

罕见子宫位于单侧阴囊合并生殖血管异常走行的真两性畸形1例

张程榕¹, 苏文桂¹, 刘永国¹, 陈晓靖², 祝增军¹

(1. 潍坊医学院附属医院泌尿外科, 山东 潍坊 261053; 2. 阳光融和医院, 山东 潍坊 261072)

关键词: 真两性畸形; 子宫; 卵睾; 生殖血管异常

中图分类号: R699.7

文献标志码: B

两性畸形是指临床特征为表型性别呈不能确定的间性状态, 即表型性别、性腺性别和遗传性别不一致, 分为真两性畸形和假两性畸形。真两性畸形极为罕见, 其发病率约为1/10万^[1]。真两性畸形患者体内同时存在睾丸和卵巢(含滤泡)组织, 其性腺畸形有3种形式, 即: ①双侧型, 两侧均为卵睾; ②单侧型, 一侧为卵睾, 另一侧为睾丸或卵巢; ③片侧型, 一侧为卵巢, 另一侧为睾丸^[2]。其中卵巢多位于盆腔内, 卵睾可以出现在盆腔、腹股沟和阴囊或大阴唇内, 多数卵睾位于阴囊和腹股沟区。患者染色体以46XX最常见, 约占60%; 其次是嵌合型, 如46XX/46XY约占30%; 46XY少见(约10%); 据统计, 90%病例的Y染色体性别决定区(sex-determining region on Y-chromosome, SRY)基因呈阴性^[3]。本文报道1例极为罕见的染色体核型为46XY、子宫位于单侧阴囊合并生殖血管异常走行的男性真两性畸形。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者, 社会性别男性, 16岁, 因扪及左侧阴囊肿物1年入院, 诉运动后左侧阴囊坠胀不适, 寒冷时疼痛明显, 有正常勃起功能及遗精表现, 其父母否认近亲结婚及类似疾病家族史。入院后行彩超示: 左侧腹股沟肿物, 由盆腔延续。CT: 左侧阴囊体积增大, 内见管样结构软组织密度影, 病变沿腹股沟管延续至盆腔内, 与精囊腺关系密切, 肾上腺形态结构正常。MR(图1A~D): 盆腔轴位T₁WI、T₂-STIR、

DWIBS及矢状位、冠状位T₂WI示左侧阴囊体积增大, 内见管样结构及不均匀短T₁长T₂信号影、短T₁信号区T₂FS序列呈低信号, 病变沿腹股沟管延续至盆腔内, DWIBS信号略增浓。体格检查: 患者男性特征, 无乳房发育, 有胡须、喉结, 面部有痤疮, 腋毛、阴毛均呈男性发育; 阴茎非勃起状态长约10cm, 直径2cm, 外观发育正常, 尿道外口位置正常; 阴囊外观未见明显异常, 可触及两个睾丸样组织, 大小、质地与正常睾丸一致, 两侧睾丸间可扪及大小约2cm×3cm×2cm肿物, 质地韧, 活动度良好, 附睾位置形态异常。内分泌激素检查: 促卵泡生成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)1.7 IU/L、促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)5.57 IU/L、雌二醇(estradiol, E₂)29.8 pg/mL、睾酮(testosterone, TESTO)4.17 μg/L、孕酮(progesterone, PROG)0.77 nmol/L、催乳素(prolactin, PRL)17.2 ng/mL, 血常规、肝肾功、电解质、凝血等实验室指标均正常。

1.2 手术过程

腹腔探查: 胃、肝脏、胆囊及肠管表面光滑, 形态正常; 右侧生殖血管于腹前壁横跨进入左侧腹股沟管(图1E), 盆腔内未见睾丸、子宫组织, 右侧内环口未见生殖血管和输精管样结构进入。牵拉阴囊内肿物可见左侧内环口内容物受牵拉活动。于阴囊左侧壁作切口, 打开鞘膜腔, 腔内少量积液, 将内容物挤出切口, 发现右侧阴囊空虚, 阴囊中隔缺失。探查阴囊内两肿物呈卵睾样改变, 输卵管样组织绕于卵睾后方, 类似输卵管伞样组织覆盖部分卵睾, 以纤维结缔组织相连, 输卵管向腹股沟方向逐渐移行演变为输精管; 另见一肿物如同未发育完全的子宫、阴道

(图 1F)。请妇科会诊,建议将输卵管伞样结构及卵辜一并切除。考虑到患者卵辜位于阴囊,便于随访观察及二次手术切除,决定予以暂时保留以维持第二性征。游离卵辜血管,保留血供无损伤,切断输卵管伞状结构与卵辜之间的纤维结缔组织,并向腹股沟管游离,切除输卵管伞样结构,高位离断阴道,残端行三重缝合结扎;左侧卵辜头端切开 0.8 cm,挤压卵辜内容物,剪刀剪除部分组织并离断的输卵管伞部及子宫、阴道送病理学检查。1 号丝线连续缝合恢复左侧卵辜完整性,生殖血管并袂缝合至腹股沟

