



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.016

· 病例报告 ·

部分型雄激素不敏感综合征一例

李婕一 杨雁 胡蜀红 余学锋 何文涛

[关键词] 雄激素不敏感综合征; 雄激素受体突变; 男性乳房发育; 尿道下裂

[中图分类号] R588.1 [文献标识码] B

患者,男,24岁,因“尿道下裂24年,双侧乳房发育9年”于2019年4月入院。患者24年前出生时即发现尿道下裂,伴右侧隐睾;22年前(2岁)行尿道下裂修复术;12年前(12岁)行右侧隐睾固定术,术后1年出现右侧睾丸萎缩;9年前(15岁)开始青春期发育,并发育迟缓,表现为阴茎短小,勃起长度约为5~6cm,精液量少,伴胡须少、腋毛少、体毛少、喉结不突出。后

逐渐出现双侧乳房发育,无头痛、视野缺损、泌乳症状。6年前曾至当地医院行双乳房切除术。患者现为进一步明确诊断至本院就诊。既往史:否认其他疾病病史;其父母青春期发育均无明显异常。体格检查:T 36.2℃,P 75次/分,R 20次/分,Bp 121/64 mmHg。身高160cm,上部量80cm,下部量80cm,腹围75cm,体重55kg,BMI 21.48 kg/m²;心、肺、腹检查未见异常;专科体格检查:喉结不明显,腋毛稀少,胡须稀少;乳头较大,呈女性型发育;右侧腹股沟可见一长约10cm陈旧性手术瘢痕,阴毛呈倒三角分布,Tanner 4期;睾丸椭圆形,右侧睾丸容积2ml,左侧睾丸容积12ml,阴茎牵拉长度约2.5cm,尿道开口于阴茎头部

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科

通讯作者:何文涛,E-mail:wthe@tjh.tjmu.edu.cn

便血等临床症状减轻,营养状况得到改善。

本研究中,男性组和女性组之间的疗效未见明显差异。据Klein等^[16]报道,在抑制免疫反应的免疫疗法中,如治疗类风湿关节炎(RA)的TNF抑制剂,男性的临床疗效优于女性,且女性往往比男性的不良反应更多。生物制剂作为治疗IBD的特异性免疫治疗药物,自2008年后临床使用率逐渐提高,但总体使用率不高(5.06%),远低于美国(14%)和欧洲(12.9%)^[17],所以目前国内对英夫利西单抗治疗不同性别、年龄、疾病严重程度等UC患者的疗效观察不足。本研究样本量较小,亦未发现性别之间的疗效差异。

综上所述,英夫利西单抗可以改善重度活动期UC患者的营养状况,且具有良好的疗效和安全性,可考虑作为临床一线药物用于UC的诱导治疗和维持治疗。但本研究随访时间较短且样本量小,未能明确英夫利西单抗治疗UC的长期治疗维持效果,还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [2] 柳慧, 张玉洁, 吴开春. 炎症性肠病临床研究现状及进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2): 90-93.
- [3] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(12): 1512.
- [4] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753.
- [5] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction

and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476.

- [6] 高阳, 胡美莲, 邵佩, 等. 炎症性肠病生物治疗的不良反应及安全性研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 504-509.
- [7] 高卓, 岳婷婷, 张斌. 英夫利昔单抗与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及安全性[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(30): 6092-6093.
- [8] Bressler B, Marshal JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus [J]. Gastroenterology, 2015, 148(5): 1035-1058.
- [9] 李世荣. 生物靶向药物在炎症性肠病中的应用现状[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(19): 1759-1757.
- [10] Fischer S, Rath T, Geppert CI, et al. Long-term combination therapy with anti-TNF plus vedolizumab induces and maintains remission in therapy-refractory ulcerative colitis [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(10): 1621-1634.
- [11] Rutgeerts P, Sandborn William J, Feagan Brian G, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [12] 刘爱玲, 吕红, 杨红, 等. 英夫利昔单抗在急性重度溃疡性结肠炎抢救治疗中的疗效分析[J]. 胃肠病学, 2017, 22(10): 604-609.
- [13] Sonoyama H, Kawashima K, Ishihara S, et al. Capabilities of fecal calprotectin and blood biomarkers as surrogate endoscopic markers according to ulcerative colitis disease type [J]. J Clin Biochem Nut, 2019, 64(3): 265-270.
- [14] 黄瑛, 王玉环. 儿童炎症性肠病的药物治疗[J]. 世界临床药物, 2009, 30(8): 459-464.
- [15] Shu W, Pang Z, Xu C, et al. Anti-TNF-α Monoclonal Antibody Therapy Improves Anemia through Downregulating Hepatocyte Hcpidin Expression in Inflammatory Bowel Disease [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 4038619.
- [16] Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes [J]. Biol Sex Differ, 2020, 11(1): 24.
- [17] 张巧, 曾健, 周金秋, 等. 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和 Meta 分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 281-286.

