

## · 病例报告 ·

## 以双侧乳腺发育为特点的 XX 男性综合征一例

王良娇<sup>1</sup> 黄秋霞<sup>1</sup> 王永霞<sup>2</sup> 温鹏强<sup>3</sup> 张秀薇<sup>1</sup> 黄广英<sup>1</sup> 莫锡亮<sup>1</sup>

男性乳腺发育症是指男性乳腺基质及腺管异常增多、乳腺外形增大的乳腺良性疾病,约占男性乳腺疾病的90%,主要原因为雌二醇与雄激素的比值增加<sup>[1-2]</sup>。XX男性综合征,是两性畸形中较少见的类型,其性腺表型为男性睾丸,而染色体性别却是女性。患者多因“外生殖器异常、不育、男性乳腺发育症”就诊,染色体检查为46,XX<sup>[3-4]</sup>。东莞市人民医院于2016年9月诊治1例以双侧乳腺发育为特点的XX男性综合征,笔者结合相关文献对该病的临床特点、诊断、鉴别诊断及治疗进行分析探讨。

## 一、临床资料

患者社会性别男性,27岁,因“双侧乳腺发育11年余”于2016年9月10日入院。患者11年余前出现双侧乳腺发育,给予中药治疗(具体用药不详)1个月后自行消退,半年前再次出现双侧乳腺发育,伴性欲及性功能稍减退。无泌乳、乳腺疼痛等。既往体健,否认长期用药史。患者为足月顺产,无宫内室息病史,现未婚未育。父亲168.0 cm,母亲150.0 cm,母亲怀孕2次,生产1次,流产1次(G2P1A1),流产原因不详,无兄弟姐妹。否认父母近亲结婚,否认家族遗传疾病史。查体:身高163.5 cm,体重68.5 kg,指尖距161.0 cm,未见喉结及胡须,腋毛少;双侧乳房外上象限可触及腺体,Tanner分期Ⅱ期<sup>[5]</sup>,挤压乳头无溢液;阴毛呈PH4期,男性外生殖器,阴茎长度5.5 cm,周径5.0 cm,左侧睾丸3 ml,右侧睾丸5 ml,生殖器发育G2至G3期。未见外阴、阴蒂、阴道等女性生殖器。实验室检查:睾酮2.82 nmol/L(正常范围:6.07~27 nmol/L),促黄体生成素19.54 U/L(正常范围:1.24~8.62 U/L),卵泡刺激素33.51 U/L(正常范围:1.27~19.26 U/L)。催乳素、生长激素、甲状腺激素、皮质醇及促肾上腺皮质激素、脱氢表雄酮、17-羟孕酮、肝肾功能检查未见异常。精液检测:镜下可见大量上皮细胞,离心后未见精子。睾丸超声显示:双侧睾丸体积偏小,左侧14 mm×7 mm、右侧15 mm×8 mm(正常范围:长径35~45 mm,宽径20~30 mm)。

乳腺超声显示双侧乳头后方皮下类腺体组织,左侧42 mm×9 mm、右侧50 mm×8 mm,符合乳腺发育声像。盆腔超声未见子宫及附件。泌尿系统超声显示前列腺偏小,约为20 mm×18 mm×18 mm。

外周血染色体检测为46,XX(图1)。采用PCR及双向

DNA测序方法检测SRY基因,根据SRY基因序列(NG\_011751.1),应用Primer Premier 5软件设计特异性引物进行PCR扩增。PCR扩增产物经1.5%琼脂糖凝胶中电泳15 min后,溴化乙锭染色,于凝胶成像系统中判断结果。判断标准:电泳结果观察到146 bp的PCR产物,每次实验均设阴性(正常女性)、阳性(正常男性)作为质控对照。为进一步验证PCR产物结果的特异性,PCR扩增产物经DNA纯化试剂盒纯化后,送上海生物工程有限公司进行双向DNA测序(ABI 3730XL自动测序仪)。测序结果采用Chromas软件进行分析,并与标准参考序列进行Blast比对,证实该PCR产物为SRY基因(图2、3)。