管阴囊入口,右侧卵辜固定于阴囊右侧壁,左侧卵辜固定于阴囊左侧壁。检查创面无活动性出血,于阴囊左侧下方穿刺置橡皮条引流。

1.3 术后病理

镜下探查见子宫内膜组织,输卵管组织,生精小管、卵辜组织,精囊腺体。免疫组化:ER(+);PR(+);AR(+);PAX8(+);卵辜组织活检:镜下为生精小管,符合辜丸组织,但未见精子形成(图 1G)。染色体核型测定 46XY。组织基因检测显示 SRY 基因缺失。符合真两性畸形。

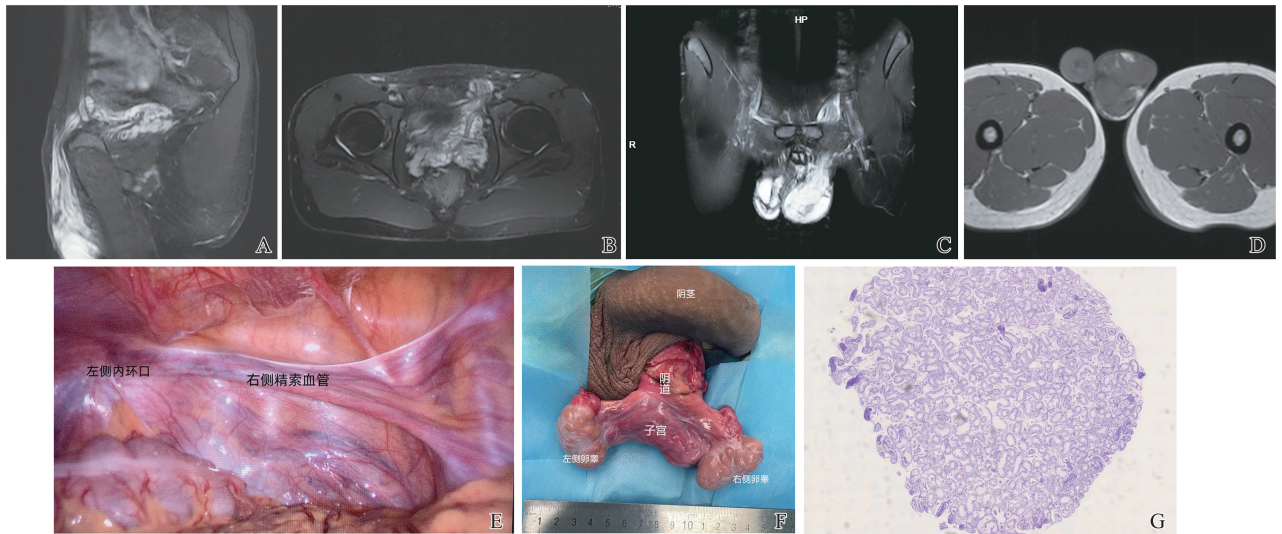


图 1 患者生殖系统 MR、术中所见及病理学图片(HE 染色,×20)

A~D:MR 示患者左侧阴囊体积增大,内见管样结构软组织密度影,病变沿腹股沟管延续至盆腔内,与精囊腺关系密切;E:腹腔探查发现右侧生殖血管于腹前壁横跨进入左侧腹股沟管;F:术中所见未发育完全的子宫、阴道;G:卵辜组织活检,镜下为生精小管,符合辜丸组织,但未见精子形成。

2 讨论

本例患者右侧腹股沟管结构缺如,右侧生殖血管、输精管跨过腹腔前壁,与左侧生殖血管及输精管经左侧腹股沟管进入左侧阴囊;子宫、阴道、输卵管等组织清晰可辨,形态发育相对较好,且都位于左侧阴囊中。术后经病理学检查发现,该患者的卵辜组织无精子形成,基因检测染色体核型为 46XY, SRY 基因缺失。检索相关文献,同类患者并不罕见,但目前报道绝大多数患者存在外生殖器发育畸形或阴茎短小等情况;本例患者阴茎、阴囊外观正常,单侧阴囊具有发育异常的子宫、阴道、输卵管,同时具有勃起及类似遗精表现,此类患者国内外罕见报道。

真两性畸形通常为染色体异常所致,类型繁多,其中 46XX 最多见,约占 50%~60%;46XY 及其嵌合体 46XY/45XO 和 46XX/46XY 约占 40%~50%;单纯 46XY 少见,约占 10%;除此之外还有其他嵌合体核型,如 47XXY/46XX、47XXY/46XY/46XX、

