

47,XXY Klinefelter 综合征以青春早发育快进展发病的临床特征及文献复习

谢理玲¹, 张雨琴¹, 杨 玉¹, 杨 利¹, 张东光¹, 黄 慧²
(南昌大学附属儿童医院/江西省儿童医院/江西省儿童遗传代谢性疾病临床研究中心
1. 内分泌遗传代谢科; 2. 中心实验室, 南昌 330006)

Clinical features and literature review of early youth and rapid development of 47,XXY Klinefelter's syndrome

Xie Liling¹, Zhang Yuqin¹, Yang Yu¹, Yang Li¹, Zhang Dongguang¹, Huang Hui²
(1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism; 2. Central Laboratory, The Affiliated Children's Hospital of Nanchang University/Jiangxi Provincial Children's Hospital/Jiangxi Clinical Research Center of Childhood Genetic Metabolic Diseases)

【中图分类号】R729

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-10-09

克兰费尔特综合征 (Klinefelter's syndrome, KS) 简称克氏综合征, 属于先天性疾病。由于额外增加至少 1 条 X 染色体导致睾丸曲细精管发育异常, KS 表现为青春发育不完全和精子生成障碍。迄今为止, 对于 KS 合并中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 或青春早发育快进展, 国内外鲜有报道。本文报道 1 例 47,XXY KS 合并青春早发育快进展患者, 并通过文献复习探讨其可能的发病机制和治疗措施, 以提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 5 月于江西省儿童医院就诊的 1 例 47,XXY KS 以青春早发育为主诉的 10 岁 2 个月男性患儿临床诊治过程的分析。本研究经江西省儿童医院伦理委员会批准, 征得患儿父母知情同意。

1.2 方法

相关诊断标准: 性早熟及青春早发育快进展的诊断参照“中枢性性早熟诊断与治疗共识”^[1]。利用关键词“Klinefelter

综合征”“中枢性性早熟”或“青春早发育快进展”在万方、中国知网、维普、PubMed、Medline 等数据库中检索建库至 2020 年 12 月的文献进行总结。

1.3 分析方法

采用回顾性分析方法, 收集患儿的临床资料及家族史, 并进行诊断随访, 同时对文献检索结果进行描述。

2 结果

2.1 临床病例资料分析结果

2.1.1 病例资料 患儿, 男, 10 岁 2 个月, 因“发现阴茎增粗 1 年半”就诊。患儿出生无窒息史, G1P2, 32 周早产, 双胎之小, 出生体质量 1.7 kg。3 岁时生长发育实现追赶, 与同龄人相仿, 但注意力不太集中, 运动协调能力差, 成绩较差。9 岁时渐出现阴茎增大, 同时伴生长速度加快 (具体不详), 近几个月有阴毛生长, 无胡须、喉结, 无痤疮, 无变声, 无遗精。父母亲无类似青春期提前, 父亲身高 170 cm, 母亲身高 162 cm。体格检查: 身高 144 cm (身高位于同龄人身高的平均值), 体质量 46 kg, 神志清楚, 精神好, 无特殊面容, 移动较缓慢和笨拙。无喉结, 无胡须和腋毛。双侧乳房 Tanner 分期 II 期, 睾丸体积 4~5 mL, 质地正常, 阴茎长 8 cm, 阴毛 Tanner 分期 II 期。双手细长, 四肢无畸形、无活动受限及压痛。

2.1.2 入院相关检查结果 肾上腺轴: 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) 和皮质醇正常, 17 α -羟孕酮 (17- α -hydroxy progesterone, 17 α -OHP) 正常、雄烯二酮

作者介绍: 谢理玲, Email: 2926831974@qq.com,

研究方向: 小儿内分泌遗传代谢。

通信作者: 杨 玉, Email: yangyu5168@126.com。

基金项目: 江西省科技厅资助项目 (编号: 20202BABL206039、20192BCD42004)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.018.html>
(2022-04-01)

