

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2305049

论著·临床研究

165例儿童性发育异常疾病的临床、遗传学与病理学分析

曹延延^{1,2} 臧可芯² 刘颖业^{1,2} 张菁^{2,3} 周云^{2,4} 张双⁵ 夏耀方^{2,6}
刘蕾^{2,7} 陈潇潇^{2,3} 赵士猛^{2,4} 刘丽君^{2,3} 崔晓薇²

(1.河北省儿童医院儿科研究所, 河北石家庄 050031; 2.河北省儿童医院/河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心, 河北石家庄 050031; 3.河北省儿童医院内分泌遗传代谢科, 河北石家庄 050031; 4.河北省儿童医院泌尿外科, 河北石家庄 050031; 5.唐山市妇幼保健院儿内科, 河北唐山 063003; 6.河北省儿童医院新生儿科, 河北石家庄 050031; 7.河北省儿童医院超声诊断科, 河北石家庄 050031)

[摘要] **目的** 探讨性发育异常疾病 (disorders of sex development, DSD) 患儿的临床表型、遗传特点和病理学特征。**方法** 回顾性分析2008年8月—2022年12月河北省儿童医院和唐山市妇幼保健院收治的165例DSD住院患儿的流行病学、临床表型、染色体核型、性腺病理及基因检测等资料。**结果** 165例DSD患儿中, 首诊原因以矮小 (62/165, 37.6%)、阴蒂肥大 (33/165, 20.0%)、隐睾 (28/165, 17.0%)、尿道下裂 (24/165, 14.5%)、皮肤黑和/外阴色素沉着 (19/165, 11.5%) 较常见。127例进行了染色体核型分析, 结果显示36例 (28.3%) 为46,XX DSD, 34例 (26.8%) 为46,XY DSD, 57例 (44.9%) 为性染色体异常。在性染色体异常核型中, 以45,X核型 (11/57, 19%) 和45,X伴其他核型嵌合 (36/57, 63%) 多见。16例进行了性腺组织病理学活检, 获得25份性腺组织。性腺组织活检显示3份为睾丸, 3份为发育不良睾丸, 6份为卵巢, 11份为卵巢, 条索状性腺和性腺缺如各1份。基因检测显示23例 (23/36, 64%) 携带致病性/可能致病性变异, 其中12例为CYP21A2基因致病变异导致的21-羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症。**结论** 矮小、阴蒂肥大、隐睾、尿道下裂、皮肤色素沉着为DSD患儿的常见表型; 45,X伴其他核型嵌合和CYP21A2基因复合杂合变异是DSD患儿的主要病因; 患儿性腺活检以卵巢、卵巢和睾丸/发育不良睾丸常见。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (11): 1124-1130]

[关键词] 性发育异常疾病; 表型; 染色体核型; 基因型; 性腺病理; 儿童

Clinical, genetic, and pathological analysis in 165 children with disorders of sex development

CAO Yan-Yan, ZANG Ke-Xin, LIU Ying-Ye, ZHANG Qiang, ZHOU Yun, ZHANG Shuang, XIA Yao-Fang, LIU Lei, CHEN Xiao-Xiao, ZHAO Shi-Meng, LIU Li-Jun, CUI Xiao-Wei. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Liu L-J, Email: ertong18503292368@163.com); Children's Hospital of Hebei Province/Pediatric Clinical Research Centre for Child Health and Disorders of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Cui X-W, Email: cuixiaowei68@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical phenotypes, genetic characteristics, and pathological features of children with disorders of sex development (DSD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on epidemiological, clinical phenotype, chromosomal karyotype, gonadal pathology, and genotype data of 165 hospitalized children with DSD at Children's Hospital of Hebei Province and Tangshan Maternal and Child Health Hospital from August 2008 to December 2022. **Results** Among the 165 children with DSD, common presenting symptoms were short stature (62/165, 37.6%), clitoromegaly (33/165, 20.0%), cryptorchidism (28/165, 17.0%), hypospadias (24/165, 14.5%), and skin pigmentation abnormalities/exteriorized pigmented labia majora (19/165, 11.5%). Chromosomal karyotype

