

“花朵”绽放——性发育相关疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002996

《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》解读

吕拥芬, 李 嫔

(上海交通大学医学院附属儿童医院/上海市儿童医院内分泌科, 上海 200062)

【摘要】性发育异常(disorder of sex development, DSD)是一组染色体核型、性腺表型以及性腺解剖结构不一致的疾病。为进一步加深临床医师对 DSD 的认识,规范合理地给 DSD 患者进行诊疗,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组发表了《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》。该共识就 DSD 分类、临床评估、性别认定、内分泌激素治疗及相关肿瘤风险等方面为临床医生提供了参考。本文对共识的主要内容进行解读并作进一步探讨。

【关键词】性发育异常;儿科内分泌;共识

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-01-18

Interpretation of Consensus Statement on the Diagnosis and Endocrine Treatment of Children with Disorder of Sex Development

Lü Yongfen, Li Pin

(Department of Endocrinology, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Children's Hospital)

【Abstract】Disorder of sex development(DSD) is a group of chromosomal karyotypes, gonadal phenotypes, and gonadal anatomical discordant disorders. In order to further deepen the understanding of DSD by clinicians, standardize the diagnosis and treatment of patients with DSD, the Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, the Chinese Medical Association issued *Consensus Statement on the Diagnosis and Endocrine Treatment of Children with Disorder of Sex Development*. The consensus provides clinicians with information on DSD classification, clinical evaluation, gender identification, endocrine hormone therapy and associated tumor risk. This paper interprets and further discusses the main contents of the consensus.

【Key words】disorder of sex development; pediatric endocrinology; consensus

性发育异常(disorder of sex development, DSD)是一组染色体核型、性腺表型以及性腺解剖结构不一致的疾病。患者一生中将会面临如性别选择、生殖器畸形、不孕不育、性腺恶变、机体代谢及心理行为等诸多问题,故早期诊断和合理治疗尤为重要。由于性腺分化程度不同,患者临床表型错综复杂、就诊年龄跨度大,临床医生如何对 DSD 进行正确处理是一项极大的挑战。2019 年 6 月中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组发表了《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》^[1],进一步加深了临床医师对 DSD 的认识,并为规范

合理地给 DSD 患者进行诊疗提供了有力的依据,现对其进行解读。

1 DSD 命名及其分类

以往人们以假两性畸形、两性畸形等词来描述生殖器外观模棱两可状态的患者。2006 年欧洲儿科内分泌协会(European Society for Pediatric Endocrinology, ESPE)和美国劳森威尔金斯儿科内分泌协会(Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES)将此类与性发育相关的疾病统称为 DSD 并已被医学界广泛接受^[2]。鉴于国内对 DSD 的翻译存在差异,而 DSD 内在的含义是性分化、发育存在偏差或障碍,因此本共识推荐使用规范中文表述“性发育异常”,既包括偏离正常的发育,也包含方向正常但停滞的发育(性早熟除外)。如果进一步病因得到识别,大多数患者和家长更喜欢使用疾病的特定名称来表述他们的病情^[3]。

DSD 表型繁多、病因复杂,国内外学者提出不同的分类

作者简介:吕拥芬, Email: lyvf@shchildren.com.cn,

研究方向:儿童内分泌、遗传代谢。

通信作者:李 嫔, Email: lipin21@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81871131);上海市 2021 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项重点资助项目(编号:21Y21901000);上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金重点资助项目(编号:YG2021ZD25)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1521.034.html>
(2022-04-01)

方法。目前普遍采用的是 2006 年 ESPE 和 LWPES 共识提出的分类系统,即根据染色体核型将 DSD 分为 3 大类:46,XX DSD(主要与雄激素过量,SRY 基因易位有关)、46,XY DSD(主要与睾丸分化发育异常及雄激素合成、利用障碍有关)和性染色体异常 DSD(主要与性染色体核型异常有关)。其中 46,XY DSD 的病因和表象最为复杂,临床处理最具挑战。

2 DSD 的评估

2.1 不同年龄段诊断 DSD 切入点

DSD 的临床表型存在高度异质性,各个年龄段关注的重点不尽相同,任何年龄都有可能被诊断为 DSD。新生儿及婴幼儿期以外生殖器模糊、染色体核型和表型不一致、隐睾、尿道下裂和(或)小阴茎、女孩腹股沟疝以及肾上腺皮质功能不足最为多见。儿童及青少年期则需重点关注尿道下裂和(或)小阴茎、肾上腺皮质功能不足、女性雄性化、男性乳房发育、青春期延迟等表现。临床有以下意外情况时提示 DSD:①女孩腹股沟疝修补术时疝囊内发现睾丸样性腺;②男孩行腹股沟疝修补术时发现输卵管、子宫样物;③隐睾手术时发现输卵管、子宫,或对侧睾丸或性腺形态异常;④双侧不可触及隐睾经腹腔镜探查未发现睾丸等^[4]。