正常,硫酸去氢表雄酮偏低,为 43.90(80~560) g/dL。性腺轴:基础促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)19.48 mIU/mL,基础促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)62.28 mIU/mL、2次睾酮 359.78/311.13 ng/dL(青春前期 7~29.44 ng/dL),孕酮、垂体泌乳素正常,雌二醇<11.8 pg/mL。由于基础 LH/FSH 失衡,进行 LH 释放激素刺激试验,结果显示 LH 134.07 mIU/mL,FSH 184.57 mIU/mL, LH/FSH>0.6;生长轴:胰岛素样生长因子-1 偏高,为 383.5(82~377) ng/mL,胰岛素样生长因子结合蛋白-3 正常。睾丸储备功能:抗米勒管激素减低,为 4.3(38.79~294.19) ng/mL,抑制素 B 减低,为 13.8(44.2~68.57) pg/mL,抑制素 A 为 4.15(1~2.2) pg/mL。糖代谢:血糖、糖化血红蛋白、C 肽、空腹胰岛素均正常;脂代谢:总胆固醇偏高,为 4.99(3.12~4.92) mmol/L,甘油三酯、高密度胆固醇正常,低密度脂蛋白偏高,为 3.17(2.07~3.1) mmol/L,游离脂肪酸偏低,为 0.09(0.4~0.9) mmol/L。其他:甲状腺功能五项正常,肿瘤标志物测定正常,血常规、尿常规正常,肝肾功能正常,血气分析、电解质六项正常。进一步查染色体核型,为 47,XXY;影像学检查:头颅核磁共振未见异常,乳腺彩超提示乳腺发育,左侧 22 mm×10 mm×21 mm,右侧 21 mm×7 mm×15 mm,双肾、肾上腺彩超未见明显异常,双睾丸彩超未见明显异常,骨龄 12.2 岁。智力测试:韦氏儿童智力量表得分正常。

2.1.3 诊断治疗与随访 结合患者临床症状和实验室检查及染色体核型结果,KS 合并 CPP 诊断明确。跟家长充分沟通后未接受促性腺激素释放激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)治疗,目前该患儿仍在随访观察。

2.2 文献复习

利用关键词“Klinefelter 综合征”“中枢性性早熟(CPP)”

或“青春早发育快进展”在万方、知网、维普、PubMed、Medline 等数据库中检索建库至 2020 年 12 月的文献。共有 5 篇文章描述非镶嵌性 KS 合并中枢性性早熟的 6 个病例,其中 3 名患者接受 GnRHa 治疗,2 例为 47,XXY,1 例为 48,XXYY;未治疗的 3 名患者染色体核型分别为 1 例 48,XXYY,2 例 47,XXY,其中 1 名 47,XXY 患者同时还合并生长激素缺乏而用生长激素治疗,他们中 4 人已达终身高,均在成人身高的正常范围内(表 1)。

3 讨论

KS 是一种男性原发性性腺功能减退症,涉及额外的 X 染色体增多,主要特征是睾丸发育不良、无精子症和不育症,最早于 1942 年由 Klinefelter HF Jr 等^[2]描述。KS 约占男性不育病例的 3.1%,是男性性腺功能障碍的最常见形式,发生在 550 例活产中约有 1 例。根据染色体核型,KS 可分为经典形式(如 47,XXY,占病例的 83.4%),47 镶嵌形式(如 47,XXY/46,XY;47,XXY/46,XX;47,XXY/46,XY/45,XO;约占病例的 10%)和其他罕见核型(如 48,XXXXY;48,XXYY;49,XXXXY)^[3]。除了上述特征,KS 还有一个特点就是因多“X”和骨髓延迟闭合而持续生长导致身材高大^[4]。

KS 患者通常表现出青春期不完全发展,而与 CPP 或青春早发育快进展的组合很少见。本研究利用关键词“Klinefelter 综合征”“中枢性性早熟”或“青春早发育快进展”在万方、知网、维普、PubMed、Medline 等数据库中检索建库至 2020 年 12 月的文献。共有 5 篇文章描述非镶嵌性 KS 合并中枢性性早熟的 6 个病例^[5-9]。

