

儿童性发育异常专题

## 46,XY性发育异常儿童患者性别分配结果分析

梁 葵<sup>1</sup>, 吕逸清<sup>1</sup>, 谢 华<sup>1</sup>, 黄轶晨<sup>1</sup>, 李晓溪<sup>1</sup>, 李 嫔<sup>2</sup>, 奚益群<sup>3</sup>

1. 上海交通大学附属儿童医院/上海市儿童医院泌尿外科, 上海 200062; 2. 上海交通大学附属儿童医院/上海市儿童医院内分泌科, 上海 200062; 3. 上海交通大学附属儿童医院/上海市儿童医院伦理委员会, 上海 200062

**[摘要]** **目的**·了解46,XY性发育异常患者性别分配并分析选择结果,为类似患者临床决策提供参考依据。**方法**·对2015—2018年于上海交通大学附属儿童医院诊治的46,XY性发育异常患者进行回顾性研究,所有患者均在内分泌科完成全面评估。在经过多学科诊疗模式团队讨论及与患者和/或家属充分沟通后进行性别分配,分析不同情况患者的性别分配结果。性别分配手术后1个月开始随访,直到患者成年。心理评估在患者青春期后进行。**结果**·共选取52例资料完整的46,XY性发育异常病例。入院前社会性别为女性者26例,男性者26例。社会性别为女性的患者中有13例性别分配仍为女性,其中6例诊断为完全性雄激素不敏感综合征,2例为17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症伴性激素水平严重低下,1例为完全性性腺发育不全,4例为睾丸发育异常(睾丸功能严重低下);另13例患者性别分配为男性,其中3例为部分性雄激素不敏感综合征,4例为5 $\alpha$ -还原酶缺乏,2例为雄激素合成障碍,4例患者病因不明(性腺活检手术提示双侧性腺为睾丸组织)。社会性别为男性的患者中,所有病例性别分配均为男性,其中11例诊断为5 $\alpha$ -还原酶缺乏,6例为部分性雄激素不敏感综合征,4例为雄激素合成障碍,5例患者病因不明(性腺活检手术提示2例为双侧睾丸组织,3例为单侧性腺发育不良伴对侧睾丸组织)。达到心理评估年龄的13例患者,均未出现性别认同混乱。**结论**·明确诊断为完全性性腺发育不全、完全性雄激素不敏感综合征和睾丸发育异常(睾丸功能严重低下)的46,XY性发育异常患者,可考虑进行女性性别分配;5 $\alpha$ -还原酶缺乏及部分性雄激素不敏感综合征的患者可考虑进行男性性别分配;对于目前病因不明的患者,则应根据具体表型及患者家庭实际情况而综合考量。

**[关键词]** 46,XY性发育异常;性别分配;5 $\alpha$ -还原酶缺乏;雄激素不敏感综合征;尿道下裂

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.002 **[中图分类号]** R588 **[文献标志码]** A

## Analysis of gender assignment in children with 46,XY disorders of sex development

LIANG Yan<sup>1</sup>, LÜ Yi-qing<sup>1</sup>, XIE Hua<sup>1</sup>, HUANG Yi-chen<sup>1</sup>, LI Xiao-xi<sup>1</sup>, LI Pin<sup>2</sup>, XI Yi-qun<sup>3</sup>

