

少见完全型雄激素不敏感综合征1例

卢鹏¹ 宋阳阳² 王浩¹ 刘翔³

(河北省沧州市中心医院, 1 检验科, 2 生殖医学科, 3 病理科, 河北沧州, 061001)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: 性发育异常 (DSD) 是一类涉及染色体、性腺和外生殖器发育不一致的疾病。本文报道 1 例以“发现性发育异常 8 年, 至今未有月经来潮”入院的 23 岁女性完全型雄激素不敏感综合征 (CAIS) 患者。患者外院诊治无效, 本院检验科结合各项实验室检查, 包括常规检查、性激素、超声、染色体、SRY 基因测序、DSD 大片段等, 综合临床表现诊断为 CAIS。患者既往有支气管异物取出手术史、右侧腹股沟疝气病史, 入院体格检查发现乳房发育正常但乳头内陷、外阴无阴毛等。入院后完善检查, 无明显手术禁忌, 行腹腔镜下双侧隐睾切除术, 术后病理检查结果符合隐睾病理改变。AIS 是 X 染色体连锁隐性遗传的性发育异常疾病, 主要因雄激素受体 (AR) 基因突变引起, 患者染色体核型为 46, XY。诊断依赖临床表现、染色体分析、基因检测和激素水平测定, 治疗需综合考虑患者性别认同、心理状态等多方面因素。本例报道旨在为同行提供诊疗参考, 强调多学科合作对 DSD 诊断治疗的重要性。

关键词: DSD ; AIS ; 诊断; 治疗

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i1.319>

性发育异常 (Disorders of Sex Development, DSD) 是一类涵盖多种病因和临床表现的疾病, 它们共同的特征是在胚胎发育过程中性腺、生殖管道、外生殖器的发育出现异常, 导致性别分化和性别认同的复杂问题。这类疾病通常在出生时或青春期后才被发现, 涉及遗传、内分泌、解剖和心理社会等多个层面。对于患者而言, 早期诊断和治疗至关重要, 可以避免或减轻性别认同的困扰、生育能力的影响以及潜在的肿瘤风险。近年来, 由性激素分泌异常作为首发临床表现的 DSD 也日益增多。该病起病隐匿, 进展缓慢, 经常被临床医生忽视。下面报道 1 例年轻女性患者的诊疗经过, 希望为同行提供参考。该例患者以“发现性发育异常 8 年, 至今未有月经来潮”入院。外院诊治无效。经本院检验科结合常规检查、性激素、超声、染色体、SRY 基因测序、DSD 大片段等实验室检查等实验室检查后, 结合临床表现, 最终诊断为是完全型雄激素不敏感综合征 (Androgen Insensitivity Syndrome, CAIS)。

作者简介: 卢鹏, 男, 副主任技师, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学的研究。E-mail: luinternetnba@126.com

一、案例经过

患者，女，23 岁，无业人员，河北省沧州市人。因“发现性发育异常 8 年，至今未有月经来潮”入院，现病史：患者至今未有月经来潮，8 年前阴道间断出现少量褐色分泌物，就诊于我院，超声提示：始基子宫，患者未在意未治疗。4 月前患者为求婚前检查就诊于我院生殖科门诊，辅助检查示性激素六项：睾酮 2.700ng/ml，促卵泡生成激素 35.50mIU/ml，促黄体生成激素 45.10mIU/ml，催乳素 31.50ng/ml，雌二醇 13.90pg/ml，孕酮 0.826ng/ml。超声：正常子宫未探及，膀胱后方低回声，始基子宫可能，右附件区囊肿。甲功：游离甲状腺素 1.72ng/dl，抗穆勒氏管激素 79.030ng/ml，本院检验科综合以上结果分析，该患者女性，但睾酮过高，抗穆勒氏管激素增高，说明激素水平与其年龄严重不符。再与临床沟通排除采血时间，药物影响等因素后，首先怀疑 DSD，和临床大夫沟通，说明检验科的初步诊断方向，并提出进一步检查的建议，即行染色体、基因检测。但患者由于个人原因拒绝检测。