46XX/47XXY 等^[4]。90% 病例的 SRY 基因呈阴性^[3]。目前研究认为,真两性畸形可能与下列 3 种因素有关:①性染色体镶嵌,又分为单合子性染色体镶嵌和非单合子性染色体镶嵌,其中单合子性染色体镶嵌为性染色体在减数分裂或有丝分裂时发生错误,如 45X 或 46XX/46XY 或 47XXY 两个细胞系起源于同一祖细胞^[5-7],而非单合子性染色体镶嵌往往是两个受精卵融合或两次受精的结果,如 46XX/46XY 两个细胞系来源于两个不同的祖细胞;②Y 染色体向 X 染色体易位^[8-10];③常染色体基因突变,导致常染色体具有 Y 染色体的功能,其中家族性患者呈常染色体隐性或显性遗传^[11-12]。研究显示,原始性腺分化为辜丸取决于 SRY 基因的表达。SRY 基因位于 Y 染色体短臂,与拟常染色体区相邻,其核心序列具有进化上的保守性^[13-14]。性别决定与分化是一个复杂的过程,SRY 基因并非决定性别的唯一因素,而是以 SRY 基因为主导、多个基因参与的有序协调的表达过程。性别决定多基因调控网络上某个基因的改变可以诱发性反转,到目前

为止,已经发现性分化和性腺发育需要以下基因的参与:染色体 Yp11.2 上的 SRY 基因、染色体 Xp21.3 上的 NR0B1 基因、染色体 9q33 上的 NR5A1 基因、染色体 17q25 上的 CBX2 基因、染色体 5q11.2 上的 MAP3K1 基因、染色体 12q13 上的 DHH 基因、染色体 10p15 上的 AKR1C2 基因、染色体 8q23 上的 ZFPM2 基因和染色体 17q24 上的 SOX9 基因^[11-12,15]。卵睾型性发育异常的肿瘤发生率较低,约为 2.6%~4.6%,无性细胞瘤是最常见的类型;另外,如果存在睾丸组织和 Y 染色体(尤其是 46,XY),其患恶性肿瘤的风险会增加^[16-19]。

真两性畸形患者外生殖器往往存在畸形,外观表现介于男女性之间,阴蒂肥大像小阴茎,阴囊融合不全形成不同程度的尿道下裂,半数患者合并有腹股疝,疝内容物为子宫、输卵管及发育不良的性腺;青春期患者常伴有乳腺发育,半数患者可有“月经来潮”或“血尿”,少数患者可排卵甚至受孕,然而有精子生成者少见^[20-22]。临床上患者常以周期性血尿或下腹痛、阴囊痛就诊,查体可能在腹股沟管、阴唇或阴囊皱褶内触及睾丸或卵睾、子宫等组织。解剖学统计发现,并存的睾丸和卵巢两种组织可呈如下分布:两侧都是卵睾,约占 20%;一侧为卵睾,另一侧有睾丸或卵巢,约占 40%;一侧为卵巢,另一侧为睾丸,约占 40%;另外发现睾丸一侧性腺有附睾及输精管,卵巢一侧为子宫和输卵管^[23]。