1. Department of Urology, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University/Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China; 2. Department of Pediatric Endocrinology, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University/Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China; 3. Ethics Committee, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University/Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the results of gender assignment of the patients with 46,XY disorders of sex development (DSD), and provide reference for clinical decision-making of similar patients. **Methods**·The clinical data of 46,XY DSD patients who were treated in Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University from 2015 to 2018 were collected. All the patients completed comprehensive assessments in the Department of Pediatric Endocrinology. Gender assignment was carried out after multidisciplinary treatment team discussion and full communication with the patients and/or the family members. The gender assignment results of these patients with different conditions were analyzed. The follow-up began 1 month after operation until 18 years old. Psychological assessment was performed after puberty. **Results**·A total of 52 patients with 46,XY DSD were collected. Before admission, 26 cases were female and 26 cases were male. Thirteen female patients were assigned to the same gender, among whom 6 cases were diagnosed as having complete androgen insensitivity syndrome, 2 cases diagnosed as having 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency with extremely poor testicular function, 1 diagnosed as having complete gonadal dysplasia, and 4 diagnosed as having testicular dysfunction; otherwise 13 female patients changed gender to male, because 3 patients had partial androgen insensitive syndrome, 4 patients had 5 $\alpha$ -reductase deficiency, 2 patients had androgen synthesis disorder, and the etiology of 4 patients was unknown (gonadal biopsy showed that both gonads of the patients were testicular tissues). All the 26 male patients were assigned to the same gender, among whom 11 cases were diagnosed as having 5 $\alpha$ -reductase deficiency, 6 diagnosed as having partial androgen insensitivity syndrome, 4 diagnosed as having androgen synthesis disorder, and 5 cases with unknown etiology (gonadal biopsy showed bilateral testicular tissues in 2 cases and unilateral gonadal dysplasia with contralateral testicular tissue in 3 cases). Thirteen patients who reached the age of psychological evaluation did not exist gender identity confusion. **Conclusion**·The 46,XY DSD patients with complete gonadal dysplasia, complete androgen insensitivity syndrome or testicular dysfunction can be considered for female gender assignment. The patients with 5 $\alpha$ -reductase deficiency or partial androgen insensitivity syndrome can be considered for male selection. For the children with unknown etiology, it should be considered

**[基金项目]** 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(201940223);上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目(SHDC2020CR2058B);上海市科学技术委员会医学创新研究专项重点项目(21Y21901000)。

**[作者简介]** 梁 葵(1991—),女,主治医师,硕士;电子邮箱:sh2013liangyan@126.com。

**[通信作者]** 吕逸清,电子邮箱:Tristan\_ren@hotmail.com。

**[Funding Information]** Special Subject of Clinical Research of Shanghai Municipal Health Commission (201940223); Three Years Clinical Research Plan of Shanghai Shenkang Hospital Development Center (SHDC2020CR2058B); Special Key Project of Medical Innovation Research of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21Y21901000)。

**[Corresponding Author]** LÜ Yi-qing, E-mail: Tristan\_ren@hotmail.com.

comprehensively according to the specific phenotype and the actual situation of children's families.

**[Key words]** 46, XY disorders of sex development; sex assignment; 5 $\alpha$ -reductase deficiency; androgen insensitivity syndrome; hypospadias

性发育异常 (disorders of sex development, DSD) 是指由染色体及性腺异常等造成的一类先天性疾病, 包含了因各种先天性因素引起的内外生殖器发育异常。2006年, 欧洲儿科内分泌协会 (European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE) 和劳森-威尔金斯儿科内分泌学会 (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES) 将 46, XY DSD 分为以下几种病因<sup>[1]</sup>: ①性腺 (睾丸) 发育异常, 包括完全型性腺发育不全 (Swyer 综合征)、混合性性腺发育不全、性腺退化、卵睾型 DSD。②雄激素合成或作用异常, 包括雄激素合成缺陷 [如 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏、5 $\alpha$ -还原酶缺乏、类固醇生产急性调节蛋白 (STAR) 基因突变]、雄激素作用缺陷 [如完全性雄激素不敏感综合征 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)、部分性雄激素不敏感综合征 (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS)]、黄体生成素受体缺陷 (如 Leyding 细胞发育不良或发育不全)、抗米勒管激素及受体异常 (米勒管永存综合征)。③其他 (如重度尿道下裂、泄殖腔外翻)。在 DSD 的分类中, 46, XY DSD 病因最为复杂, 其发病机制主要与内分泌失调有关, 可通俗地认为是患者男性化不足, 具体男性化程度取决于个体的性激素水平和靶器官对雄激素的反应<sup>[2]</sup>。

