

雄激素不敏感综合征临床诊治分析(附 6 例报告)

王周¹ 撒应龙² 叶绪晓² 张炯² 徐月敏²

[摘要] 目的:探讨雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)患者临床诊断和治疗方法,提高对 AIS 的诊治效率。**方法:**回顾性分析我院 1985 年 9 月~2012 年 6 月收治 6 例 AIS 患者的临床特征,诊断与处理。所有患者均进行了染色体,性激素六项,下腹部 B 超,术中切除组织病理检测等检查,其中 5 例患者给予手术切除性腺组织,术后给予小剂量雌激素治疗,1 例给予保守治疗。**结果:**AIS 患者多以原发闭经就诊,染色体核型均为 46,XY。性激素六项中除了睾酮和 LH 升高外,其余项未见明显异常。术中切除组织病理检查提示睾丸间质细胞和支持细胞组成的正常睾丸组织,未发现睾丸肿瘤。所有手术患者均未出现女性第二性征发育停滞及骨质疏松等性腺切除后并发症。**结论:**AIS 患者多以“原发闭经就诊”,染色体核型分析联合下腹部 B 超检查均能有助于 AIS 快速检出,手术切除性腺具有安全可行和可行性。同时加强 AIS 遗传病史家族胎儿染色体筛查有重要意义。

[关键词] 雄激素受体;睾丸;雄激素不敏感综合征

[中图分类号] R392.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)04-0287-05

Clinical analysis of the diagnosis and treatment of androgen insensitivity syndrome (Report of 6 cases)

WANG Zhou¹ SA Yinglong² YE Xuxiao² ZHANG Jiong² XU Yue-min²

(¹Department of Clinical Medicine, Medical School, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China; ²Department of Urology, Sixth People Hospital, Shanghai Jiaotong University)
Corresponding author: SA Yinglong, E-mail: sayinglong331@sina.com

Abstract Objective: Objective To investigate the diagnosis and the treatment of androgen insensitivity syndrome patients to improve the efficiency. **Method:** A retrospective analysis were performed with total of six cases of androgen insensitivity syndrome patients on clinical features, diagnosis and treatment from September 1985 to June 2012 in our hospital. All surgical patients have examined the chromosome, the Sex hormone levels, the lower abdominal B ultrasound, the pathological examination and other tests. Five cases of these were treated with surgical way to removal the gonadal tissue and were given the long-term treatment with low-dose estrogen after the operation. One case have taken the conservative treatment. **Result:** Androgen insensitivity syndrome patients often go to treat as the reason of primary amenorrhea. These people often have a karyotype of 46, XY and have a normal hormone levels except testosterone and LH's levels increased. Intraoperative removal of pathological examinations show a normal testicular tissue which are composed of Leydig cells and Sertoli cells, and have not found any testicular cancer. All operations have not appeared the postoperative complications which like female secondary sexual characteristics stagnation and osteoporosis. **Conclusion:** Androgen insensitivity syndrome patients often go to treat as the reason of primary amenorrhea. The karyotype analysis and the lower abdominal B ultrasound test can contribute to diagnose the androgen insensitivity syndrome rapidly. It is a safe and reliable way to removal the gonads of these patients. It have a Significance to Strengthen the chromosome screening in Androgen insensitivity syndrome patients'family.

Key words androgen receptor; testis; androgen insensitivity syndrome

雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)又称睾丸女性化综合征(testicular feminization syndrome, TFS),临床较为少见,是一种严重的雄激素受体(AR)应答异常伴 X-连锁隐性遗传疾病,为男性假两性畸形中最常见的类型。在原发性闭经患者中,本病于性腺发育不全和先天性无阴道之后居第三位。估计发病率为 20

000 例存活男婴中有 1 例^[1]。鉴于 AIS 的临床罕见性,本文回顾性分析并总结我院 1985 年 9 月~2012 年 6 月收治 6 例 AIS 患者的临床特征和治疗方法,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 6 例,均为社会女性性别,年龄 5~25 岁,平均 15 岁。6 例患者均智力发育正常。其中例 1,例 2,例 3 为姐妹关系,例 5 和例 6 为姐妹关系。6 例患者临床表现较为一致,除 1 例患者 5 岁发育尚

¹苏州大学医学部(江苏苏州,215006)