El Beck MS 等^[5]回顾性分析了 709 例 1989 年至 2016 年间在性发育异常门诊就诊的患者资料,发现 CAH 患者多在 1 岁前得到诊断,中位诊断年龄为出生后 1 个月;而雄激素不敏感综合征的中位诊断年龄是 113 个月,混合性性腺发育不良患者多在 10 岁前得到诊断。外生殖器性别模糊的患者多在 1 岁内就诊,青春期延迟、性腺功能低下或闭经的患者多在 10~19 岁就诊,但仍有 23.4% 在 20 岁以后就诊,导致激素替代治疗推迟、生长障碍、骨量减少、生活质量受损。

2.2 性激素测定在 DSD 诊断中的应用及价值

2.2.1 性激素基础值测定 黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)是垂体前叶合成的糖蛋白。出生后 LH 刺激睾丸间质细胞和卵巢膜间质细胞产生睾酮,FSH 刺激睾丸支持细胞和卵巢颗粒细胞产生抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)和抑制素 B。男孩在出生后血 FSH、LH 呈逐渐增高趋势,至 2~3 月龄达

高峰,6 月龄时降至最低值,呈现“小青春期”。在婴儿期尤其是小青春期,男孩 LH 浓度高于女孩,而 FSH 浓度低于女孩。此时 LH/FSH 比率男孩高于女孩,故在研究生殖功能的早期机会窗口期——小青春期,LH/FSH 是区分性别的一个很好的分类器^[6]。

AMH 分泌模式:在出生时,促性腺激素、睾酮和 AMH 水平迅速降低后增加,并且在 3~6 个月时形成小青春期,AMH 亦在大约 6 月龄时达到最高峰,在童年时期缓慢下降,在青春期末下降至低水平。AMH 是反映青春前睾丸发育水平的特异性标志,对米勒管的退化至关重要。无睾症患儿血清 AMH 浓度检测不到;低促性腺激素性性功能减退症患儿青春期由于缺乏 FSH 刺激,AMH 水平会降低;克氏综合征患儿血清 AMH 浓度低下,直到青春发育期才有正常浓度的血清 AMH;隐睾尚有睾丸功能的患儿,AMH 较正常同龄人偏低;对于腹腔内隐睾的患儿,HCG 激发试验可能不会使血清睾酮浓度增加,因此血清 AMH 对青春前睾丸功能评估起重要作用。但 AMH 不能完全代替 HCG 试验,AMH 检测结果和 HCG 激发试验结果不一致时,需要重复 HCG 激发试验或行延长 HCG 激发试验来综合判断睾丸功能。若仅仅 AMH 低下,建议行 HCG 激发试验评估睾丸功能,可鉴别罕见的 Sertoli 细胞功能受损所致的米勒管永存综合征。此外,女性 AMH 是由卵巢初级卵泡的颗粒细胞生成,主要抑制始基卵泡进入生长阶段,是可靠的卵巢功能评估指标,可用于预测 Turner 综合征等患儿的卵巢功能。

抑制素 B 的主要作用是下调 FSH 的合成。两性间 AMH 和抑制素 B 的浓度存在差异,男孩血浆中 AMH 和抑制素 B 的浓度分别比女孩高 100 倍和 10 倍。因此,在 DSD 患者中,与 AMH 相似,抑制素 B 是评价性腺类型和功能的重要生物标记物,低浓度是睾丸组织功能缺失的标记物,也是反映卵巢功能和卵泡储备的生物标志物。

儿童期,由于促性腺激素水平下降,导致血清睾酮(testosterone, T)和 INSL3 急剧下降到非常低或检测不到的水平,但支持细胞分泌的 AMH 和抑制素 B 仍维持在高水平。在青春期末下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG 轴)重新激活,LH 诱导间质细胞睾酮和 INSL3 分泌,而 AMH 被睾酮抑制,抑制素 B 水平则受 FSH 和生殖细胞的作用升高(图 1)。