46, XY DSD 患者外生殖器表型非常多变, 可表现为外生殖器不同程度的两性化, 从正常女性外生殖器外观到尿道下裂、阴囊分裂、阴茎阴囊反位和隐睾均有可能。既往常根据患者外阴表型及家庭意愿选择抚养性别, 但长期随访存在各种问题, 如患者性别焦虑、无法融入社会等, 因此该类患者的临床决策对医师来说非常具有挑战性。本研究回顾了 52 例 46, XY DSD 患者的各种表型、诊疗经过和性别分配结果, 旨在为 46, XY DSD 患者的性别分配临床决策提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析上海交通大学附属儿童医院 2015—2018 年诊治的 46, XY DSD 患者。纳入标准: ①染色体核型为 46, XY 的 DSD 患者。②所有患者均在内分泌科完成全面评估。③经过多学科诊疗模式 (multidisciplinary treatment, MDT) 团队讨论及与患者和/或家属沟通后进行性别分配。排除标准: ①临床资料不全的 DSD 患者。

②目前尚未进行性别分配的患者。③MDT 团队与患者和/或家长、伦理委员会讨论意见不一致, 暂缓手术的患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 研究评价指标** 对出生后外生殖器模糊且外周血染色体为 46, XY 的 DSD 患者, 在 1 岁之后进行泌尿外科、内分泌科及遗传学评估, 根据评估结果对患者进行病因分类, 对于不能明确病因者进一步进行性腺活检术。外生殖器男性化评分 (external masculinization score, EMS) 标准<sup>[3]</sup>如下。①阴唇阴囊融合: 是 (3 分), 否 (0 分)。②小阴茎: 是 (0 分), 否 (3 分)。③尿道开口位置: 近端 (0 分), 中间 (1 分), 远端 (2 分), 正常 (3 分)。④性腺位置: 缺如 (0 分), 腹腔内 (0.5 分), 腹股沟处 (1 分), 阴唇/阴囊 (1.5 分)。性腺位置需进行双侧评估。

**1.2.2 性别分配前准备及治疗** MDT 团队讨论后与患者和/或家属进行沟通, 并提交上海交通大学附属儿童医院伦理委员会讨论, 上述意见均一致后进行性别分配, 随后对性腺及外生殖器进行相应手术治疗。选择男性分配的患者, 需要进行男性外生殖器整形术, 伴有隐睾患者同时行睾丸下降固定; 选择女性分配的患者, 若外生殖器为完全女性化则对性腺 (睾丸/发育不良性腺) 进行处理, 若外生殖器存在不同程度男性化, 在对性腺处理同时, 需进行女性外生殖器整形术。

**1.2.3 性别分配遵循原则**<sup>[3-4]</sup> ①在病理生理及解剖结构上将生物功能及结构损害降到最低。②将心理和社会的不利影响最小化。③尽量保留生育功能。④尽量保护性功能。⑤如有可能, 在性器官选择手术上留有余地, 为后续抚养性别不能得到患者认同时保留修正的可能。⑥需 MDT 团队、家属和/或本人共同探讨决定。⑦降低性别认同混乱的风险。

46, XY DSD 性别分配的推荐<sup>[4]</sup>: 5 $\alpha$ -还原酶缺乏推荐男性或女性 (男性存在生育潜能), 完全型性腺发育不全推荐女性, 完全性雄激素不敏感综合征推荐女性, 部分性雄激素不敏感综合征推荐男性或女性。性别分配需要遵从个性化的原则。

**1.2.4 随访** 患者性别分配手术后 1 个月开始, 随访至 18 岁, 随访方式包括门诊随访及远程随访 (网络平台、电话随访)。术后患者心理评估年龄为青春期之后, 由儿童保健或相关心理专科进行问卷评估。

1.3 统计学方法

使用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 定量资料用平均数或中位数(最小值~最大值)表示, 定性资料用频数(百分比)表示。