²上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科

通信作者:撒应龙, E-mail: sayinglong331@sina.com

不完全外,因双侧阴唇处肿块就诊,其余患者均为女性表型,因原发闭经(2例)或原发闭经伴腹股沟包块(3例)就诊。所有患者阴毛、腋毛稀少或缺如(图1);除例3(5岁患儿)无乳房发育外,余均有乳房发育(图2),但乳头发育稍差。外生殖器均呈女性,大小阴唇发育幼稚,阴蒂不大,阴道呈盲端,无宫颈(图1),性腺以双侧腹股沟(3例,图3)和盆腔(2例)为主,大阴唇(1例)内亦可见。



图1 女性外阴,阴毛缺如,大小阴唇发育幼稚,阴蒂不大



图2 可见乳房发育正常

1.2 方法

所有患者均仔细询问病史和家族史,进行全面细致的全身检查,均取外周血进行淋巴细胞核型分析,并且6例患者均术前检测睾酮,FSH,LH,PRL,雌二醇水平及腹部B超检查,部分患者行盆



图3 可见睾丸位于双侧腹股沟

腔CT检查。其中5例患者进行了手术治疗,1例患者年龄小,家属不接受手术治疗,行保守治疗。所有手术标本均行病理检查。

2 结果

2.1 实验室及辅助检测结果

6例患者染色体核型均为46,XY(图4),其中6例患者性激素水平除睾酮:10.3~34.93 nmol/L(参考值:男8.4~28.7 nmol/L,女0.5~2.6 nmol/L)和LH:15.18~38.2 IU/L(参考值:男20~70岁,1.5~9.3 IU/L,大于70岁3.1~34.6 IU/L,女卵泡期2.8~13.3 IU/L)激素水平有升高外,其余PRL,FSH以及雌二醇激素水平均未见明显改变^[3]。6例患者行B超及部分行CT检查提示均未发现盆腔内有子宫及卵巢组织,发现睾丸位于双侧腹股沟包块3例(50%,图5),睾丸位于一侧腹股沟和腹腔内2例(33%),睾丸位于大阴唇内1例(17%)。

2.2 手术及术后病理

6例AIS患者中,除第2例因年龄小未行手术治疗,其余均行手术切除性腺组织并送病理检查。其中2例患者行双侧腹股沟肿块切除术,2例患者行腹腔性腺肿块切除术并一侧腹股沟肿块切除术,1例患者行双侧大阴唇肿块切除术。取一侧腹股沟斜切口约3 cm,切开皮肤及皮下各层。打开腹股沟管,可见一侧睾丸,仔细分离出输精管,予以切断,近端以丝线结扎,分离出精索予以切断,再切除睾丸,断端丝线结扎并缝扎。睾丸位于腹腔者,继



图4 患者染色体报告单

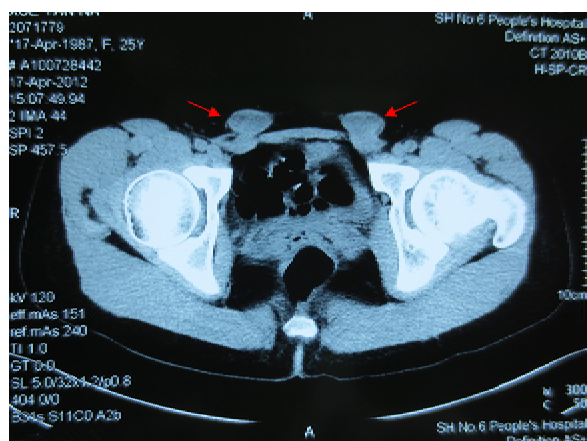


图5 其中红色箭头所指为睾丸结构,位于双侧腹股沟

续切除腹前壁肌肉及腹膜,进入腹腔,仔细探查腹腔内睾丸样组织,发现后,切除方法同腹股沟睾丸切除。术后逐层缝合切口,防止切口疝出现。术后病理报告均提示由睾丸间质细胞和支持细胞组成的正常睾丸组织,未发现睾丸肿瘤。具体结果见表1。

2.3 术后处理

术后伤口换药3d,伤口愈合病情好转出院后给予小剂量的戊酸雌二醇(商品名:补佳乐2mg/d)维持治疗,并嘱患者定期门诊检测性激素水平。

2.4 术后随访

6例患者中有4例得到随访,随访时间36~49个月,患者女性外貌特征明显,乳房发育正常,女性

生殖器官未见明显改变,未发现明显骨质疏松及骨折报道。

3 讨论

该病患者染色体核型为46,XY,性腺是睾丸,其间质细胞的雄激素合成正常,血浆中也有足够的雄激素水平和适量的雌激素水平,以维持其男性或女性外貌。但是由于雄激素受体基因突变,导致功能正常的雄激素受体缺失或减少,最终形成患者从几乎正常男性到几乎正常女性的广泛表型。根据雄激素的抵抗程度及其女性化程度,临床上分为完全型和不完全型。完全型AIS在临床上更加常见,患者女性表型,无子宫、卵巢,身体无体毛或有少量绒毛生长;不完全型AIS,常伴有外阴不同程度的男性化表现,如阴蒂肥大、尿道下裂等表现。