[收稿日期] 2023-05-11; [接受日期] 2023-07-28

[基金项目] 河北省重点研发计划卫生健康创新专项项目 (21377710D); 河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心创新能力提升项目 (20577712D)。

[作者简介] 曹延延, 女, 博士, 副研究员。

[通信作者] 刘丽君, 女, 主任医师, Email: ertong18503292368@163.com; 崔晓薇, 女, 主任医师, Email: cuixiaowei68@126.com。

analysis was performed on 127 cases, revealing 36 cases (28.3%) of 46,XX DSD, 34 cases (26.8%) of 46,XY DSD, and 57 cases (44.9%) of sex chromosome abnormalities. Among the sex chromosome abnormal karyotypes, the 45,X karyotype (11/57, 19%) and 45,X/other karyotype mosaicism (36/57, 63%) were more common. Sixteen children underwent histopathological biopsy of gonadal tissues, resulting in retrieval of 25 gonadal tissues. The gonadal tissue biopsies revealed 3 cases of testes, 3 cases of dysplastic testes, 6 cases of ovaries, 11 cases of ovotestes, and 1 case each of streak gonad and agenesis of gonads. Genetic testing identified pathogenic/likely pathogenic variants in 23 cases (23/36, 64%), including 12 cases of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia caused by *CYP21A2* pathogenic variants. **Conclusions** Short stature, clitoromegaly, cryptorchidism, hypospadias, and skin pigmentation abnormalities are common phenotypes in children with DSD. 45,X/other karyotype mosaicism and *CYP21A2* compound heterozygous variants are major etiological factors in children with DSD. The most commonly observed gonadal histopathology in children with DSD includes ovotestes, ovaries, and testes/dysgenetic testes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1124-1130]

Key words: Disorders of sex development; Phenotype; Chromosomal karyotype; Genotype; Gonadopathology; Child

性发育异常疾病 (disorders of sex development, DSD) 是指由染色体核型、性腺表型和/或性腺解剖结构不一致所导致的一大类疾病的总称。根据染色体核型, DSD可分为3种类型^[1]: (1) 性染色体异常 DSD, 主要与性染色体核型异常有关; (2) 46,XY DSD, 主要与睾丸分化发育异常、雄激素合成和利用障碍有关; (3) 46,XX DSD, 主要与 *SRY* 基因异位、雄激素增多有关。人的性别可以分为社会性别和生物性别。社会性别指的是我们在日常社会生活中所展现出来的性别, 而生物性别包括遗传性别 (核型)、性腺性别 (组织病理) 和表型性别 (生殖器外观)。本研究回顾性分析 165 例 DSD 患儿的流行病学资料、临床表型、遗传学和组织病理学资料, 以探讨 DSD 患儿的临床表型、染色体核型、基因型和组织病理表型间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究以 2008 年 8 月—2022 年 12 月就诊于河北省儿童医院和唐山市妇幼保健院, 临床诊断为 DSD 的住院患儿为研究对象, 回顾性分析其流行病学特点、临床表型、组织病理学特征及遗传学资料。本研究经河北省儿童医院伦理委员会批准 (批准号: 202103)。

1.2 研究方法

流行病学和临床资料收集: 通过医院电子病例系统收集 DSD 患儿的一般资料和临床资料, 包括就诊年龄、社会性别、籍贯、临床表型、染色体核型及性腺组织病理学检查和基因检测结果等。

DSD 临床诊断标准参照文献 [2]。(1) 新生儿

期体检存在以下情况提示 DSD 可能: ①明显的生殖器模糊; ②女性生殖器特征明显, 但阴蒂增大, 阴唇后部融合; ③男性生殖器特征明显, 但有双侧隐睾, 尿道下裂或小阴茎; ④生殖器外观与产前染色体核型诊断不一致。(2) 婴幼儿、儿童及青春期体检发现以下异常提示 DSD 可能: ①生殖器性别特征不明确; ②女童腹股沟疝; ③青春期发育延迟或外生殖器表型与抚养性别不一致; ④原发性闭经或女性男性化; ⑤男性乳房女性化; ⑥男性周期性的严重血尿。