2 结果

2.1 入组患者基本情况

入组的46,XY DSD患者共52例, 初诊年龄为7月龄~14岁, 性别分配决策年龄为19月龄~16岁, 入院前社会性别为男性26例(50%), 女性26例(50%)。26例社会性别为女性患者中, 9例外生殖器表型为完全女性外观, 其余患者均表现为不同程度的男性化; 初诊年龄为13月龄~

14岁, 性别分配为女性的决策年龄为2~14岁(平均年龄8.3岁), 性别分配为男性的决策年龄为18月龄~16岁(平均年龄6.2岁)。26例社会性别为男性患者中, 外生殖器均表现为不同程度的尿道下裂; 初诊年龄为7月龄~3岁, 性别分配均为男性, 决策年龄为19月龄~4岁(平均年龄2.0岁)。

表1和表2为不同社会性别患者的激素水平情况及EMS 雄性化评估。罗列了黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的基础值和峰值, 及人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)激发试验后睾酮(testosterone, T)、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)水平来评估患者内分泌情况。

表1 社会性别为女性的患者激素水平及EMS评分

Tab 1 Hormone levels and EMS scores of the patients with the social gender of female

Index	Pathogeny								Normal value
	CAIS (n=6)	17 $\alpha$ -Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (n=2) <sup>①</sup>	Complete gonadal dysgenesis (n=1)	Testicular dysplasia (n=4)	5 $\alpha$ -Reductase deficiency (n=4)	PAIS (n=3)	Androgen biosynthesis defect (n=2)	Unkown (n=4)	
LH/(IU·L <sup>-1</sup> )	6.15 (0.20–24.86)	8.16	1.35	3.21 (2.73–3.70)	1.79 (0.64–2.23)	1.67 (0.20–3.15)	0.26–1.60	0.75 (0.57–2.15)	1.24–8.62
LH <sub>max</sub> /(IU·L <sup>-1</sup> )	39.92 (3.16–69.35)	66.61	29.94	28.98 (20.76–37.20)	6.37 (3.23–8.56)	24.96 (4.83–45.10)	3.31–31.43	18.22 (10.93–19.23)	1.24–8.62
FSH/(IU·L <sup>-1</sup> )	4.04 (2.28–5.74)	9.74	34.39	26.03 (7.04–45.02)	1.86 (1.40–2.46)	5.73 (1.20–10.26)	5.10–41.22	18.02 (8.04–21.16)	1.27–19.26
FSH <sub>max</sub> /(IU·L <sup>-1</sup> )	6.89 (2.74–40.60)	19.96	84.84	73.19 (11.02–136.80)	11.42 (10.62–11.63)	14.48 (7.41–21.55)	29.85–117.12	78.36 (26.93–84.42)	1.27–19.26
T/(nmol·L <sup>-1</sup> )	22.71 (0.35–51.90)	0.47–0.50	0.35	22.60 (0.35–44.86)	11.87 (9.70–13.66)	19.71	0.89–1.24	4.05 (1.73–6.38)	6.00–27.00
DHT/(pg·mL <sup>-1</sup> )	635.88 (81.62–945.91)	28.17–34.26	–	302.62 (223.85–381.40)	84.03 (74.26–98.77)	159.58	45.10–363.40	156.89 (73.60–157.75)	250.00–990.00
EMS score	1.5 (0.5–3)	1–2	2	1 (1–3)	3 (2–3)	2 (1–2)	1	2 (1–3)	–

Note: <sup>①</sup>There was one case not undergoing luteinizing hormone releasing hormone stimulating test.

表2 社会性别为男性的患者激素水平及EMS评分

Tab 2 Hormone levels and EMS scores of the patients with the social gender of male