(收稿日期: 2021-04-23)

(本文编辑: 张一冰)

下方。实验室检查:肝肾功能、血糖、甲状腺功能、皮质醇水平均正常。促卵泡激素(FSH) 17.33 mIU/ml (1.27 ~ 19.26 mIU/ml, 括号内为成年男性正常参考值范围,以下相同),黄体生成素(LH) 27.89 mIU/ml (1.24 ~ 8.62 mIU/ml),睾酮(T) 5.42 ng/ml (1.75 ~ 7.81 mIU/ml),游离睾酮 0.312 nmol/L (0.11 ~ 0.66 nmol/L),生物活性睾酮 7.31 nmol/L (2.80 ~ 15.50 nmol/L),游离睾酮指数 38.9% (24.3% ~ 110.2%);雌二醇(E₂) 33 pg/ml (< 47 pg/ml),孕酮(P) 1.57 ng/ml (0.10 ~ 2.06 ng/ml),性激素结合球蛋白(SHBG) 48.4 nmol/L (13.3 ~ 89.5 nmol/L),泌乳素(PRL) 14.65 ng/ml (2.64 ~ 13.13 ng/ml);外生殖器超声检查示:右侧睾丸体积小(1.4 cm × 0.6 cm)并实质回声不均(发育异常);左侧睾丸实质回声尚均(4.6 cm × 1.5 cm);双侧附睾形态大小正常,精索静脉未见明显迂曲扩张;盆腔磁共振成像(MRI)检查示:前列腺信号欠佳,精囊显示欠清,建议行前列腺 MRI 进一步检查;右侧睾丸萎缩,左侧阴囊内见结节状异常信号灶;垂体 MRI 增强检查未见明显异常。染色体核型分析:46,XY(小 Y)。基因检测结果:患者存在一处基因突变:雄激素受体(AR)基因第 5 外显子 c. 2216A > G (腺嘌呤 → 鸟嘌呤),导致氨基酸改变 p. Gln739Arg (谷氨酰胺 → 精氨酸)(图 1)。总结患者的病情特点为:存在先天性尿道下裂,右侧隐睾,青春期发育缓慢,存在乳腺发育,胡须稀少和喉结不明显等雄性化不足,但实验室检验提示睾酮呈中高水平,且其上游调控激素 LH 水平明显升高。该患者并不存在雄激素水平的缺乏,而是存在雄激素作用的缺陷。同时,该患者无高血压,皮质醇水平正常,不支持先天性肾上腺增生疾病引起的男性假两性畸形;无长期药物服用史,排除药物所致乳腺发育的可能。鉴于此,我们对该患者进行了雄激素受体(AR)的基因检测,结果证实,该患者确实存在 AR 基因的突变。部分型雄激素不敏感综合征(PAIS)患者可表现为尿道下裂、隐睾症、青春期后男性乳腺发育等特征性表现,LH 升高,T 正常或升高,检测 AR 存在基因突变或功能异常。患者诊断为 PAIS,给予双氢睾酮(安特尔)40 mg 每日 2 次口服补充雄激素治疗;另告知其存在一定睾丸恶变风险,建议密切监测睾丸情况。患者 1 个月后随诊复查,诉性欲较前提升,体格检查见腋毛较前稍增多,复测 FSH 15.38 mIU/ml, LH 30.86 mIU/ml, T 6.88 ng/ml,均较治疗前升高;仍需进一步随诊观察疗效并调整雄激素用药方案。