3 个多月前患者就诊于天津某医院，超声：右侧附件区 2.45 × 2.38cm 实性结节，其旁可见 2.28 × 2.21cm 囊样结构，左侧似可见 2.8 × 1.9cm 实性结节，考虑卵巢可能，后患者经家属劝解，同意做染色体、基因检测。染色体（见图 1）：46，XY，符合男性染色体。SRY 基因一代测序：SRY（+），无微小变异，相关疾病：46XY 性反转，1 型（YL）。46XX 性反转，1 型（XLD）。性腺疾病 - 性发育异常（DSD）大片段（见图 2）：未发现受检者 NR0B1，SOX9，SRY，UTY，WNT4，ZFY 基因存在大片段变异，发现受检者存在 SRY、UTY 基因，且 SRY、UTY 基因位于 Y 染色体上，故受检者存在 Y 染色体。3 月前就诊于北京某医院，彩超提示考虑卵巢组织应该为睾丸组织，建议手术切除。患者现为求进一步诊治入住本院。综合患者的临床特点及检查结果诊断为 CAIS。既往史：患者既往有支气管异物取出手术史。诉既往有右侧腹股沟疝气病史，未手术治疗。现咳嗽等腹压增大时自觉右侧下腹腹壁隆起。过敏性鼻炎 2 年，否认有“高血压病、冠心病及糖尿病”史，否认有“肝炎、结核、伤寒、疟疾”等传染病史；无外伤史、无输血史；无药物及其他过敏史；预防接种史不详，系统回顾无特殊。患者生于原籍，久居当地，未到过血吸虫病流行区和牧区。起居、生活、饮食规律，无烟酒等不良嗜好，居住条件良好，否认毒物接触史，否认有性病及冶游史。

入院体格检查：身高 173cm，体重 75kg，乳房发育正常，乳头内陷，乳晕处无毛发，体表及腋窝无毛发。盆腔超声检查：外阴无阴毛，阴道口及处女膜。

入院后完善相关化验检查，无明显手术禁忌，于住院后第三天全麻下行腹腔镜下双侧隐睾切除术（见图 3），术后未见明显异常，术后病理检查结论（见图 4）：（右盆腔肿物（隐睾））检材大部为睾丸组织，部分生精小管萎缩变性，呈结节状生长，间质纤维组织增生，局部呈囊性（左盆腔肿物（隐睾））检材为睾丸组织，部分生精小管萎缩，多灶淋巴组织增生，灶性钙化，结合临床可符合隐睾病理改变。手术顺利，术后恢复可，出院。



