

染色体核型46,XX男性性反转综合征1例报告及文献复习

孙磊, 于泳, 刘晓军, 苗盛

(吉林大学中日联谊医院生殖医学中心, 吉林 长春 130033)

[摘要] 46, XX男性性反转综合征(SRS)是一种性别发育异常的遗传性疾病, 较为罕见。本文报道了1例46, XX男性SRS患者的临床表现和辅助检查资料。患者, 社会性别为男性, 18岁。无用药史、过敏史、家族遗传病史。因“男性乳房轻微发育”就诊于本院生殖医学中心。患者表型为男性, 查体无胡须, 喉结不明显, 无腋毛, 乳房稍有发育, 阴毛稀疏, 外生殖器发育差, 阴茎疲软状态下长度约为4 cm, 双侧睾丸质地稍硬, 体积各约为2 mL。精液分析, 连续2次精液常规检查未见精子。性激素检查, 促卵泡生成素(FSH) $31.41 \text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$, 促黄体激素(LH) $22.61 \text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$, 睾酮(T) $1.04 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 雌二醇(E_2) $21.39 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 泌乳素(PRL) $16.46 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。乳腺彩色超声提示双乳乳头深面可见腺体样回声, 左侧较厚处约为1.48 cm, 右侧较厚处约为1.41 cm。男性生殖系统彩色超声检查提示左侧睾丸大小为 $1.58 \text{ cm}\times 1.20 \text{ cm}\times 0.77 \text{ cm}$, 右侧睾丸大小为 $1.58 \text{ cm}\times 1.26 \text{ cm}\times 0.78 \text{ cm}$ 。染色体核型(高分辨G显带550条带)为46, XX。Y染色体微缺失, Y染色体存在无精子因子(AZF) a+b+c区域缺失。检测位点sY84、sY86、sY127、sY134、sY254和sY255均缺失。荧光原位杂交(FISH)分析显示: 受检者其中1条X染色体短臂末端隐匿易位有性别决定区Y(SRY)基因。本文作者探讨该例46, XX男性SRS患者的临床表现和辅助检查资料, 可为提高临床工作者对46, XX男性SRS的临床认识和诊疗水平提供参考。

[关键词] 性反转综合征; 46, XX男性; Y染色体微缺失; 外生殖器畸形; 病例报告

[中图分类号] R588 **[文献标志码]** B

46, XX male sex reversal syndrome: A case report and literature review

SUN Lei, YU Yong, LIU Xiaojun, MIAO Sheng

(Reproductive Medicine Center, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT 46, XX male sex reversal syndrome (SRS) is a rare genetic disorder characterized by abnormal sex development. This article reported the clinical manifestations and auxiliary examination data of a patient with 46, XX male SRS. The patient, an 18-year-old with male social gender, had no history of medication, allergies, or family genetic diseases. He presented to the Reproductive Medicine Center of our hospital due to “mild gynecomastia”. The patient exhibited a male phenotype. The physical examination results revealed absence of beard, an inconspicuous Adam’s apple, absence of axillary hair, mild breast

[收稿日期] 2025-01-09 [录用日期] 2025-05-21

[基金项目] 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20250191KJ)

[作者简介] 孙磊(1992—), 男, 黑龙江省双鸭山市人, 住院医师, 医学硕士, 主要从事生殖男科医学方面的研究。

[通信作者] 刘晓军, 副教授, 副主任医师(E-mail: l_xj@jlu.edu.cn);

苗盛, 主管护师(E-mail: miaosheng@jlu.edu.cn)

development, sparse pubic hair, and poorly developed external genitalia. The penile length in the flaccid state was approximately 4 cm; bilateral testes were slightly hard in texture, with volumes each approximately 2 mL. The semen analysis results showed that two consecutive routine semen examinations showed no sperm. The sex hormone tests results showed that follicle-stimulating hormone (FSH) $31.41 \text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$, luteinizing hormone (LH) $22.61 \text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$, testosterone (T) $1.04 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, estradiol (E_2) $21.39 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, prolactin (PRL) $16.46 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. The breast color ultrasound results suggested glandular echoes deep to the nipples of both breasts, with the thicker part on the left approximately 1.48 cm and on the right approximately 1.41 cm. The male reproductive system color ultrasound examination results indicated the left testis size was $1.58 \text{ cm}\times 1.20 \text{ cm}\times 0.77 \text{ cm}$ and the right testis size was $1.58 \text{ cm}\times 1.26 \text{ cm}\times 0.78 \text{ cm}$. Karyotype (high-resolution G-banding 550 bands) was 46,XX. The Y chromosome microdeletion testing results showed deletions in the a+b+c regions of the azoospermia factor (AZF) on the Y chromosome. The detection sites sY84, sY86, sY127, sY134, sY254, and sY255 were all missing. The fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis results showed a cryptic translocation of the sex-determining region Y (SRY) gene at the terminus of the short arm of one of the patient's X chromosomes. The authors of this article discussed the clinical manifestations and auxiliary examination data of this case of 46,XX male SRS, which can provide the reference for improving the clinical understanding, diagnosis, and treatment level of 46,XX male SRS among clinical practitioners.