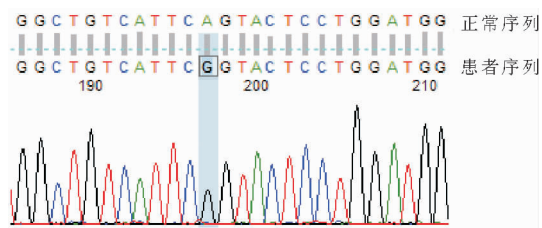


图 1 患者外周血 Sanger 测序法 AR 外显子测序结果:第 5 外显子错义突变 c. 2216A > G; p. Gln739Arg

讨 论

雄激素不敏感综合征(AIS)是由于 AR 缺陷,导致靶细胞对雄激素反应能力低下或无反应的一类 X 连锁隐性遗传疾病。该病患者的染色体核型为 46,XY,临床特点可表现为男性表型

分化和(或)男性化异常。根据 AR 对雄激素敏感程度的不同,分为完全型 AIS(CAIS)及 PAIS 及轻型 AIS(MAIS)。

AIS 的基本病理机制为雄激素反应能力的低下或缺失。雄激素发挥生物学作用需要 AR 及多种协同调节因子的作用^[1]。AR 属于类固醇受体,游离状态下存在于细胞浆内,与进入胞内的雄激素结合后形成激素-受体结合体,并在一系列辅助调控因子作用下进入细胞核,与 DNA 结合并进行转录调控,进而影响下游蛋白质合成,发挥雄激素的生物学效应。以上任一环节异常,均可导致雄激素作用通路的受损。当前已知,AR 基因的突变是造成 AIS 的重要病因。AR 基因位于 Xq11-q12,由 8 个外显子组成。外显子 1 编码转录调节区,外显子 2 ~ 3 编码 DNA 结合区,外显子 4 ~ 8 编码铰链区和雄激素结合区。目前已有 1 100 余个 AR 突变类型被收录在数据库,其中较多数位于雄激素结合区及 DNA 结合区^[2]。AIS 可表现为表型多样性^[3,4],有研究报道,同一致病家系可表现出 CAIS 及 PAIS 两种不同表型^[5]。值得注意的是,AIS 并非一定存在基因突变。相较 CAIS 中 95% 以上的 AR 突变率,PAIS 的 AR 突变率仅为 24% ~ 43%^[4,5]。对于无 AR 基因突变的 PAIS,其发病机制尚在探究中。部分研究发现,无 AR 突变的 PAIS 患者,其出生体重相较有 AR 突变者降低,提示胎儿期生长受限可能与本病的发展相关^[6-7]。另外,AR 在发挥生物学作用时,可与 > 200 个辅助调节因子互作用^[8],后者的异常亦可能对 AR 的作用产生影响。部分研究亦显示,雄激素受体功能异常的生殖组织与正常组织相比存在不同的 DNA 甲基化模式^[9-10],且 AR 基因近端启动子的 CpG 甲基化与其 mRNA 丰度明显呈负相关^[11],提示表观遗传学在 AIS 的发病中存在一定作用。

