(收稿日期: 2023-03-21)