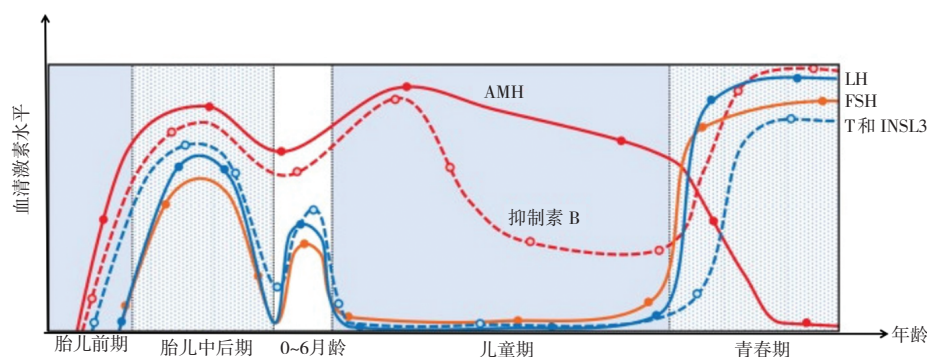


图 1 胎儿期到青春期末男性血清性激素水平的变化^[7]

2.2.2 促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)激发试验 GnRH 激发试验用来检查 HPG 轴功能,尤其在 HPG 轴处于静默的儿童期。GnRH 激发试验应用的药物及方法同中枢性性早熟的诊断方法,即 GnRH 2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,最大剂量 100 μg 。正常 LH 的反应峰值出现在 30 min,峰值>基础值 3 倍。基础值低、峰值增加不到基础值的 2 倍为低弱反应。若 LH 注射前后无明显变化称为无反应。峰值于 60~90 min 出现为延迟反应。无反应、低弱反应及延迟反应均提示垂体促性腺激素分泌缺陷疾病可能。

2.2.3 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)激发试验 基础血清 T 在男孩出生后 1 年内有 2 个时期可以检测到:①出生后 36 h 内,由于残存母源 hCG 的刺激,T 水平较高。②小青春期因 HPG 轴的激活使血清中基础 LH、FSH 和 T 水平可以检测。儿童期由于 HPG 轴静默,故需行 hCG 激发试验评价睾丸间质细胞功能。

hCG 激发试验有单次注射法、多次注射法和延长试验法,传统上采用 3 d 多次注射激发方案。具体操作方法:根据不同年龄选择不同剂量的 hCG(婴幼儿 500 U/次,儿童期 1 000 U/次,青春期前期 1 500 U/次),每天或隔天肌肉注射,共 3 次,第 1 次注射前、第 3 次注射后次日早晨采血检测睾酮、双氢睾酮和雄烯二酮等。血睾酮激发值如较基础值在婴儿期增加 2~10 倍,儿童期增加 5~10 倍,青春期增加 2~3 倍及 3 倍以上,则提示睾丸间质细胞功能正常。部分患儿存在慢反应现象,可以进行延长试验。目前延长试验并无统一方案,有文献报道在第 1 周的第 1、第 2 和第 3 天注射 hCG 1 500 U,然后在第 2 周和第 3 周每周注射 2 次。在第 1 天注射前、第 4 天和第 22 天采血^[8]。hCG 激发试验中睾酮和双氢睾酮的比值有助于 5 α -还原酶 2 缺乏症的诊断。若 hCG 激发试验睾酮反应正常,而双氢睾酮升高不理想,睾酮/双氢睾酮比值婴儿期>8,儿童期>10 则提示可能存在 5 α -还原酶 2 缺乏症。睾酮/雄烯二酮比值<0.8,提示 17 β -羟类固醇脱氢酶缺乏可能^[9]。这 2 种疾病最终确诊仍依赖基因检测。

2.3 遗传学检测在 DSD 诊断中的应用

性发育是生物学中最引人入胜的发育过程之一,需要多种激素、转录因子及信号分子等协同作用。原始生殖细胞受 LIM1、CBX2、BMP4、NR5A1 及 WT1 等调控迁移至生殖腺嵴,形成双向分化潜能的性腺。若染色体为 XY,则 Y 染色体上的性别决定基因(sex determining region Y, SRY)表达,与 NR5A1 基因协同激活其下游 SOX9 基因表达,使得性腺向睾丸分化。若原始生殖细胞含 XX 染色体,受 FOXL2、RSP01、WNT4、 β -catenin 等调控性腺自然发育为卵巢。若性腺分化为睾丸,支持细胞(Sertoli 细胞)会合成分泌 AMH,抑制中肾管发育;而间质细胞(Leydig 细胞)合成分泌睾酮,形成输精管、射精管和精囊,睾酮在 5 α -还原酶(SRD5A2)的催化下生成双氢睾酮,促进外生殖器向男性分化;若性腺分化为卵巢,由于缺乏睾酮及 AMH,则发育为输卵管、子宫及阴道穹隆部,外生殖器自然分化为女性。任何影响性别决定和性别分化过程的因素均可导致 DSD。