表 1 已报道的 7 例伴有性早熟的 KS 患儿及本例的核型及临床特征

病例 编号	核型	诊断年 龄/岁	主要就诊原因、症状体征	就诊时 身高/cm	LH基础值/ (mIU·mL ⁻¹)	FSH基础值/ (mIU·mL ⁻¹)	终身高/ cm	治疗
1 ^[5]	48,XXYY	11.75	生后精神运动发育迟缓,7 岁出现阴毛,阴茎增长和乳房发育;PH4,阴茎长度按年龄为+3SDS,按骨龄-1.75SDS,睾丸体积按 PH 分期为-1.43/-1.25SDS,骨龄 15.3 岁	165.5	31.20	91.70	176	-
2 ^[6]	47,XXY	10.00	9 岁前出现阴毛伴身高突增,PH3,阴茎长 10 cm,睾丸体积 3~4 mL,骨龄 13.6 岁	160.0	6.30	11.40	180	GnRHa
3 ^[6]	47,XXY	10.60	8 岁出现性幻想,乳房组织直径 12 cm,P4,阴茎长 10 cm,左侧睾丸体积 5 mL,右侧睾丸未触及,骨龄 13.6 岁	173.0	15.20	39.00	189	-
4 ^[7]	47,XXY	8.60	3 岁时因生长迟缓诊断 GHD,KS,一直随访,8.6 岁时出现双侧睾丸增大	136.4	1.50	1.90	164	GH
5 ^[8]	47,XXY	6.00	线性生长加速和出现阴毛,PH3,阴茎长 11.5 cm,睾丸体积 2 mL	132.5	6.70	28.30	-	GnRHa
6 ^[9]	48,XXYY	8.50	6 岁时阴茎增长并勃起伴生长加速,阴茎长 8.5 cm,睾丸体积 3~4 mL,PH2,骨龄约 13 岁	153.5	5.65	18.52	-	GnRHa
本例	47,XXY	10.20	发现阴茎增粗伴阴毛,睾丸体积 4~5 mL,阴茎长 8 cm,PH2;骨龄 12.2 岁	144.0	19.48	62.28	-	-

目前,关于 KS 合并 CPP 或青春早发育快进展的机制还不明了,早些研究认为有以下发生机制^[5]:①X 染色体剂量补偿作用;②X 染色体显示特定基因的异常表达;③雄激素受体的异常表达。但最近有学者认为这 3 个因素不能解释 KS 和 CPP 或青春早发育快进展的临床组合,因为大多数 KS 患者睾丸功能受损。显然,额外的 X 染色体会干扰性腺发育。最重要的是,CPP 或青春早发育快进展的出现不能用多余的 X 染色体来解释,因为在 X 和 Y 染色体上均未发现 CPP 基因;而且 X 染色体上的基因包括 Xq24 区域的基因,负责卵巢的发育,雄激素受体表达异常可能是高敏或不敏感综合征的征兆,而不是 CPP 或青春早发育快进展^[10-12]。也有学者认为性腺发育不全疾病合并 CPP 或青春早发育快进展的患者,无论其病因为何(如 KS、Turner 综合征、先天性肾上腺发育不良、普莱德-威利综合征)都具有相似的特征,包括性腺细胞受损(如性腺发育不全)、足够的性激素残留量和分泌性激素残留量、正常的 GnRH 水平和正常的垂体功能,所有这些都会导致下丘脑-垂体-性腺轴过早激活。当这 3 种情况结合在一起时,会导致性腺发育不全患者的 CPP。本例患者主要表现骨龄提前,阴茎增大,但睾丸增大程度与提前的骨龄和增大的阴茎程度不平行,造成其青春早发育快进展的机制考虑可能是睾丸发育不良,尚存部分功能,高促性腺功能低下导致下丘脑-垂体-性腺轴过早激活^[13]。