KEYWORDS Sex reversal syndrome; 46, XX male; Y chromosome microdeletion; External genitalia; Case report

46, XX 男性性反转综合征 (sex reversal syndrome, SRS) 是一种罕见的性发育异常综合征, 表现为染色体性别与性腺性别不一致的病理现象^[1], 1964年由 DE LA CHAPELLE 等^[2]首次报道, 男性新生儿 SRS 发病率为 $(1\sim 5)/10$ 万^[3]。目前该病的病例报道较少, 国内外共报道数百例 SRS 患者^[4]。患者典型临床表现为睾丸发育不良, 无精子发生, 少数患者伴有尿道下裂和男性乳房发育, 身高低于平均水平, SRS 还可能与胚外增生性神经上皮瘤有关^[5], 多数 SRS 患者因男性不育症就诊时被发现^[6], 少数患者在青春期前因发育异常接受检查得以确诊^[7]。SRS 的染色体异常类型多样, 发病机制复杂。根据染色体核型分析及性别决定区 Y (sex-determining region Y, SRY) 基因是否存在, 将 46, XX 男性 SRS 患者分 SRY 阳性和 SRY 阴性 2 类, 其中 SRY 阳性者占 $80\%\sim 90\%$, SRY 阴性者占 $10\%\sim 20\%$ ^[8]。随着细胞遗传学和分子遗传学的发展, 对该病发病机制的认识也逐渐加深。SRY 阳性 46, XX 男性的出现多与患者父亲减数分裂过程中 SRY 基因的易位有关, 而 SRY 阴性 46, XX 男性的发生机制目前尚未明确^[9]。不明确常染色体^[10]和 X 染色体上的基因是否参与性别表型的调控^[11]。本文通过回顾性分析 1 例 46, XX 男性 SRS 患者的临床资料, 结合文献复习探讨该病的临

床表型分类及发病机制, 以提高临床工作者对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 社会性别为男性, 18 岁。无用药史、过敏史、家族遗传病史。于 2024 年 3 月 19 日因“男性乳房轻微发育”就诊于本院生殖医学中心。患者表型为男性, 无胡须, 喉结不明显, 无腋毛, 乳房稍有发育。身高 170 cm, 体质量 76 kg。既往体健, 无勃起及射精功能障碍, 否认糖尿病、高血压、前列腺炎、腮腺炎和泌尿生殖系统感染等病史。否认近亲结婚及家族遗传病史。患者签署了《病历使用知情同意书》。

1.2 主要试剂和仪器 睾酮 (testosterone, T) 试剂、雌二醇 (estradiol, E_2) 试剂、孕酮试剂、泌乳素 (prolactin, PRL) 试剂、促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和促黄体激素 (luteinizing hormone, LH) 购自美国贝克曼库尔特公司。BECKMAN UniCel DXi 800 型化学发光免疫分析仪购自美国贝克曼库尔特公司, OLYMPUS CX41 型生物显微镜购自日本奥林巴斯公司。

1.3 专科检查 患者阴毛稀疏, 呈倒三角形分布, 外生殖器发育差, 阴茎疲软状态下长度约为 4 cm, 双侧睾丸质地稍硬, 左侧睾丸大小 $21 \text{ mm}\times 12 \text{ mm}\times 11 \text{ mm}$, 右侧睾丸大小 $22 \text{ mm}\times 11 \text{ mm}\times 10 \text{ mm}$,

体积各约为2 mL,尿道开口无异常,双侧输精管及附睾无异常。

1.4 精液检查 按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)《人类精液检查与处理实验室手册》第5版的定义和方法,进行2次精液分析。第1次精液检查:精液量1.8 mL, pH值8.2,离心沉淀后镜下未见精子;第2次精液检查:精液量1.1 mL, pH值8.0,离心沉淀后镜下未见精子。