DSD 病因繁多,大部分患者仅通过临床表现和常规的辅助检查仍难以确诊。遗传学检测对揭示病因、明确诊断和判断预后均起重要作用,同时在先症者及父母基因型明确的基础上可为需要再生育的家庭提供产前诊断。

DSD 遗传原因包括性染色体非整倍体(Turner、Klinefelter 综合征及变异)、拷贝数变异(copy number variations, CNVs),以及涉及性腺发育过程、性激素生物合成或作用的基因中的单核苷酸变异(single-nucleotide variants, SNVs)。目前用于 DSD 诊断的遗传学方法包括核型分析、Sanger 测序、外显子测序和染色体微阵列(chromosomal microarrays, CMA)等。染色体核型分析是必需的,G 带显色法已经非常普遍,不仅可以检测染色体数目的变化,还可以观察到缺失、重复、倒位、异位等结构异常。与传统的核型分析技术相比,CMA 在鉴定遗传物质缺失/重复方面具有更高的精度,但它对小的遗传变异检测无效。临床医生以往通过影像和内分泌检查收集表型,从而选择候选基因进行检测。由于与 DSD 相关的表型经常重叠,且表型-基因型相关性差,这种做法是低效的。外显子组测序的主要优点是能够提供基因组中所有已知的蛋白质编码区域的序列信息,这些信息可以同时分析以进行变异鉴定。除了在已知的与性发育有关的基因中寻找变异外,还有可能发现新的 DSD 致病基因,但外显子组测序产生的大量数据集使得 VUS 和候选基因的验证变得更加复杂。46,XX DSD 以先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)为多。鉴于 CYP21A2 等基因的复杂性,最佳的分析应该是基于 PCR 的序列分析和多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA),这将检测出大多数类型的改变^[10]。46,XY DSD 遗传背景最为复杂,涉及基因广泛,包括睾丸的形成和发育、雄激素的合成与转化以及多种激素受体的功能调控。即使运用全外显子测序也只有大约 30%的患者能得到特异性的分子诊断^[11]。因此,DSD 患者的病因诊断需要临床、生化和遗传学检测之间的密切联系。新的方法如全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)和全基因组图谱(whole-genome mapping, WGP)等有可能识别新的导致 DSD 的基因,并显著提高诊断率^[12]。

3 DSD 的治疗

3.1 多学科团队(multidisciplinary team, MDT)诊疗模式

国内大多数 DSD 患者由于外生殖器异常而直接送诊至小儿内分泌或泌尿外科。但随着对 DSD 的深入研究,国际上已形成共识,即 DSD 的儿科实践包括基本临床评估、诊断建立、患儿及家庭的心理评估、性别分配、外科手术选择、潜在生育能力的保护、激素替代及长期随访等一系列工作已非单一学科能承担,而是需要内分泌学、泌尿学、影像学、心理学、护理学、遗传学、医学伦理学和社会工作学等相关专家组成的团队在密切协作和强有力的同伴支持下进行。同时 DSD 的诊疗是一个全生命周期的管理,为更好地过渡到成年期临床服务,理想情况下,患者转诊的成年专科医生应该在转诊

过程的早期就进行参与^[13]。

3.2 青春期诱导

3.2.1 DSD 女性青春期诱导 雌激素替代开始的时间、初始剂量,尚没有广泛的共识。大多研究认为女性青春期诱导可从 11 岁开始,最晚为 13 岁^[14]。雌激素从低剂量开始逐渐增加,一般需要 1~2 年达到成人剂量。起始剂量 17 β -雌二醇 0.25 mg 每日 1 次口服,每隔 6 个月增加 0.25 mg,直到成人剂量每日 1 片,或者采用经皮给药模式。雌激素治疗的不良反应包括肝功能障碍、高血压和血栓。有子宫的 DSD 患儿,当雌激素剂量增加到接近成人水平或出现第一次出血时,必须加用孕激素建立月经周期,以尽量降低子宫内膜癌的风险。方法为每月服用雌激素 21 d,在第 12 天或 2 周末联用孕激素,联用 10 d 同时停药,以产生撤退性出血。孕激素剂量为:醋酸甲羟孕酮 5~10 mg/d,或微粒化的孕酮 100~200 μ g/d,或地屈孕酮 10~20 mg/d。