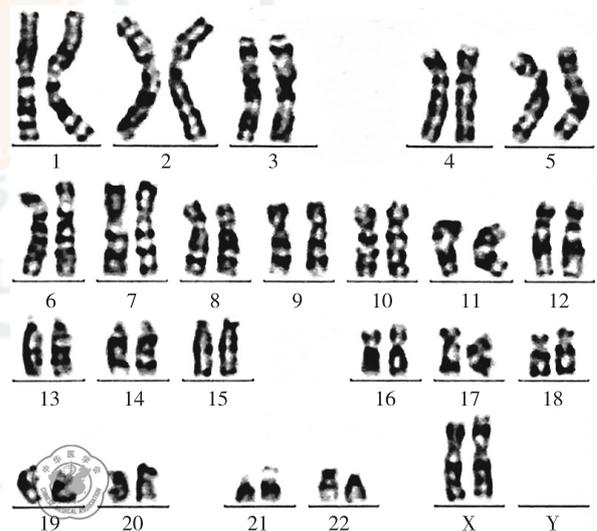
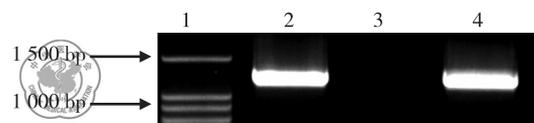


图1 XX男性综合征患者染色体检测结果



注:1为DNA标志物,2为阳性对照(正常男性),3为阴性对照(正常女性),4为患者;该患者SRY基因检测阳性

图2 XX男性综合征患者SRY基因检测结果

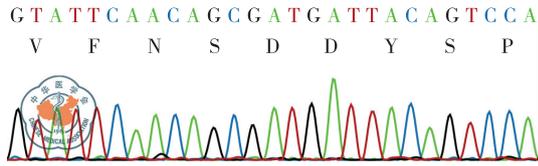
患者诊断XX男性综合征明确。给予十一酸睾酮补充雄激素治疗(每次40 mg,每晚1次),建议患者尽早行乳腺腺体切除术。2017年9月5日,患者在东莞市人民医院乳腺外科行双乳单纯皮下腺体切除术(保留乳头乳晕),切除左侧乳腺组织12.0 cm×8.0 cm×2.0 cm、右侧乳腺组织

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.04.013

作者单位:523000 广东省东莞市人民医院内分泌科<sup>1</sup>、乳腺外科<sup>2</sup>;广东省深圳市儿童医院儿科研究所<sup>3</sup>

通信作者:黄秋霞,Email:hqx0818@sina.com

11.0 cm×9.0 cm×2.5 cm,术后病理切片行 HE 染色,光镜下见乳腺导管上皮增生及纤维脂肪组织增生(图 4),符合双侧乳腺发育症的病理表现。



注:PCR 产物双向测序结果与 SRY 基因参考序列相符

图 3 XX 男性综合征患者部分基因测序结果

2017 年 9 月 11 日,患者返院复诊,未诉明显不适,检查显示双侧乳房伤口愈合良好,继续予十一酸睾酮补充雄激素治疗。2017 年 11 月,电话随访患者,患者诉双侧乳房未再触及结节,性功能基本同前,嘱其继续十一酸睾酮补充雄激素治疗。

二、讨论

男性乳腺发育症是最常见的男性乳腺疾病,年轻男性乳腺发育的患病率约 38%<sup>[6]</sup>。男性乳腺发育症病理机制为雌激素与雄激素比例失调引起,可分为生理性及病理性男性乳腺发育症。生理性男性乳腺发育主要见于新生儿、青春发育期及健康老年患者,大部分增生的乳腺可自行缩小甚至消退<sup>[7]</sup>。长期存在的乳腺发育需注意病理性因素,如肝肾功能不全、药物、睾丸疾病、肿瘤、甲状腺疾病、性功能减退等,若发现男性性功能低下,需要完善染色体检测,排除性发育障碍疾病<sup>[1,8-9]</sup>。

XX 男性综合征,亦称 XX 男性性反转综合征,最初由 Delachapelle 于 1964 年描述,是一种罕见的性发育障碍疾病,发病率约为男性新生儿的 1/25 000~1/20 000<sup>[3]</sup>。大部分患者成年后出现不育、性功能低下等表现,42% 左右患者有男性乳腺发育症<sup>[10]</sup>。约 10%~20% 患者儿童时因“尿道下裂、生殖器模糊、隐睾”等问题就诊<sup>[11]</sup>。激素检查提示高促性腺激素性性功能减退,染色体检测为 46,XX。90% 以上的 XX 男性综合征患者基因组中含 SRY 基因<sup>[12]</sup>。SRY 基因