遗传学检测: 采用染色体核型分析、二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 对临床诊断为 DSD 的患儿进行遗传学检测, 并利用 Sanger 测序技术对家庭成员进行验证以明确变异来源。

1.3 数据描述

计数资料用例数和百分率 (%) 表示, 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 或范围表示。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 165 例 DSD 患儿, 其中 135 例 (81.8%) 首诊于河北省儿童医院, 30 例 (18.2%) 首诊于唐山市妇幼保健院。165 例患儿的就诊年龄为 1 日龄至 16.63 岁, 中位年龄 3.71 岁。首诊时 64 例 (38.8%) 患儿的社会性别为男性, 101 例 (61.2%) 患儿的社会性别为女性。所有患儿父母均否认近亲婚配。

2.2 临床表型特征

165 例 DSD 患儿中, 首诊原因以矮小 (62/165, 37.6%)、阴蒂肥大 (33/165, 20.0%)、隐睾

(28/165, 17.0%)、尿道下裂 (24/165, 14.5%)、皮肤黑和/或外阴色素沉着 (19/165, 11.5%)、小阴茎 (12/165, 7.3%)、新生儿期电解质紊乱 (13/165, 7.9%)、吃奶差/拒乳 (11/165, 6.7%)、呕吐 (11/165, 6.7%) 较常见。此外还有腹股沟区肿物 (8/165, 4.8%)、黑棘皮 (7/165, 4.2%) 和性早熟 (6/165, 3.6%) 等原因。

首诊科室不同的患儿首诊的年龄及临床表型有所不同 (表 1)。新生儿科首诊 23 例, 中位年龄

0.6 个月, 临床表型以皮肤色素沉着、电解质紊乱、呕吐、吃奶差/拒乳为主。泌尿外科首诊 40 例, 中位年龄 19.0 个月, 主要临床表型包括隐睾、阴蒂肥大、尿道下裂和腹股沟区肿物。内分泌科首诊 72 例, 中位年龄 64.9 个月, 以矮小、小阴茎、阴蒂肥大和隐睾为主要临床表型。以上患儿均首诊于河北省儿童医院。而首诊于唐山市妇幼保健院儿内科的患儿则以矮小和性早熟较为常见。

表 1 不同首诊科室 DSD 患儿的临床特征

首诊科室 [#]	性别 [*] (男/女, 例)	年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	主要临床表型
新生儿科	13/10	0.6(0.4, 0.7)	皮肤黑和/或外阴色素沉着 (16/23, 70%)、电解质紊乱 (13/23, 57%)、呕吐 (11/23, 48%)、吃奶差/拒乳 (11/23, 48%)、呼吸困难 (5/23, 22%)、尿道下裂 (4/23, 17%)、阴蒂肥大 (4/23, 17%)、隐睾 (3/23, 13%)、反应差 (3/23, 13%)、活动少 (3/23, 13%)、外阴发育异常 (2/23, 9%) 等
泌尿外科	20/20	19.0(5.3, 38.1)	隐睾 (18/40, 45%)、阴蒂肥大 (18/40, 45%)、尿道下裂 (14/40, 35%)、腹股沟区肿物 (8/40, 20%)、外阴色素沉着 (3/40, 8%)、睾丸异位 (2/40, 5%)、兼性外阴 (2/40, 5%) 等
内分泌科	25/47	64.9(35.9, 111.4)	矮小 (37/72, 51%)、小阴茎 (11/72, 15%)、阴蒂肥大 (11/72, 15%)、隐睾 (7/72, 10%)、黑棘皮 (6/72, 8%)、尿道下裂 (6/72, 8%)、肥胖 (4/72, 6%)、性早熟 (3/72, 4%)、大阴茎 (2/72, 3%) 等
儿内科	6/24	122.8(82.0, 138.9)	矮小 (25/30, 83%)、性早熟 (3/30, 10%)、黑棘皮 (1/30, 3%)、小阴茎 (1/30, 3%) 等