该病患者雄激素产生正常,但由于定位于X染色体上Xq11-12的雄激素受体(AR)基因发生突变,致靶器官对睾酮或双氢睾酮无应答^[3]。雄激素在男性第二性征的维持和男性生殖器官的发育中扮演着重要角色,而这些作用的发挥又是被AR所调解的。AR是一种配体依赖性的转录因子,它广泛存在于靶细胞的胞质和细胞核中,当雄激素通过扩散进入细胞并与雄激素受体结合后,改变雄激素受体构象使其形成二聚体,进入细胞核中与靶基因启动子周围的特异DNA序列结合,在协转录因子的协助下调节靶基因的转录,产生影响男性表型的各种蛋白质。AR是一种蛋白,其编码基因(Tfm基因)定位于Xq11-12,长约90Kb,由8个外显子调控的4个功能域组成,即转录调节区、DNA结合区、铰链区和激素结合区。虽然AIS患者雄激素合成正常,但由于Tfm基因突变,导致功能正常的雄激素受体缺失或减少,使雄激素不能发挥正常效应。有关Tfm基因突变的报道至今已经有300多种,主要分为以下几类:①单个的点突变,导致终止密码子提前出现或者替代氨基酸。②核苷酸的插入或者缺失,常常导致框移突变。③完全或者部分基因缺失(>10个核苷)。④内含子的剪接位点突变^[4],而Tfm基因突变主要集中在DNA结合区和配体结合区,以点突变最为常见。有研究报道,位于配体结合区的N771H基因片段中A-C点突变和p.F698L基因片段中T-G点突变都可引起AIS^[5]。转录调节区的突变比较少见,至今为止只有54例报道,尽管这个区域编码了超过一半的雄激素受体蛋白,转录调节区的突变通常引起完全型AIS^[6]。内含子剪接位点的突变更少见,其中多数是由于G碱基突变引起的,有研究报道利用PCR-SSCP以及PCR产物直接测序的方法,发现了1例内含子5与外显子F交界处G、T的突变,该突变位于内含子5的3'端最末处,与外显子F的5'端紧邻,属剪接受点突变。当该患者剪接受点的AG

表 1 6 例患者具体信息

例序	年龄/岁	性腺位置	处理方法	术后病理表现
例 1	16	位于双侧腹股沟	双侧腹股沟肿块切除+阴蒂切除,术后小剂量雌激素口服	睾丸组织,双侧睾丸支持细胞增生,阴蒂海绵体发育未见卵巢组织
例 2	13	位于双侧腹股沟	保守治疗	无
例 3	5	位于双侧大阴唇	双侧大阴唇肿块切除,术后小剂量雌激素口服	未发育睾丸组织
例 4	22	右侧位于腹股沟,左侧位于腹腔	右侧腹股沟肿块切除+腹腔肿块手术切除,术后小剂量雌激素口服	女性化睾丸,由睾丸间质细胞和支持细胞组成,无生殖细胞发育
例 5	25	右侧位于腹腔,左侧位于腹股沟	左侧腹股沟肿块切除+腹腔肿块手术切除,术后小剂量雌激素口服	睾丸曲细精管萎缩,生精细胞明显减少,支持细胞增生,基底膜明显增厚
例 6	24	位于双侧腹股沟	双侧腹股沟肿块手术切除,术后小剂量雌激素口服	曲细精管内缺乏生精细胞,基底膜增厚,间质细胞增生

突变为 AT 后引起了完全型 AIS,估计该突变激活了一个隐藏的剪接位点,发生了异常拼接,转录翻译后形成长于或短于正常雄激素受体蛋白的产物,致使雄激素受体与雄激素的结合活性、雄激素受体的二聚化或核内定位异常。临床上也有一些 AIS 患者检测不到 Tfm 基因的突变,有学者认为可能是协转录因子功能缺陷所致^[7]。