常易位到 X 染色体上。这种 46,XX (SRY+) 男性的形成机制通常是由于父源生殖细胞在减数分裂时,X 染色体与 Y 染色体之间发生不平衡交换,使带有 SRY 基因的 Y 染色体片段易位到 X 染色体短臂上,从而使 46,XX 患者的原始性腺发育为睾丸<sup>[13]</sup>。10% 患者 SRY 基因阴性,SOX 家族、RSPO1、DMRT 等基因突变可能是男性性腺发育的机制之一<sup>[14-16]</sup>。本例患者因双侧乳腺发育入院,激素检查显示高促性腺激素性性功能减退,染色体为 46,XX,SRY 基因阳性,明确诊断为“XX 男性综合征”。患者双侧乳腺病理检查确诊男性乳腺发育症,性激素检查示高促性腺激素性性功能减退,结合既往研究<sup>[1]</sup>,考虑乳腺发育与男性性功能减退有关。患者精液检测未见精子,表现为无精子症,其原因是缺乏调控精子形成的 Y 染色体 AZF a、b、c 区域,因此,此类患者无法生育<sup>[17]</sup>。XX 男性综合征占男性不育的比例为 1%~9%<sup>[18]</sup>。此外,该病患者身高(163.5 cm)较其父亲(168.0 cm)及同龄正常人的平均身高低,可能因为缺乏 Y 染色体长臂上的身高相关基因<sup>[19-20]</sup>。

XX 男性综合征需与 Klinefelter 综合征鉴别:两者均有高促性腺激素性性功能减退、乳腺发育、不育等表现,但 XX 男性综合征患者身高较 Klinefelter 综合征患者低,且后者核型为 46,XXY,可通过核型分析排除<sup>[21]</sup>。此外,仍需与 46,XX 真两性畸形鉴别,后者有卵巢和睾丸两种性腺,可通过超声检查或性腺活组织检查来鉴别。

诊治 XX 男性综合征的主要原则是尽早确定染色体、性腺及外生殖器性别,并矫治外生殖器畸形及相关异常。睾酮替代治疗可改善男性性功能不全,纠正男性化不足,提高生活质量<sup>[9,20]</sup>。关于此类患者乳腺发育与乳腺癌发病率的关系,暂无明确报道,但国外 3 篇病例报道显示 XX 男性综合征的乳腺发育患者发生乳腺癌<sup>[22-24]</sup>。雌激素水平高是乳腺癌的危险因素,因此,具有雌激素与雄激素比例失调、乳腺发育等危险因素的 XX 男性综合征患者应尽早行乳腺腺体切除术<sup>[1]</sup>。另外,还需关注由于雄激素低下引起骨质疏松等问题,建议此类患者完善骨密度等检查,必要时补充维生素 D 等改善骨质代谢<sup>[9]</sup>。此患者存在无精子症,无法生育,可通过精子库人工授精等方法孕育下一代。

综上所述,男性乳腺发育症患者应注意有无病理性因

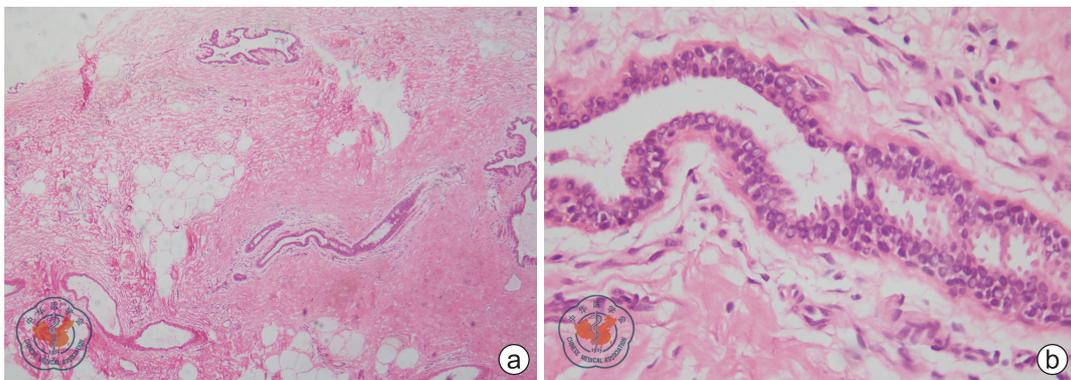


图 4 XX 男性综合征患者双侧乳腺组织病理图 a 图所示乳腺导管上皮增生及纤维脂肪组织增生(HE ×40);b 图所示乳腺导管增生(HE ×400)