注: [#]除“儿内科”为唐山市妇幼保健院的科室外, 其余首诊科室均为河北省儿童医院。^{*}指社会性别。

2.3 遗传学特征

165 例 DSD 患儿中, 有 127 例 (77.0%) 进行了染色体核型分析, 结果显示 36 例 (36/127, 28.3%) 为 46,XX DSD, 34 例 (34/127, 26.8%) 为 46,XY DSD, 57 例 (57/127, 44.9%) 为性染色体异常。在性染色体异常核型中, 以 45,X 核型 (11/57, 19%) 和 45,X 伴其他核型嵌合 (36/57, 63%) 多见 (表 2)。

表 2 127 例患儿的染色体核型分布

社会性别	例数	染色体核型	例数 (%)
男性	37	46,XY	23(62)
		46,XX	6(16)
		47,XXY	2(5)
		47,XYY	1(3)
		45,X/46,XY	2(5)
		46,XY/46,XX	1(3)
		47,XXY[36]/48,XXY,+marker[11]	1(3)
		性染色体核型异常 [*]	1(3)

表 2 (续)

社会性别	例数	染色体核型	例数 (%)
女性	90	46,XX	30(33)
		46,XY	11(12)
		45,X	11(12)
		45,X/46,X,+marker	5(6)
		45,X/46,X,i(X)(q10)	9(10)
		45,X/46,XX	6(7)
		45,X/47,XXX	4(4)
		46,X,i(X)(q10)	2(2)
		45,X/46,X,r(X)	2(2)
		45,X/46,X,del(Xp)	2(2)
		45,X/46,X,del(Xq)	2(2)
		45,X/46,X,psu idic(X)(q28)	1(1)
		45,X/46,X,psu idic(X)(p22.3)	1(1)
		45,X/46,XY	1(1)
		45,X/46X,del(X)(p.q)	1(1)
		46,X,+marker	1(1)
		性染色体核型异常 [*]	1(1)

注: ^{*}具体核型不明。

此外，10 例染色体核型为 46,XX 的患儿和 26 例染色体核型为 46,XY 的患儿进行了分子遗传学检测，包括全外显子组测序 8 例，性腺发育异常/肾上腺皮质增生症相关基因包测序 28 例。11 例（31%）患儿未发现与表型相关的明确致病变异；2 例（6%）患儿检测到临床意义未明变异，23 例（64%）检测到与表型相符的致病性/可能致病性变异（表 3）。其中，核型为 46,XX 的患儿 10 例，均表现为阴蒂肥大（10 例），有 9 例检测到与表型相关的致病/可能致病性变异。核型为 46,XY 的患儿 26 例中，临床表型以小阴茎（12 例）、隐睾（8 例）和尿道下裂（4 例）为主，14 例（54%）有与表型

相关的致病/可能致病性变异，此外还有 2 例（8%）携带与表型相关但临床意义未明变异。经分子检测的患儿中，15 例确诊为先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH），包括 21-羟化酶缺乏性 CAH 12 例，2 例 11 β 羟化酶缺乏性 CAH 和 1 例 17- α 羟化酶缺乏性 CAH。此外，还有 Kallmann 综合征 5 例，类固醇 5 α 还原酶缺乏症 1 例，11 β -羟类固醇脱氢酶 3 缺乏症 1 例等。分子确诊的患儿中，*CYP21A2* 是占比最高的致病基因（12/23，52%），其次为 *CYP11B1*（2/23，9%）和 *CHD7* 基因（2/23，9%）。