3.2.2 DSD 男性青春期诱导 男性 DSD 患者青春期诱导的主要目的是促进男性第二性征发育,促进骨线性生长,改善骨密度及促进心理健康,而不是主要增加精子发生。一般从 12 岁开始,对于伴有生长激素缺乏或严重矮小的男孩,可以考虑推迟青春期诱导时间,以改善成年身高。通常使用低剂量睾酮,在 2~3 年内逐渐增加到成人剂量。常用的有丙酸睾酮、十一酸睾酮,起始剂量为每月 50 mg 肌肉注射,每隔 6~12 个月增加 50 mg,达到每月 250 mg 剂量时就可以开始长期使用成人睾酮制剂,维持剂量为每 2 周 200~250 mg 或每 3 个月 1 000 mg。也可以口服十一酸睾酮胶丸 40 mg/d,每 6 个月增加 40 mg/d,最终达成成人剂量 160~240 mg/d。睾酮凝胶和透皮制剂也可以使用,但目前缺乏儿童剂型。对于低促性腺激素性性腺功能减退症的男孩,与睾酮治疗相比,促性腺激素青春期诱导被认为是一种更合适的优化生育结果的方法;但另一方面,先用睾酮诱导青春期,随后用促性腺激素治疗也显示了令人满意的结果,尚需要精心设计的试验来进行结论性研究^[15]。

总之,DSD 是一类错综复杂的罕见疾病,在诊断、治疗方面需要较高的专业要求,应根据病史、体检、影像、染色体核型分析及相应的内分泌、基因检查结果等对每一个患儿进行个体化评估。本共识从儿科内分泌角度为临床医师加深对 DSD 的认识,并规范合理诊疗提供了依据。DSD 的临床实践还存在很多挑战,需要多学科共同合作。

参 考 文 献

[1] 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. Endocrinology, Genetics and Metabolism Group, Pediatrics Society of Chinese Medical Association. Consensus statement on the diagnosis and

endocrine treatment of children with disorder of sex development[J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(6):410-418.

[2] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. Arch Dis Child, 2006, 91(7):554-563.

[3] Cools M, Simmonds M, Elford S, et al. Response to the council of Europe human rights commissioner's issue paper on human rights and intersex people[J]. Eur Urol, 2016, 70(3):407-409.

[4] 唐达星. 46,XY 性别发育基本过程相关异常的发生及处理建议[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3):161-166.

Tang DX. The occurrence of initial process of 46,XY sex abnormal development and the corresponding management suggestions[J]. J Clin Pediatr Surg, 2019, 18(3):161-166.

[5] El Beck MS, Germano CW, Barros BA, et al. Why pediatricians need to know the disorders of sex development: experience of 709 cases in a specialized service[J]. J Pediatr (Rio J), 2020, 96(5):607-613.

[6] Johannsen TH, Andersson AM, Ahmed SF, et al. Peptide hormone analysis in diagnosis and treatment of differences of sex development: joint position paper of EU COST Action 'DSDnet' and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(6):P1-P15.

[7] Rey RA, Grinspon RP. Androgen treatment in adolescent males with hypogonadism[J]. Am J Mens Health, 2020, 14(3):1557988320922443.

[8] Dixon J, Wallace AM, O'Toole S, et al. Prolonged human chorionic gonadotrophin stimulation as a tool for investigating and managing undescended testes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 67(6):816-821.

[9] Goyal A, Kubihal S, Gupta Y, et al. Dynamic testing for evaluation of adrenal and gonadal function in pediatric and adult endocrinology: an overview[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23(6):593-601.

[10] Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10):1341-1367.

[11] Lee HE, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders[J]. JAMA, 2014, 312(18):1880-1887.

[12] Barseghyan H, Délot EC, Vilain E. New technologies to uncover the molecular basis of disorders of sex development[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 468:60-69.

[13] Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7):415-429.

[14] Palmert M, Dunkel L. Clinical practice. delayed puberty[J]. N Engl J Med, 2012, 366(5):443-453.

[15] Stancampiano MR, Lucas-Herald AK, Russo G, et al. Testosterone therapy in adolescent boys: the need for a structured approach[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(4):215-228.

(责任编辑:唐秋姗)