图 1 外周血染色体核型分析结果

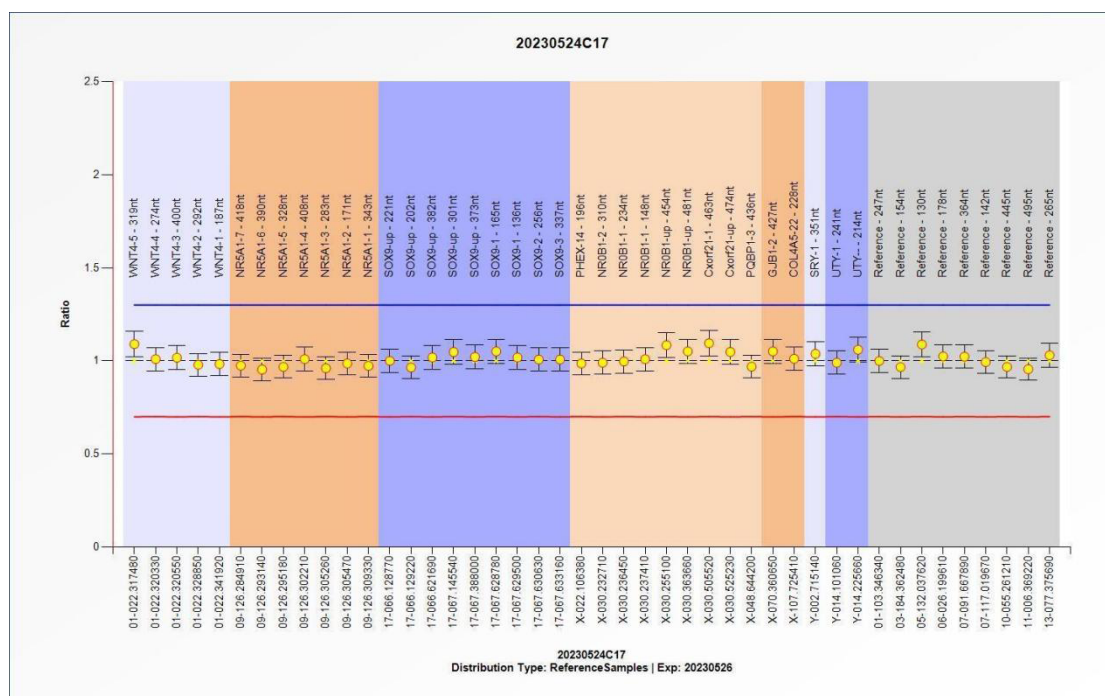
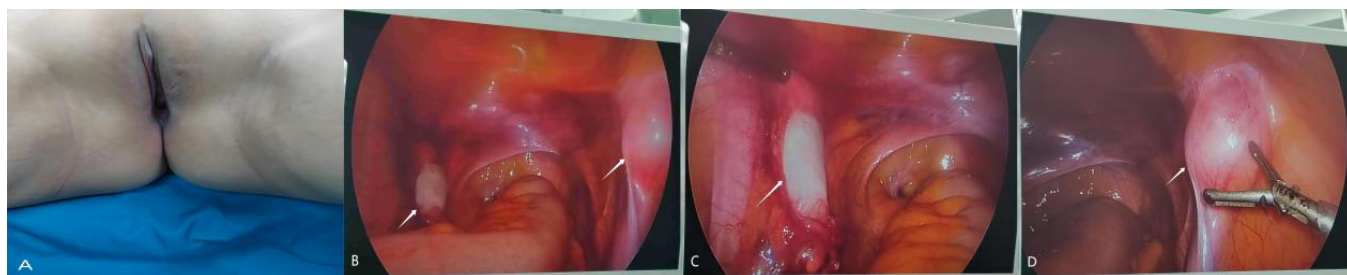
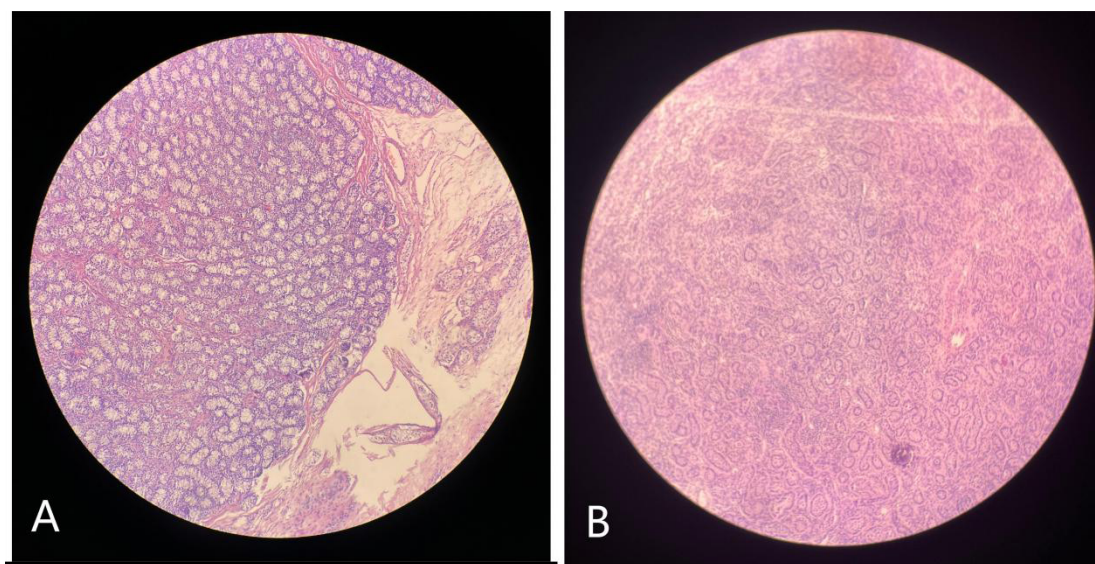


