

· 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¹ 黄秋霞¹ 王永霞² 温鹏强³ 张秀薇¹ 黄广英¹ 莫锡亮¹

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^[1-2]。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^[3-4]。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^[5], 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)。

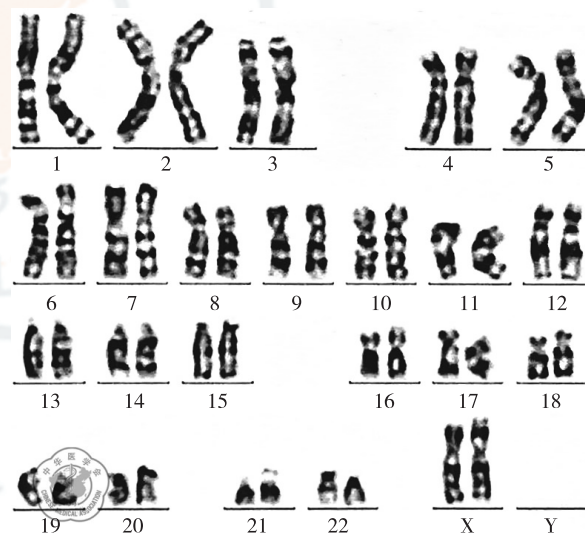
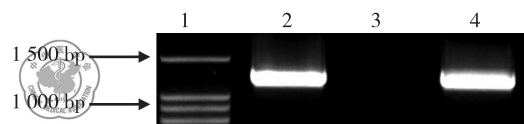


图 1 XX 男性综合征患者染色体检测结果

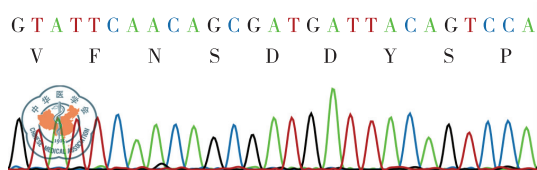


注: 1 为 DNA 标志物, 2 为阳性对照(正常男性), 3 为阴性对照(正常女性), 4 为患者; 该患者 SRY 基因检测阳性

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

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%^[6]。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^[7]。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^[1,8-9]。

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^[3]。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^[10]。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^[11]。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^[12]。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^[13]。10% 患者 SRY 基因阴性,SOX 家族、RSP01、DMRT 等基因突变可能是男性性腺发育的机制之一^[14-16]。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^[1],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^[17]。XX 男性综合征占男性不育的比例为 1%~9%^[18]。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^[19-20]。

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^[21]。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^[9,20]。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^[22-24]。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^[1]。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^[9]。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

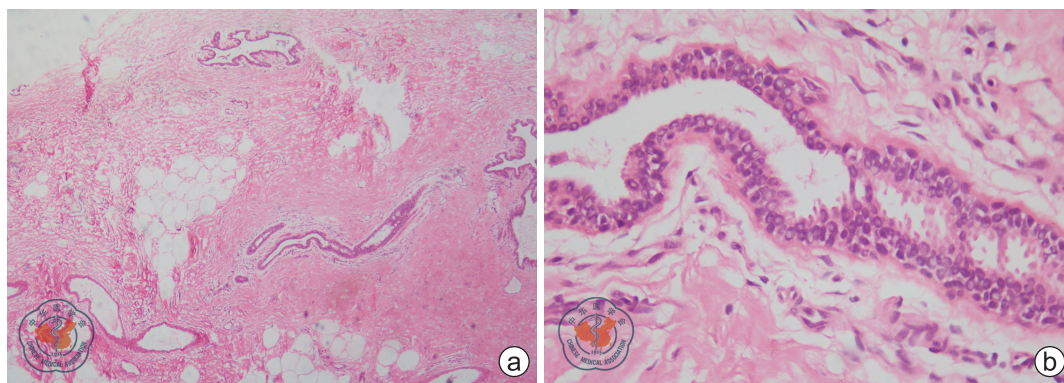


图4 XX 男性综合征患者双侧乳腺组织病理图 (HE ×40);b 图所示乳腺导管增生(HE ×400)

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.