真两性畸形的治疗包括性别选择、性腺保留及内外生殖器的重建,患者性别的选择首先要考虑生殖器的外形发育、患者性别认知、年龄及患者父母意愿等^[24]。国内外治疗理念均主张越早治疗越好,应尽早明确性别,避免青春期后患者因性别模糊导致心理疾病从而难以适应社会生活;治疗方式为在性别选择之后通过手术、激素替代及心理治疗等,使患者适应社会生活,获得较好的性生活体验,有生育功能的应保留生育能力,使患者顺利完成性别角色转换^[4,13,25]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Becker RE, Akhavan A. Prophylactic bilateral gonadectomy for ovotesticular disorder of sex development in a patient with mosaic 45,X/46,X, idic(Y)q11.222 karyotype [J]. Urol Case Rep, 2016, 5: 13-16. doi: 10.1016/j.eucr.2015.12.003.
- [2] Kim HI, Lee I, Kim SH, et al. Ovotesticular disorder of sex development in Korean children: a single-center analysis over a 30-year period [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021, 34(5): 626-630.
- [3] Melardi JW, Cunha D, Steinmetz L, et al. Puberty in patients with ovotesticular DSD: evaluation of 20 patients and review of the literature [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2020, 17(3): 243-249.
- [4] Ación P, Ación M. Disorders of sex development: classification, review, and impact on fertility [J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3555. doi: 10.3390/jcm9113555.
- [5] Tachon G, Lefort G, Puechberty J, et al. Discordant sex in monozygotic XXY/XX twins: a case report [J]. Hum Reprod, 2014, 29(12): 2814-2820.
- [6] Takahashi K, Sato T, Nishiyama M, et al. Monochorionic diamniotic twins of discordant external genitalia with 45,X/46,XY mosaicism [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(9): e1382. doi: 10.1002/mgg3.1382.
- [7] He M, Pepperell JR, Gundogan F, et al. Monochorionic twins discordant for mosaic trisomy 14 [J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(5): 1227-1233.
- [8] Uehara E, Hattori A, Shima H, et al. Unbalanced Y;7 translocation between two low-similarity sequences leading to SRY-positive 45,X testicular disorders of sex development [J]. Cytogenet Genome Res, 2019, 158(3): 115-120.
- [9] McElreavey K, Cortes LS. X-Y translocations and sex differentiation [J]. Semin Reprod Med, 2001, 19(2): 133-139.
- [10] Margarit E, Coll MD, Oliva R, et al. SRY gene transferred to the long arm of the X chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite [J]. Am J Med Genet, 2000, 90(1): 25-28.
- [11] Hattori A, Fukami M. Nuclear receptor gene variants underlying disorders/differences of sex development through abnormal testicular development [J]. Biomolecules, 2023, 13(4): 691. doi: 10.3390/biom13040691.
- [12] Kremen J, Chan YM. Genetic evaluation of disorders of sex development: current practice and novel gene discovery [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(1): 54-59.
- [13] Syryn H, Van De Vijver K, Cools M. Ovotesticular difference of sex development: genetic background, histological features, and clinical management [J]. Horm Res Paediatr, 2023, 96(2): 180-189.
- [14] Nagaraja MR, Gubbala SP, Delphine SC, et al. Molecular diagnostics of disorders of sexual development: an Indian survey and systems biology perspective [J]. Syst Biol Reprod Med, 2019, 65(2): 105-120.
- [15] Chen CQ, Liu Z, Lu YS, et al. True hermaphroditism with dysgerminoma: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e20472. doi: 10.1097/MD.00000000000020472.
- [16] Khadilkar KS, Budyal SR, Kasaliwal R, et al. Ovotesticular disorder of sex development: a single-center experience

- rience[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(7): 770-776.
- [17] Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, et al. The spectrum of ovotesticular disorders of sex development in South Africa: a single-centre experience[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(5): 307-314.
- [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.
- [19] Scarpa MG, Lesma A, Di Grazia M, et al. Ovotesticular differences of sex development: male or female? Case series[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 66. doi: 10.1186/s13052-019-0660-8.
- [20] 周大鹏,荆翌峰,韩邦旻,等.真两性畸形伴隐睾原位生殖细胞肿瘤合并性腺母细胞瘤 1 例报告并文献复习[J]. *中国男科学杂志*, 2020, 34(3): 51-53.
ZHOU Dapeng, JING Yifeng, HAN Bangmin, et al. Cryptorchidism in true hermaphroditism with a combination of germ cell neoplasia in situ (GCNIS) with gonadoblastoma: a case report and literature review[J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2020, 34(3): 51-53.
- [21] 张璞,邓新粮,肖松舒.宫腹腔镜诊治 46,XY 真两性畸形 2 例分析[J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(12): 1022-1023.
ZHANG Pu, DENG Xinliang, XIAO Songshu. Analysis of 2 cases of 46,XY true hermaphroditism diagnosed and treated by uterine laparoscopy[J]. *Progress in Modern Obstetrics and Gynecology*, 2014, 23(12): 1022-1023.
- [22] 沈莎莎,薛凤麟,常雯,等.真两性畸形并腹股沟副中肾管囊肿 1 例[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(3): 346.
SHEN Shasha, XUE Fenglin, CHANG Wen, et al. A case of true hermaphrodite combined with inguinal paramesonephric duct cyst[J]. *Chinese Medical Imaging Technology*, 2019, 35(3): 346.
- [23] Shi S, Tang M, Li W, et al. True hermaphroditism with sex cord tumor with annular tubules (SCTAT): a rare case report and review of the literature [J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 551. doi: 10.1186/s12905-022-02137-7.
- [24] Ahmad A, Ayub F, Saleem I, et al. Initial assessment of a child with suspected disorder of sex development[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(5): 711-717.
- [25] 裴顺祥,姜佳星,赵国亮,等.真两性畸形青春期纠正 1 例[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22(6): 53.
PEI Shunxiang, JIANG Jiaying, ZHAO Guoliang, et al. A case of correction of true hermaphroditism during puberty [J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2008, 22(6): 53.

(编辑:相峰)