AIS 患者由于雄激素受体基因缺陷,靶细胞不能产生相应的受体,性激素不能与受体结合发挥正常的生物效应。血液中即使有足量的雄激素亦不能与靶细胞结合,从而影响患者向男性化方向发展。体内雌激素受体正常,睾酮经芳香化酶作用转变为雌激素,在雌激素作用影响下,第二性征呈女性化而表现为女性化综合征^[8]。根据雄激素受体的完全和不完全异常,可分为完全性的雄激素不敏感和不完全性的雄激素不敏感。完全性的雄激素不敏感患者表现为女性外生殖器,但无女性内生殖器官,阴道为盲端,无子宫和卵巢等器官,阴毛和腋毛稀少或缺如。患者常因原发性闭经伴腹股沟包块就诊。青春期出现睾酮升高,伴 LH 异常升高,但生精功能和机体男性化障碍。本组 6 例患者中,有 5 例出现睾酮升高,6 例出现 LH 异常升高。不完全性的 AIS 常出现两性畸形,外阴不同程度的男性化表现,如阴蒂肥大、尿道下裂等表现。完全性雄激素不敏感与部分雄激素不敏感鉴别点在于后者常伴有一定程度女性男性化,或男性女性化,伴隐睾,会阴尿道下裂,小阴茎,阴囊分裂等^[9]。AIS 患者的诊断目前主要依靠体征及染色体检查,若染色体核型为 46,XY,表现为女性并伴有腹股沟疝,在腹股沟区或阴唇内可触及睾丸样肿物,查阴道呈盲端,B 超或盆腔 CT 检查提示未发行子宫和卵巢,再加上患者青春期后以“原发性闭经”为主诉,应考虑本病的诊断。本例患者中有 4 例以“原发性闭经”就诊(年龄 16~25 岁),诊断应排除睾酮合成障碍,酶缺乏引起睾酮生成减少导致的男性化

不足现象和肾上腺增生导致的男性化现象。性激素六项检查有助于诊断和鉴别诊断,有条件者还应进一步行染色体病因学分类诊断。

AIS 的治疗应考虑患者年龄、社会心理性别、内分泌情况、外生殖器矫形的可能性综合考虑。年龄较小,尚处于青春期前的 AIS,睾丸尚未发育完全,发生睾丸肿瘤的可能行较小,可暂不切除睾丸,使其能够分泌足够的雌激素维持其女性化发育。年龄较大,处于青春期后的 AIS,发生睾丸肿瘤的可能性约 0.8%~5.0%,需要密切跟踪随访,青春期后宜切除睾丸。术后给予小剂量的雌激素维持女性化特征,避免骨密度继续下降或不能恢复到正常同龄女性水平等问题出现。完全性的 AIS 以女性特征为主,故治疗上以女性生活方式抚养。对不完全型患者来讲,睾丸恶变率相对完全型来说要高^[10],且在青春期会发生男性化现象,为避免由于向男性化发展以及两性畸形给患者造成过多的心理障碍,应在青春期前切除睾丸^[11]。对于 AIS 患者的外生殖器重建,由于完全型 AIS 多为女性生殖器表现,多考虑女性生活方式,故无需外阴整形。而不完全型的 AIS 患者,由于多存在外阴畸形,使患者感到自卑心理,应根据病情需要行相应的外阴整形术,让患者保持良好的心理状态,更加自信面对生活。同时有短阴道的患者可行阴道扩张术,或在成年后行阴道成形术。扩张失败或阴道缺如患者应于婚前行阴道成形术。同时,对于 AIS 患者的心理治疗也不可忽视,由于生理的缺陷,可能导致孤独、焦虑、抑郁、悲观等心理反应,此时心理机构积极引导极为重要。

上世纪七十年代 Wilson 等建立了测定外阴皮肤成纤维细胞中 AR 理化性质的方法,在过去几十年中成为诊断 AIS 的金标准。方法为活检取得患者的外阴皮肤进行成纤维细胞体外培养,以放射性元素标记的雄激素进行受体结合试验,评价雄激素抵抗程度。同时对于可疑患者也可直接提取患者

外周血白细胞 DNA 进行基因诊断。常用 PCR-SS-CP, 等位基因特异性 PCR, 外显子 1CAG 重复序列长度分析等方法检测 AR 基因的结构异常^[1]。由于 AIS 患者早期除性腺位置异常外, 无其他明显异常表现, 常到青春期后原发闭经才就诊, 故就诊较晚, 早期诊断亦较困难。所以对于具有 AIS 遗传病史家族患儿, 应注意检查腹股沟和大阴唇内的包块, 结合染色体的检查, 以早期发现 AIS 患者。同时在行“女孩”“疝”手术的时候, 应特别注意 AIS 疾病的可能, 以便及早明确诊断、定期随诊, 并警惕睾丸肿瘤的发生^[12]。鉴于 AIS 有家族遗传性, 目前认为 AIS 家系应做产前诊断和选择性流产。具体方法为早期绒毛或中期羊水检查, 若胎儿染色体核型为 46, XY, 孕中期 B 超检查胎儿外生殖器, 如为正常男性外生殖器则继续妊娠, 如为女性或生殖器发育异常则终止妊娠。对未做产前诊断的性发育异常新生儿, 特别是有此类家族史的新生儿, 应尽早确定染色体性别, 选择适宜的抚养方式, 宜于身心健康发展^[13]。