表 3 25 例检测到基因变异患儿的基因型与表型分析

编号	性别	主要临床表型	染色体核型	基因检测方法	基因 (转录本号)	变异	致病性
#3	女	阴蒂肥大、性早熟	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	Deletion exon 1-7/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#16	女	阴蒂肥大	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.293-13A/C>G/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#18	男	大阴茎	46,XY	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.293-13A/C>G/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#23	男	外生殖器异常、肥胖	46,XY	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.955C>T(p.Q319X)/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#114	女	阴蒂肥大	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.518T>A(p.I173N)/ c.293-13C>G	P/P
#37	女	阴蒂肥大	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.1455delG(p.M486fs*56)/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#71	女	阴蒂肥大、皮肤粗糙	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.293-13A/C>G/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#106	女	阴蒂肥大	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.518T>A(p.I173N)/ c.955C>T(p.Q319X)	P/P
#158	男	性早熟	46,XY	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.518T>A(p.I173N)/ Deletion exon 4-7	P/P
#131	女	阴蒂肥大，外阴色素沉着	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.293-13C>G/ c.518T>A(p.I173N)	P/P
#74	男	呕吐、电解质紊乱	46,XY	WES	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.1069C>T(p.R357W)/ c.1069C>T(p.R357W)	P/P
#88	女	电解质紊乱、阴蒂肥大、 外阴色素沉着	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP21A2</i> (NM_000500.9)	c.293-13C>G/ Deletion exon1-10	P/P
#6	男	左侧隐睾、尿道下裂、 小阴茎	46,XY	WES	<i>PROKR2</i> (NM_144773.4)	c.533G>C(p.W178S)	LP
#10	男	运动发育落后、矮小、小 阴茎	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>CHD7</i> (NM_017780.4)	c.232C>T(p.Q78X)	P
#24	男	小阴茎、阴囊容积小	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>CHD7</i> (NM_017780.4)	c.5050G>A(p.G1684S)	P
#26	男	隐睾	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>ANOS1</i> (NM_000216.4)	c.1267C>T(p.R423X)	P
#164	男	小阴茎	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>FGFR1</i> (NM_023110.3)	c.871_872dupAA(p.H292Sfs*5)	LP

表 3 (续)

编号	性别	主要临床表型	染色体核型	基因检测方法	基因 (转录本号)	变异	致病性
#2	男	大阴茎, 性早熟	46,XY	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP11B1</i> (NM_000497.4)	c.905_907delATGinsTT(p. D302Vfs)/c.243C>A(p.Y81X)	P/P
#5	女	阴蒂肥大、黑棘皮	46,XX	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP11B1</i> (NM_000497.4)	c.1348T>C(p.C450R)/ c.1360C>T(p.R454C)	LP/LP
#30	女	外阴发育异常	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>HSD17B3</i> (NM_000197.2)	c.389A>G(p.N130S)/ c.179T>C(p.I60T)	LP/LP
#11	男	小阴茎、尿道下裂	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>SRD5A2</i> (NM_000348.4)	c.748C>G(p.P250A)/ c.680G>A(p.R227Q)	VUS/P
#13	男	小阴茎、尿道下裂	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>SRD5A2</i> (NM_000348.4)	c.680G>A(p.R227Q)/ c.607G>A(p.G203S)	P/LP
#1	男	小阴茎、尿道下裂	46,XY	性发育障碍 Panel	<i>NR5A1</i> (NM_004959.5)	c.231dupG(p.M78Dfs*9)	LP
#8	男	小阴茎、隐睾	46,XY	WES	<i>NROB1</i> (NM_000475.5)	c.578C>G(p.T193R)	VUS
#17	女	高血压、肥胖、黑棘皮	46,XY	肾上腺皮质增生症 Panel	<i>CYP17A1</i> (NM_000102.4)	c.1246C>T(p.R416C)/c.985_ 987delTACinsAA(p.Y329fs)	P/P

注：致病性中，P 表示致病性变异，LP 表示可能致病性变异，VUS 表示临床意义未明变异；基因检测方法中，WES 表示全外显子组测序，panel 表示基因检测包。

2.4 病理学特征

135 例就诊于河北省儿童医院的 DSD 患儿中，16 例（11.9%）进行了性腺探查及性腺组织病理学活检。16 例患儿共 32 侧性腺中，11 侧（34%）位于腹腔（2 侧睾丸，4 侧卵巢，4 侧卵睾，1 侧条索状性腺），8 侧（25%）位于阴囊（1 例位于对侧阴囊；6 侧睾丸/发育不良睾丸，2 侧卵睾），7 例（22%）位于内环口（1 侧睾丸，2 侧卵巢，4 侧卵