1.5 激素检查 ①性激素检查。FSH 31.41 IU·L⁻¹(正常参考值1.27~19.26 IU·L⁻¹), LH 22.61 IU·L⁻¹(正常参考值1.24~8.62 IU·L⁻¹), T 1.04 μg·L⁻¹(18~66岁男性正常参考值1.75~7.81 μg·L⁻¹), E₂ 21.39 ng·L⁻¹(正常参考值15.0~38.95 ng·L⁻¹), PRL 16.46 μg·L⁻¹(正常参考值2.64~13.13 μg·L⁻¹)。②皮质醇(cortisol, COR)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)。上午7:00-9:00 COR 10.5 μg·dL⁻¹(正常参考值4.3~24.9 μg·dL⁻¹), ACTH 43.89 ng·L⁻¹(正常参考值7.2~63.4 ng·L⁻¹);下午3:00-5:00 COR 1.7 μg·dL⁻¹(正常参考值2.9~17.3 μg·dL⁻¹), ACTH 13.81 ng·L⁻¹(正常参考值3.00~32.00 ng·L⁻¹);23:00-1:00 COR 0.9 μg·dL⁻¹(正常参考值0~6.7 μg·dL⁻¹), ACTH 3.71 ng·L⁻¹(正常参考值0~32.00 ng·L⁻¹)。③生长激素0.52 μg·L⁻¹(正常参考值0.02~1.51 μg·L⁻¹)。

1.6 超声检查 ①乳腺彩超:双乳乳头深面可见腺体样回声,左侧较厚处约为1.48 cm,右侧较厚处约为1.41 cm;②盆腔彩超:盆腔内未探及子宫及卵巢;③男性生殖系统彩超:双侧睾丸体积缩小,左侧睾丸大小为1.58 cm×1.20 cm×0.77 cm,右侧睾丸大小为1.58 cm×1.26 cm×0.78 cm,双侧睾丸实质回声均匀,未见明显异常回声。彩色多普勒血流成像(color doppler flow imaging, CDFI):睾丸内血流信号分布正常。双侧附睾未见明显异常回声。双侧睾丸鞘膜腔未见明显游离积液。左侧精索静脉迂曲扩张,较宽处内径0.27 cm,Valsalva's试验(+),反流时间>10 s;右侧精索静脉未见明显曲张。彩色超声提示:双侧睾丸发育不良、左精索静脉曲张(Ⅲ度)。④肝、胆、胰、脾、肾、输尿管、膀胱、心脏和甲状腺彩超:未见明显异常。

1.7 计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查 ①全腹CT平扫:脾旁可见结节状密度增高

影,边界清晰,密度同脾实质(副脾可能性大)。双侧精囊腺、前列腺未见异常。双侧睾丸体积减小。②头部和胸部CT平扫:未见异常。

1.8 染色体检查 ①染色体核型(高分辨G显带550条带):46, XX(图1)。②Y染色体微缺失:Y染色体存在无精子因子(azoospermia factor, AZF) a+b+c,区域缺失。检测位点:sY84、sY86、sY127、sY134、sY254和sY255均缺失。③荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)分析:应用SR Y(红色)/X染色体着丝粒(chromosome enumeration probe X, CEPX)(绿色)探针组合与受检者外周血中期分裂相进行FISH分析,观察20个分裂相,每个分裂相中均在其中1条X染色体短臂末端观察到了1个SR Y信号(白色箭头所示)。提示受检者其中1条X染色体短臂末端隐匿易位有SR Y基因(图2)。

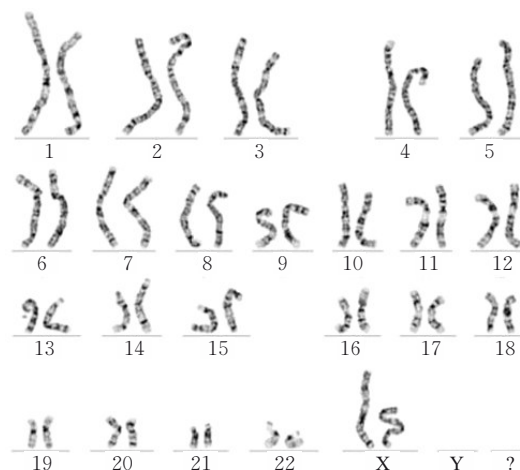


图1 染色体核型46,XX男性SRS患者染色体核型图

Fig. 1 Chromosome karyotype diagram of one patient with chromosome karyotype 46, XX male SRS