Index	Pathogeny				Normal value
	5 $\alpha$ -Reductase deficiency (n=11)	PAIS (n=6)	Androgen biosynthesis defect (n=4)	Unkown (n=5)	
LH/(IU·L <sup>-1</sup> )	0.55 (0.20–3.04)	0.92 (0.20–1.95)	0.41 (0.35–1.38)	0.51 (0.35–0.86)	1.24–8.62
LH <sub>max</sub> /(IU·L <sup>-1</sup> )	3.70 (0.93–49.02)	7.72 (2.34–29.13)	6.37 (2.32–29.42)	7.43 (6.10–22.58)	1.24–8.62
FSH/(IU·L <sup>-1</sup> )	1.52 (0.35–10.18)	4.89 (1.60–10.59)	1.39 (0.93–1.97)	3.84 (0.38–6.91)	1.27–19.26
FSH <sub>max</sub> /(IU·L <sup>-1</sup> )	9.23 (5.23–83.19)	26.78 (7.19–38.11)	3.62 (2.74–14.81)	19.88 (13.85–40.69)	1.27–19.26
T/(nmol·L <sup>-1</sup> )	8.29 (5.34–19.17)	5.48 (2.80–31.30)	10.07 (4.77–19.81)	8.72 (2.22–16.80)	6.00–27.00
DHT/(pg·mL <sup>-1</sup> )	103.64 (21.57–203.41)	132.02 (21.62–831.38)	239.57 (192.37–286.77)	141.90 (63.98–181.17)	250.00–990.00
EMS score	3 (3–4)	2.5 (1–4)	2.5 (1.5–3)	3 (1.5–3)	–



社会性别为女性的患者EMS评分普遍较男性患者低,社会性别为男性的患者雄性化更明显。除9例完全女性化表现的患者,4例表现为阴蒂肥大,剩余39例患者阴茎发育均短小,37例患者尿道开口位于会阴部,仅有2例位于阴茎体部。

## 2.2 社会性别为女性患者的病因及性别分配结果

26例社会性别为女性的患者,有13例患者性别分配为女性;其中有6例患者雄激素受体(andro-*gen receptor*, *AR*)基因检测异常诊断为CAIS,2例患者为17 $\alpha$ -羟化酶缺乏同时伴性激素水平低下,1例患者为完全型性腺发育不全,4例为睾丸发育异常(睾丸功能低下)。另外13例性别分配为男性,其中4例为5 $\alpha$ -还原酶缺乏,3例为PAIS,2例为雄激素合成障碍,4例病因不明(经过内分泌评估及性腺活检提示双侧均为睾丸且具有正常功能)。

## 2.3 社会性别为男性患者的病因及性别分配结果

26例社会性别为男性的患者性别分配均为男性,其中11例诊断为5 $\alpha$ -还原酶缺乏,6例为PAIS,4例为雄激素合成障碍;其余5例患者均为病因不明,经过内分泌评估和性腺活检手术,2例为双侧睾丸组织,余3例为单侧性腺发育不良伴对侧睾丸组织。

## 2.4 并发症和预后

患者随访时间最短为15个月,最长为5年2个月,平均随访时间34个月。入组52例患者中,13例患者性别分配为女性,未见术后并发症;其中达到配合心理评估年龄的患者9例,未出现性别认同混乱。39例患者性别分配为男性,其中7例术后出现尿瘘,2例出现尿道憩室,其余患者无手术并发症出现,并发症经过手术治疗后消失。达到配合心理评估年龄的患者4例,无性别认同混乱。

# 3 讨论

DSD患者一旦确诊后必然面临性别选择问题。对于DSD患者的性别分配,其目的在于尽可能让社会性别与成年后性别认同相一致。性别选择需考虑生长发育、性腺出现肿瘤风险、激素替代、心理、青春期内发育及婚育问题<sup>[2,5]</sup>。其中46,XY DSD患者由于致病原因繁多且复杂,其性别分配最为困难。以往在男性化严重不足的病例中,临床医师常推荐选择女性,因为从手术角度来看更容易操作并在短期来看更接近正常外观。近年来,这种观点受到医学和伦理方面的质疑。有证据表明此类

患者性别分配为女性后,患者将来出现性别混乱或性别焦虑的可能性更高,尤其是5 $\alpha$ -还原酶缺乏的患者,这种情况非常常见<sup>[6-7]</sup>。随着对此类疾病的认识逐渐加深及经验积累,在近几十年中,46,XY DSD患者男性性别分配的比例在逐渐增加。