睾），5 侧（16%）位于腹股沟区（3 侧睾丸/发育不良睾丸，1 侧卵巢，1 侧卵睾），1 侧（3%）性腺缺如。如表 4 所示，16 例 DSD 患儿共获得 25 份性腺组织，包括单侧性腺 7 例和双侧性腺 9 例。25 份性腺组织活检显示，3 份（12%）为睾丸，3 份（12%）为发育不良睾丸，6 份（24%）为卵巢，11 份（44%）为卵睾，1 份（4%）为条索状性腺，1 份（4%）为性腺缺如。

表 4 16 例患儿的表型、染色体核型与性腺组织活检结果

编号	社会性别	主要表型	染色体核型	性腺活检 (左侧/右侧)
#96	男	双侧隐睾、尿道下裂	46,X,+marker	睾丸/卵巢
#97	男	右侧隐睾、尿道下裂	46,XY	卵睾/卵睾
#98	女	阴蒂肥大	46,XX	卵巢/卵睾
#99	男	左侧隐睾、尿道下裂	45,X/46,XY,Yqh-	卵巢/NA
#102	男	兼性外阴、右侧腹股沟区肿物	46,XX	卵巢/卵睾
#112	男	尿道下裂、左侧隐睾	46,XY	缺如/NA
#115	男	尿道下裂、左侧隐睾	46XX/46XY	卵巢/NA
#116	女	阴蒂肥大	46X,+mar[76]/45,X[24]	睾丸/条索状性腺
#117	男	右侧隐睾、尿道下裂	46,XY	发育不良睾丸/卵睾
#118	男	右侧睾丸异位、左侧隐睾、左侧腹股沟区肿物	46,XY	卵睾/NA
#20	男	右侧隐睾、尿道下裂	46,XY	NA/卵睾
#121	男	右侧睾丸异位，左侧隐睾并腹股沟区肿物	46,XY	卵睾/卵睾
#128	男	双侧隐睾、尿道下裂	46,XY	睾丸/发育不良睾丸
#133	女	阴蒂肥大	46,XX	卵巢/卵睾
#134	男	左侧隐睾、双侧腹股沟区肿物、尿道下裂	46,XY	NA/发育不良睾丸
#29	男	右侧隐睾	45,X/46,XY	NA/卵睾

注：NA 表示未取活检。

这16例DSD患儿中,染色体核型为46,XY的8例的社会性别均为男性,手术探查发现4例存在疑似子宫样组织/发育不良子宫,临床表型以隐睾(8例)、尿道下裂(6例)和腹股沟区肿物(3例)多见。8例DSD患儿共获得12侧性腺,活检显示1侧为睾丸,3侧为发育不良睾丸,7侧为卵巢,1侧为性腺缺如。染色体核型为46,XX的3例患儿中(2例社会性别为女,1例社会性别为男),手术探查发现2例存在发育不良子宫,其中1例社会性别为男性,1例社会性别为女性,临床表型包括阴蒂肥大(2例)、兼性外阴(1例)和腹股沟区肿物(1例)。3例患儿共获得6侧性腺,活检显示3侧卵巢和3侧卵巢。5例性染色体异常患儿中,社会性别为男性4例,社会性别为女性1例,临床表型包括隐睾(4例)、尿道下裂(3例)和阴蒂肥大(1例)。5例患儿共获得7侧性腺,活检显示2侧为睾丸,3侧为卵巢,1侧为卵巢,1侧为条索状性腺。

3 讨论

性别的确立与发育是一个复杂而连续的过程:遗传性别是基础,它调控着性腺性别的分化方向,进而个体在性腺激素的作用下表现出男性/女性的外观特征。上述任何环节出现异常均可导致性别的不一致,即DSD。DSD具有高度遗传异质性,复杂的病因、多变的临床表型使得疾病的诊断面临巨大的挑战。本研究首诊于不同科室的DSD患儿主要临床表型也有所不同:泌尿外科和内分泌科以矮小、隐睾、阴蒂肥大、尿道下裂等为主要表型,而新生儿科则以皮肤色素沉着、电解质紊乱及呕吐、拒乳等非特异表型为主。因此并非所有DSD患儿都表现出性别难辨。有研究显示仅4%~7%的DSD患儿在出生时表现为生殖器模糊^[3]。这提示我们对于存在电解质紊乱和皮肤色素沉着的小婴儿,虽然没有性别难辨但是仍然要警惕DSD的存在,尤其是可能会危及生命的失盐型CAH,需要及时采取相应的治疗措施。