1.9 骨密度 腰椎Z值分数(lumbar spine Z-score, Z-SCORE)为-1.8(骨量减少)。

1.10 SRS患者的鉴别诊断 46, XX男性SRS主要与以下几种疾病相鉴别:①真两性畸形,大部分患者染色体为46XY,33%为嵌合体,生殖腺同时具有卵巢和睾丸,或生殖腺内既有卵巢组织又有睾丸组织;②Klinefelter综合征,常见的核型为47, XXY或46, XY/47, XXY,其特点是睾丸小、无精子及尿中促性腺激素水平升高等。

1.11 本例患者的诊断 根据患者的临床症状、体征及染色体核型检测结果可明确该患者的诊断:



图2 染色体核型46,XX男性SRS患者FISH分析
Fig. 2 FISH analysis on one patient with chromosome karyotype 46, XX male SRS

46, XX男性SRS。

1.12 本例患者的治疗和随访 本例患者的临床表现及辅助检查符合SRY阳性46, XX男性SRS的诊断。其主要治疗方法: ①进行T替代治疗以维持男性性征发育; ②实施乳腺切除成形术; ③有生育要求时, 建议其选择供精助孕。

于激素替代治疗3个月后复查男性激素5项、精液常规、乳腺彩超、睾丸彩超, 每3个月复查1次, 采用电话随访的方式。由于患者异地就医且就医时间未超过3个月, 目前尚未取得随访信息。

2 讨论

46, XX男性SRS是由性别决定和性别分化异常所导致的男性性腺性别与染色体性别不符的一类罕见疾病。常见的临床分型: ①典型的XX男性, 不育, 具有正常男性的内外部生殖器; ②生殖器不明的XX男性, 通常在出生时因外生殖器异常(尿道下裂、小阴茎或阴蒂肥大)而被检测到; ③46, XX真两性人, 其在出生时就被检测到内外生殖器异常^[12-18]。

人类性别的决定和分化是一个多基因参与的有序调节过程, 以SRY基因为主导, 该基因定位于Y染色体短臂(Yp11, 32)^[6], 可与Xp末端进行互换, 从而可能导致X染色体上带有SRY基因片段, 进而使原始的生殖嵴向睾丸分化, 形成分化不全的男性性征^[19]。根据染色体核型分析和SRY基因检测, 可将SRS分为SRY阳性和SRY阴性2类。SRY阳性患者外生殖器发育多为正常, 表现出明显男性体征, 如有睾丸, 常为隐睾或小睾丸, 常导致无精子症, 进而引发不育。SRY阴性患者男性体征不明显, 外生殖器模糊、尿道下裂异常、阴茎

小呈儿童型, SRY阴性真两性畸形患者一般出生时即被发现^[20]。

SRS的发病机制目前尚未完全明确, 可能的发病机制包括: ①Yp/Xp末端易位, 是指Y染色体和X染色体的部分互换, 使得46, XX男性中来源于父亲的X染色体含有移位男性决定基因(SRY基因)。这种情况与SRY基因邻近Y的PAR区有关。②嵌合型XX/XY或XX/XYY核型未被检查到, 此类虽然较为罕见, 但也可能导致46, XX男性SRS的发生。③突变的常染色体基因决定男性性别, 其突变的常染色体基因可能导致性别决定过程中出现异常, 使得具有XX染色体核型的个体表现出男性特征。④主宰基因异常, 存在某种缺陷或是与主宰基因共同作用的性分化基因异常, 这可能影响性别发育。SRS患者可表现为男性生殖器发育不良、尿道下裂、第二性征不明显、乳房发育^[21]、无精子症和性激素异常等。

除SRY基因以外, SRS的分化还可能与以下几种基因有关: ①SRY相关HMG框基因9(SRY-related HMG box-containing gene 9, SOX9); ②Wnt家族成员4(Wingless-type MMTV integration site family, member 4, WNT4); ③剂量敏感的性反转肾上腺发育不良1号基因(dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita, critical region on the X chromosome, gene 1, DAX1); ④类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF1); ⑤肾母细胞瘤基因1(Wilms'tumor gene 1, WT1); ⑥双性同源异型结构域蛋白1(doubesex and mab3-related transcription factor 1, DMRT1); ⑦SRY盒转录因子3(SRY-box transcription factor, SOX3)^[22]。