AIS 的临床表型取决于其雄激素的抵抗程度。正常男性胚胎在雄激素的作用下,其原始生殖结节增长形成阴茎,尿殖窦的下段伸入阴茎并开口于尿道沟,构成尿道海绵体部的大部分,两侧的尿生殖褶在中线融合形成阴茎缝。同时,雄激素促进胚胎中肾管发育为附睾、输精管和射精管等内生殖器,并促使睾丸下降。当雄激素作用不足时,以上过程受阻,临床上可表现为不同程度的去雄性化表现。PAIS 患者的典型表现为出生时尿道下裂伴隐睾。因 AIS 不存在雄激素合成障碍,因此实验室检测睾酮水平表现为正常或偏高。青春期发育后,升高的睾酮可经芳香化作用转化为雌激素,继而出现男性乳腺发育症状。同时因睾酮对下丘脑-垂体系统的负反馈不足,LH 水平通常明显高于正常男性,FSH 亦可正常或轻度升高。临床中,根据典型的男性雄性化不足表现及高 LH、正常/高 T 症状,PAIS 较易与其他假两性畸形的病因的相鉴别,睾酮及 LH 水平是鉴别诊断中重要的一点。本例患者睾酮水平升高,可排除先天性睾酮合成障碍类疾病,如 17 β 羟类固醇脱氢酶(17 β HSD)缺乏症、Leydig 细胞发育不全等。患者染色体为 46,XY,可排除染色体异常疾病如 45,XO/46,XY 嵌合体等。PAIS 需要注意与 5 α 还原酶缺陷症相鉴别,后者为睾酮向双氢睾酮转化障碍的一类疾病,亦表现为假两性畸形,睾酮水平不低,但表型多偏女性化,且其青春期后多无乳房发育,可作为鉴别的要点。因条件限制,本例患者未进行双氢睾酮水平检测,但其临床表现为典型的男性青春期乳房发育,且 AR 基因检测存在明确突变位点,

因此可与 5 α 还原酶缺陷症相鉴别。

本例患者存在 X 染色体中雄激素受体基因第 5 外显子第 2216 位碱基已知点突变(2216A>G),造成所编码的第 739 位氨基酸由谷氨酰胺变为精氨酸(Q739R)。因患者家属拒绝配合检查,因此未对此位点进行家系验证。本例患者为独生子,自诉其父母及其他亲属无相似症状,且无性腺发育、生育障碍等问题。根据 X 连锁隐性遗传疾病的遗传特点,该突变可能来自于其母亲,理论上由母系携带并遗传;此外亦可能为本例患者的新发突变。该突变于 2009 年由 Elfferich 等^[12]首次报道,该报道患者于 4 岁(青春期启动前)就诊,表现为小阴茎及尿道下裂,FSH 0.68 mIU/ml, LH 0.26 mIU/ml, T 0.1 nmol/L(HCG 激发试验后 20.5 nmol/L),与本例 PAIS 表型较一致。该患者行尿道下裂修补术后予局部 DHT 凝胶外用,3 个月后阴茎增长 1.6 cm,提示雄激素补充治疗有效。文献同时也对该突变其进行了转录活性、DNA 结合能力、辅助调节因子结合能力等进行了测定,结果发现,本例突变可导致 AR 转录活性下降约 50%,同时其与协同调节因子结合的能力基本消失。进一步提示了协同调节因子在 AIS 发病机制中的作用。

在临床表现中,PAIS 通常在早期即发现明显的性发育异常,如尿道下裂、隐睾等。本例患者虽就诊较早,但未能及时明确诊断,导致青春期乳腺发育、阴茎发育不良。成年后,阴茎海绵体不再对雄激素有反应,即使通过雄激素替代治疗可改善部分第二性征及性欲等,但阴茎短小仍无法有效纠正,如能早期诊断,及时予以雄激素补充,可以避免青春期后的乳腺切除、阴茎短小。这提示在临床上,如遇泌尿外科尿道下裂、隐睾病史的儿童应排查 AIS,以指导治疗。同时,AIS 的另一重要表现为不孕不育。在 CAIS 患者中,因存在精原细胞缺乏及精子生成,恢复生育能力的可能性极小。PAIS 患者尽管存在部分雄性化表现,但绝大部分仍无法生育。目前研究显示,由 AR 基因 G824K 及 R840C 突变引起的 PAIS 患者仍可能保留部分生育能力^[13-14]。近期亦有 AIS 患者通过大剂量雄激素补充(庚酸睾酮,250 mg/周,维持 4 年)联合卵母细胞胞浆内单精子注射治疗后,恢复生育能力的报道^[15]。

