

真两性畸形 1例

刘思邈, 张颖, 田秦杰

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇产科, 北京 100730

通信作者: 田秦杰 电话: 010-88068135 E-mail: qinjiet@sohu.com

【关键词】性发育异常: 真两性畸形

【中图分类号】R394.1 【文献标志码】A 【文章编号】1674-9081(2011)02-0177-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.02.020

真两性畸形是一种睾丸组织和卵巢组织同时存在于一个人体上的性发育异常, 其病因学及发病机制尚不完全清楚。这类患者可以有多种临床表现, 如原发性闭经、外生殖器模糊不清等, 容易与多种性发育异常相混淆; 在治疗上一般采用手术方法进行内外生殖器整形。

临床资料

患者, 13岁, 未婚, 社会性别为女性, 因“月经从未来潮, 发现无子宫、阴道7个月”于2010年10月25日入住本院。患者为第4胎足月顺产, 其母否认孕期服用甾体激素类药物史。出生体重正常, 出生时发现阴蒂肥大, 具体大小不详, 无阴唇, 出生后阴蒂逐渐增大。自幼生长发育及智力水平如同龄人。7月龄时于河南医科大学第一附属医院行右侧腹股沟斜疝高位结扎术, 切除物病理检查结果示纤维脂肪组织, 有较多血管, 未见睾丸或卵巢组织。月经从未来潮。患者父母非近亲结婚, 家族无类似患者。

查体: 身高150 cm, 指距150 cm, 体重35.5 kg。头面部无畸形, 声音较粗, 无明显喉结。双侧乳房I级, 胸廓无畸形, 腹股沟区可见长约2 cm斜行手术瘢痕。四肢及脊柱长度、形态无明显异常。无阴毛、腋毛(图1)。

外阴所见: 大阴唇皮肤着色略深, 右侧大阴唇饱满, 其上方耻骨联合旁可扪及一直径约2.5 cm实性偏软的性腺, 略活动, 不可还纳入腹腔; 阴蒂长约2.5 cm, 粗约1.5 cm; 小阴唇为幼稚型; 前庭内可见尿道开口和阴道开口分离, 但两者距离很近,



图1 患者外观

尿道口位置较正常女性偏下; 舟状窝较深, 会阴后联合不长, 探针可探入阴道8 cm; 肛查未触及明确子宫(图2)。

术前辅助检查: 染色体核型为46, XX, SRY基因(-), 促肾上腺皮质激素(ACIH) 77.3 pg/mL, 脱氢表雄酮(DS) 596 μg/L, 血总皮质醇 485.76 nmol/L, 17羟孕酮 3.03 nmol/L, 骨龄与实际年龄大致相符。B超示左侧单角子宫发育不全, 左附件区见左卵巢 2.7 cm × 1.2 cm, 内见多个卵泡回声, 较大者直径0.9 cm; 右阴唇处见睾丸样结构, 右腹股沟低回声考虑睾丸可能性大; 双侧肾上腺、双肾、输尿管无明显异常。

人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 刺激实验: 结果见表 1。

表 1 人绒毛膜促性腺激素刺激实验

测定时间	E ₂ (Pg/ml)	T (nmol/L)	FSH (U/L)	LH (IU/L)	P (ng/ml)
基础值	18.6	3.69	8.8	10.7	0.69
24 h	19.5	7.18	3.1	0.4	0.89
48 h	11.9	10.41	2.0	0.1	0.77
72 h	10.5	11.08	1.7	0.2	0.58
96 h	<5.0	6.24	1.2	<0.1	0.63

E₂ 雌二醇; T 雄激素; FSH 卵泡刺激素; LH 黄体生成素; P 孕酮

入院诊断: 性发育异常: 真两性畸形?