随着医学技术的发展, 近年应用分子生物学技术鉴定雄激素受体基因异常成为诊断 AIS 快速有效的方法, 相信随着分子遗传学和细胞遗传学理论和技术的进步, 对睾丸女性综合症的认识将越来越深入, 为 AIS 的诊断和治疗提供越来越多的帮助。

[参考文献]

- 1 李明, 李江源. 睾丸女性化[M]. 见: 郭应禄, 胡礼泉主编. 男科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1435—1438.
- 2 应向军, 撒应龙, 徐佑璋, 等. 睾丸女性综合征 4 例[J]. 现代泌尿外科杂志, 2003, 8(1): 3—5.
- 3 王德娟, 司徒杰, 邱剑光, 等. 完全性雄激素不敏感综合征家系报告并文献复习[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2010, 4(6): 44—46.
- 4 Brinkmann A O. Molecular basis of androgen insensitivity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 179: 105—109.
- 5 Cai J, Cai LQ, Hong Y, et al. Functional characterisation of a natural androgen receptor missense mutation (N771H) causing human androgen insensitivity syndrome[J]. Andrologia, 2012, 44 Suppl 1: 523—529.
- 6 Gottlieb B, Beitel L K, Wu J H, et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update[J]. Hum Mutat, 2004, 23: 527—533.
- 7 Tanaka K, Nomura M, Nawata H. Androgen insensitivity syndrome and co-activator disease [J]. Nihon Rinsho, 2004, 62: 344—350.
- 8 洪伟平, 许达开, 苏劲. 男性假两性畸形的诊断与治疗(附 21 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(11): 772—773.
- 9 Hannema S E, Scott I S, Rajpert-De Meyts E, et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome[J]. J Pathol, 2006, 208: 518—527.
- 10 Fallat M E, Donahoe P K. Intersex genetic anomalies with malignant potential[J]. Curr Opin Pediatr, 2006, 18: 305—311.
- 11 Alvarez N R, Lee T M, Solorzano C C. Complete androgen insensitivity syndrome: the role of the endocrine surgeon[J]. Am Surg, 2005, 71: 241—243.
- 12 田秦杰, 刘慧, 郎景和. 完全型雄激素不敏感综合征的临床特征与变异[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(12): 723—725.
- 13 崔正慧, 金杭美. 睾丸女性化综合征的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2006, 17(6): 547—549.

(收稿日期: 2012-07-31)

(上接第 286 页)

- 2 Pinter T J, Zimmerman S. Hyperreninemic hypertension secondary to a subcapsular perinephric hematoma in a patient with polyarteritis nodosa[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 32: 503—507.
- 3 Martin S F, Hsu T H, Klein E A, et al. Acute renal failure due to subcapsular renal hematoma in a solitary kidney: improvement after decompression[J]. J Urol, 2002, 168: 2526—2527.
- 4 樊龙昌, 刘继红, 肖恒军, 等. 自发性肾包膜下血肿的影像特征与治疗方法选择[J]. 临床泌尿外科杂志, 2005, 20(5): 261—263.
- 5 Smith J K, Kenney P J. Imaging of renal trauma[J]. Radiol Clin North Am, 2003, 41: 1019—1035.
- 6 Alonso R C, Nacenta S B, Martinez P D, et al. Kidney in danger: CT findings of blunt and penetrating renal trauma[J]. Radiographics, 2009, 29: 2033—2053.
- 7 Hartmann J, Fricke H, Schiffel H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 1997, 30: 366—373.
- 8 Hernandez F, Ong A M, Rha K H, et al. Laparoscopic renal surgery after spontaneous retroperitoneal hemorrhage[J]. J Urol, 2003, 170: 749—751.
- 9 Mita K, Kobukata Y. Conservative management of non-traumatic subcapsular renal hematoma: a case report[J]. Int J Urol, 1994, 1: 181—182.
- 10 Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25: 379—389.
- 11 Guo X B, Fu Z, Song L J, et al. Local thrombolysis for patients of severe cerebral venous sinus thrombosis during puerperium[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: 165—168.

(收稿日期: 2012-12-06)