AIS 的治疗需综合分析,多学科合作。对于 PAIS 患者,需尽早决定患者的社会性别,完成性别转化。研究发现,与 CAIS 患者相比,PAIS 患者更需心理健康辅导。对于选择男性身份生活者,应采用尿道下裂修复术、乳房切除术等完成外形矫正;合并隐睾者应行隐睾固定术;同时根据雄激素抵抗程度,在青春前期及其后均应给予雄激素口服或注射补充治疗,用量取决于激素抵抗程度;局部宜应用 DHT 凝胶。研究发现,PAIS 中睾丸癌变风险较 CAIS 高(>15%)^[16],因此随访中需密切监测睾丸情况,必要时行睾丸活检判断有无原位癌。选择女性身份生活者,性腺切除在青春前期前后均可。在青春前期切除者,需应用激素替代治疗诱发青春期(方案同 Turner 综合征),青春后期维持人工周期治疗;因青春后期睾丸癌变风险明显升高,在发育完成后尽早完成睾丸切除。本例患者口服安特尔 1 个月后复查,提示除 T 水平升高外,LH 水平亦出现了轻度升高。可能存

在以下几种原因:首先,安特尔剂量可能不足,对垂体的负反馈作用尚不明显,垂体在未接受到足够的负反馈信号情况下继续分泌 LH;第二,垂体对激素的调节通常存在一定滞后反应,在雄激素对其产生负反馈后,短期内尚未能表现出激素的下调。本例患者虽未出现 LH 下调,但其随访时显示有部分临床症状改善,仍提示治疗有效,故建议其调整剂量,继续随访。

参 考 文 献

- [1] Hunter I, Hay CW, Esswein B, et al. Tissue control of androgen action: The ups and downs of androgen receptor expression [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 465: 27-35.
- [2] Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(5): 887-894.
- [3] Yuan SM, Zhang YN, Du J, et al. Phenotypic and molecular characteristics of androgen insensitivity syndrome patients [J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(5): 473-478.
- [4] Touzon MS, Garrido NP, Marino R, et al. Androgen Insensitivity Syndrome: Clinical Phenotype and Molecular Analysis in a Single Tertiary Center Cohort [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(1): 24-33.
- [5] Deeb A, Mason C, Lee YS, et al. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(1): 56-62.
- [6] Lek N, Miles H, Bunch T, et al. Low frequency of androgen receptor gene mutations in 46 XY DSD, and fetal growth restriction [J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(4): 358-361.
- [7] Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, et al. Birth Weight in Different Etiologies of Disorders of Sex Development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 1044-1050.
- [8] Stashi E, York B, O'Malley BW. Steroid receptor coactivators: servants and masters for control of systems metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(7): 337-347.
- [9] Ammerpohl O, Bens S, Appari M, et al. Androgen receptor function links human sexual dimorphism to DNA methylation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73288.
- [10] Bens S, Ammerpohl O, Martin-Subero JJ, et al. Androgen receptor mutations are associated with altered epigenomic programming as evidenced by HOXA5 methylation [J]. *Sex Dev*, 2011, 5(2): 70-76.
- [11] Hornig NC, Rodens P, Dörr H, et al. Epigenetic Repression of Androgen Receptor Transcription in Mutation-Negative Androgen Insensitivity Syndrome (AIS Type II) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(12): 4617-4627.
- [12] Elfferich P, Juniarto AZ, Dubbink HJ, et al. Functional analysis of novel androgen receptor mutations in a unique cohort of Indonesian patients with a disorder of sex development [J]. *Sex Dev*, 2009, 3(5): 237-244.
- [13] Chu J, Zhang R, Zhao Z, et al. Male fertility is compatible with an Arg (840) Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1): 347-351.
- [14] Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6): 2253-2259.
- [15] Tordjman KM, Yaron M, Berkovitz A, et al. Fertility after high-dose testosterone and intracytoplasmic sperm injection in a patient with androgen insensitivity syndrome with a previously unreported androgen receptor mutation [J]. *Andrologia*, 2014, 46(6): 703-706.
- [16] Kost K, Athanasiadis L, Goulis DG. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome [J]. *Maturitas*, 2019, 127: 51-54.

(收稿日期: 2020-09-24)

(本文编辑: 张一冰)