图2 性腺疾病-性发育异常(DSD)大片段(验证MLPA)结果



注: A 为患者外阴外观; B 为术中盆腔整体观(箭头所指处为两侧隐睾); C 为左侧隐睾(箭头所指处); D 为右侧隐睾(箭头所指处)

图3 腹腔镜下双侧隐睾切除术



注: A 为左侧隐睾病理镜下视野; B 为右侧隐睾病理镜下视野

图 4 术后病理检查结果

二、案例分析及讨论

DSD 是一类涉及染色体、性腺和外生殖器发育不一致的疾病总称。这类疾病的临床表现具有显著的差异性和高度的遗传异质性^[1]。DSD 患者的外生殖器可能同时具有男性和女性的特征,或者性别模糊难以确定^[2]。据统计,每 300 名活产婴儿中,就可能有 1 例外生殖器表型性别特征不典型的情况,但最终确认为 DSD 的患儿,在每 5,000 名活产婴儿中仅有 1 例^[2]。DSD 的分类较为复杂,国际上较为普遍接受的分类方法是以染色体核型作为主要分类标准,将 DSD 分为性染色体异常 DSD、46,XY DSD 和 46,XX DSD 三大类^[1]。性染色体异常 DSD 包括如 Klinefelter 综合征(47,XXY)和 Turner 综合征(45,X)等。46,XY DSD 主要包括睾丸发育异常、雄激素合成障碍、雄激素作用异常等。46,XX DSD 则包括卵巢发育异常、母源或胎儿因素导致的雄激素增多等^[1]。

在 DSD 的分类中,AIS 是一种较为常见的类型。AIS 是一种 X 染色体连锁隐性遗传的性发育异常疾病,主要由于雄激素受体(Androgen Receptor, AR)基因突变引起^[3]。AIS 患者的染色体核型为 46,XY,AR 基因位于 X 染色体的 q11-12 区域,编码雄激素受体。该受体在男性生殖器官的发育和第二性征的形成中起着关键作用。研究者已经鉴定出多种 AR 基因突变类型,包括基因缺失、错义突变和剪接突变等,这些突变影响了受体的结构和功能,导致雄激素信号传导受阻^[8]。基因突变导致受体功能受损,使得身体组织对雄激素的反应减弱或完全缺失,从而影响了正常的性发育过程^[5]。AR 蛋白具有多个结构域,包括 N 端转录激活区(NTD)、DNA 结合区(DBD)、铰链区和配体结合区(LBD)。LBD 的单个点突变引起的错义突变是最为常见的^[8],并且更易发生 CAIS 和 PAIS。这些突变可能影响 AR 的稳定性、配体结合特性或核定位信号,从而影响了其功能^[8]。除了 AR 基因本身的突变,研究还关注了 AR 信号传导路径中的其他因素。有研究表明,SRD5A2 基因突变也被认为是与 AIS 有关的^[4]。这些研究有助于更全面地理解 AIS 的病理机制,并可能为开发新的治疗方法提供线索。AIS 的发病率在新出生男婴中为 1/64,000-1/20,000^[2],AIS 根据雄激素受体功能受损的程度,可分为完全型(CAIS)、部分型(PAIS)和轻度型。CAIS 患者的表型为女性,具有正常的女性外生殖器和乳房发育,但无子宫和卵巢,睾丸位于腹腔或腹股沟管内。PAIS 患者的表型则介于男性和女性之间,可能表现出不同程度的女性化特征和生殖器官异常^[6]。轻度型通过大剂量的雄激素治疗,如果精子量足够,该类患者可有生育能力^[3]。

AIS 的诊断依赖于临床表现、染色体分析、基因检测和激素水平测定。染色体核型分析可发现 46,XY 的异常,基因检测可以确定 AR 基因的具体突变位点,而激素水平测定有助于评估患者的雄激素水平和对雄激素的反应性^[7]。通过基因测序技术,可以直接检测 AR 基因的突变,为 AIS 的确诊提供了更为精确的手段^[9]。此外,对于不完全型 AIS(PAIS)患者,通过测定外阴皮肤成纤维细胞中雄激素受体与雄激素的结合力,可以进一步评估受体功能^[3]。