针对46, XX男性SRS患者的治疗与管理, 主要原则是早期诊断, 同时纠正外生殖器畸形及其他相关异常^[23]。明确诊断的患者应进行遗传咨询。应与Klinefelter综合征、女性假两性畸形和真两性畸形相鉴别。其可通过性激素检测、超声和外周血染色体核型分析等进行诊断。维持男性性征发育具体治疗方案: 青春前期的小阴茎患儿应避免在骨龄8岁后注射T, 以避免出现骨龄提前及性早熟的风险。血清T缺乏的患者, 可在青春期中期开始进行低剂量T替代治疗性腺功能减退。在治疗前应进行基线骨密度扫描, 以检查是否存在骨量减少或严重的骨质疏松。对于骨密度低于正常值的患者建议补充维生素D和钙。若T替代治疗后仍存在男性乳房

发育问题,可考虑手术治疗^[24]。满足男性生育需求可采取显微外科取精后卵胞浆内单精子注射、供精等方式辅助生殖或领养^[25]。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孙磊参与研究设计和论文撰写,于泳参与临床资料的收集和整理,刘晓军和苗盛参与研究设计及论文修改与审阅。

[参考文献]

- [1] 易薇,葛世军,杨必清,等. 全外显子组测序检测46, XX男性性反转综合征[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022,30(5): 799-802.
- [2] DE LA CHAPELLE A, HORTLING H, NIEMI M, et al. XX sex chromosomes in a human male. first case[J]. Acta Med Scand, 1964, 412: 25-28.
- [3] DE LA CHAPELLE A. The etiology of maleness in XX men[J]. Hum Genet, 1981, 58(1): 105-116.
- [4] 马会平,梁悦,王庆鹏,等. 一例SRY阳性46, XX男性性反转综合征病例报告[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(6): 692-694.
- [5] FURQAN S, WALEED M, MAAN S A, et al. A case reported with 46, XX testicular disorders of sexual development and its possible association with dysembryoplastic neuroepithelial tumour[J]. J Pak Med Assoc, 2023, 73(8): 1712-1715.
- [6] 睢泽源,杨昊璇,陈宏禹,等. 46, XX男性性反转综合征1例报道并文献复习[J]. 中华男科学杂志, 2024, 30(5): 477-479.
- [7] 刘兴章,刘晃,郑立新,等. 46, XX男性性反转综合征遗传学诊断及临床分析[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(2): 55-57.
- [8] 叶圣龙,张爱青,魏瑗,等. 1例46, XX, 男性性反转综合征新生儿病例报告及文献回顾[J/OL]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(2): 36-39.
- [9] 吴艳花,陈英剑. 46, XX男性综合征分子遗传学机制研究进展[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(12): 1142-1146.
- [10] 吴志英,王柠,慕容慎行,等. 中国人WD基因第14和18号外显子的错义突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 1999, 16(2): 91-93.
- [11] 吴琴,吴宜勇. 性别决定的调控机制[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(12): 29-30, 65.
- [12] 沈红霞,尹坤. 46, XX男性性反转综合征4例报道[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(4): 46-48.
- [13] 栗大明,毛金观,朱元昌,等. 46, XX男性性反转综合征伴无精子症1例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(12): 1365.
- [14] 陈晓艳,崔元庆. 46, XX男性性反转综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(8): 827.
- [15] 邓天勤,邓敏芝,谢雨莉,等. 46, XX男性性反转综合征一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(2): 227.
- [16] ABBAS N E, TOUBLANC J E, BOUCEK KINE C, et al. A possible common origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites[J]. Hum Genet, 1990, 84(4): 356-360.
- [17] BOUCEK KINE C, TOUBLANC J E, ABBAS N, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences[J]. Clin Endocrinol, 1994, 40(6): 733-742.
- [18] MCELREAVEY K, RAPPAPORT R, VILAIN E, et al. A minority of 46, XX true hermaphrodites are positive for the Y-DNA sequence including SRY[J]. Hum Genet, 1992, 90(1/2): 121-125.
- [19] 孟卫京,贾辰亮,李海艳. 46-XX男性性反转综合征15例分析[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(8): 878-879.
- [20] 阙婷,李东明,李旺,等. 一例SRY阳性的46, XX男性综合征患者临床及细胞遗传学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(11): 85-86.
- [21] 张颖,朱海燕,吴星,等. 2例SRY阳性的46, XX男性综合征细胞和分子遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(3): 28-29.
- [22] 张兰雪,赵向宇,李琳. SRY阴性46, XX男性性反转综合征研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(1): 125-127.
- [23] 王良娇,黄秋霞,王永霞,等. 以双侧乳腺发育为特点的XX男性综合征一例[J/OL]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(4): 253-255.
- [24] 中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组. 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): 289-297.
- [25] MAJZOUB A, ARAFA M, STARKS C, et al. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review [J]. Asian J Androl, 2017, 19(2): 168.