在DSD的病因方面,本研究显示性染色体异常DSD占比最高(44.9%),而46,XX DSD和46,XY DSD相当。尤其是女性DSD患儿,45,X核型占比最高,这与李瑞等^[4]的近期研究结果类似,提示Turner综合征可能是女性DSD患儿的一个重要病因。因此,染色体核型分析不但是目前DSD分型的依据,还在DSD患儿的病因诊断中处于重要地

位。而对于46,XX DSD和46,XY DSD患儿的病因诊断则得益于NGS的发展和普遍应用。Xu等^[5]应用NGS对125例DSD患儿进行检测,结果显示核型为46,XX的患儿分子诊断率为10.3%,核型为46,XY的患儿分子诊断率为46.9%。而本研究中46,XX DSD患儿的分子诊断率高于46,XY DSD患儿(90% vs 54%)。导致这一差异的原因可能是由于在Xu等^[5]的研究中46,XY DSD患儿占比较高(76.8%),且均排除了CAH患儿。而本研究中46,XX DSD与46,XY DSD患儿占比相当(28.3% vs 26.8%),且CAH为这两种核型患儿的主要病因诊断,尤其是46,XX DSD患儿,10例患儿进行基因检测,其中8例确诊为由CYP21A2基因致病变异导致的21-羟化酶缺乏性CAH。

此外,对于经过实验室和影像学检查仍不能明确诊断的患儿需要进行手术探查,必要时行组织活检^[6]。性腺探查及活检有助于明确DSD患儿性腺的数量、位置和性质,也是性别选择及确定后续治疗方案的重要依据。本研究对16例DSD患儿同时进行了性腺探查和病理活检。患儿性腺主要分布于腹腔(34%)、阴囊(25%)和内环口(22%)。而腹腔性腺以卵巢(4/11)和卵巢(4/11)相对多见,阴囊性腺以睾丸/发育不良睾丸多见(6/8),内环口性腺以卵巢(4/7)相对多见。染色体核型为46,XY的患儿,性腺活检以卵巢相对常见(7/12),而46,XX的患儿,卵巢与卵巢相当(均为3/6),性染色体异常患儿以卵巢相对多见(3/7)。这与既往研究^[7-8]类似,即DSD患儿性腺的位置、染色体核型与性腺的组织病理虽然可能存在一定相关性,但仍不能依据性腺的位置或染色体核型直接判断性腺成分,需要病理活检以明确性腺的性质。那么在明确性腺性质的同时,还需要关注是否有肿瘤的发生,特别是生殖细胞肿瘤前体病变。牛会林等^[9]的研究显示,205例DSD患儿中,6例发现肿瘤性病变(2.9%),其中5例为显微镜下诊断的生殖细胞肿瘤前体病变。此外,有报道显示含卵巢的性腺组织发生恶变的概率为2.6%~4.6%^[10]。目前认为考虑到患儿的内分泌动态变化,发现卵巢后需要根据内分泌情况选择性别、保留相应的性腺成分和改善生殖器外观,建议在没有最终决定患儿性别之前可以完整保留卵巢,但需要密切监测。本研究16例进行性腺活检的患儿中,9例存在卵巢,其比例高于既往报道^[7-8]。鉴于本研究样本量较小,尚需扩大样本量进一步验证。