治疗: 患者及其家属要求保留女性性别, 于 2010 年 11 月 5 日在全麻下行腹腔镜检查 + 宫腔镜阴道检查 + 右侧大阴唇内性腺切除 + 阴蒂整形术。术中盆腔中线左侧近盆壁处可见一约 3 cm × 3 cm × 1.5 cm 单角始子宫。左侧性腺直径 4 cm × 2.5 cm × 2.5 cm, 表面光滑, 皮质内可见小卵泡样结构, 输卵管形态未见异常, 剪取部分左侧性腺组织送冰冻切片, 病理回报少许细胞间质, 其内可见原始卵泡 (图 3)。右侧附件未见, 仅看到相当于圆韧带的一条条索进入腹股沟管内环; 内环周围黏连, 可见数个陈旧线结, 牵引条索样物, 试图将下降至右侧大阴唇内的性腺提出腹股沟管, 但因既往手术原因整个腹股沟管黏连固定无法牵出, 放弃经腹腔镜切除, 改经会阴切除 (图 4)。



图 2 外阴所见

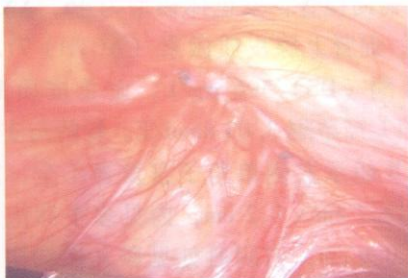


图 4 腹股沟管内环周围黏连, 可见数个陈旧线结

沿右侧大阴唇内上缘作纵行切口, 向内逐层分离见一直径约 1.5 cm 灰黄色睾丸样物及周围迂曲的附睾、精索样物团。分离界限, 将各部分逐渐剥离出切口, 紧贴耻骨支夹切精索, 取出性腺, 创面腔内止血后, 以可吸收线间断缝合皮肤切口。切除的性腺剖面见黄色均质, 质软, 冰冻切片见曲细精管组织。

经阴道口宫腔镜检查, 见阴道黏膜较薄而光滑, 无明显皱襞形成, 顶端未见明显宫颈样结构, 仅有一花瓣样盲端, 考虑为发育不全的宫颈。

术后第 3 天复查性激素及 ACTH 水平均在同龄女性正常范围内。

术后病理报告: 左侧性腺可见少许梭形卵巢间质, 其内可见原始卵泡 (图 5); 右侧性腺可见曲细精管聚集成团, 形态符合睾丸组织 (图 6、7)。

术后切口 I 期愈合, 出院后嘱患者定期随诊。

讨论

真两性畸形只有在睾丸和卵巢组织同时存在于同一机体时才能诊断, 睾丸和卵巢组织可以存在同一侧性腺中, 也可能分别位于两侧性腺中; 两性的生殖细胞及两种性腺的其他成分也应同时存在^[1]。以往统计发现, 正常卵巢组织大多存在于机体的左

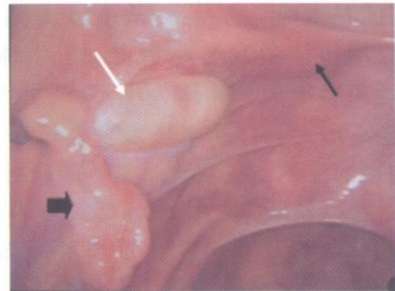


图 3 腹腔镜下见左侧单角子宫 (黑色箭头), 左侧卵巢 (白色箭头) 及左输卵管 (宽箭头)

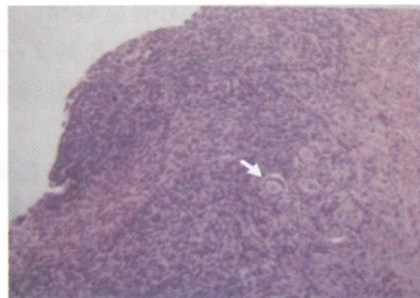


图 5 左侧性腺见原始卵泡 (白色箭头)

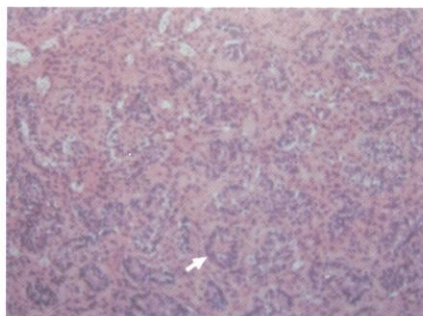


图6 右侧性腺见曲细精管(白色箭头)