目前关于 KS 合并 CPP 或青春早发育快进展是否应用 GnRHa 治疗文献报道不一。有人假设,在患有 KS 的男性中,由于睾丸功能衰竭,到青春晚期或成年早期的睾丸激素水平低会有助于获得正常的身高,即使在 CPP 和骨龄晚期的情况下也是如此,故通常不需要 GnRHa 治疗^[5]。也有学者认为 CPP 是性腺功能减退的前奏,考虑性腺细胞可能发生早期凋亡,最终导致性腺早衰,并伴有高促性腺激素减退,故 KS 患者接受 GnRHa 治疗不仅是为了治疗 CPP,也是为了保护性腺早衰^[9]。已发表的 6 例 KS 合并 CPP 患者中,只有 3 名患者接受 GnRHa 治疗,其中 1 名核型为 47,XXY 的患者起初诊断为家族性男性性早熟(familial male-limited precocious puberty, FMPP),在随访中发现生长速度加快、出现阴毛、促性腺激素水平升高而诊断为 CPP,予 GnRHa 治疗 3 年,停药 1 年后促性腺激素水平异常升高而做核型分析诊断 KS^[8]。1 例核型为 47,XXY 的 10 岁患者因 9 岁之前青春期开始突增而予 GnRHa 治疗 3 年,15 岁时终身高达 180 cm^[6]。1 例核型为 48,XXYY 的 8 岁 5 个月男孩出现了性早熟的表现被诊断为 CPP,骨龄 13 岁给予 GnRHa 治疗 1 年尚未停药^[6];未治疗的 3 名患者染色体核型分别为 1 例 48,XXYY,2 例 47,XXY,其中 1 名 47,XXY 患者同时还合并生长激素缺乏而用了生长激素治疗^[7];4 人已达终身高,均在成人身高的正常范围内。本患者家属未接受 GnRHa 治疗,仍在随访观察中。

综上所述,目前对 KS 合并 CPP 治疗并没有统一指南可循,但笔者认为基于保护性腺早衰的要求可以使用 GnRHa 治

疗。本例患儿从小注意力不太集中,运动协调能力差,成绩较差,同时由于在 KS 中 CPP 的发生率或青春早发育快进展有所增加,建议对学习困难、注意力缺陷、男性乳房发育、睾丸较小和青春早发育快进展的男孩进行核型分析。

参 考 文 献

- [1] 罗小平. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [2] Luo XP. Diagnosis and treatment of central precocious puberty (2015) [J]. Chin J Pediatr, 2015, 53(6): 412-418.
- [3] Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F Jr. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1942, 2(11): 615-627.
- [4] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(2): 123-134.
- [5] Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth [J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(2): 135-147.
- [6] Bertelloni S, Battini R, Baroncelli GI, et al. Central precocious puberty in 48,XXYY Klinefelter syndrome variant [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999, 12(3): 459-465.
- [7] von Mühlendahl KE, Heinrich U. Sexual precocity in Klinefelter syndrome: report on two new cases with idiopathic central precocious puberty [J]. Eur J Pediatr, 1994, 153(5): 322-324.
- [8] Gonzales-Ellis BA, Pingul MM, Reddy S, et al. Growth hormone deficiency and central precocious puberty in Klinefelter syndrome: report of a case and review of KIGS database [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26(3/4): 361-364.
- [9] Cornacchia MA, Bhushan S, Arguello R. A case of familial male-limited precocious puberty in a child with Klinefelter syndrome [J]. J Endocr Soc, 2018, 2(10): 1131-1136.
- [10] Gong CX, Li LL, Chen JH, et al. Central precocious puberty as a prelude to hypogonadism in a patient with Klinefelter syndrome [J]. Pediatr Invest, 2019, 3(2): 127-130.
- [11] Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion [J]. Hum Reprod Update, 2000, 6(1): 93-105.
- [12] Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XXY) assessed by fluorescence *in situ* hybridization [J]. Hum Reprod, 2001, 16(5): 887-892.
- [13] Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited [J]. Horm Res, 2002, 57(Suppl 2): 2-14.
- [14] Li LL, Gong CX. Central precocious puberty as a prelude of gonad dysplasia [J]. Pediatr Investig, 2019, 3(1): 50-54.

(责任编辑:唐秋姗)