目前对于5 $\alpha$ -还原酶缺乏症、完全型性腺发育不全及CAIS患者的性别分配学术界已基本达成共识。

5 $\alpha$ -还原酶缺乏的患者由于睾酮无法充分转化为双氢睾酮,临床可表现为阴茎发育短小,但绝大多数患者在青春期后5 $\alpha$ -还原酶水平迅速上升,预计很可能出现自发性男性化发育,因此推荐性别优先分配为男性<sup>[8]</sup>,且选择男性后具有潜在的生育功能。既往文献<sup>[9]</sup>报道5 $\alpha$ -还原酶缺乏的患者按女性抚养后有50%~60%在成年后要求更改为男性性别。本组病例中,所有诊断为5 $\alpha$ -还原酶缺乏的患者,性别分配均为男性,与文献报道相一致。对于阴茎发育较差的患者,可给予高剂量睾酮治疗或局部使用2.5%双氢睾酮凝胶,可以更好地促进阴茎生长。本组中15例5 $\alpha$ -还原酶缺乏的患者,5例有外用双氢睾酮凝胶史,外用后阴茎明显增大。

完全型性腺发育不全患者因为睾丸无内分泌功能,患者从胚胎发育阶段开始就处于雄激素极低水平,表型始终停留在原始女性外观,而且即使到青春期内激素水平也不会有显著变化,患者从生理到心理均倾向女性,所以完全型性腺发育不全患者建议性别优先分配为女性,本组中4例睾丸发育异常患者也归为此类型。

CAIS患者由于靶器官对雄激素作用无反应,其表型与生理特征等同于完全型性腺发育不全,外生殖器为完全女性外观。这类患者尽管拥有Y染色体,但因机体缺乏雄激素效应,青春期与成年后外观均不会有显著变化,选择女性对患者有利,故建议优先女性性别分配。本组此类患者的性别分配均为女性,与2016年文献<sup>[10]</sup>报道病例的性别分配结果一致。

*CYP17A1* (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1) 基因异常可提示雄激素合成不足。据文献<sup>[11-12]</sup>报道,患者如有*CYP17A1*基因变异同时伴条索状性腺,则其17 $\alpha$ -羟化酶缺乏且雄激素合成功能极差,表型明显倾向女性,性别分配可首选女性。本组中2例类似患者选择按女性抚养。

PAIS的患者靶器官对雄激素作用存在部分应答,睾丸也存在功能,雄激素仍可发挥效应,故机体会出现不同程度的男性化;随着时间推移及生长发育,男性化倾向可能会愈加明显,故推荐优先按男性抚养<sup>[13]</sup>。本组9例PAIS患者均按男性抚养。阴茎发育短小的患者,可给

予肌肉注射外源性睾酮促进阴茎生长,但青春期前使用雄激素需谨慎,因为睾酮治疗具有诱导骨龄提前或青春早期发育提前的潜在风险。本组病例中,2例男性患者外用雄激素药物治疗后阴茎出现增大。

AR基因或类固醇5 $\alpha$ -还原酶2(steroid 5 $\alpha$ -reductase 2, SRD5A2)基因突变患者可明确诊断。若位点基因无突变,患者激素水平及激发试验结果符合AIS或5 $\alpha$ -还原酶缺乏患者表现,也可考虑诊断。双氢睾酮凝胶是有效的治疗方法,同时也是对5 $\alpha$ -还原酶缺乏患者的诊断性治疗手段。合并小阴茎的患者,可短期使用双氢睾酮凝胶,待阴茎增大后行尿道下裂手术。