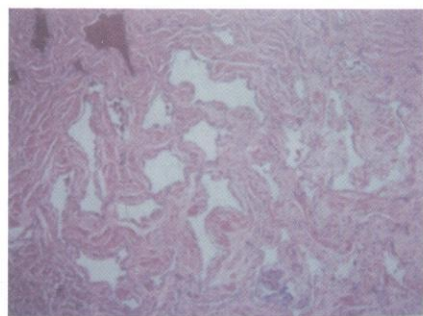


图7 右侧性腺见阴蒂海绵体组织

侧,而含有睾丸组织的性腺,如卵睾或单纯睾丸更多地存在于机体右侧^[2]。染色体核型为46 XX患者一般盆腔内均有发育完全或不完全的子宫或卵巢存在。真两性畸形患者的染色体可以多种多样,如46 XX/46 XY或嵌合体如46 XX/46 XY等^[3]。

按 Hinmans法性腺分型,可分为:

双侧型:两侧均为双重性腺,即卵睾(占20%);

单侧型:双重性腺在一侧(占40%);

分侧型:一侧性腺为卵巢,而另一侧性腺为睾丸(占40%)。

本例患者出生时即有阴蒂肥大,且出生后逐渐增大,提示其体内持续有雄激素作用于外生殖器。7个月时曾行右侧腹股沟疝高位结扎术,查体发现右侧大阴唇内触及可推动包块,考虑可能为性腺组织。阴道长8 cm, B超提示盆腔内有发育不全的单角子宫,左侧有卵巢,右侧大阴唇内有睾丸样结构。胚胎早期睾丸组织可以分泌米勒管抑制物(MIS),抑制同侧米勒管发育;若无MIS作用,同侧米勒管将发育为女性内生殖器。结合本例患者B超结果,考虑左侧无睾丸组织,而右侧存在有功能的睾丸组织。HCG实验可促使睾丸组织分泌睾酮,促使卵巢组织分泌雌激素及排卵。本例患者雄激素基础值略高于

正常女性水平, HCG刺激实验后睾酮明显升高,进一步证实该患者体内存在有功能的睾丸组织;而雌激素水平无明显变化, FSH及 LH不高,考虑可能是由于患者青春期尚未启动,下丘脑-垂体-性腺内分泌轴未解除抑制。该患者游离皮质醇、脱氢表雄酮在适龄女性正常水平范围内,可除外肾上腺来源的高雄激素原因。染色体核型:46 XX SRY基因(-),因此术前考虑真两性畸形的诊断。

真两性畸形的鉴别诊断包括先天性肾上腺皮质增生及孕早期外源性雄激素过多。在临床上,先天性肾上腺皮质增生以21羟化酶缺乏最为常见,患者有女性内生殖器,可有雄激素过多的相关临床表现,如外生殖器不同程度的男性化、异性性早熟、骨骺过早闭合、阴蒂增大、原发闭经等;严重的类型还可能有低钠、低钾血症及脱水等危及生命的表现。但染色体核型为46 XX的先天性肾上腺皮质增生患者体内无睾丸成分。本例患者虽雄激素水平升高,但血总皮质醇、脱氢表雄酮、17羟孕酮水平不高,术前ACTH水平升高提示可能存在肾上腺增生的可能性,但术后复查结果正常,分析原因可能是测定误差导致假阳性或应激反应所致,且右侧阴唇内有睾丸组织,故排除先天性肾上腺皮质增生的诊断。孕早期外源性雄激素过多同样可造成外生殖器男性化,但出生后不会继续向男性化发展,且具有女性内生殖器,体内无睾丸组织。本例患者出生后阴蒂继续增大,且体内有睾丸组织,不符合孕早期外源性雄激素过多,故排除。

在染色体核型为46 XX的患者中,卵巢通常位于左侧,卵睾、睾丸常位于右侧。解剖结构上,正常穿行腹股沟管的结构有男性的精索与女性的圆韧带;组织器官的发生学上,1个睾丸或卵睾可能处于睾丸正常下降的途中,但卵巢绝大多数在其正常位置不变,偶有子宫疝出,但必须有睾丸成分的牵引(如卵睾)。因此,国内外常将这一特点作为鉴别诊断腹股沟睾丸(或卵睾)与卵巢的一个重要特征^[4]。

综上,临床上对外阴男性化及阴唇出现包块的患者应考虑真两性畸形的可能性并进行相关检查以明确诊断;同时,为了避免患者心理障碍及异常睾丸癌变,应适时进行手术切除异常性腺及完成外阴整形术。