AIS 的治疗需要综合考虑患者的性别认同、心理状态、社会适应性以及生理需求。治疗目标旨在帮助患者建立与其性别认同相符的身体特征,同时保证心理健康和社会功能的正常发展。AIS 患者的性别选择应基于患者的性别认同、心理状态和社会适应性。通常,CAIS 患者会选择女性身份,而 PAIS 患者的性别选择则更为复杂,可能需要根据患者对雄激素的反应性来决定^[3]。心理支持对于 AIS 患者及其家庭至关重要,有助于患者接受自己的身体状态,并促进其社会适应和心理健康^[4]。AIS 患者的荷尔蒙治疗旨在促进或维持与其性别认同相符的第二性征。对于选择女性身份的 CAIS 患者,可能需要进行雌激素替代治疗以促进女性第二性征的发育和维持^[7]。对于 PAIS 患者,如果选择男性身份,可能需要进行睾酮治疗以促进男性化^[3]。外科治疗是 AIS 治疗的重要组成部分,尤其是对于 CAIS 患者。可能包括性腺切除术、外阴整形术、阴道成形术等,以构建与其性别认同相符的外生殖器官^[4]。对于 PAIS 患者,外科治疗可能包括

睾丸固定术、尿道下裂整形和乳房成形术等^[4]。本例患者因已成年，经与患者本人及家属商议后，决定保留女性特征，行腹腔镜下双侧隐睾切除术。除了传统的荷尔蒙治疗和外科手术外，研究者正在探索新的治疗方法。例如，基因治疗的潜在应用正在被研究，通过修复或替换突变的 AR 基因，有望恢复雄激素受体的正常功能^[4]。此外，对于 PAIS 患者，根据患者对雄激素的反应性，调整荷尔蒙治疗方案，可能有助于改善治疗效果^[5]。对于 AIS 患者的生育潜能评估和保护是治疗中的重要方面。CAIS 患者的生育潜能通常较低，而 PAIS 患者可能保留一定的生育能力。治疗时需考虑保护患者的生育潜能，如通过性腺组织冷冻保存等方法^[5]。AIS 患者需要长期的医疗随访，以监测荷尔蒙水平、身体健康状况以及心理健康。研究强调了为 AIS 患者提供心理咨询和社会适应指导的必要性，以帮助他们建立积极的自我认同和应对社会挑战^[6]。此外，患者和家庭的教育同样重要，有助于他们了解疾病、治疗选项和社会适应策略^[10]。

综上所述，AIS 是一种复杂的性发育异常疾病，涉及多学科的合作进行综合诊断和治疗。随着科学研究的不断深入，未来有望为 AIS 患者提供更多的治疗选择和更好的生活质量。

基金项目

无。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组, 陈方. 性别发育异常中国专家诊疗共识 [J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(4):9.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6):9.
- [3] 张帅, 唐达星, 傅君芬. 雄激素不敏感综合征的临床处理研究进展 [J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(9): 856–864.
- [4] 张梅莹, 狄文. 雄激素不敏感综合征的诊疗进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), doi: 10.3969/j.issn.1674-8115.2015.12.026.
- [5] 吴婷, 朱岷. 雄激素不敏感综合征临床与遗传学分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3):268–272.
- [6] 李文霞, 全会标, 窦京涛, 等. 同卵双生完全型雄激素不敏感综合征两例 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(8): 707–710.
- [7] 周丹, 孙晓溪. 雄激素不敏感综合征研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(7):6.
- [8] 邢澄, 康小玲, 廖燕霞, 等. 雄激素不敏感综合征 4 例临床病理分析 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11):2571–2575.
- [9] Kim SH, Lee J, Lee HJ, et al. Targeted next-generation sequencing panel for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(1):e1–e12.
- [10] Faisal M, Mulaikal S, Tishelman AC, et al. Psychological well-being, gender role, and gender identity in androgen insensitivity syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29(3):309–316. doi: 10.1515/jpem-2015-0357.