性别的认定在DSD诊疗中极为关键,也极富挑战性,包括性别认定的时机及性别认定的倾向性。虽然就DSD患儿最佳抚养性别的选择尚没有指南可循,但有学者提出了一些应当遵从的原则^[11-14]。对于新生儿期的DSD患儿,建议进行包括新生儿科、内分泌科、妇产科、泌尿外科、遗传科和心理学科等多学科综合评估,且患儿父母充分知情同意,并经伦理委员会审查通过后尽快确定抚养性别,以减轻患儿家庭的焦虑和痛苦。除了早期确定抚养性别外,我们还需要意识到实际上患儿自身对最初性别认定的认同至关重要。某些DSD患儿在进入青春期后会对自身性别表现出强烈的不认同,这种情况下需要多学科重新评估,由伦理委员会充分讨论患儿的生理、心理和社会适应情况,以患儿利益最大化为原则,尊重患儿自身选择进行必要的修正^[2],以便减轻患儿自身冲突,更好地适应社会。因此,对于DSD患儿的性别认定,伦理委员会起到举足轻重的作用^[15]。

总之,本研究显示,矮小、阴蒂肥大、隐睾、尿道下裂、皮肤色素沉着为DSD患儿的常见表型,而45,X伴其他核型嵌合和CYP21A2基因复合杂合变异是DSD患儿的主要病因。患儿性腺活检以卵巢、卵巢和睾丸/发育不良睾丸常见。DSD的诊疗是个复杂的医学问题,遗传性别、性腺性别、表型性别及社会性别是有机统一的整体,以其中任何一方来决定性别都是不恰当的。此外,DSD更是一个社会问题。这是因为它通常于新生儿期或婴幼儿期起病,疾病的治疗往往会持续一生,关乎患儿日后的自我认同、婚育、社会融入程度等系列问题,不恰当的处理会给患儿及其家庭造成极大的心理负担。因此以伦理审查为纽带,多学科合作模式下的DSD的精准诊断、及时干预及规范化随访对有效预防功能损害、减轻患儿和心理伤害,乃至对整个社会健康体系都尤为重要。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3): 148-162. PMID: 18947601. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- [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): 410-418. PMID: 31216796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.003.
- [3] 巩纯秀, 秦森, 武翔靓. 儿科内分泌医生对性发育异常患儿的评估和管理[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(2): 140-149. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.02.011.
- [4] 李瑞, 赵鼎, 许召杰, 等. 71例X染色体异常女性患儿的核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(1): 119-120. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200622-00463.
- [5] Xu Y, Wang Y, Li N, et al. New insights from unbiased panel and whole-exome sequencing in a large Chinese cohort with disorders of sex development[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 311-323. PMID: 31277073. DOI: 10.1530/EJE-19-0111.
- [6] 中华医学会儿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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001.
- [7] 梁尧, 吕逸清, 谢华, 等. 83例性发育异常患儿的性腺探查结果分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(1): 17-20. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2020.01.005.
- [8] 伊鹏, 牛会林, 高秋, 等. 儿童性发育异常性腺病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(7): 531-535. PMID: 29996319. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.07.010.
- [9] 牛会林, 伊鹏, 高秋, 等. 儿童性发育异常性腺肿瘤相关性病变12例临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(10): 1145-1150. PMID: 34619868. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210327-00239.
- [10] Ashrafganjoei T, Sourati A, Mohamadianamiri M. Neuroendocrine carcinoma of the ovotestis: a case report and review of literatures[J]. Int J Reprod Biomed, 2016, 14(12): 783-786. PMID: 28066838. PMID: PMC5203694.
- [11] Fisher AD, Ristori J, Fanni E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(11): 1207-1224. PMID: 27287420. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
- [12] Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (revised 2015)[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(5): 771-788. PMID: 26270788. PMID: PMC4855619. DOI: 10.1111/cen.12857.
- [13] Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 3122-3127. PMID: 15728198. DOI: 10.1210/jc.2004-2465.
- [14] Gürbüz F, Alkan M, Çelik G, et al. Gender identity and assignment recommendations in disorders of sex development patients: 20 years' experience and challenges[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020, 12(4): 347-357. PMID: 32212580. PMID: PMC7711639. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0009.
- [15] 杨红荣, 奚益群, 吕逸清, 等. 儿童性发育异常诊疗服务的伦理审查经验探讨[J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(2): 227-231. DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2021.02.18.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)