本组中病因不明的患者,是指患者经过全面检查发现性激素合成分泌功能正常、已知致病基因无异常、不存在性腺冲突,但外生殖器表型模糊的情况。此类患者需要进行双侧性腺活检,明确性腺性质。随后根据患者性腺性质与功能、外生殖器表型、性腺位置、患者和/或家属性别认定进行综合判断,性别决策需格外谨慎。如果医师、家庭与伦理委员会无法达成共识,通常建议等待观察,或者等患者形成明确自我性别认同后,再做选择。但是另一方面,此类患者即使外生殖器性别倾向模糊,机体却多存在不同程度的雄激素效应,而且健康的性腺也基本均为睾丸,因此学术界认为此类患者可能多为尚未确定类型及找到致病基因的PAIS,考虑患者今后雄激素水平与男性化发展趋势,可优先考虑选择男性性别。本组7例病因不明的患者,4例双侧性腺为睾丸组织,3例单侧为睾丸组织(另一侧缺如或发育不良),最终均选择按男性抚养。

随着医学科研水平的不断发展,46,XY DSD致病基因谱在逐渐增大,有利于临床医师针对46,XY DSD患者的病因进行明确诊断。但以现有已知的基因谱,仍无法做到对所有患者进行精准诊疗。而且即使能明确病因,医师推荐或分配的性别也不一定能符合患者将来的生理与心理发展趋势。因此对于DSD患者的治疗,包括但不局限于医疗、性功能、心理和社会的关注。年龄较大的患者,尤其是有自主行为意识的孩子,应鼓励其参与到性别决策环节中,以便于更好地进行性别分配,减少心理疾病的发生。短期内统计的手术并发症中,女性性别分配患者无术后并发症,男性患者中9例出现术后并发症,后续手术治疗后无并发症出现。随访中目前可配合评估的患者未发现性别认同混乱。青春期后的性别认同及性功能情况有待于继续随访评估。

本研究局限性在于仅依靠实验室和病理学检查对性别进行分配,缺乏长期随访,包括青春后期甚至成人后的心理、性别认知及性功能等方面的评估。因此,对于46,XY DSD患者的性别分配,仍需要长期观察与经验积累,并借助不断发展的科技水平,帮助患者及家属做出最符合患者利益的个体化选择。

通过本次研究,我们推荐明确诊断为完全型性腺发育不全、CAIS或睾丸发育异常(睾丸功能严重低下)的46,XY DSD患者,可考虑进行女性性别分配。5 $\alpha$ -还原酶缺乏及PAIS的患者可考虑进行男性性别分配。对于目前病因不明的患者,则应根据具体表型及患者家庭实际情况综合考量。

## 参·考·文·献

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3): 148-162.
- [2] Massanyi EZ, Dicarlo HN, Migeon CJ, et al. Review and management of 46, XY disorders of sex development[J]. J Pediatr Urol, 2013, 9(3): 368-379.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6): 410-418.
- [4] 中华医学会儿科学分会泌尿外科学组. 性别发育异常中国专家诊疗共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(4): 289-297.
- [5] Palmer BW, Wisniewski AB, Schaeffer TL, et al. A model of delivering multi-disciplinary care to people with 46 XY DSD[J]. J Pediatr Urol, 2012, 8(1): 7-16.
- [6] Mendonca BB. Gender assignment in patients with disorder of sex development[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(6): 511-514.
- [7] Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development[J]. Pediatrics, 2014, 134(3): e710-e715.
- [8] Ahmadiyafard M, Kajbafzadeh A, Panjeh-Shahi S, et al. Molecular investigation of mutations in androgen receptor and 5-alpha-reductase-2 genes in 46,XY disorders of sex development with normal testicular development[J]. Andrologia, 2019, 51(5): e13250.
- [9] Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(1): 3-23.
- [10] Fu XH, Zhang WQ, Qu XS. Correlation of androgen receptor and SRD5A2 gene mutations with pediatric hypospadias in 46,XY DSD children[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 15018232.
- [11] Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(3): 158-180.
- [12] Cools M, Looijenga LH, Wolffebuttel KP, et al. Disorders of sex development: update on the genetic background, terminology and risk for the development of germ cell tumors[J]. World J Pediatr, 2009, 5(2): 93-102.
- [13] Migeon CJ, Wisniewski AB, Brown TR, et al. 46,XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood[J]. Pediatrics, 2002, 110(3): e32.

[收稿日期] 2021-04-06

[本文编辑] 瞿麟平