参 考 文 献

- [1] Strauss JF, Barbieri RL, Yen G, Jaffe's reproductive endocri-

- nology [M]. 6 th Philadelphia Elsevier 2009.
- [2] Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology [J]. Eur J Pediatr 1994, 153: 5.
- [3] Josso N, de Grouchy J, Auvert J, et al. True hermaphroditism with XX/XY mosaicism: probably due to double fertilization of the ovum [J]. J Clin Endocr Metab 1965, 25: 114.
- [4] Tian QJ, Ge QS. Differential diagnosis of ambiguous genitalia in Chinese patients [J]. J Reprod Med 2002, 11 (Suppl): 38-41.

(收稿日期: 2011-02-14)

· 医学新闻 ·

协和妇产科推进耐药性滋养细胞肿瘤的治愈率提升 25%

滋养细胞肿瘤 (gestational trophoblastic neoplasms, GTN) 是一系列发生于生育年龄妇女, 主要与妊娠相关的恶性肿瘤, 因来源于胚胎滋养细胞而得名, 其中以绒癌恶性程度最高, 在有效化疗药物问世前, 其死亡率曾高达 90%。自 20 世纪 50 年代以来, 协和妇产科宋鸿钊院士及其同仁致力于绒癌研究, 创造了大剂量化学药物治疗恶性滋养细胞肿瘤的方法, 治愈率达到 90%。

尽管如此, 仍有部分患者难以取得满意疗效, 原因主要有: 医生用药不规范, 频繁更改化疗方案; 患者全身多处转移; 患者自身体质因素。据国外文献报道, 耐药性滋养细胞肿瘤的治愈率仅为 50%, 其已成为滋养细胞肿瘤患者死亡的主要原因。

北京协和医院作为世界三大滋养细胞肿瘤诊治中心之一, 通过 10 多年的潜心研究及近 5 年的临床实践, 对耐药性滋养细胞肿瘤提出了有效的治疗措施, 即规范的联合化疗及适时的手术治疗, 该综合治疗策略已得到国际社会的认可。协和妇产科根据不同耐药患者的临床特点和既往治疗经验, 设计并推行以抗代谢药为主的新联合化疗方案, 以氟尿核苷为主, 联合更生霉素、足叶乙甙和长春新碱 (FAEV 方案), 对 91 例耐药和复发性病例进行治疗, 结果 74.9% 的患者无瘤存活, 治愈率提升近 25% (相关文章已发表在 Ann Oncol 及 BJOG 上)。

协和妇产科经研究发现, 手术时机的选择关

键在于肿瘤标记物血 β -hCG 的水平, β -hCG 高表明滋养细胞肿瘤处于活跃期, 此时手术会导致肿瘤扩散。为此, 提出应在 β -hCG 值接近正常或较低水平时实施手术。术前化疗抑制滋养细胞肿瘤生长, 再通过手术切除肿瘤, 可以减少复发。

协和妇产科依据丰富的临床经验, 提出耐药后手术适应证规范: 耐药后的子宫手术, 对子宫内仍存在 1~2 个病灶, 并要求保留生育功能者, 行子宫病灶切除术; 对子宫内有多个病灶或病灶不局限, 无生育要求者, 行全子宫切除术。耐药后的肺部手术, 肺部存在孤立病灶者, 联合行肺叶切除术或肺叶楔形切除术。

协和妇产科还总结出影响手术效果的五大不利因素: 频繁更改化疗方案 (术前方案数 ≥ 4), 非葡萄胎妊娠 (流产和足月产), 绒癌 M 期 (生殖道和肺以外转移), 治疗期间血 β -hCG 从未正常, 术前血 β -hCG > 10 U/L 等。

通过对 61 例耐药患者进行联合手术治疗, 77% 的患者获得完全缓解, 相关文章已发表在国际妇科肿瘤权威杂志 Gynecol Oncol 以及 Int J Gynecol Cancer 上。

通过以上综合治疗策略, 协和妇产科推进耐药性滋养细胞肿瘤的治愈率从 50% 提升到 75% 左右, 疗效显著。该项研究已发表多篇 SCI 文章, 达到世界领先水平。

(北京协和医院宣传处 陈明雁 妇产科 向阳)