素,建议常规完善内分泌激素检查及明确染色体核型,避免漏诊性发育异常疾病。XX男性综合征可通过染色体检查及基因检测明确诊断,补充雄激素有利于纠正男性化不足。笔者建议该病乳腺发育的患者行乳腺腺体切除术。

【关键词】 男子乳腺发育; 46,XX性发育障碍

【中图法分类号】 R655.8 【文献标志码】 B

### 参 考 文 献

- [1] Sansone A, Romanelli F, Sansone M, et al. Gynecomastia and hormones[J]. *Endocrine*, 2017, 55(1):37-44.
- [2] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:813-819.
- [3] Delachapelle A, Hortling H, Niemi M, et al. XX sex chromosomes in a human male. First case [J]. *Acta Med Scand*, 1964, 175 SUPPL 412:25-28.
- [4] Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Mendez JP. 46, XX sex reversal [J]. *Arch Med Res*, 2001, 32(6):559-566.
- [5] Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls[J]. *Arch Dis Child*, 1969, 44(235):291-303.
- [6] Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical treatment of gynaecomastia[J]. *Br J Plast Surg*, 2003, 56(3):237-246.
- [7] Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(12):1229-1237.
- [8] 辛智芳. 男性乳房发育症的处理[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2009, 3(4):412-418.
- [9] Fu CP, Sheu WH, Tseng JJ, et al. A young male adolescent with feminine appearance: diagnosis of 46, XX syndrome neglected for 4 years with gynaecomastia presentation[J]. *Andrologia*, 2014, 46(3):325-328.
- [10] Majzoub A, Arafa M, Starks C, et al. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review [J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(2):168-172.
- [11] de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes[J]. *Am J Hum Genet*, 1972, 24(1):71-105.
- [12] Wu QY, Li N, Li WW, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive [J]. *BMC Urol*, 2014, 14(1):70.
- [13] Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46, XX maleness [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(3):690-695.
- [14] Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, et al. Gene expression profile during testicular development in patients with SRY-negative 46, XX testicular disorder of sex development [J]. *Urology*, 2013, 82(6):1451-1453.
- [15] Parma P, Radi O, Vidal V, et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(11):1304-1309.
- [16] Shan Z, Zabel B, Trautmann U, et al. FISH mapping of the sex-reversal region on human chromosome 9p in two XY females and in primates [J]. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(3):167-173.
- [17] Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11 [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(7):933-943.
- [18] Chakraborty PP, Bhattacharjee R, Roy A, et al. Male factor infertility: clues to diagnose 46, XX male [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 2):662-665.
- [19] Kirsch S, Weiss B, De Rosa M, et al. FISH deletion mapping defines a single location for the Y chromosome stature gene, GCY [J]. *J Med Genet*, 2000, 37(8):593-599.
- [20] 夏欣一, 崔英霞, 卢洪涌, 等. 4例SRY阳性的46,XX男性综合征患者临床及细胞分子遗传学研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2007, 13(12):1094-1097.
- [21] Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3458-3465.
- [22] Hado HS, Helmy SW, Klemm K, et al. XX male: a rare cause of short stature, infertility, gynaecomastia and carcinoma of the breast [J]. *Int J Clin Pract*, 2003, 57(9):844-845.
- [23] Giammarini A, Rocchi M, Zennaro W, et al. XX male with breast cancer [J]. *Clin Genet*, 1980, 18(2):103-108.
- [24] Giammarini-Barsanti A, Zennaro W. Rare heterochromosomal anomaly: male XX syndrome in association with adenocarcinoma of the breast. Preliminary considerations [J]. *Minerva Med*, 1979, 70(9):679-684.

(收稿日期:2017-09-17)

王良娇,黄秋霞,王永霞,等.以双侧乳腺发育为特点的XX男性综合征一例[J/CD].*中华乳腺病杂志(电子版)*,2018,12(4):253-255.